



HAL
open science

La prémédication sédatrice au CBD en MBD

Louis Baverey

► **To cite this version:**

Louis Baverey. La prémédication sédatrice au CBD en MBD. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03833800

HAL Id: dumas-03833800

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03833800>

Submitted on 28 Oct 2022

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M068

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE BUCCO-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 05 juillet 2021

Par

Louis BAVEREY

La prémédication sédatrice au CBD en MBD

Dirigée par M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

JURY

Mme le Professeur Loredana Radoï

M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

M. le Docteur Martin Biosse-Duplan

M. le Docteur Ludovic Sicard

M. le Docteur Pierre Kuoch

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Invité



Tableau des enseignants de l'UFR (Montrouge)

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DURSUN Mme VITAL	Mme BONNET M. COURSON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme LE NORCY	Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOON
	prévention, épidémiologie, économie de la santé et odontologie légale	M. PIRNAY	Mme GERMA Mme SMAIL-FAUGERON
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. BRUN (MCU associé) M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOÏ	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD (PR)	Mme ANDRIQUE (MCU associée) M. ARRETO Mme BARDET (MCF) M. BOUCHET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE Mme GORIN M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. DUPAGNE (MCU associé) M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAÏD Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION Mme FOLLIGUET M. LASFARGUES M. LAUTROU	M. LEVY M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Liste mise à jour le 25 mars 2021

Remerciements

À Mme le Professeur Loredana Radoï ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris Sud ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse d'exercice. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre intérêt pour ce sujet de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre plus grand respect.

À M. le Docteur Charles-Daniel Arreto ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Nous sommes honorés et extrêmement reconnaissants que vous ayez accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions pour votre enseignement au cours de ces trois années cliniques ainsi que l'enseignement de pharmacologie que vous nous avez apporté à la faculté. Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre efficacité et votre grande sagesse que nous avons pu apprécier tout au long de nos études. Soyez assuré de notre considération et de notre plus profond respect.

À M. le Docteur Martin Biosse-Duplan ; Docteur en Chirurgie dentaire, Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Nous vous sommes très reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury. Mais également pour votre pédagogie qui nous a permis de nous former en parodontologie tout au long de nos études. Je vous remercie pour toutes ces chirurgies parodontales auxquelles j'ai pu assister durant mon cursus. Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude pour votre sympathie et vos compétences.

À M. le docteur Ludovic Sicard ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie – Montrouge.

Nous vous remercions sincèrement pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury. Votre expérience est une véritable source d'estime et de respect. Nous vous prions d'accepter nos considérations les plus distinguées.

À M. le docteur Pierre Kuoch ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie – Montrouge.

Nous apprécions l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse. Nous vous remercions pour toute l'attention et tout le soutien porté à notre égard, ainsi que pour vos précieux et nombreux conseils durant toute notre formation clinique. Veuillez trouver ici le témoignage de notre plus grande estime et de nos remerciements les plus sincères.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Le cannabidiol (CBD) appartient à la famille des nombreux cannabinoïdes présents dans la plante de chanvre (*Cannabis sativa*). Cette substance naturelle non psychodysleptique possède de multiples effets pharmacologiques, notamment des effets anxiolytiques mais aussi des effets antidépresseurs. Afin de dresser un tableau clinique le plus exhaustif possible de l'anxiété, après un bref rappel neuro-anatomiques des circuits impliqués dans l'anxiété, une classification des différents types d'anxiété et des diverses méthodes d'évaluation de l'anxiété sera suivie par une présentation des étiologies de l'anxiété chez le patient. Cet ensemble permettra de cerner au mieux les contours des mécanismes physiopathologiques responsables du déclenchement et de la persistance de l'anxiété. Parmi les solutions thérapeutiques existantes contre l'anxiété notamment en celle intervenant en pré-opératoire, la place de la prémédication sédatrice sera ensuite précisée avant de présenter l'intérêt du CBD en se fondant sur les mécanismes pharmacologiques qu'il fait intervenir pour permettre la réduction voire le soulagement de l'anxiété. Notre démarche vise en particulier à établir, selon les bases de la dentisterie fondée sur la preuve et donc dans le cadre des soins bucco-dentaires, un protocole permettant d'évaluer l'intérêt du CBD dans la prémédication sédatrice du patient anxieux.

Discipline ou spécialité :

Médecines alternatives et complémentaires

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Cannabidiol -- administration et posologie ; Anxiété

Rameau : Prémédication ; Peur du dentiste

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract:

Cannabidiol is one of the many cannabinoids retrieved from hemp plant (*Cannabis sativa*). This natural poorly psychoactive substance exhibits many therapeutic uses related to its pharmacological properties particularly directed toward anxiolytic effects but also antidepressant effects. After presentation of the etiology of the patient's anxiety, neuro-anatomical reminders will be given in order to better understand the physiological mechanisms involved completed with the various types of anxiety and the different methods to evaluate the anxiety. The therapeutic solutions of the existing sedative premedication will then be described before presenting the CBD and the known physiological mechanisms involved in the relief of anxiety. In a final part, a protocol will be proposed to assess the value of CBD in the sedative premedication of anxious patient as part of dental care.

Branches or specialty:

Complementary Therapies

English keywords (MeSH) :

Cannabidiol -- administration and dosage ; Anxiety

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination
- AEA : arachidonoyléthanolamide ou Anandamide
- AFSSAPS : l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AVK : Anti vitamine K
- BZD : Benzodiazépine
- CB : Cannabinoïde
- CBD : cannabidiol
- CBDA : Cannabidiol sous forme acide
- CBN : Cannabinol
- CDAS : Corah's Dental Anxiety Scale
- CRH : Corticotropine
- DE50 : dose entraînant 50 % de l'effet maximum
- DFS : Dental Fear Survey
- DL50 : Dose létale tuant 50 % des sujets d'étude
- EMEA : agence européenne du médicament
- endoCB : Endocannabinoïde
- FAAH : Enzyme acide gras amide hydrolase
- GABA : Acide gamma-aminobutyrique
- ICH : International Conference of Harmonization
- IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
- IV : Intra veineuse
- LC : Locus coeruleus
- MBD : Médecine bucco-dentaire

- MDAS : Modified Dental Anxiety Scale
- MEOPA : Mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène
- PAG : Substance grise périaqueducule
- phytoCB : Phytocannabinoïde
- SAMU : Service d'aide médicale d'urgence
- SNC : Système nerveux central
- SSPT : Syndrome de stress post-traumatique
- TC : Tronc cérébral
- THC : Tétrahydrocannabinol
- THCA : Tétrahydrocannabinol sous forme acide

Table des matières

INTRODUCTION	4
1 : L'ODONTOPHOBIE	5
1.1 DEFINITION.....	5
1.1.1 <i>La peur</i>	5
1.1.2 <i>Le stress</i>	5
1.1.3 <i>L'anxiété</i>	6
1.2 ETIOLOGIE	6
1.3 CONSEQUENCES.....	7
1.4 LES SIGNES CLINIQUES	8
1.4.1 <i>Symptômes psychiques</i>	8
1.4.2 <i>Symptômes physiques</i>	8
1.4.3 <i>La crise de spasmophilie</i>	8
1.5 EVALUER L'ANXIETE	8
1.5.1 <i>L'entretien clinique</i>	8
1.5.2 <i>L'examen clinique</i>	10
2 : MECANISME NEUROPHYSIOLOGIQUE DU STRESS ET DE L'ANXIETE	11
2.1 RAPPELS ANATOMIQUES.....	11
2.1.1 <i>Le système nerveux central</i>	11
2.1.2 <i>Le système nerveux périphérique</i>	16
2.2 LES STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LE STRESS ET L'ANXIETE	17
2.2.1 <i>L'amygdale</i>	17
2.2.2 <i>L'hippocampe</i>	18
2.2.3 <i>La substance grise périaqueducale</i>	18
2.2.4 <i>Le locus caeruleus (LC)</i>	19
2.2.5 <i>L'hypothalamus</i>	19
2.3 MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES.....	19
3 : PRISE EN CHARGE DE L'ANXIETE	22
3.1 LA SEDATION EN MBD.....	22
3.1.1 <i>Définition</i>	22
3.1.2 <i>Objectif</i>	22
3.1.3 <i>Les différents niveaux de sédation</i>	23
3.1.4 <i>Les différents moyens de sédation</i>	25

3.1.5 Préparation du patient à la sédation.....	29
3.2 LES PRINCIPALES MOLECULES THERAPEUTIQUES UTILISEES EN MBD.....	31
3.2.1 Les benzodiazépines (BZD).....	31
3.2.2 L'hydroxyzine.....	36
3.2.3 La mélatonine.....	36
4 : LE CANNABIDIOL (CBD).....	38
4.1 GENERALITES :	38
4.1.1 Définition	38
4.1.2 Composition moléculaire.....	38
4.1.3 Pharmacocinétique.....	40
4.1.4 Usage thérapeutique actuel.....	41
4.1.5 Effets indésirables.....	41
4.1.6 Interactions médicamenteuses.....	42
4.1.7 Formes galéniques.....	43
4.1.8 Dosage du CBD	46
4.2 MECANISME D'ACTION.....	47
4.2.1 Le système endocannabinoïde.....	47
4.2.2 Mécanisme de réduction du stress et de l'anxiété par le CBD.....	50
5 : CBD : UNE UTILISATION POSSIBLE EN MEDECINE BUCCO-DENTAIRE?	52
5.1 INTRODUCTION.....	52
5.2 DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE.....	52
5.2.1 Toxicité aiguë ou à dose unique	53
5.2.2 Toxicité chronique ou à doses répétées.....	53
5.2.3 Fonctions de reproduction.....	53
5.2.4 Mutagénèse et génotoxicité.....	53
5.2.5 Cancérogénèse	54
5.2.6 Pharmacodynamie.....	54
5.2.7 Pharmacocinétique.....	54
5.2.8 Prérequis spécifiques aux essais cliniques chez des enfants.....	54
5.3 : PHASE I : PREMIERE ADMINISTRATION A L'HOMME	55
5.4 : PHASE II : EFFICACITE PHARMACOLOGIQUE/ETUDE-PILOTE	55
5.4.1 Généralités	55
5.4.2 Une posologie effet-dose a déterminer pour le CBD en tant qu'anxiolytique	55
5.5 : PHASE III : EFFICACITE THERAPEUTIQUE : ÉTUDES-PIVOT.....	56
5.5.1 Généralités	56
5.5.2 Essai contrôlé randomisé benzodiazépines/CBD	57

CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE	59
TABLE DES FIGURES.....	63
TABLE DES TABLEAUX.....	64
ANNEXES.....	65

Introduction

Notre profession a considérablement évolué ces dernières années. Avec l'évolution des matériaux toujours plus esthétiques et performants, du collage de restaurations, de l'avènement de l'implantologie et des techniques chirurgicales avancées, la demande de soin est croissante, y compris chez les patients anxieux, phobiques ou handicapés.

La prise en charge de ces patients peut s'avérer difficile voire stressante pour le chirurgien-dentiste. Néanmoins, il existe des solutions sédatives et anxiolytiques permettant un confort physique et psychique pour le patient et qui facilitent la réalisation des soins conformes aux dernières données acquises de la science pour le praticien. Ces techniques se choisissent en fonction du degré d'anxiété du patient, des qualifications du praticien et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Elles peuvent aller de la simple approche psychothérapeutique pour un patient peu anxieux à l'anesthésie générale pour un patient phobique.

La sédation par voie orale est une technique de sédation consciente largement utilisée par les praticiens et repose quasi-exclusivement sur l'utilisation de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou l'hydroxyzine. Cette voie d'administration présente peu de contraintes et les molécules utilisées semblent efficaces mais ne sont pas exemptes d'effets indésirables et nécessite que le patient soit accompagné.

Parmi les substances sédatives récemment développées, un des nombreux dérivés cannabinoïdes isolés à partir de la plante de chanvre (*Cannabis sativa*), le cannabidiol (CBD) a suscité un intérêt grandissant. Cette substance naturelle non psychodysleptique présente de nombreux usages thérapeutiques. Elle présente notamment des effets anxiolytiques et antidépresseurs à action rapide. L'objectif de cette thèse sera de présenter le profil pharmacologique du CBD et d'évaluer si cette molécule pourrait potentiellement améliorer le service médical rendu en tant que molécule de la prémédication sédatif.

Après avoir effectué une présentation de l'étiologie du stress et de l'anxiété ainsi que des rappels neuro-anatomiques, nous étudierons les mécanismes physiologiques responsables de ces événements physio-pathologiques. Nous ferons ensuite le point sur les moyens thérapeutiques actuels utilisés en Médecine Bucco-Dentaire pour prendre en charge le stress et l'anxiété avant de présenter le profil thérapeutique du CBD.

Enfin, nous rappellerons le cheminement de recherche et de développement que doit subir une molécule pour devenir un médicament dans une indication donnée et nous transposerons ces étapes aux informations disponibles sur le CBD.

1 : L'odontophobie

1.1 Définition

L'odontophobie, appelée aussi phobie du dentiste ou peur du dentiste est une entité clinique importante pour la qualité de la prise en charge en Médecine Bucco-Dentaire tant sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif. En effet, la phobie du dentiste est classée en cinquième position parmi les causes d'anxiété les plus courantes¹ et elle semble fortement responsable de l'évitement des soins bucco-dentaires par le patient.

1.1.1 La peur

La peur est une émotion primaire se traduisant par un sentiment d'angoisse éprouvé en présence ou à la pensée d'un danger, réel ou supposé, d'une menace. Elle conduit à une réaction de combat ou de fuite. Lorsque cette peur est démesurée et dépendante d'un ressenti plutôt que de causes rationnelles envers un objet ou une situation précise, elle se transforme en phobie.

Dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) actuelle, les phobies appartiennent à la catégorie plus générale des troubles anxieux. Elles peuvent mener jusqu'à la crise de panique et altérer la qualité de vie des patients. La phobie spécifique est fréquente dans la population générale (4,7 % et 11,6 %) ² et est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme ³.

1.1.2 Le stress

Le stress est un état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque. Il peut être aigu ou chronique. Le stress aigu correspond à la réaction physiologique de notre corps face à une menace ou un enjeu ponctuel. Il permet d'améliorer transitoirement les performances pour faire face à la situation. Le stress chronique correspond à une exposition prolongée au stress. Il est délétère et conduit, chez l'individu vulnérable, à diverses pathologies.

¹ Agras, Sylvester, et Oliveau, « The epidemiology of common fears and phobia ».

² Haute autorité de santé, « Affections psychiatriques de longue durée. Troubles anxieux graves ».

³ Haute autorité de santé.

1.1.3 L'anxiété

L'anxiété est un état émotionnel physiologique utile quand elle attire l'attention sur des situations de danger. Elle peut prendre un caractère excessif, aboutissant à une altération du fonctionnement du sujet. On parle alors de trouble anxieux. Les troubles anxieux se caractérisent par :

-Des signes psychiques avec un état de tension interne et un sentiment de catastrophe plus ou moins proche.

-Des signes psychomoteurs à type d'inhibition-paralysie ou au contraire d'excitation plus ou moins stérile.

-Des signes somatiques : « peur au ventre », sensation de boule dans la gorge, sueurs, palpitations,... Bien que tous les troubles anxieux aient comme caractéristiques principales la peur excessive, l'anxiété et l'évitement, ils diffèrent de l'inquiétude quant à l'objet ou à la situation à l'origine. Ils diffèrent également de la peur ou de l'anxiété normale en termes de durée. Les symptômes associés aux troubles anxieux persistent généralement plus de six mois⁴.

En MBD, les patients peuvent à la fois ressentir de l'anxiété, du stress et de la peur. Dans tout cette thèse ces termes pourront être utilisés de manière équivalente.

1.2 Etiologie

L'anxiété des soins dentaires est largement répandue dans le monde entier. On estime que 80 % des américains sont anxieux vis à vis des soins dentaires et parmi eux, 2,5 à 20 % présentent une anxiété très intense⁵.

La peur du dentiste peut résulter d'une multitude de facteurs. Par exemple, des expériences négatives ou traumatiques (douloureuses) antérieures, en particulier dans l'enfance peuvent conduire à l'évitement des soins. En outre, les caractéristiques propres à l'individu (sa personnalité), l'apprentissage par procuration des membres anxieux de la famille, l'exposition aux représentations effrayantes des dentistes dans les médias, la perception de l'image corporelle ainsi que la position de vulnérabilité provoquée par la position allongée sur le dos dans un fauteuil dentaire sont des causes pouvant mener à la peur du dentiste.

Des stimuli sensoriels tels que la vue des aiguilles ou des forets, le bruit de la turbine, les cris et pleurs d'autres patients, l'odeur d'eugénol et de dent fraisée peuvent être sources d'angoisse. Enfin, certaines peurs plus courantes comme la peur de la douleur (notamment lors de l'anesthésie), la vue du sang, la peur de l'inconnu, la peur de l'exposition aux radiations, la méconnaissance du personnel,

⁴ Katz, Stein, et Sareen, « Les troubles anxieux dans le DSM-5 : nouvelles règles sur le diagnostic et le traitement ».

⁵ Saatchi et al., « The prevalence of dental anxiety and fear in patients referred to Isfahan Dental School, Iran ».

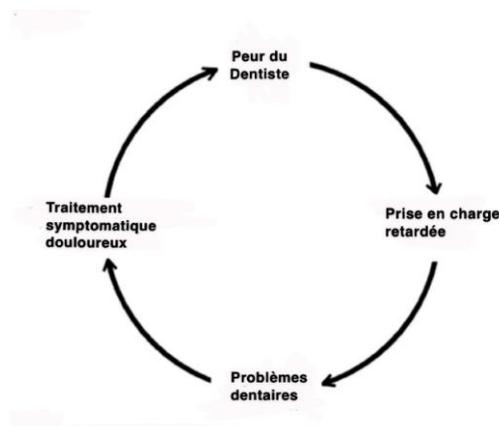
le sentiment d'impuissance et le manque de contrôle pendant le soin peuvent participer au sentiment d'anxiété éprouvé par le patient.

1.3 Conséquences

Les personnes qui ont peur d'aller chez le dentiste ont le sentiment que quelque chose de terrible va se passer pendant le traitement dentaire et ne vont donc pas consulter. Ce comportement entraîne une mauvaise santé bucco-dentaire, avec plus de dents manquantes, des dents cariées et un mauvais état parodontal par rapport à un patient non anxieux⁶. Ce genre de patient ne vient consulter qu'en cas d'urgence, que lorsque la douleur devient insupportable et non soulagée par les antalgiques. L'inflammation du site à anesthésier et le stress du patient rendent l'anesthésie moins efficace et le soin compliqué et douloureux. Le patient sortira du cabinet avec une expérience traumatisante, ce qui renforcera son anxiété. Par conséquent, un cercle vicieux de la peur dentaire va s'installer si ces patients ne sont pas pris en charge correctement⁷.

Soigner les patients anxieux est également une source de stress pour le dentiste, en raison d'une coopération réduite. Cela nécessite plus de temps et de ressources pour le traitement et entraîne finalement une expérience désagréable pour le patient et le dentiste aboutissant par conséquent à un cercle vicieux⁸.

Figure 1 : Cercle vicieux de la peur du dentiste



Source : Traduction de l'auteur d'après Armfield, Stewart, et Spencer. « The vicious cycle of dental fear : exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear », 2007.

⁶ Van Wijk et Hoogstraten, « The fear of dental pain questionnaire : construction and validity ».

⁷ Armfield, Stewart, et Spencer, « The vicious cycle of dental fear ».

⁸ Moore et Brødsgaard, « Dentists' perceived stress and its relation to perceptions about anxious patients ».

1.4 Les signes cliniques⁹

Les symptômes liés à l'anxiété sont nombreux et peuvent mener à une manifestation parfois impressionnante, la crise de spasmophilie.

1.4.1 Symptômes psychiques

La personne anxieuse ressent de la peur et de l'angoisse face à l'événement de sa vie qu'elle craint et à l'arrivée d'une catastrophe. Elle est fatiguée, irritable, a du mal à se concentrer et se sent incapable de contrôler la situation qui se présente.

1.4.2 Symptômes physiques

Les symptômes physiques sont variés et nombreux : troubles du sommeil, douleurs musculaires, palpitations, tremblements, mains moites, vertiges, frissons, maux de tête ou maux de ventre, diarrhée ou constipation, sensation de serrement au niveau de la poitrine, impression d'étouffer, nœud à l'estomac ou à la gorge, spasmophilie, envie constante d'uriner, etc...

1.4.3 La crise de spasmophilie

La spasmophilie est une trop grande sensibilité émotionnelle qui se manifeste par une crise subite, regroupant un ensemble de symptômes très variés : paupières et muscles du visage qui tressaillent, sensation de vertiges et évanouissements, fourmillements, perte de la sensibilité dans les mains, paralysie des doigts, sensation d'étouffer, palpitations. Pour les psychiatres, la spasmophilie est une manifestation des troubles anxieux.

1.5 Évaluer l'anxiété¹⁰

La première interaction entre le dentiste et le patient peut révéler la présence d'anxiété et de peur, et dans de telles situations, une évaluation subjective et objective peut grandement améliorer le diagnostic pour une prise en charge réussie.

1.5.1 L'entretien clinique

⁹ VIDAL, « Les symptômes et les causes de l'anxiété ».

¹⁰ Appukkuttan, « Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia : literature review ».

Pour aider le praticien à déceler une anxiété des soins dentaires, celui-ci peut ajouter une question ciblée sur le questionnaire médical. Lors de l'entretien clinique, le praticien doit avoir une conversation calme et ininterrompue avec son patient et doit identifier quelle situation suscite la peur chez lui. Poser des questions ouvertes permet d'orienter l'entretien. Le patient pourra ainsi exprimer ses principales craintes et inquiétudes, les expériences traumatisantes qu'il a subies ainsi que ses attentes. Il est possible que le patient présente un trouble psychologique plus large. Le praticien doit alors se référer à un expert en psychiatrie qui décidera du type de traitement supplémentaire dont le patient a besoin.

Des outils d'évaluation clinique de l'anxiété existent pour aider le praticien dans son évaluation. Des dizaines d'échelles et de questionnaires pour évaluer l'anxiété sont disponibles. Les plus utilisées sont le *Corah's Dental Anxiety Scale* (CDAS), le *Modified Dental Anxiety Scale* (MDAS) et le *Dental Fear Survey* (DFS). Ils se sont avérés fiables et valides dans plusieurs langues. (cf. annexe)

1.5.1.1 L'échelle CDAS

L'échelle CDAS est un instrument largement utilisé. Elle est brève et possède de bonnes propriétés psychométriques. Elle est composée de quatre questions sur différentes situations dentaires. Chaque question est notée de 1 (pas anxieux) à 5 (extrêmement anxieux), la fourchette des scores possibles est donc de 4 à 20. Un score de plus de 15 indique un niveau d'anxiété élevé voir phobique. La limite principale de cette échelle est qu'elle n'inclut pas de question sur l'anxiété concernant l'injection de l'anesthésique local et le choix des questions de l'échelle n'est pas uniforme, ce qui rend difficile la comparaison des réponses.

1.5.1.2 L'échelle MDAS

Le MDAS est un questionnaire court comportant 5 questions avec 5 réponses possibles allant de « pas anxieux » (score 1) à « extrêmement anxieux » (score 5). Le score total de ce questionnaire est donc compris entre 5 pour un patient non anxieux et 25 pour un patient extrêmement anxieux. Une évaluation clinique a proposé qu'à partir d'un score de 19, le patient présente une peur élevée¹¹. Humphris et Hull ont rapporté que l'administration de ce questionnaire n'a pas augmenté l'anxiété du patient¹².

1.5.1.3 L'échelle DFS

¹¹ Humphris, Morrison, et Lindsay, « The modified dental anxiety scale : validation and united kingdom norms ».

¹² Humphris et Hull, « Do dental anxiety questionnaires raise anxiety in dentally anxious adult patients? »

L'échelle DFS comprend 20 items concernant le comportement d'évitement, les réactions de peur physiologique et différents objets de peur concernant les rendez-vous et les traitements chez le dentiste. Ce questionnaire présente cinq réponses possibles pour chaque item, donnant un score total d'un minimum de 20 à un maximum de 100. A partir d'un score de 60, on considère que le patient présente une peur élevée des soins dentaires.

1.5.2 L'examen clinique

1.5.2.1 Inspection visuelle

Le patient anxieux présente une activation du système nerveux sympathique.

On peut observer différents signes chez ce patient, tels que des tremblements, une sudation augmentée, une moiteur au niveau des mains, une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression artérielle.

La 1^{re} consultation est fondamentale : elle permet de déceler précocement ces signes, souvent discrets.

1.5.2.2 Examen clinique endobuccal

L'examen clinique endobuccal chez le patient anxieux correspond généralement à une inspection visuelle superficielle par manque de coopération. L'objectif est d'évaluer globalement l'état de la cavité buccale du patient, la complexité des soins nécessaires pour répondre à ses besoins et la faisabilité du projet de réhabilitation. Une radiographie panoramique est indispensable dès lors que le patient n'est pas coopérant à l'examen clinique.

Une fois l'examen clinique et radiologique effectué, le praticien peut réaliser le plan de traitement et décide de la méthode et/ou molécule adaptée à la prise en charge du patient.

2 : Mécanisme neurophysiologique du stress et de l'anxiété

À partir d'un bref rappel des structures composant le système nerveux, les mécanismes physiologiques responsables du stress et de l'anxiété feront l'objet de notre description.

2.1 Rappels anatomiques

Le système nerveux est un système biologique à la fois spécifique du règne animal et responsable d'une part de la coordination des actions avec l'environnement extérieur et d'autre part de la communication plus ou moins rapide entre les différentes parties du corps. Ainsi il assure un rôle moteur, sensitif et sensoriel pour l'organisme. Autrefois, une distinction entre système nerveux central (SNC) et système nerveux périphérique (SNP) aussi appelé système nerveux autonome (SNA) avait été proposée pour des raisons didactiques mais de nos jours, même si les termes subsistent, la plupart des neurophysiologistes plaident pour l'existence d'un système unique.

2.1.1 Le système nerveux central¹³

Le SNC est constitué anatomiquement par la moelle spinale qui chemine dans le canal vertébral et par l'encéphale contenu dans la boîte crânienne. Il est enveloppé et protégé par les méninges, au nombre de trois types qui sont de la plus externe à la plus interne la dure mère, l'arachnoïde et la pie-mère.

Une distinction entre le cerveau et l'encéphale a toujours été de mise en s'appuyant sur les événements survenant lors la division du développement embryonnaire du SNC. Concernant le cerveau humain, les données embryologiques permettent de distinguer trois cerveaux différenciés selon leur niveau de développement phylogénétique : le rhombencéphale ou cerveau caudal ou postérieur, le mésencéphale ou cerveau moyen et le prosencéphale ou cerveau antérieur.

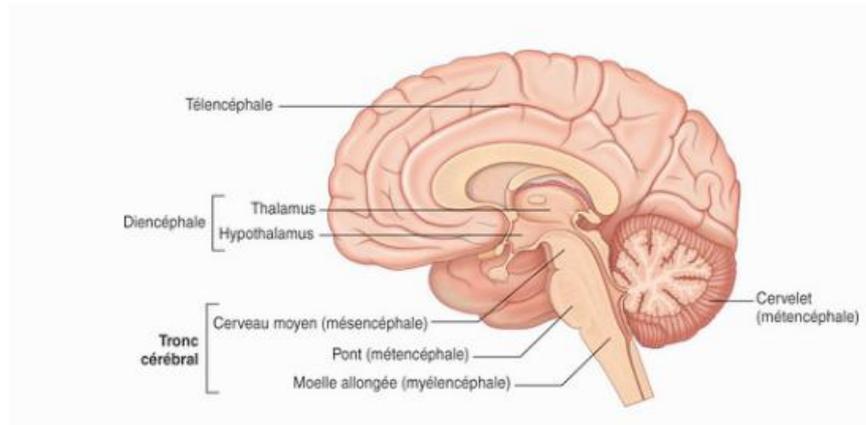
Au-delà de sa structure, le rôle du SNC est d'assurer la fonction de vie de relation permettant les échanges et l'adaptation au monde extérieur d'une part, la coordination des différents organes d'autre part. Il est donc le siège des fonctions cognitives telles que le langage, la mémoire, l'idéation, des fonctions praxiques et exécutives.

¹³ Delmas, UE 5 : Organisation des appareils et des systèmes.

2.1.1.1 L'encéphale

L'encéphale désigne en neurosciences le système nerveux central contenu à l'intérieur de la boîte crânienne. Il est lui-même divisé en quatre structures nerveuses : le télencéphale, le diencephale, le tronc cérébral et le cervelet.

Figure 2 : Tronc cérébral en vue sagittale



Source : Delmas , UE 5 : *Organisation des appareils et des systèmes*, 2^e édition, 2019.

2.1.1.1.1 Le télencéphale

Le télencéphale se compose en deux hémisphères cérébraux. Chaque hémisphère cérébral est constitué de cinq lobes : frontal, temporal, pariétal, occipital, et un lobe enfoui, l'insula¹⁴

Le lobe frontal comporte le lobe frontal moteur, partie dévolue à la motricité avec une représentation somatotopique, le lobe préfrontal en relation avec l'activité intellectuelle et psychomotrice, le lobe frontal orbitaire en relation avec la vie végétative et émotionnelle et le lobe frontal médial en relation avec la vie émotionnelle et la thymie¹⁵.

Le lobe temporal possède un rôle dans l'audition (gyrus transverse et planum temporal) et dans le langage (partie dorsale du premier gyrus temporal). On inclut dans le lobe temporal des structures profondes qui sont l'hippocampe (rôle dans la mémoire) et l'amygdale.

Le lobe pariétal joue un rôle important dans l'intégration des informations issues des différentes modalités sensorielles (vision, toucher, audition). Cette région du cerveau est impliquée dans la perception de l'espace et dans l'attention.

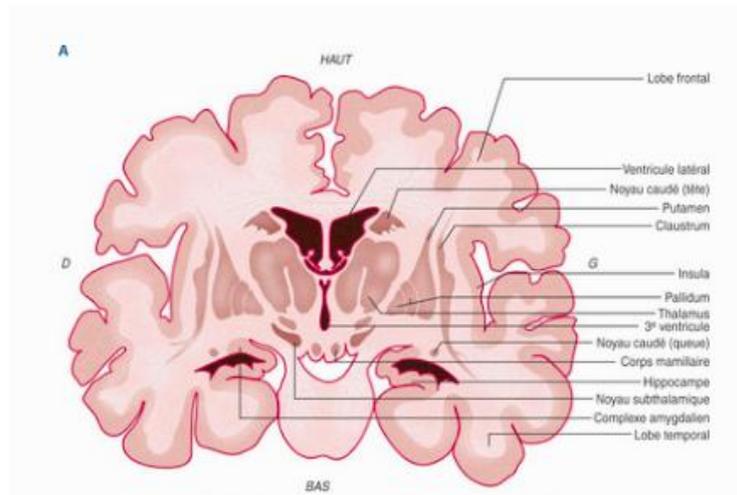
Le lobe occipital est le cortex visuel et associatif. Il permet la reconnaissance des orientations et le contour des images.

¹⁴ Delmas.

¹⁵ Delmas.

L'insula est impliquée dans la fonction olfactive et végétative autonome. Cette structure est également impliquée dans la fonction gustative, somatosensorielle, auditive et visuelle¹⁶.

Figure 3 : Diencephale, coupe frontale dite de Charcot



Source : Delmas, *UE 5 : Organisation des appareils et des systèmes*, 2^e édition, 2019.

2.1.1.1.2 Le diencephale

Le diencephale est la portion de l'encéphale unissant le mésencéphale aux hémisphères cérébraux. Il est constitué d'une cavité interne (le troisième ventricule) et de quatre étages de haut en bas : l'épithalamus, le thalamus, le subthalamus, l'hypothalamus¹⁷.

L'épithalamus est situé à l'étage supérieur et médial du diencephale. Il comprend notamment l'épiphyse, responsable de la synthèse nocturne de mélatonine. L'épithalamus joue un rôle d'interface entre le système limbique et le reste du cerveau. Cette structure participe également à la régulation des fonctions végétatives comme la faim et la soif.

Le plus gros noyau gris central, le thalamus est la terminaison de la majorité des voies sensitives. Il joue le rôle de centrale de relais et d'intégration d'une très grande partie des afférences corticales, dont les somesthésiques et sensorielle.

Il est impliqué dans la régulation du mouvement par le cerveau, la motricité extrapyramidale, ainsi que dans l'émotion et le maintien de la vigilance¹⁸.

¹⁶ Delmas.

¹⁷ Delmas.

¹⁸ Delmas.

Le subthalamus est situé à l'étage inférieur du diencephale. Il comprend le noyau subthalamique. Il a un rôle dans le tonus musculaire et la facilitation des mouvements.

L'hypothalamus est situé à l'étage inférieur et ventral du diencephale. Il comprend des noyaux hypothalamiques et des faisceaux afférents et efférents le reliant au cortex, au reste du diencephale et au tronc cérébral. Il est relié à l'hypophyse par la tige pituitaire. Il a une fonction endocrine et sécrétoire de centre de contrôle central des fonctions végétatives et endocriniennes. Il est impliqué dans la faim et la satiété par son rôle trophotrope, dans le contrôle des sécrétions hormonales par son rôle hypophysiotrope et dans le dynamisme et l'éveil par son rôle ergotrope.

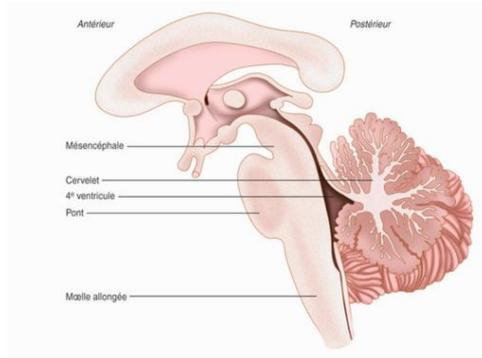
2.1.1.1.3 Le tronc cérébral

Le tronc cérébral (TC) est la partie du SNC située entre la moelle spinale en bas et le diencephale en haut. Il comprend de bas en haut trois parties : (1) La moelle allongée qui a pour rôle d'assurer la régulation des fonctions vitales comme le rythme cardiaque, la respiration et la pression artérielle. (2) Le pont, qui joue un rôle dans la motricité par sa position de relais mais contribue aussi à la sensibilité du visage et aux fonctions autonomes. (3) Le mésencéphale qui régit des fonctions élémentaires comme l'attention, l'habituation, le sommeil, le réveil, l'élimination et les mouvements de la tête et du cou.

2.1.1.1.4 Le cervelet

Le cervelet est situé dans la fosse crânienne postérieure, en arrière de la moelle allongée et du pont, dont il est séparé par le quatrième ventricule. Il est relié au TC par les pédoncules cérébelleux. Cet organe est responsable de l'intégration et de la coordination des mouvements et du tonus musculaire.

4 : Cervelet, vue sagittale



Source : Delmas, *UE 5 : Organisation des appareils et des systèmes*, 2^e édition, 2019.

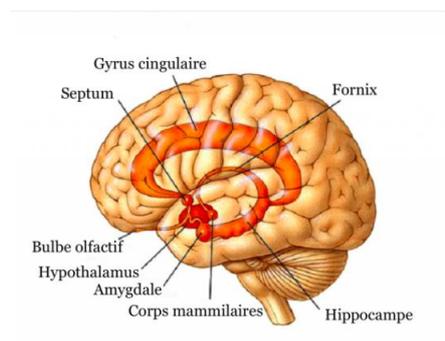
2.1.1.1.5 Le système limbique

Cette partie de l'encéphale est impliquée dans les phénomènes de peur, du stress et de l'anxiété.

Les structures corticales du système limbique sont situées sur la face interne donc médiane des hémisphères cérébraux. Ces structures qui le composent jouent un rôle essentiel dans le comportement et les émotions, notamment l'agressivité, la douleur morale, la peur, le plaisir ainsi que l'apprentissage de la mémoire. Ce système possède également un rôle dans l'olfaction, le contrôle du système endocrinien, les comportements alimentaires et de l'appétit, le système nerveux autonome qui contrôle les fonctions respiratoires, digestives et cardiovasculaires¹⁹.

On considère que les principales composantes du système limbique sont des structures du cortex cérébral et subcortical. Ces structures sont l'hippocampe, notamment impliqué dans la formation de la mémoire à long terme, l'amygdale, impliquée dans l'agressivité et la peur, la circonvolution (ou gyrus) cingulaire, le fornix et l'hypothalamus.

Figure 5 : Schématique des régions du système limbique



Source : Neuromedia, « Le système limbique », 2019.

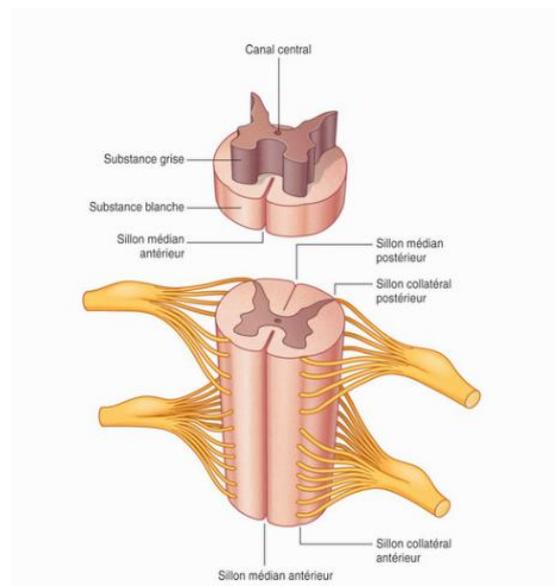
2.1.1.2 La moelle spinale²⁰

¹⁹ Neuromédia, « Le système limbique ; section Cerveau ».

²⁰ Delmas, *UE 5 : Organisation des appareils et des systèmes*.

La moelle spinale fait partie du SNC. Elle s'étend de la première vertèbre cervicale à la deuxième vertèbre lombale en suivant la courbure sagittale du canal vertébral. Elle ressemble à un long cordon aplati d'avant en arrière, mesurant 1cm de diamètre et 42cm de longueur. Elle est composée de substance grise au centre (corps des cellules nerveuses) et de substance blanche (axones myélinisés des voies ascendantes et descendantes) en périphérie. La moelle est le lieu de passage des voies ascendantes et descendantes ainsi que le siège de l'arc réflexe. Elle permet la transmission des messages nerveux entre le cerveau et le reste du corps.

Figure 6 : Moelle spinale : division externe (sillons) et division interne (substance grise et substance blanche)



Source : Delmas, *UE 5 : Organisation des appareils et des systèmes*, 2^e édition, 2019.

2.1.2 Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique se définit par toutes les structures nerveuses présentes hors du canal vertébral et du crâne. Il est constitué par les nerfs spinaux et crâniens ainsi que par les plexus et ganglions qui relient le système nerveux central aux effecteurs de l'organisme.

On distingue le système nerveux périphérique somatique qui assure l'innervation motrice, sensitive et sensorielle de l'ensemble de l'organisme, du système nerveux autonome qui lui est responsable des fonctions vitales de l'organisme tel que le rythme cardiaque, la digestion, la respiration, de certaines glandes, *etc...*

2.2 Les structures impliquées dans le stress et l'anxiété

Dans cette partie, une description des structures cérébrales impliquées dans les mécanismes du stress et de l'anxiété permettra de mieux appréhender leur rôle dans ces phénomènes. Le système limbique joue un rôle essentiel dans les mécanismes physiologiques de l'état anxieux. Par ailleurs, « il semble que le système GABAergique (notamment les récepteurs GABA-A) joue un rôle important dans la physiopathologie du stress, de l'anxiété, et des troubles dépressifs ».²¹²²

2.2.1 L'amygdale

2.2.1.1 Généralités

L'amygdale est un complexe composé d'au moins treize noyaux en forme d'amande situés dans la région antéromédiale du lobe temporal. L'amygdale est connectée via des neurones avec le cortex, le thalamus, ainsi que d'autres structures limbiques mais également avec le locus coeruleus. L'amygdale possède des projections vers le striatum, le mésencéphale et le tronc cérébral. Ces projections permettent le contrôle des réponses à des stimulus aversifs.

Des études neurochimiques et des lésions étendues indiquent que l'amygdale est impliquée dans l'expression, le conditionnement (centre d'apprentissage des nouvelles peurs) et l'extinction de la peur. De par ses noyaux latéraux et basolatéraux, l'amygdale reçoit des informations sensorielles largement développées. Ces noyaux se projettent ensuite vers le noyau central de l'amygdale qui lui se projettera à son tour dans toute une multitude de régions cibles hypothalamiques et du tronc cérébral. Ce sont ces régions cibles qui seront directement impliquées dans les signes spécifiques de peur et d'inquiétude²³.

2.2.1.2 Les projections de l'amygdale

²¹ Bourin, « Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété ».

²² Martin, « Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété ».

²³ Bourin, « Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété ».

Les projections directes de l'amygdale vers l'hypothalamus permettent l'activation du système nerveux sympathique lors de la peur et de l'anxiété. Les projections directes vers le noyau moteur dorsal du nerf vague, le noyau du tractus solitaire ainsi qu'au niveau de la moelle ventrolatérale semblent avoir un rôle dans la modulation du pouls et de la pression artérielle²⁴. Les changements respiratoires remarquables lors de la peur seraient engendrés par les projections du noyau central de l'amygdale vers le noyau parabrachial. En outre, le noyau central de l'amygdale se projette directement et indirectement (via le noyau de la strie terminale et l'air pré-optique) vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Ces projections sont responsables de l'importante réponse endocrine qui se produit lorsque l'on est exposé à une situation stressante.

Enfin, l'augmentation des performances motrices observables durant la peur sont liées à l'augmentation de la libération de sérotonine et de noradrénaline au niveau des neurones moteurs par les projections directes de l'amygdale vers le locus coeruleus ou indirectes via des neurones sérotoninergiques du raphé.

2.2.2 L'hippocampe

L'hippocampe fait partie du télencéphale. C'est une structure paire et symétrique présente dans chaque hémisphère, situé dans le lobe temporal médian, sous la surface du cortex, au-dessus de la cinquième circonvolution (replis du cortex) temporale T5. L'argument principal démontrant l'implication du système septo-hippocampique dans la peur et l'anxiété est la similarité entre l'effet des molécules anxiolytiques et les lésions de l'hippocampe²⁵. Cette structure permet, grâce à la mémoire explicite, d'apprendre le caractère dangereux d'un objet ou d'une situation. Suite à un stimulus aversif, l'hippocampe peut le faire devenir source de peur conditionné ainsi que les objets, la situation ou le lieu relatif à ce stimulus. L'hippocampe active ainsi l'amygdale qui sera responsable de l'activation du système nerveux sympathique

2.2.3 La substance grise périaqueducale

La substance grise périaqueducale (PAG) est formée d'un ensemble de neurones qui constituent une masse de substance grise qu'on retrouve aux environs de l'aqueduc cérébral au niveau du tegmentum du mésencéphale. Deakin et Graeff²⁶ ont suggéré que la PAG est le site principal de la coordination entre la réponse défense ou fuite lors d'un stimulus aversif non conditionné. La

²⁴ Veening, Swanson, et Sawchenko, « The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation ».

²⁵ Bourin, « Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété ».

²⁶ Deakin et Graeff, « 5-HT and mechanisms of defence ».

stimulation de la PAG ventrolatérale entraîne l'immobilisation, une hypotension, une bradycardie, une analgésie ainsi qu'une adaptation à une blessure profonde. Au niveau caudal, la stimulation de la PAG latérale mène à un comportement de fuite, accompagné de tachycardie et d'une augmentation de la pression sanguine²⁷. Une grande quantité de neurones GABAergiques est présente dans la PAG. En outre, des études comportementales ont montré que le système GABAergique de la PAG est impliqué dans l'aversion et dans l'anxiété.

2.2.4 Le locus coeruleus (LC)

Le LC est un noyau noradrénergique situé latéralement par rapport à la PAG. Il possède de nombreuses afférences vers le cortex, le thalamus et les aires limbiques. Le LC est impliqué dans la genèse de la panique. Sa stimulation directe chez l'animal mène à des comportements semblables à l'anxiété chez l'Homme. Ces comportements peuvent être bloqués en provoquant des lésions de cette structure, ou en administrant des molécules anti-adrénergiques ou encore de substances anxiolytiques²⁸. L'activation du LC par le stress et les stimulus aversifs montre que le LC est fondamental dans l'orchestration du système de réponse à la peur.

2.2.5 L'hypothalamus

L'hypothalamus est une structure du SNC, située sur la face ventrale de l'encéphale. Sa fonction est de réaliser la liaison entre le système nerveux et le système endocrinien par le biais d'une glande endocrine : l'hypophyse. L'hypothalamus reçoit des signaux afférents très répandus du système limbique et du LC. Il permet d'activer le système sympatho-adrénergique pour libérer des peptides, des hormones comme la corticotrophine, la vasopressine, l'ocytocine ainsi que l'hormone de croissance en réponse aux facteurs stressants²⁹.

2.3 Mécanismes neurophysiologiques

Schématiquement, le mécanisme du stress et de l'anxiété reposerait sur de multiples interconnexions entre les différentes structures cérébrales précédemment décrites. Ces interconnexions vont participer au traitement de l'information des stimuli extérieurs et vont permettre d'élaborer une réponse appropriée (Figure 7) : un stimulus sensoriel évoquant la présence d'un danger pour l'organisme va d'abord parvenir au thalamus. De là, il cheminera ensuite par deux voies parallèles : la voie thalamo-amygdalienne (voie courte) et la voie thalamo-cortico-amygdalienne (voie longue).

²⁷ Bourin, « Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété ».

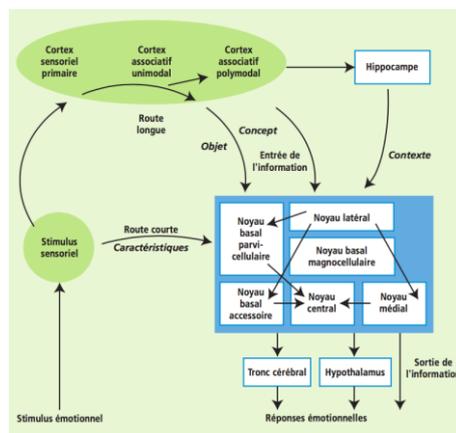
²⁸ Bourin.

²⁹ Bourin.

La voie thalamo-amygdalienne véhicule une perception globale et rapide d'une situation. Elle va activer l'amygdale qui, à partir de son noyau central, va engendrer des réactions émotionnelles avant même que l'intégration perceptuelle n'ait eu lieu et que le système puisse se représenter complètement le stimulus.

La voie thalamo-cortico-amygdalienne intervient dans un second temps. L'information qui arrive par la voie corticale longue sera traitée par l'amygdale qui va préciser si le stimulus est vraiment menaçant ou non. Pour cela, différents niveaux de traitement cortical sont nécessaires. En effet, après un traitement des différentes modalités de l'objet par le cortex sensoriel primaire, le cortex associatif "unimodal" fournit à l'amygdale une représentation de l'objet. À un niveau d'analyse encore supérieur, le cortex associatif "polymodal" conceptualise la chose et en informe également l'amygdale. Cette représentation élaborée de l'objet peut alors être comparée au contenu de la mémoire explicite grâce à l'hippocampe, qui entretient lui aussi des liens étroits avec l'amygdale³⁰.

Figure 7 : Schéma du circuit de l'anxiété



Source : Martin, « Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété », 2006.

En ce qui concerne la prise en charge de l'anxiété par des médicaments anxiolytiques, la cible principale de la plupart des molécules est le système GABAergique. Même si les mécanismes impliqués ne sont pas totalement élucidés à ce jour, on a identifié depuis un certain temps que la neurotransmission du système GABAergique est assurée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce neuromédiateur appartient à la famille des neurotransmetteurs inhibiteurs du système nerveux central. En outre, le GABA est présent selon certains auteurs dans 40 à 60 % des synapses. Pour assurer le fonctionnement du système GABAergique, il existe trois types de récepteurs : Les récepteurs GABA-A, les récepteurs GABA-B, et les récepteurs GABA-C.

³⁰ Martin, « Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété ».

Les récepteurs GABA de type A, le plus ubiquitaire au sein du SNC et les récepteurs GABA de type C, localisés dans la rétine et l'hippocampe, sont tous deux des récepteurs ionotropes, c'est-à-dire récepteurs couplés à un canal ionique perméable aux ions chlorures (Cl⁻).

Les récepteurs GABA-B sont des récepteurs métabotropiques c'est-à-dire des récepteurs couplés aux protéines G (G_i et G_o). Ils sont présynaptiques et postsynaptiques. L'activation des récepteurs GABA-B présynaptiques modère la libération du GABA et de divers autres médiateurs. L'activation des récepteurs GABA-B postsynaptiques module l'ouverture de canaux potassium (K⁺), ce qui entraîne une sortie de potassium intracellulaire et par conséquent une hyperpolarisation membranaire. Leur rôle en physiologie et pathologie est assez mal connu mais leur stimulation entraîne une relaxation des muscles squelettiques par inhibition de la transmission réflexe monosynaptique et polysynaptique au niveau de la moelle épinière.

Ce sont en fait les récepteurs GABA-A qui sont essentiellement la cible commune des médicaments ou de substances anxiolytiques tels que les benzodiazépines, les barbituriques, les anticonvulsivants, l'alcool, *etc.*³¹. Le baclofène utilisé comme myorelaxant central au cours des anesthésies générales, est un agoniste des récepteurs GABA-B.

En plus du GABA, des travaux ont montré que la sérotonine pouvait aussi être un neurotransmetteur impliqué dans les états anxieux.

³¹ Martin.

3 : Prise en charge de l'anxiété

3.1 La sédation en MBD

3.1.1 Définition

La sédation se définit comme l'utilisation de moyens en majorité médicamenteux permettant de calmer le malade en vue d'assurer son confort physique et psychique tout en facilitant les soins.

3.1.2 Objectif

La sédation permet l'amélioration du confort du patient en diminuant son anxiété et en améliorant son bien-être. Elle permet de faciliter les soins chez les patients qui présentent des difficultés comportementales³².

Le contrôle de la douleur reste un impératif pour effectuer les soins dentaires dans des conditions optimales. Il est rendu possible grâce à l'anesthésie locale mais paradoxalement, celle-ci est la principale source d'anxiété pour nos patients. Même si nous avons à notre disposition des molécules très efficaces comme l'articaine, la peur de l'aiguille et de l'injection du produit anesthésique est une source d'anxiété récurrente, ce qui est susceptible de renforcer la sensation douloureuse. En outre, l'échec de l'anesthésie locale conduit à l'échec de la séance de soins. Cet échec peut être non seulement causé par la technique du praticien, les variations anatomiques, l'état inflammatoire du site mais aussi par la peur et l'anxiété³³.

Le stress induit par la peur et l'anxiété implique une activation du système nerveux sympathique. Dans cet état, la perception de la douleur par le patient sera renforcée. De plus, l'appréhension et l'anticipation du geste potentiellement douloureux abaisse le seuil de sensibilité douloureuse. Les sensations nociceptives vont être amplifiées et une anesthésie de qualité sera donc difficile à obtenir chez ces patients³⁴.

La sédation du patient permet de réduire son niveau d'anxiété et ainsi d'éviter qu'il anticipe l'éventuelle sensation nociceptive lors de l'anesthésie et pendant le soin. La prémédication des patients anxieux est alors essentielle lorsqu'une anesthésie locale efficace est difficile.

³² Feck et Goodchild, « The use of anxiolytic medications to supplement local anesthesia in the anxious patient ».

³³ Feck et Goodchild.

³⁴ Feck et Goodchild.

Le stress peut avoir des conséquences néfastes pour l'organisme. Ainsi, les patients ayant des pathologies spécifiques telles que des pathologies cardiovasculaires ou épileptiques présentent une moindre tolérance au stress et une accélération brutale de leur système nerveux sympathique peut précipiter une urgence médicale. Gérer l'anxiété de nos patients devient alors parfois un impératif médical pour la bonne exécution des soins.

3.1.3 Les différents niveaux de sédation

Selon l'American Dental Association, il existe différents niveaux de sédation qu'on peut définir en quatre niveaux selon l'état de conscience : sédation légère, sédation modérée, sédation profonde et anesthésie générale³⁵.

Sédation légère : C'est un niveau de conscience légèrement déprimé qui permet au patient de conserver la capacité à maintenir de manière indépendante et continue ses fonctions respiratoires et à répondre de manière appropriée à une stimulation physique ou à un ordre verbal. La sédation légère est une méthode pharmacologique ou une combinaison de celles-ci. Bien que la fonction cognitive et la coordination puissent être légèrement altérées, les fonctions ventilatoires et cardiovasculaires ne sont pas affectées.

Le(s) médicament(s) et / ou les techniques utilisées doivent avoir une marge de sécurité suffisamment large pour ne jamais entraîner une perte de conscience involontaire.

Lorsque l'intention est une sédation minimale pour les adultes, la dose initiale appropriée d'un seul médicament par voie entérale ne dépasse pas la dose maximale recommandée d'un médicament qui peut être prescrit pour un usage domestique sans surveillance.

Sédation modérée : C'est une dépression de la conscience induite par un médicament au cours de laquelle les patients répondent volontairement à des commandes verbales, seules ou accompagnées d'une légère stimulation tactile. Aucune intervention n'est requise pour maintenir la fonction respiratoire spontanée et adéquate. La fonction cardiovasculaire est également maintenue.

Les médicaments et/ou les techniques utilisées doivent comporter une marge de sécurité suffisamment large pour rendre improbable une perte de conscience involontaire. L'administration répétée d'un agent avant que les effets de l'administration précédente ne puissent être pleinement appréciés peut entraîner une plus grande altération de l'état de conscience que l'intention du dentiste.

La sédation profonde : C'est une dépression de la conscience induite par un médicament au cours de laquelle les patients ne réagissent pas facilement à un stimulus mais réagissent spontanément après

³⁵ « Guidelines for the use of sedation and general anesthesia by dentists ».

une stimulation répétée ou douloureuse. La capacité à maintenir la fonction respiratoire autonome peut être altérée. La fonction cardiovasculaire est généralement maintenue.

L'anesthésie générale : C'est une perte de conscience induite par le médicament au cours de laquelle les patients ne réagissent pas aux stimuli, même douloureux. La capacité à maintenir indépendante la fonction ventilatoire est souvent diminuée. Une ventilation à pression positive peut être nécessaire en raison d'une ventilation spontanée déprimée ou d'une dépression de la fonction neuromusculaire induite par le médicament. La fonction cardiovasculaire peut être altérée.

Tableau 1 : Niveau de sédation et effets cliniques

	Sédation légère	Sédation modérée	Sédation profonde/analgésie	Anesthésie générale
Réceptivité	Réponse normale aux stimulations verbales	Réponse intentionnelle aux stimulations verbales et tactiles	Réponse intentionnelle après une stimulation répétée ou douloureuse	Pas de réponse, même après une stimulation douloureuse
Voix aérienne	Non affectée	Pas d'interventions requise	Une intervention peut-être requise	Intervention souvent requise
Ventilation spontanée	Non affectée	Adéquate	Peut-être inadéquate	Fréquemment inadéquate

Source : Traduction de l'auteur d'après Malamed, *Sedation, a guide to patient management : introduction to sedation*. 5th edition, 2010.

Le niveau de sédation par voie orale au cabinet dentaire correspond à la sédation consciente (niveau 1 et 2). Pour évaluer le niveau de sédation après administration du médicament, le chirurgien-dentiste peut utiliser des échelles objectives comme celle de Ramsay³⁶.

³⁶ Raucoules-Aimé et Boussofara, « Médicaments de la prémédication ».

Tableau 2 : Score de Ramsay pour évaluer le niveau de sédation

Scores de Ramsay pour évaluer le niveau de sédation. Pour la prémédication, l'objectif est d'assurer un niveau 2 à 3.

Niveau	Réponse
1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponse aux stimulations nociceptives

Source : Boussofara et Raucoules-Aimé , « Médicaments de la prémédication », 2013.

3.1.4 Les différents moyens de sédation

D'une manière générale, l'anxiété dentaire peut être gérée par des interventions psychothérapeutiques, avec des moyens pharmacologiques ou une combinaison des deux.

Le praticien va choisir selon ses compétences et qualifications, le protocole de sédation adapté à la situation. Ce choix prendra en compte la profondeur de sédation désirée, le plateau technique disponible et les caractéristiques propres au patient.

3.1.4.1 Les thérapeutiques alternatives

Il existe de nombreuses techniques et astuces pour détendre son patient de façon non médicamenteuse³⁷.

3.1.4.1.1 L'environnement

Le cabinet dentaire doit être un environnement apaisant et non menaçant. Des lumières douces, de la musique calme, une odeur d'ambiance agréable et un environnement frais est parfait pour la détente du patient. De plus, les sons de la salle de soins doivent être le plus réduits possible et le patient devra être pris rapidement afin de réduire son anxiété. Des magazines et des images décoratives sur les murs peuvent être un moyen efficace de détourner l'attention du patient.

3.1.4.1.2 L'aromathérapie

L'aromathérapie est une approche alternative de traitement, dans laquelle des huiles essentielles de plantes aromatiques sont utilisées pour produire des effets physiologiques ou pharmacologiques

³⁷ Appukuttan, « Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia : literature review ».

positifs par le sens de l'odorat. L'inhalation de senteurs agréables telles que les huiles essentielles possèdent un effet anxiolytique et améliorent l'humeur. Des études ont montré que l'aromathérapie était plus efficace pour gérer l'anxiété modérée plutôt que sévère³⁸. Chez les individus en bonne santé, il a été démontré que l'inhalation d'huile essentielle de lavande réduisait considérablement les niveaux de cortisol salivaire, de chromogranine salivaire, de cortisol sérique, augmenterait le débit sanguin, diminuerait la conductance galvanique cutanée et la tension artérielle systolique.³⁹⁴⁰

3.1.4.1.3 Compétences comportementales et communication

Une bonne relation patient-dentiste est cruciale pour la gestion de l'anxiété. Le dentiste doit se présenter dans son bureau et écouter le patient d'une manière posée et dépourvue de jugement⁴¹. Le patient doit être invité à poser ses questions et faire part de ses inquiétudes au dentiste et celui-ci doit donner au patient les informations les plus claires et honnêtes possible. Le toucher peut être utilisé pour rassurer et reconforter le patient. Le praticien fera attention à son vocabulaire, il ne devra pas employer des mots à connotations péjoratives ou pouvant provoquer l'anxiété du patient (douleur, pique, sang etc...).

3.1.4.1.4 Techniques de relaxation

Les techniques de relaxation réduisent non seulement les niveaux de stress et d'anxiété, mais permettent également à un individu de faire face aux symptômes de l'anxiété. Ces techniques peuvent nécessiter une formation spécifique. La méthode peut être montrée au fauteuil et doit être pratiquée et répétée par le patient à son domicile. Ces techniques sont généralement basées sur la maîtrise de soi, la respiration et la méditation.

On peut par exemple citer la technique de relaxation appliquée d'Ost, la relaxation musculaire progressive de Jacobsen, la relaxation fonctionnelle, la technique de relaxation rapide et la relaxation autogène.⁴²

3.1.4.1.5 Le biofeedback

Le biofeedback est une technique fondée sur l'esprit-corps. Cette thérapie utilise des instruments pour mesurer, amplifier et transmettre des informations physiologiques au patient afin qu'il puisse acquérir une autorégulation du processus physiologique voulu.

³⁸ McCaffrey, Thomas, et Kinzelman, « The effects of lavender and rosemary essential oils on test-taking anxiety among graduate nursing students ».

³⁹ Kritsidima, Newton, et Asimakopoulou, « The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels ».

⁴⁰ Toda et Morimoto, « Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers ».

⁴¹ Marci et al., « Physiologic correlates of perceived therapist empathy and social-emotional process during psychotherapy ».

⁴² Appukkuttan, « Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia : literature review ».

Se surveiller soi-même et ensuite utiliser les informations pour parvenir à l'autorégulation sont les principaux objectifs du biofeedback. Milgrom et al ont montré que cette technique est efficace en milieu clinique.⁴³

3.1.4.1.6 L'hypnose

Le terme hypnose désigne une interaction entre une personne « l'hypnotiseur » et une ou plusieurs personnes : les «sujets». Dans cette interaction, l'hypnotiseur tente d'influencer les perceptions, les sentiments, la pensée et le comportement des sujets en leur demandant de se concentrer sur des idées et des images susceptibles d'évoquer les effets escomptés.

Dans une revue méta-analytique, il a été montré que 75 % des sujets ont ressenti une réduction de la douleur après hypnose. Des études ont également montré l'efficacité de l'hypnose dans la réduction de l'anxiété, permettant aux dentistes de gérer le patient anxieux⁴⁴.

3.1.4.1.7 L'acupuncture

L'acupuncture est une technique dans laquelle une pathologie est traitée en insérant des aiguilles en divers points du corps. Un essai contrôlé randomisé comparant l'acupuncture auriculaire au midazolam intranasal pour gérer l'anxiété dentaire a suggéré que les deux méthodes de traitement étaient également efficaces⁴⁵.

3.1.4.1.8 La distraction

La distraction est une technique utile pour détourner l'attention du patient afin de diminuer sa perception du désagrément. Par exemple, la distraction musicale est une technique non invasive dans laquelle le patient écoute une musique agréable pendant une procédure stressante. On pense que l'effet résulte d'une combinaison de relaxation et de distraction qui réduit à son tour l'activité des systèmes nerveux neuroendocrinien et sympathique, conduisant à une relaxation profonde et soulageant la douleur et l'anxiété du patient⁴⁶.

3.1.4.2 La pharmaco-sédation

Lorsque que les techniques psychothérapeutiques ne suffisent pas, que le patient n'est pas en mesure de coopérer avec le praticien (odontophobie, retard mental, autisme, maladie mentale, traumatisme crânien), une aide pharmacologique devient nécessaire pour le bon déroulement des soins. Cependant, certains facteurs sont à considérer avant toute sédation médicamenteuse :

1. Savoir gérer le risque lié à la molécule pharmacologique.
2. La sélection appropriée de la substance active, fondée sur des preuves scientifiques.

⁴³ Milgrom, *Treating fearful dental patients : a patient management handbook*.

⁴⁴ Glaesmer, Geupel, et Haak, « A controlled trial on the effect of hypnosis on dental anxiety in tooth removal patients ».

⁴⁵ Karst et al., « Auricular acupuncture for dental anxiety ».

⁴⁶ Moola, Pearson, et Hagger, « Effectiveness of music interventions on dental anxiety in paediatric and adult patients : a systematic review ».

3. L'état de la cavité bucco-dentaire du patient et la gravité de son anxiété.
4. Les besoins cognitifs et émotionnels ainsi que la personnalité du patient.
5. Les compétences, la formation et l'expérience du praticien.
6. Posséder l'équipement de surveillance approprié.
7. Le coût de la procédure.

3.1.4.2.1 La sédation par inhalation

La sédation par inhalation désigne l'inhalation d'un mélange oxygène/protoxyde d'azote via un masque nasal ou bucco-nasal. Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz incolore et inodore. C'est un agent analgésique et anxiolytique efficace causant la dépression du système nerveux central avec peu d'effets sur le système respiratoire. Le MEOPA (mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène) représente, avec la sédation par voie orale, l'une des deux techniques de pharmacosédation actuellement disponibles dans les cabinets dentaires en France, sous réserve d'avoir obtenu l'habilitation après une formation spécifique.

Le MEOPA peut être utilisé chez les patients enfants et adultes présentant une anxiété modérée à sévère, ainsi que chez les patients mentalement déficients ou présentant des comportements interférant sur le bon déroulement des soins.

3.1.4.2.2 La sédation par voie intraveineuse

La sédation intraveineuse (IV) consiste en l'administration directe d'un agent sédatif dans la circulation sanguine. C'est la voie d'administration la plus rapide pour obtenir l'effet recherché dans le cadre de la sédation. C'est une technique performante mais non autorisée en France à ce jour pour les chirurgiens-dentistes de ville. Cette technique peut être pratiquée en milieu hospitalier sous la responsabilité d'un médecin anesthésiste-réanimateur. Le Midazolam est la molécule la plus utilisée pour la sédation IV en MBD.

3.1.4.2.3 L'anesthésie générale

L'anesthésie générale est définie comme une dépression importante du système nerveux central, obtenue à l'aide de médicaments (drogues anesthésiques) administrés par voie intraveineuse et/ou inhalés dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse.

Les réflexes de protection sont neutralisés et une ventilation mécanique accompagnée d'un monitoring hémodynamique continu est indispensable. Cette pratique doit être limitée au maximum en Médecine Bucco-Dentaire car elle est la technique avec le plus de risques potentiels.

3.1.4.2.4 Sédation par voie orale

La sédation par voie orale est la prémédication la plus simple et la mieux acceptée par les patients mais c'est également la plus utilisée en Médecine Bucco-Dentaire⁴⁷. Cette technique de sédation est utilisée pour les patients présentant une anxiété légère à modérée et permet au patient de mieux dormir la veille du rendez-vous. L'objectif est d'obtenir une sédation légère pour que le patient soit relaxé et coopératif. Cette technique de prémédication à l'avantage de ne pas coûter cher, ne nécessite pas d'équipement, la prise est rapide et facile et elle ne nécessite pas de formation spécifique du praticien. En revanche, il est impossible d'alléger ou d'approfondir la sédation pendant le soin. Après la prise de la molécule, il faudra compter entre 30 et 60 min pour obtenir l'effet recherché. La dose nécessaire pour obtenir l'effet voulu est relativement imprédictible. L'effet de la molécule sédative dure en général entre 3 à 4 h ce qui est bien plus long qu'une séance de soin classique, le patient rentrera chez lui encore sous l'influence du médicament⁴⁸.

3.1.4.2.5 Sédation combinée

La sédation combinée est un type de sédation se définissant par l'association d'une combinaison d'agents pharmacologiques. Elle utilise un principe dit de potentialisation réciproque.

Cette association combinée autorise la diminution des doses délivrées et ainsi leurs potentiels effets secondaires.

En odontologie, les principales associations existantes sont celles combinant des sédatifs délivrés per-os, et délivrés en intraveineux. En effet, la prise d'une sédation intraveineuse chez des patients stressés, est facilitée par l'administration préalable d'une sédation per-os.

On peut aussi trouver d'autres associations, comme celle combinant une sédation par inhalation et d'une sédation per os : c'est le cas du MEOPA associé à de l'hydroxyzine.

De même, on peut combiner une sédation par inhalation type MEOPA, avec une sédation intraveineuse, la sédation sous MEOPA aidant à l'administration de la deuxième.

Ces choix sont adaptés selon chaque patient.

3.1.5 Préparation du patient à la sédation

3.1.5.1 Consentement éclairé

L'article L.1111-4 du Code de la Santé Publique indique « qu'aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut

⁴⁷ Malamed, « Oral sedation ».

⁴⁸ Malamed.

être retiré à tout moment. Le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision⁴⁹ ».

Il est donc nécessaire de recueillir le consentement oral et écrit du patient. Le chirurgien-dentiste doit donner des informations claires sur la technique de sédation mise en œuvre, les effets secondaires et les autres thérapeutiques possibles. Le patient doit signer un consentement contenant toutes ces informations le jour de la première consultation et non le jour de l'intervention car son jugement pourrait être altéré par le stress.

3.1.5.2 Instruction et conseils

Les instructions et conseils pré et postopératoires sont remis au patient sur un document écrit au rendez-vous précédant le soin, car le patient peut ne pas être assez lucide après la séance de soins pour intégrer les conseils post opératoire énoncés à l'oral. Certains auteurs ont proposé des exemples d'instructions post-opératoires d'une séance sous sédation à donner au patient⁵⁰.

Tableau 3 : Conseils pré et post-op avant une prémédication sédative

Avant le rendez-vous
1- Arrangez-vous pour avoir quelqu'un pour vous conduire chez vous et vous assister jusqu'à votre porte. Vous ne devez pas rentrer chez vous en transport public. 2- Ne pas porter de maquillage ou de vernis. Habillez-vous confortablement et décontracté. 3- Contactez-nous en priorité après le rendez-vous si vous remarquez un changement sur votre santé général (comme un rhum sévère, de la fièvre...) 4- Ne rien manger ou boire 2 heures avant le rendez-vous 5- Se rendre aux toilettes juste avant de s'asseoir au fauteuil
Après le rendez-vous
1- Vous ne devez pas conduire de véhicule ou de machine pendant au moins 18 heures. Vous pouvez être somnolent pour le reste de la journée et devriez récupérer à la maison sous la garde d'un adulte responsable jusqu'à ce que vous soyez pleinement alerte. 2- Ne pas se déplacer en transport en commun. 3- Ne boire aucune boisson alcoolisée pour le reste de la journée. 4- Si vous avez une question, n'hésitez pas à nous appeler au cabinet au 1234567890.

Source : Traduction de l'auteur d'après Hass, « Oral sedation in dental practice », 2015.

⁴⁹ « Article L1111-4 - Code de la santé publique - Légifrance ».

⁵⁰ Hass, « Oral sedation in dental practice ».

3.2 Les principales molécules thérapeutiques utilisées en MBD

De nombreux médicaments anxiolytiques sont actuellement disponibles sur le marché et utilisés pour gérer la peur et l'anxiété des patients. En France, la prémédication sédatrice repose principalement sur certaines benzodiazépines et l'hydroxyzine. Ces molécules ne sont pas exemptes d'effets indésirables. La recherche est toujours active pour trouver une molécule aussi efficace mais présentant moins d'effets indésirables. En effet, les benzodiazépines peuvent altérer les fonctions cognitives telles que la mémoire antérograde, la concentration et provoquer une somnolence diurne. Elles peuvent aussi interférer avec la coordination et les mouvements physiques, même après une seule dose⁵¹.

Les médicaments de la prémédication sédatrice ont largement été étudiés en anesthésie-réanimation car leur prescription est chose courante avant une intervention sous anesthésie générale. Comme pour tout médicament, la prescription de ces molécules doit être raisonnée et doit tenir compte des risques associés ainsi que des effets paradoxaux.

3.2.1 Les benzodiazépines (BZD)

Les BZD présentent de nombreux avantages et peu d'effets indésirables graves. Ce sont des molécules facilement administrées par voie orale ou sublinguale et qui possèdent une bonne biodisponibilité et une pharmacocinétique adaptée aux objectifs de la prémédication. De plus leur efficacité clinique est relativement constante et prévisible⁵². En France, il existe vingt-deux benzodiazépines ou molécules apparentées commercialisées.

3.2.1.1 Mécanisme d'action

Les BZD agissent sur des sites de liaison spécifiques qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A. Ce récepteur possède un canal transmembranaire perméable aux ions chlorures dont l'ouverture est contrôlée par le GABA et modulée par différentes substances dont les barbituriques et les benzodiazépines. En se fixant sur leur site, les BZD facilitent l'action du GABA responsable de l'inhibition pré et post-synaptique par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlorures (hyperpolarisation). On obtient ainsi une intensification des mécanismes inhibiteurs physiologique. Les actions anxiolytique, sédatrice et anti-

⁵¹ Madsen et al., « Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults ».

⁵² Raucoles-Aimé et Boussofara, « Médicaments de la prémédication ».

convulsivante des BZD dépendent des sites BZ1, un sous-type de récepteur central, localisé dans le cortex, le cervelet et l'hippocampe⁵³.

3.2.1.2 Effets cliniques

Les BZD ont un effet sédatif, hypnotique, anxiolytique et myorelaxant. Bien que rarement observée, les BZD peuvent induire chez certains patients une somnolence extrême. Une amnésie antérograde (effacement du souvenir des événements survenus après l'administration du médicament) de 1 à 6 heures selon la molécule et la dose peut être induite. Aux doses recommandées en prémédication, les BZD sont a priori sans risque de dépression respiratoire mais ne sont pas exempts d'effets sur le tractus respiratoire. Des effets paradoxaux avec agitation, modification du comportement et confusion postopératoire sont possible.

3.2.1.3 Contre-indications

De façon générale, les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'insuffisance respiratoire, d'allergie à une molécule benzodiazépine (extrêmement rare), d'insuffisance hépatique, d'apnée du sommeil et de myasthénie.

3.2.1.4 Antidote aux BZD : le flumazénil⁵⁴

Le flumazénil est un antidote spécifique et est utilisé avec succès dans les empoisonnements par les benzodiazépines ou pour terminer leurs actions. Ce médicament se lie avec une forte affinité aux sites de liaison des benzodiazépines mais ne possède aucune activité agoniste. Le récepteur occupé ne sera plus disponible pour les benzodiazépines. Le flumazénil possède une demi-vie relativement courte d'environ 1 heure. Lors d'un empoisonnement par une benzodiazépine à action lente, la dose de flumazénil nécessaire (0,2-1 mg en injection intraveineuse) doit être répétée selon les besoins. L'administration se fait généralement par voie intraveineuse même si les voies sublinguale et intramusculaire sont possibles. En situation d'urgence, le flumazénil doit être administré par voie intraveineuse et uniquement par des médecins urgentistes ou anesthésiste-réanimateurs, le dentiste ne peut donc légalement pas administrer lui-même le médicament et doit appeler le SAMU en cas de nécessité.

3.2.1.5 Choix de la molécule en MBD

⁵³ Pharmaco« séction médicament "Benzodiazépines" ».

⁵⁴ « Antagonisme des benzodiazépines ».

Les benzodiazépines sont des molécules de choix en MBD et dans la prémédication sédative (PMS) pré-interventionnelle en général. Ces molécules permettent un niveau de sédation léger à modéré chez la plupart des patients et présentent une large marge de sécurité entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques. Des différences existent en fonction des BZD sur le plan pharmacocinétique. La rapidité et la durée d'action varient en fonction de la molécule. Certaines ont un effet anxiolytique prédominant alors que pour d'autres, l'effet prédominant sera sédatif. Le praticien choisira la molécule adaptée pour la séance clinique en fonction des besoins du patient et de l'intervention programmée donc les critères adaptés à la PMS en MBD seront de générer peu ou pas de métabolites et de présenter une demi-vie courte c'est-à-dire inférieure ou égale à 20 heures. Parmi les vingt-deux molécules BZD commercialisées en France, les plus adaptées à l'anxiolyse en PMS par voie orale dans le cadre des soins dentaires et chirurgicaux sont, par ordre croissant de demi-vie, le clotiazépam, l'oxazépam, le lorazépam et l'alprazolam (Tableau 4).

Tableau 4 : BZD à demi-courte prescrites en MBD au cours de la prémédication sédative avec spécificité chez la personne âgée

DCI	DC/Dosage	Demi-vie (h)	Spécificité chez la personne âgée
Clotiazépam	VERATRAN®/5mg	4	Le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.
Oxazépam	SERESTA®	8	Paramètres pharmacocinétiques non modifiés
Lorazépam	TEMESTA®	10-20	Paramètres pharmacocinétiques non modifiés
Alprazolam	XANAX®	10-20	Le métabolisme hépatique diminue, ainsi que la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre et des demi-vies. Il importe de diminuer les doses

Source : Haute autorité de santé, « Anxiolytiques à demi-vie courte (< 20 heures) et sans métabolite actif par ordre alphabétique de DCI », 2011.

Le diazépam⁵⁵ conserve son utilité dans le contexte de la trousse d'urgence en cas de survenue d'une crise convulsive. Le triazolam est également une molécule de choix⁵⁶ très utilisée aux Etats-Unis mais n'est plus disponible en France.

3.2.1.5.1 Le clotiazépam

Propriétés pharmacocinétiques :

⁵⁵ Malamed, « Oral sedation ».

⁵⁶ Hass, « Oral sedation in dental practice ».

La résorption du clotiazépam est rapide avec un pic plasmatique (t_{max}) voisin de 1 heure. Son volume de distribution est de 3,5 l/kg donc le clotiazépam se retrouve dans tous les tissus de l'organisme. La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 98 %. La demi-vie d'élimination plasmatique du clotiazépam est de 4 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint dès la 5^{ème} dose, pour une administration biquotidienne. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des BZD, ce qui explique le pourcentage négligeable de clotiazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Le métabolite principal du clotiazépam est le desméthylclotiazépam, également actif. Après hydroxylation, puis glucuroconjugaison, les métabolites hydrosolubles sont éliminés dans les urines.

Posologie :

Le clotiazépam est une molécule réservée à l'adulte dont la posologie habituelle est de 10 à 30 mg par 24 heures. Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Le traitement doit être aussi bref que possible ce qui ne pose aucun souci en PMS. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

3.2.1.5.2 L'oxazépam

Propriétés pharmacocinétiques :

L'oxazépam est une benzodiazépine absorbée rapidement par voie orale. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 4h et sa demi-vie est relativement courte (5,7 à 10,9h), ce qui en fait une molécule très attractive pour le contrôle de l'anxiété à court terme, donc en Médecine Bucco-Dentaire . De plus, cette benzodiazépine ne produit pas de métabolite actif. L'incidence de la somnolence est faible et se manifeste généralement chez le patient recevant des doses de plus de 60mg par jour.

Posologie :

La dose préconisée est de 10 à 50 mg 1 à 2 h avant l'intervention. L'oxazépam ne doit pas être administré chez les patients de moins de 6 ans. Cette molécule est peu documentée et il n'existe pas de dose spécifique recommandée mais l'expérience montre que la prise de 25 à 50 mg, 1 à 2 h avant l'intervention est efficace.

3.2.1.5.3 Le lorazépam

Propriétés pharmacocinétiques :

Le lorazépam est rapidement absorbé après l'administration orale, les concentrations plasmatiques moyennes maximales du lorazépam à l'état libre étant atteintes après 2 heures (entre 1 et 6 heures). Le lorazépam est rapidement biotransformé en dérivé glucuronide n'ayant pas d'activité psychopharmacologique démontrable et il est excrété principalement dans les urines. De très faibles quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées dans les urines et dans le plasma. La demi-vie plasmatique du lorazépam est de 12 à 15 heures, celle du glucuronide étant de 16 à 20 heures. Le médicament est excrété en majeure partie (88 %) dans l'urine, dont 75 % sous forme de glucuronide. Aux concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

Posologie :

Une dose de 5 à 10 mg 1 h avant l'intervention est conseillée. Ce médicament est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.

3.2.1.5.4 L'alprazolam

Propriétés pharmacocinétiques :

L'alprazolam possède une très bonne biodisponibilité proche de 90 %. Il est biotransformé dans le foie en dérivés hydroxylés, le 4-hydroxyalprazolam et l' α -hydroxyalprazolam actifs puis en métabolites glucuroconjugués hydrosolubles éliminés dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'alprazolam se situe autour de 10 à 20 heures. L'alprazolam franchit la barrière hémato-encéphalique, le placenta et le lait maternel.

Posologie :

La posologie initiale est de 0,75 mg à 1,5 mg par 24h, réparti en trois doses égales. Si nécessaire, la dose d'entretien peut être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg par 24h, fractionnée en plusieurs prises.

Chez les patients âgés et les patients sensibles aux effets sédatifs du produit, la dose initiale et la dose d'entretien sont de 0,5 mg à 0,75 mg par 24h réparti en 2 ou 3 prises. La posologie peut être augmentée progressivement si nécessaire. La prudence est conseillée lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). La posologie devra être réduite. L'alprazolam est contre-indiqué dans le cas d'insuffisance hépatique sévère. La prudence est conseillée lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance rénale. La posologie devra être réduite.

3.2.2 L'hydroxyzine⁵⁷

L'hydroxyzine est une molécule antihistaminique, antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine. Cette molécule possède également des propriétés sédatives, antiémétiques antispasmodiques et anticholinergiques. Elle permet la diminution de l'activité de certaines régions de l'aire subcorticale du SNC, ce qui lui donne son effet anxiolytique, mais ce n'est pas un dépresseur cortical.

Une étude prospective réalisée en double aveugle où la prémédication à l'hydroxyzine par voie orale à la dose de 1 à 2 mg/kg a été comparée à la prise d'un placebo avant une chirurgie gynécologique réalisée sous anesthésie général a conclu que l'hydroxyzine ne fait pas mieux que le placebo en termes d'anxiolyse⁵⁸.

Propriétés pharmacocinétiques :

Après administration par voie orale, l'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal, avec des actions cliniques observées dans les 15 à 30 minutes. La concentration plasmatique maximale de la molécule est obtenue après 90 à 120 min et la demi-vie d'élimination est comprise entre 13 et 20 heures. Lorsque ce médicament est administré en association avec des opioïdes ou des barbituriques, sa posologie doit être diminuée de 50 % car les actions dépressives des opioïdes et des barbituriques sont potentialisées par l'hydroxyzine.

Le métabolisme de cette molécule est hépatique et l'élimination est urinaire. Son métabolisme produit des métabolites actifs dont la cétirizine.

Contre-indication :

L'hydroxyzine est contre-indiquée chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis comme dans les pathologies cardiovasculaires, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, la bradycardie.

Elle est également contre-indiquée chez les patients aux antécédents d'adénome de la prostate, de trouble de l'accommodation, de tachycardie, d'hypotension, de sécheresse buccale ou de constipation.

Posologie :

La posologie est de 1 à 2 mg/kg chez l'adulte 1 heure avant l'intervention sans dépasser 100 mg par jour, et de 1 à 2 mg/kg chez l'enfant sans dépasser la recommandation de 2 mg/kg/24h chez l'enfant de moins de 40 kg. On évitera son utilisation chez la personne âgée et si besoin, la dose maximale en sera de 50mg/24h.

3.2.3 La mélatonine

⁵⁷ Boussofara et Raucoules-Aimé, « Place de la prémédication en anesthésie ».

⁵⁸ Boon et Hopkins, « Hydroxyzine premedication - does it provide better anxiolysis than a placebo ? »

La mélatonine pourrait être un jour une alternative aux benzodiazépines⁵⁹. Cette hormone est produite par la glande pinéale qui régule le rythme circadien. Administrée en prémédication à la dose de 0,05 à 0,2 mg/kg par voie orale ou sublinguale, la mélatonine peut réduire l'anxiété préopératoire, mesurée 50 à 120 minutes après son administration en comparaison avec un placebo.

Ses effets seraient similaires au midazolam sur l'anxiété préopératoire, et contrairement au midazolam, elle ne diminue pas les fonctions cognitives et psychomotrices. De plus, une overdose semble peu probable du fait que cette hormone est synthétisée naturellement dans notre corps. Peu d'études existent sur la réduction de l'anxiété par la mélatonine en MBD. Par ailleurs, il est possible que l'effet sédatif de la mélatonine ne soit pas assez fort chez les patients très anxieux.

En tant qu'agent de la prémédication avant une anesthésie générale, les études montrent un effet positif sans aucun effet indésirable. Des études complémentaires sont nécessaires afin de valider son utilisation en prémédication sédatrice en MBD.

⁵⁹ Madsen et al., « Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults ».

4 : Le cannabidiol (CBD)

4.1 Généralités :

Les antidépresseurs actuellement disponibles possèdent un délai important pour induire une réponse thérapeutique et une efficacité relativement faible. Le développement de médicaments répondant à ces limites est essentiel pour améliorer la santé publique.

Le cannabidiol (CBD), un composant non psychodysléptique du *Cannabis sativa*, est un principe actif prometteur car il présente un potentiel thérapeutique à spectre large dans les modèles précliniques et humains. Les données soutiennent un profil thérapeutique prometteur pour le CBD en tant que nouveau médicament antidépresseur et anxiolytique à action rapide⁶⁰. Contrairement aux benzodiazépines, le CBD n'est pas un dépresseur des voies respiratoires, n'a pas d'effet d'amnésie antérograde et un surdosage n'aurait pas d'incidence grave sur le patient.

4.1.1 Définition

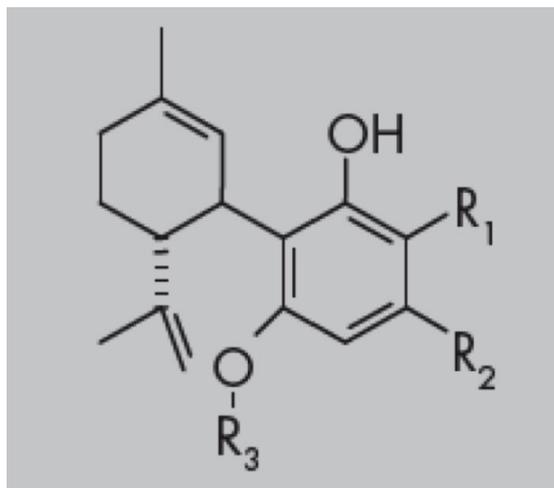
Le CBD est un des nombreux cannabinoïdes présents dans le cannabis. Cette molécule est un phytocannabinoïde bicyclique extrêmement lipophile. C'est le cannabinoïde dont on retrouve la concentration la plus élevée dans le chanvre industriel et la deuxième concentration la plus élevée dans le chanvre médicinal après le THC. Dans le chanvre commercial, sa concentration dans les fleurs est de l'ordre de 0,5 à 2 %.⁶¹

4.1.2 Composition moléculaire

⁶⁰ Sales et al., « Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased bdnf signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex ».

⁶¹ Grotenhermen, *CBD : un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique*.

Figure 8 : Schéma moléculaire des cannabinoïdes de type CBD



Source : Grotenhermen, *CBD : un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique*, 2018.

Les plus courants sont le CBD phénolique (R1=H) avec 21 atomes de carbone et une chaîne latérale C5 (R2=C5H11) et l'acide carboxylique correspondant CBDA (R1=COOH). Acide carboxylique CBDA (R1=COOH).

4.1.2.1 Généralités

Dans la plante de chanvre, les cannabinoïdes sont principalement présents sous forme d'acides carboxyliques, non actifs. Le CBD à l'état naturel dans le chanvre est donc du CBDA (acide) et ne peut pas interagir avec notre système endocannabinoïde de la même manière que le CBD. Pour devenir actif, il faut que le CBDA soit décarboxylé pour se transformer en CBD sous forme phénolique. Le CBDA peut être décarboxylé en utilisant une série de réactions chimiques contrôlées mais le plus simple est d'utiliser la chaleur pour éliminer la molécule acide du composé d'origine et obtenir la forme active⁶².

4.1.2.2 Décarboxylation du CBDA

La plupart des effets pharmacologiques du CBD reposent sur la forme phénolique du CBD. La façon la plus simple pour décarboxyler le CBDA, et les autres cannabinoïdes de manière générale, est de le chauffer, par exemple en le fumant. Les préparations doivent être convenablement préparées pour une administration par voie orale si elle ne contient pas déjà du CBD phénolique. Pour la décarboxylation, les fleurs peuvent être chauffées dans un four à 120 degrés Celsius pendant 1 heure ou à 140 degrés Celsius pendant 30 minutes.

⁶² Grotenhermen.

Une étude de Brenneisen à l'Université de Berne sur la décarboxylation du THCA et CBDA par des vaporisateurs a montré qu'à une température de 210 degrés Celsius, les deux cannabinoïdes ont été à 98 % décarboxylés en quelques secondes⁶³. Le CBD s'oxyde en hydroxyquinoline si l'exposition à la chaleur est trop forte ou trop longue ou s'il est stocké pendant une trop longue période⁶⁴.

4.1.3 Pharmacocinétique⁶⁵

La pharmacocinétique des cannabinoïdes et les effets observés dépendent de la formulation et de la voie d'administration. De par leur nature lipophile, une utilisation chronique de cannabinoïdes fait qu'ils peuvent s'accumuler dans les tissus adipeux.

La demi-vie moyenne du CBD après administration par :

- Nébuliseur et aérosol (20mg) : 1,1-2,4h.
- Prise orale unique (20mg) : 1,09-1,97h
- Capsule lipidique (10mg) : 2,95-3,21h
- Spray oro-muqueux (5-20mg) : 1,44-10,86h
- Perfusion intra-veineuse : 24h
- Inhalation par combustion : 31h
- Après administration orale chronique : 2 à 5 jours

La constante moyenne du taux d'élimination (K_{el} [1/h]) du CBD après administration par :

- Spray oro-muqueux (20mg) : 0,173-0,123
- Nébuliseur et aérosol sous pression (20mg) : 0,98-0,43
- Gouttes sublinguales (20mg) : 0,37

La clairance plasmatique apparente en L/h après administration par :

- pulvérisation oromuqueuse (10mg) à jeun : 2546-4741
- pulvérisation oromuqueuse (10mg) état nourri : 533
- injection intra-veineuse : 74,4

La biodisponibilité après inhalation était de 31 %, mais aucune étude n'a tenté de rapporter la biodisponibilité absolue du CBD suivant d'autres voies d'administration chez l'homme. L'aire sous la courbe et la C_{max} augmentent de manière dose-dépendante et sont atteintes plus rapidement après l'inhalation par rapport aux voies orales et oro-muqueuses. La C_{max} est augmentée pendant les états nourris et dans les formulations lipidiques. La T_{max} est atteinte entre 0 et 4 h. Bien qu'une augmentation de dose corresponde à une augmentation de la C_{max}, la C_{max} entre les doses les plus élevées de CBD ne diffère pas beaucoup, suggérant un effet de saturation, entre 400 et 800 mg.

⁶³ Lanz et al., « Medicinal cannabis ».

⁶⁴ Mechoulam et Hanus, « Cannabidiol ».

⁶⁵ Millar, « A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans ».

4.1.4 Usage thérapeutique actuel

Le CBD est une molécule à vaste usage thérapeutique. Les applications médicales pour les pathologies suivantes sont possibles⁶⁶ :

- Epilepsie
- Troubles anxieux
- Dépression
- Psychoses schizophréniques
- Inflammation
- Transplantation
- Douleurs
- Trouble du mouvement : Dystonie et dyskinésie
- Toxicomanie
- Nausées et vomissements
- Perte de l'appétit
- Protection des nerfs et sclérose en plaque
- propriétés anti-cancéreuses et anti-tumorales
- Allergies et asthme
- Troubles circulatoires
- Diabète
- Maladie d'Alzheimer
- Encéphalopathie spongiforme bovine
- Lésions du foie et du cerveau
- Atteintes pulmonaires
- Crise cardiaque et dommage cardiaque
- Réduction des effets indésirables de la doxorubicine, de l'halopéridol et de la cocaïne
- Acné
- Amélioration de la cicatrisation osseuse
- Hypertension artérielle

Toutes ces propriétés citées du CBD proviennent d'études effectuées en grande partie sur des modèles animaux.

4.1.5 Effets indésirables

⁶⁶ Grotenhermen, *CBD : un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique.*

Une évaluation de plusieurs études⁶⁷ menées sur le CBD *in vivo* et *in vitro* sur une large gamme de concentrations a montré que cette molécule est présumée sans danger pour les humains et les animaux et qu'une utilisation chronique à forte dose, jusqu'à 1500mg par jour, serait bien tolérée chez l'Homme. De plus, ces études suggèrent que le CBD est non-toxique dans les cellules non transformées et n'induit pas de modification de l'apport alimentaire, n'induit pas de catalepsie, n'affecte pas les paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, pression artérielle et température corporelle), n'affecte pas le transit gastro-intestinal et n'altère pas les fonctions psychomotrices ou psychologiques. Cependant, un manque de connaissances en ce qui concerne la sécurité du matériel génétique et du système immunitaire sera comblé par d'autres études cliniques pour obtenir une substance pharmaceutique entièrement testée⁶⁸.

Dans les expériences cellulaires, le CBD a influencé le fonctionnement de certaines protéines (P-glycoprotéine et protéine de résistance au cancer du sein) jouant un rôle dans la fonction normale du placenta⁶⁹. Les auteurs ont conclu que l'utilisation de CBD pendant la grossesse peut réduire les fonctions de protection placentaire et modifier leurs caractéristiques morphologiques et physiologiques.

Le CBD peut provoquer somnolence et sédation. Cet effet apparaît le plus souvent en début de traitement et peut se dissiper ensuite⁷⁰. Cet effet pourrait être utile si le CBD était utilisé en tant que médicament de prémédication sédative. Enfin, le CBD peut facilement abaisser la tension artérielle à fortes doses⁷¹.

4.1.6 Interactions médicamenteuses

4.1.6.1 Interaction THC/CBD

Le CBD inhibe certains effets du THC sur le récepteur CB1, y compris les effets intoxicants et d'augmentation de l'appétit⁷². Le CBD se lie à un autre endroit que le THC sur le récepteur CB1, on parle de « modulation allostérique ».

Le CBD administré à la même dose que le THC n'a pas d'effet sur les modèles comportementaux causés par le THC, il faut qu'il soit administré à une dose trois fois plus élevée pour affaiblir les effets du THC⁷³. Cependant, l'influence du CBD sur les effets du THC semble fortement dépendre du fait

⁶⁷ Machado Bergamaschi et al., « Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent ».

⁶⁸ Iffland et Grotenhermen, « An update on safety and side effects of cannabidiol ».

⁶⁹ Feinshtein et al., « Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines ».

⁷⁰ GW Pharmaceuticals, « Epidiolex : Résumé des caractéristique du produit ».

⁷¹ Jadoon, Tan, et O'Sullivan, « A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study ».

⁷² Zuardi et al., « Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -thc in normal subjects ».

⁷³ Jacobs et al., « Acute and chronic effects of cannabidiol on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)-induced disruption in stop signal task performance. »

que les deux substances soit prises ensemble ou l'une après l'autre. Par exemple, une étude⁷⁴ sur des rats a montré que le prétraitement au CBD avait un effet fortifiant sur les effets du THC. En cas d'utilisation chronique ou aiguë, le prétraitement au CBD augmente la concentration de THC dans le sang et le cerveau, ce qui est très probablement dû au métabolisme ralenti et à la dégradation du THC. Ainsi, les effets du CBD sur le THC ne sont pas tout à fait uniformes dans les différentes études.

4.1.6.2 Interaction avec d'autres médicaments

Le CBD, métabolisé dans le foie, inhibe l'activité de certaines enzymes responsables de la dégradation de divers médicaments. Ces enzymes comprennent le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP3A4. Les médicaments dégradés par l'enzyme CYP2C19 pourraient être dégradés plus lentement et avoir un effet plus marqué s'ils sont pris avec du CBD⁷⁵. Ces médicaments sont le pantoprazole (IPP) et le clobazam (antiépileptique).

Les médicaments dégradés par l'enzyme CYP2D6 tel que l'oméprazole (IPP) et la rispéridone (neuroleptique) sont également dégradés plus lentement avec la prise de CBD.

D'autres médicaments comme le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et la clarithromycine inhibent l'enzyme CYP3A4, ce qui peut ralentir la dégradation du CBD à des concentrations élevées.

D'autre part, certains médicaments tels que le phénobarbital, la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne accélèrent l'activité de l'enzyme CYP3A4, ce qui a pour conséquence une dégradation plus rapide du CBD. Plusieurs cannabinoïdes (THC, CBN et CBD) réduisent également la dégradation de la warfarine (AVK) et du diclofénac (AINS) due à l'inhibition de l'enzyme CYP2C9 dans le foie, qui est essentiellement responsable de la dégradation du THC et CBD

4.1.7 Formes galéniques⁷⁶

De nombreuses formes galéniques sont disponibles pour l'administration de CBD.

4.1.7.1 CBD par voie sublinguale : L'huile de CBD

L'huile de CBD est conçue pour être administrée par voie sublinguale.

Les gouttes d'huile sont placées sous la langue pour une durée de 30 à 90 secondes avant d'être avalées. Ce mode d'administration a l'avantage de contourner l'absorption par voie digestive et la métabolisation par le foie, permettant aux principes actifs du CBD d'atteindre le système sanguin et

⁷⁴ Klein et al., « Cannabidiol potentiates Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats ».

⁷⁵ Jiang et al., « Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome p450 2c19 ».

⁷⁶ « CBDISSIMO : <https://cbdissimo.com/blog/post/cbd-quel-mode-d-administration-choisir-.html> ».

d'interagir avec le système endocannabinoïde beaucoup plus rapidement et plus efficacement que la voie orale classique.

Les premiers effets sont ressentis en 5 à 20 min. Un dosage précis est possible avec un système de goutte à goutte. Ces huiles sont généralement concentrées de 1 à 30 %.

Tableau 5 : Quantité de CBD par goutte d'huile de CBD



	3%	5%	6%	10%	12%	15%	25%
Quantité totale de CBD / flacon (10 ml)	300 mg	500 mg	600 mg	1000 mg	1200 mg	1500 mg	2500 mg
Quantité totale de CBD / goutte* *10ml = 200 gouttes	1.5 mg	2.5 mg	3 mg	5 mg	6 mg	7.5 mg	12.5 mg

Source : Cbdissimo, « Quel mode d'administration choisir ? », 2019.

4.1.7.2 CBD par voie orale

Le CBD par voie orale est ingéré directement pour se retrouver dans le système digestif. Cette voie ne permet pas d'éviter le premier passage hépatique, seule 20 % de la dose ingérée sera biodisponible dans le sang. Les effets sont ressentis en 30 à 60 min après la prise mais durent plus longtemps que les autres voies d'administration (jusqu'à 6 heures).

Des comestibles comme des chewing-gums ou bonbons au CBD, du café et des tisanes existent.

4.1.7.2.1 Gélules

Ce mode d'administration permet un dosage précis de la dose de CBD ingérée. Il existe plusieurs types gélules au CBD utilisables par voie orale comme les gélules classiques, ou les capsules gel contenant de l'huile de CBD.

4.1.7.2.2 Sous forme liposomale

Le CBD sous forme liposomale se présente sous forme de particules beaucoup plus fines, enfermées dans des lipides. Ces liposomes peuvent être assimilés à des petites bulles transportant le CBD dans le système sanguin. Pour une même quantité de CBD ingérée, la biodisponibilité de la forme liposomale est quatre à cinq fois supérieure à la forme classique.

4.1.7.3 CBD par voie cutanée

Le système endocannabinoïde présente également des récepteurs dans les cellules de la peau. Les baumes et crèmes au CBD s'appliquent directement sur la peau et agissent localement. Ils sont constitués à partir d'extraits naturels ou bien de cristaux purs de CBD. Les principes actifs du CBD sont absorbés au niveau de la surface de la peau sans passage par le système sanguin.

Les indications de l'application topique sont les douleurs osseuses (arthrite, arthrose, ostéoporose), ou bien encore pour des maladies de peau (acné, psoriasis).

4.1.7.4 CBD par voie respiratoire

L'inhalation suppose une prise de CBD par les voies aériennes. La voie respiratoire est un mode d'administration qui permet au CBD d'agir très rapidement. On distingue plusieurs façons d'inhaler du CBD, dont certaines ne sont pas sans risques.

4.1.7.4.1 Fleurs de Chanvre

De nouvelles variétés de cannabis créées par l'Homme permettent aujourd'hui de cultiver des plantes à très haute teneur en CBD avec des quantités négligeables de THC. Par exemple, la société israélienne TIKUN OLAM™ a cultivé une plante de cannabis contenant 15,8 % de CBD et moins de 1 % de THC (AVIDEKEL™). Les fleurs de chanvre séchées sont généralement destinées à être infusées mais peuvent aussi être fumées.

Cette voie d'administration est déconseillée du fait de la difficulté de mesure de la quantité de CBD réel absorbée. De plus, fumer des fleurs de CBD avec ou sans tabac génère une combustion et la fumée épaisse qui est inhalée transporte du goudron et d'autres substances nocives qui se déposent dans le système respiratoire, ceci pouvant provoquer des complications à terme dont le développement de cancers. Les fleurs de chanvre de CBD, lorsque mélangées au tabac, provoquent aussi une accoutumance, liée à la présence de nicotine dans le tabac.

4.1.7.4.2 E-liquide

Les e-liquides au CBD sont pour la plupart des cristaux purs de CBD dilués dans de la glycérine. La cigarette électronique vient ensuite chauffer le liquide jusqu'à évaporation. Les risques liés à la cigarette électronique ne sont pas clairement établis mais inhaler des vapeurs de glycérine végétale et des arômes artificiels ne doit pas être jugée sans risque.

4.1.7.4.3 Nébuliseur ultrasonique de CBD

Le nébuliseur fonctionne grâce à une technologie basée sur les ultrasons. Il dispose d'un cristal qui transforme l'impulsion électrique en vibrations et envoie des vagues ultrasoniques qui nébulisent la solution de CBD en nuage de particules très fines. Il n'y a aucune combustion avec ce dispositif et le

principe actif contenu dans la solution passe par les voies pulmonaires et est bien mieux absorbé par le corps. La biodisponibilité et l'efficacité sont maximales.

4.1.7.4.4 Vaporisateur de CBD

Les vaporisateurs sont des dispositifs permettant de prélever intacts les cannabinoïdes, terpènes et flavonoïdes. L'échantillon de fleur est déposé dans le « bol » qui va par la suite être chauffé jusqu'à la température désirée, inférieure à 230°. La fleur sera ainsi chauffée juste en dessous de son point de combustion, ce qui permet d'éviter la nocivité issue de la combustion. La vaporisation s'applique aussi à des concentrés comme les cristaux de CBD.

Tableau 6 : Les différents modes d'administration et leurs caractéristiques

CBD : les modes d'administration

					
	Vitesse de l'effet	Durée de l'effet	Bio-disponibilité	Rapport quantité/Prix	Risques sur la santé
 Huile de CBD	5 à 20 min	2 à 3 heures	Bonne	Excellent	⊗
 Capsules CBD	30 à 60 min	3 à 6 heures	Moyenne	Bon	⊗
 Aqua Intense CBD Liposomal	30 à 60 min	3 à 6 heures	Excellente	Excellent	⊗
 Baumes au CBD	20 à 30 min	1 à 2 heures	Moyenne	Bon	⊗
 Cigarette fleur de chanvre au CBD	5 à 15 min	2 à 3 heures	Bonne	Moyen	Très élevés
 E-cigarette CBD	5 à 15 min	1 à 2 heures	Bonne	Moyen	Elevés
 Nébuliseur	Immédiat	2 à 3 heures	Excellente	Excellent	⊗
 Vaporisateur	Immédiat	2 à 3 heures	Excellente	Moyen	⊗

Source : Cbdissimo, « Quel mode d'administration choisir ? », 2019.

4.1.8 Dosage du CBD⁷⁷

La prise de CBD requiert en général des doses relativement élevées comparativement au THC.

Avec une prise d'une dose relativement faible de 40 à 60 mg, le CBD peut déjà causer certains effets.

La posologie d'un traitement par CBD est différente selon la pathologie. Les doses pour un traitement par voie orale avec du CBD sont généralement comprises entre 40 et 800 mg pour les adultes et entre 2 et 25mg/kg pour les enfants. Ces doses sont habituellement divisées en deux prises, matin et soir pour le dîner. En ce qui concerne le soulagement de l'anxiété, le CBD a déjà montré des propriétés à faible dose de 32 mg⁷⁸.

⁷⁷ Grotenhermen, *CBD : un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique*.

⁷⁸ Das et al., « Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans ».

4.2 Mécanisme d'action

4.2.1 Le système endocannabinoïde⁷⁹

Le système endocannabinoïde régule diverses fonctions physiologiques, y compris l'équilibre énergétique et la fonction immunitaire. Il fait également partie intégrante de la régulation du comportement émotionnel et possède un rôle essentiel lié à la plasticité synaptique qui détermine l'apprentissage et la réponse à des événements émotionnellement, en particulier, très aversifs.

4.2.1.1 Généralités

Le système endocannabinoïde est composé de récepteurs, d'endocannabinoïdes (endoCB), de systèmes de synthèse, transport et dégradation de ceux-ci. Un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur cannabinoïde.

Cinq endocannabinoïdes ont été identifiés, le principal étant l'arachidonoyléthanolamide, dénommé anandamide (AEA). Les endocannabinoïdes présentent de nombreuses similarités avec les neurotransmetteurs plus classiques. Ce qui les en différencie est leur mode de stockage, et leur libération.

Un neurotransmetteur classique est synthétisé dans le cytoplasme des neurones, puis stocké dans des vésicules synaptiques et libéré dans la fente synaptique par exocytose.

Un endocannabinoïde lui est synthétisé uniquement si besoin, suite à la stimulation de récepteurs provoquant l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires dans les neurones et les astrocytes.

Leur structure lipidique empêche leur stockage dans des vésicules synaptiques : ils diffusent alors suite à la production de manière libre.

Deux types de récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés actuellement : il s'agit de CB1 et de CB2.

Tous les deux sont couplés aux protéines G et appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, groupe 1, famille A.

Le CB1 possède un très large profil d'expression, avec une expression au niveau du système nerveux central mais aussi au niveau des tissus périphériques, tandis que le CB2, malgré ses 44 % d'homologie avec le CB1 possède un profil d'expression plus réduit, limité aux cellules du système immunitaire.

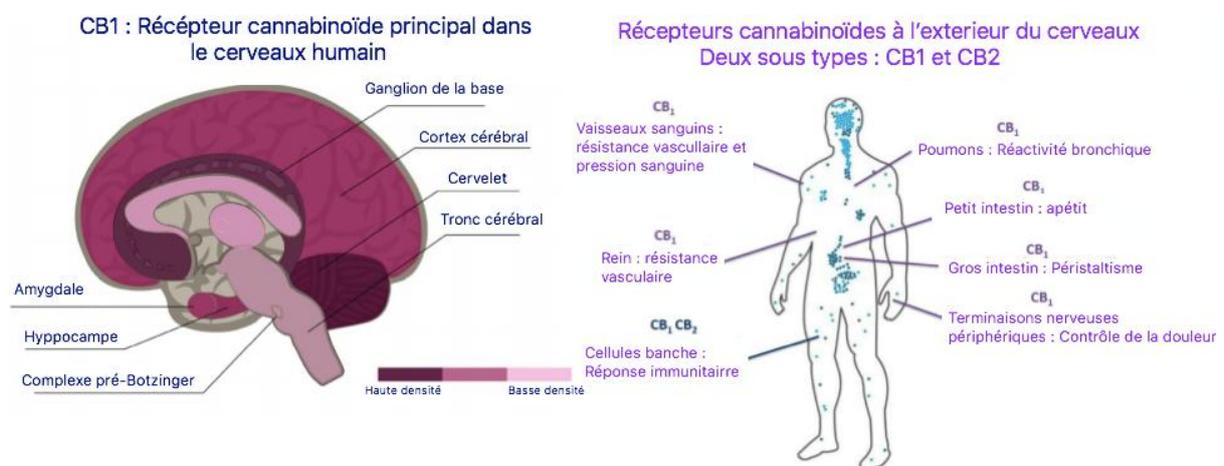
On peut alors supposer que CB1 jouerait un rôle plus important dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, tandis que CB2 jouerait un rôle d'immunomodulateur.

⁷⁹ Venance, Maldonado, et Manzoni, « Le système endocannabinoïde central ».

Le CB1 fait partie des récepteurs dont l'expression est la plus élevée au niveau du système nerveux central, tout en étant presque absent au niveau du TC, ce qui concorde avec l'absence de toxicité aiguë et létales du cannabis.

Le récepteur CB1 est principalement localisé au niveau des terminaisons nerveuses et il est exprimé à la fois sur les neurones γ -aminobutyriergiques et glutamatergiques.

Figure 9 : Densité de récepteurs CB₁ et CB₂ au niveau de l'encéphale et du tronc cérébral et sur le reste du corps



Source : Traduction de l'auteur d'après Piomelli, Cannabis and Cannabinoid Research, 2019

4.2.1.2 Fonction des endocannabinoïdes dans la neurotransmission

Les effets des dérivés du cannabis sont dus à l'action de leurs principes actifs, qui prennent la place des endoCB sur les récepteurs CB₁ centraux. Les zones de forte expression des récepteurs CB₁ sont les ganglions de la base, le cervelet (effets réversibles sur les performances psychomotrices et la coordination motrice), l'hippocampe (effets réversibles sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives) et le cortex. L'activation des CB₁ par les endoCB inhibe différents canaux calciques et module certains canaux potassiques présents à la fois sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux. Cela entraîne une réduction de la libération de neurotransmetteurs, de la durée du potentiel d'action et de la fréquence de décharge neuronale.

L'activation des récepteurs CB₁ entraîne une inhibition de l'activité de certains neurones mais peut, en raison d'effets de circuit, les activer en inhibant des voies inhibitrices et provoquer l'excitation de populations neuronales ou de noyaux cérébraux. Les endoCB représentent une nouvelle classe de

messagers diffusibles impliqués dans les régulations à court et à long terme de la transmission synaptique.

4.2.1.3 Effet comportementaux des endocannabinoïdes

Les endoCB produisent des effets somatiques similaires à ceux induits par les phytoCB. Ces effets incluent, chez le rongeur, des réponses bien définies : anti nociception, hypothermie, hypolocomotion et catalepsie. Les doses faibles produisent chez l'animal des réponses comportementales qui sont un mélange des effets stimulateurs et dépresseurs des CB sur le SNC. Cependant, à doses élevées, les effets des CB sont toujours de type dépresseur⁸⁰.

4.2.1.3.1 Effet moteur

Dans le striatum, les endoCB ont un rôle inhibiteur sur le contrôle de la motricité qui s'opposerait aux effets facilitateurs de la dopamine. En outre, le cervelet participe également à certaines actions motrices des CB, comme l'ataxie et la perte de coordination.

4.2.1.3.2 Effet anti-nociceptif

Les endoCB modulent la nociception par des mécanismes supra-spinaux, spinaux et périphériques. Les micro-injections centrales de CB ont permis d'identifier différentes régions responsables de ces réponses, telles que la substance grise périaqueducule ou la partie rostro-ventro-médiane du bulbe rachidien. Une partie des effets anti-nociceptifs centraux semblent dus à la modulation de l'activité du système inhibiteur descendant. Au niveau spinal, les CB sont efficaces pour inhiber la transmission des fibres nociceptives de petit diamètre. En outre, ils diminueraient la libération de neurotransmetteurs tels que la substance P ou le Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP), responsables de la transmission de la douleur. Au niveau périphérique, les récepteurs CB₁ et CB₂ jouent un rôle synergique d'inhibition des stimuli nociceptifs⁸¹: une libération d'AEA et de palmitoyl éthanolamine a ainsi été démontrée dans des modèles de douleurs d'origine inflammatoire.

4.2.1.3.3 Effet sur la mémoire

Les CB, via les récepteurs CB₁, diminuent l'acquisition des apprentissages et la mémoire de travail, mais n'ont pas d'effet sur la mémoire de référence. L'hippocampe serait la principale structure responsable des effets des CB sur la mémoire : ainsi, les CB diminuent la potentialisation et la dépression à long terme observées dans les neurones de l'hippocampe. Les endoCB sont libérés par

⁸⁰ Dewey, « Cannabinoid pharmacology ».

⁸¹ Calignano et al., « Control of pain initiation by endogenous cannabinoids ».

la stimulation des neurones hippocampiques, suggérant un rôle tonique important dans leur contrôle physiologique de la mémoire⁸².

4.2.2 Mécanisme de réduction du stress et de l'anxiété par le CBD

Les propriétés anxiolytiques du CBD ont été démontrées dans de très nombreuses études comparatives avec le diazépam sur des modèles animaux exposés à de nombreux modèles de stress⁸³. Les mécanismes de cet effet anxiolytique du CBD sur le corps humain ne sont à ce jour pas complètement élucidés. Nous allons cependant parler de trois récepteurs impliqués dans les actions anxiolytiques du CBD. Ces trois récepteurs sont CB₁R, TRPV₁ et le récepteur 5-HT_{1A}.

4.2.2.1 Le récepteur CB₁⁸⁴

L'activation des CB₁R produit des effets anxiolytiques dans divers modèles de peur inconditionnelle, pertinents pour l'utilisation dans de multiples troubles anxieux. En ce qui concerne la peur conditionnée, l'effet de l'activation de CB₁R est complexe : l'activation de CB₁R peut augmenter ou réduire l'expression de la peur, selon le locus cérébral et le ligand endoCB ; cependant, l'activation de CB₁R augmente fortement l'extinction de la peur⁸⁵ et peut empêcher sa reconsolidation. Les manipulations génétiques qui empêchent l'activation de CB₁R sont également anxiogènes⁸⁶.

En outre, il a été montré que la réduction de la voie de signalisation AEA-CB₁R dans l'amygdale par l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) via l'activation du récepteur CRH de type 1, induit l'enzyme acide gras amide hydrolase (FAAH), qui entraîne une réduction de l'endocannabinoïde anandamide (AEA) et mène à l'anxiété⁸⁷.

De plus, l'activation du CB₁R est essentielle au rétrocontrôle négatif de la réponse au stress neuroendocrinien et protège contre les effets indésirables du stress chronique. Enfin, le stress chronique altère la voie de signalisation des endoCB dans l'hippocampe et l'amygdale, ce qui conduit à l'anxiété⁸⁸, et les personnes atteintes de SSPT présentent une disponibilité élevée du CB₁R et une réduction de l'AEA périphérique. En conséquence, l'activation de CB₁R a été suggérée comme cible pour le développement de médicaments anxiolytiques.

⁸² Misner et Sullivan, « Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons ».

⁸³ Sales et al., « Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased bdnf signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex ».

⁸⁴ Blessing et al., « Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders ».

⁸⁵ Marsicano et al., « The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories ».

⁸⁶ Marsicano et al.

⁸⁷ Gray et al., « Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety ».

⁸⁸ Qin et al., « Chronic stress induces anxiety via an amygdalar intracellular cascade that impairs endocannabinoid signaling ».

Alors que le CBD a une faible affinité pour le CB1R, il fonctionne comme un agoniste indirect, potentiellement via l'augmentation de l'activité constitutionnelle du CB1R, ou via l'augmentation de l'AEA par inhibition de FAAH.

4.2.2.2 Le récepteur TRPV₁

Le récepteur TRPV₁ est un canal cationique post-synaptique, exprimé en périphérie, responsable de la sensation de chaleur ressentie lors de l'interaction avec la capsaïcine comme ligand exogène. Les récepteurs TRPV₁ sont également exprimés dans le cerveau, y compris au niveau de l'amygdale, de la substance grise périaqueducule, de l'hippocampe et d'autres régions. Les interactions avec le récepteur TRPV₁, semblent être essentielles pour réguler la libération d'endoCB conduisant à l'inhibition ou à la facilitation de la libération des neurotransmetteurs présynaptiques⁸⁹.

4.2.2.3 Le récepteur 5-HT₁

Le récepteur 5-HT_{1A} (5-HT_{1A}R) est une cible anxiolytique reconnue. La buspirone et d'autres agonistes de 5-HT_{1A}R sont approuvés pour le traitement des troubles anxieux généralisés. Dans les études pré-cliniques, les agonistes 5-HT_{1A}R sont anxiolytiques dans les modèles animaux d'anxiété générale, préviennent les effets indésirables du stress et renforcent l'extinction de la peur. Les 5-HT_{1A}R pré- et post-synaptiques sont couplés à divers membres de la famille des protéines G. Ils sont exprimés sur les neurones sérotoninergiques du raphé et dans diverses autres zones du cerveau impliquées dans la peur et l'anxiété, où ils exercent une fonction d'auto-inhibition. Les mécanismes sous-jacents aux effets anxiolytiques de l'activation du 5-HT_{1A}R sont complexes et ne sont pas complètement établis. Alors que des études in vitro suggèrent que le CBD agit comme un agoniste direct du 5-HT_{1A}R⁹⁰, les études in vivo sont plus cohérentes avec le fait que le CBD agisse en tant que modulateur allostérique ou facilitateur de la signalisation du 5-HT_{1A}⁹¹.

⁸⁹ Lee et al., « Multiple forms of endocannabinoid and endovanilloid signaling regulate the tonic control of gaba release ».

⁹⁰ Russo et al., « Agonistic properties of cannabidiol at 5-ht1a receptors ».

⁹¹ Rock et al., « Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT1A somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus : CBD, 5-HT1A agonism and nausea ».

5 : CBD : Une utilisation possible en Médecine Bucco-Dentaire?

Le CBD est le principe actif du médicament EPIDYOLEX® présent à une concentration de 100mg/ml. La Commission Européenne a approuvé son autorisation de mise sur le marché (AMM) avec une indication dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou le syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus.

Nous avons vu dans le chapitre précédant que le CBD possède des propriétés anxiolytiques établies. Pour un médicament ayant une AMM, le laboratoire peut faire une demande d'extension pour une autre indication. Pour cette demande, comme pour la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un nouveau médicament, le laboratoire doit déposer un dossier à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ou à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le dossier doit contenir des données et des essais cliniques qui apportent la preuve de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans cette nouvelle indication. Le médicament est alors évalué par les évaluateurs internes et les experts externes qui rendent un avis sur le rapport entre les bénéfices apportés par le médicament et les risques, dans cette nouvelle indication.

5.1 Introduction

Pour qu'une molécule devienne un médicament, il faut de nombreuses étapes de développement d'abord précliniques -chez l'animal-, puis chez l'Homme : les essais de phase I, pour rechercher la dose toxique, de phase II, pour rechercher une activité pharmacologique chez le volontaire sain puis chez le malade, et enfin de phase III, pour s'assurer de l'efficacité thérapeutique. Le médicament peut alors demander son AMM, qui dépendra de sa qualité pharmaceutique et de l'existence d'un rapport bénéfice/risque favorable. Mais la connaissance complète de l'intérêt d'un nouveau médicament ne sera réellement établie qu'après plusieurs années de recul.

5.2 Développement préclinique⁹²

Avant la première administration chez l'Homme, la phase dite d'essais pré-cliniques permet de récolter une partie des informations nécessaires à cette administration.

Les deux éléments les plus recherchés sont de nature toxicologique ou pharmacologique.

⁹² Collège national de pharmacologie médicale, « Essais pré-cliniques des futurs médicaments ».

Ces prérequis ont été défini par « *l'International Conference of Harmonization* » (ICH) qui complète ou remplace de manière officiel, tous les deux ans, les fondamentaux des Etats-Unis, du Japon et de l'union Européenne. Ces essais ont été validé pour l'EPIDYOLEX® et ne seront pas à refaire pour une extension d'AMM.

5.2.1 Toxicité aiguë ou à dose unique

La toxicité aiguë est déterminée par l'études des doses toxiques ainsi que des organes touchés chez l'animal.

Pour l'évaluer, on doit procéder à des études sur au moins 2 espèces de mammifères (le plus souvent sur le rat), avec 2 voies d'administration différentes, dont une semblable à celle via laquelle on va l'administrer à l'Homme.

Chaque animal reçoit une seule et unique dose de produit, avec des doses différentes qui augmentent pour chaque animal.

On suit alors l'animal pendant environ 2 semaines.

A la suite de l'étude de toxicité aiguë, on peut déterminer :

- la Dose létale 50 (DL50) : qui est la dose qui tue 50 % des animaux
- la Dose maximale tolérée : qui est la dose toxique minimale ne tuant pas les animaux.
- la dose maximale sans effet toxique.

5.2.2 Toxicité chronique ou à doses répétées

La toxicité chronique permet d'étudier l'accumulation du produit dans les tissus, ainsi que les organes touchés.

Pour l'évaluer, de même que pour la toxicité aiguë, son étude doit se réaliser sur au moins deux espèces de mammifères, avec la même voie d'administration que chez l'Homme.

On teste 3 doses différentes de produit ; une faible, une moyenne et une forte avec une administration d'une à deux fois par jour.

5.2.3 Fonctions de reproduction

Ces études sur l'animal avec 3 niveaux de doses ont pour objectif d'évaluer l'impact du produit sur la fertilité et sur la gestation.

Trois types d'études sont réalisées :

- Une étude sur la fertilité et développement embryonnaire précoce jusqu'à implantation.
- Une étude sur le développement embryo-fœtal/étude de tératogénèse.
- Une étude sur le développement pré et post-natal.

5.2.4 Mutagénèse et génotoxicité

La mutagénèse permet la détection de modifications du matériel génétiques engendrées par le produit, que le risque soit pour les générations actuelles, ou qu'il soit pour les générations futures.

On réalise 3 tests :

- Le test d'Ames : test de mutation génique, réalisé sur des souches de Salmonell Typhimurium
- Un test d'aberration chromosomique in vitro sur des cellules de Mammifères
- Un test d'aberration chromosomique in vivo sur des cellules hématopoiétiques de rongeurs.

5.2.5 Cancérogénèse

L'étude de la cancérogénèse permet la détection de l'apparition d'un effet cancérigène du produit et son interception.

Elle peut être réalisée en même temps que les études de 1ère administration à l'Homme, excepté si le futur médicament s'est avéré mutagène.

Le produit est administré sur un long intervalle d'au moins 2 ans, sur 2 espèces de mammifères, avec trois échelles de doses différentes : une dose faible, une dose moyenne et une dose forte, avec une voie d'administration identique à celle prévue chez l'Homme.

5.2.6 Pharmacodynamie

L'étude de la pharmacodynamie d'un produit s'appuie sur une multitude de tests utilisant des modèles in vitro et in vivo.

Elle permet de déterminer la DE50, la dose permettant d'atteindre 50 % de l'effet maximal en mg/kg.

Elle permet également d'étudier la relation entre l'effet et la dose et l'effet et le temps ainsi que le mécanisme d'action du principe actif, ses effets généraux et ses interactions.

5.2.7 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique permet d'étudier ce qu'il advient de la molécule une fois dans le corps.

Elle se divise en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

Son étude doit être réalisée préalablement aux essais de phase 1, en utilisant la même voie d'administration que celle prévue chez l'Homme.

5.2.8 Prérequis spécifiques aux essais cliniques chez des enfants

Préalablement à l'inclusion d'enfants dans des essais cliniques, la réalisation de tous les tests de toxicologie animale est requise. Il est également préférable si cela est possible, d'avoir déjà testé la molécule chez des adultes.

5.3 : Phase I : Première administration a l'Homme

La phase I est généralement, lorsque cela est possible, réalisée chez le volontaire sain. Il s'agit de la première administration du produit à l'Homme et a pour but de rechercher la dose maximale tolérable, c'est-à-dire la dose toxique au-delà de laquelle le produit ne pourrait pas être utilisé en thérapeutique. En utilisant une dose de départ très faible (en général 1/100e de la dose minimale ayant une efficacité toxique chez le chien, en rapportant cette dose au poids), on peut chercher à augmenter progressivement la dose administrée jusqu'à l'apparition de signes d'intolérance. Lors de cette phase, une batterie d'examens est réalisée, permettant de vérifier de très nombreux paramètres (cardiaques, respiratoires, sanguins...). Le mode d'administration, l'influence des repas, la pharmacocinétique chez l'Homme sain et les métabolites sont d'autres paramètres étudiés en phase I. L'EPIDYOLEX® ayant l'AMM, ces études ne sont pas à refaire pour une extension d'indication.

5.4 : Phase II : Efficacité Pharmacologique/Etude-pilote

5.4.1 Généralités

La phase II se déroule chez des volontaires sains et malades. L'objectif est de déterminer la tolérance et l'efficacité du futur médicament. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace, pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. Dans un second temps cette dose sera administrée à un nombre restreint de malades (dans la mesure du possible, selon la fréquence de la pathologie ciblée) pour rechercher un bénéfice thérapeutique. Ces essais se déroulent en milieu hospitalier. Ces études permettent de démontrer l'activité pharmacologique d'un produit. Des prélèvements pharmacocinétiques sont réalisés en parallèle, pour mieux connaître le métabolisme du médicament, d'éventuelles interactions et d'éventuels risques toxiques. Les relations dose-effet et concentration-effet sont recherchés également en phase II, ainsi que l'effet de la maladie sur le médicament et la recherche du schéma posologique qui sera utilisé en phase III.

5.4.2 Une posologie effet-dose a déterminer pour le CBD en tant qu'anxiolytique

La tolérance du CBD chez l'homme est connue et son potentiel anxiolytique a été montré. La relation dose-effet en tant qu'anxiolytique semble en revanche varier selon les études disponibles :

Une étude⁹³ de 1993 conclut que le CBD possède des propriétés anxiolytiques après un test de prise de parole en public simulée à une dose de 300mg.

Dans une étude⁹⁴ en 2013 sur 48 participants en bonne santé, le CBD s'est montré actif avec une faible dose de 32 mg avec un potentiel dans le traitement des troubles anxieux et l'extinction de la peur. Dans une étude⁹⁵ de 2017 menée par l'Université de Sao Paulo au Brésil, l'administration de CBD a permis de réduire l'anxiété chez des individus en bonne santé en fonction de la dose. L'anxiété subjective était réduite avec une prise de 300 mg dans le test de prise de parole en public mais ce n'était pas le cas avec des doses de 100 mg et 900 mg. Dans une étude⁹⁶ de 2011, l'effet du CBD sur des patients souffrant d'anxiété sociale généralisée a été testée dans un test simulant la prise de parole en publique. Trois groupes ont été comparés : 12 volontaires sains en tant que groupe témoin sans médicament, 12 patients souffrant d'un trouble anxieux recevant une dose unique de 600mg de CBD et 12 patients recevant un placebo. Le traitement au CBD a réduit significativement l'anxiété, la déficience mentale et l'inconfort pendant la parole. Le CBD a également réduit la tension psychologique avant le discours.

En ce qui concerne la phase II, la posologie d'une prise aiguë de CBD pour la réduction du stress et de l'anxiété n'est pas clairement définie et est encore à déterminer.

5.5 : Phase III : Efficacité Thérapeutique : Études-pivot

5.5.1 Généralités

Lorsque la phase II aura permis de déterminer la dose pharmacologiquement efficace, il faudra conduire les vrais essais thérapeutiques -dits de phase III-, qui cherchent à mesurer précisément l'efficacité thérapeutique du médicament. Ces études sont réalisées presque exclusivement en utilisant la méthode de l'essai contrôlé randomisé. Des règles méthodologiques strictes doivent être respectées pour s'assurer de la fiabilité des résultats obtenus en termes d'efficacité thérapeutique. Ainsi l'essai contrôlé randomisé doit permettre par tirage au sort de déterminer des populations comparables, l'une recevant le nouveau traitement à l'étude, l'autre un traitement contrôle de référence ou un traitement placebo lorsque ceci est éthiquement possible. Les essais doivent au mieux être réalisés en double insu, où ni le malade, ni l'évaluateur de l'efficacité thérapeutique ne sont en mesure de connaître le type de traitement alloué. Les essais doivent être réalisés dans une population de malades ayant une pathologie clairement définie avec des critères d'inclusion et

⁹³ Zuardi et al., « Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety ».

⁹⁴ Das et al., « Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans ».

⁹⁵ Zuardi et al., « Inverted u-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life ».

⁹⁶ Bergamaschi et al., « Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients ».

d'exclusion précis. L'essai doit définir, avant le début de sa réalisation, un critère principal d'évaluation unique, connu à l'avance et cliniquement significatif. Les effectifs de malades inclus dans l'essai doivent être calculés au départ en fonction de la différence escomptée entre les différents traitements et des risques statistiques.

5.5.2 Essai contrôlé randomisé benzodiazépines/CBD

Afin de connaître le potentiel du CBD en tant que médicament de prémédication sédatrice avant un soin dentaire chez un patient anxieux, un protocole permettant d'évaluer son efficacité doit être mis en œuvre. Le meilleur essai serait un essai contrôlé randomisé comparant le CBD au traitement de référence (une des benzodiazépines utilisées en Médecine Bucco-Dentaire) dans une population de patients anxieux. Les critères d'inclusion pourraient être :

- Patients présentant une anxiété légère à modérée, mesure de l'anxiété avec une des échelles de mesure de l'anxiété : MDAS, CDAS ou DFS
- Patients ayant besoin d'un soin dentaire défini (le même soin pour tous les patients)

Les critères d'exclusion pourraient être :

- Patientes enceintes
- Patients phobiques
- Patients prenant un médicament ayant une interaction médicamenteuse avec le CBD

Les critères d'évaluation pourraient être :

- Ressenti du patient sur le soulagement de son anxiété (critère subjectif) post opératoire et pré opératoire
- Mesure des signes objectifs, avant, pendant et après l'intervention : sudation, tremblements, dilatation des pupilles, pression artérielle et rythme cardiaque.
- Présence ou absence de sédation

L'administration du CBD devra se faire en prise unique, à la concentration optimale retenue lors des essais de phase II dans cette indication.

Conclusion

La peur liée aux soins dentaires est largement répandue dans la population et constitue le principal frein à la consultation en MBD. Ses conséquences sont une négligence et une détérioration prématurée de la santé orale chez une partie de la population. Pour y remédier, plusieurs solutions existent, la plus utilisée étant la PMS par voie orale avec des BZD. Cette prémédication est utile et efficace pour les patients souffrant d'anxiété légère à modérée vis-à-vis des soins dentaires mais n'est pas exempte d'effets indésirables et de contre-indications. La demi-vie de ces molécules est pour la majorité longue et l'effet se prolonge après le soin dentaire. De plus, les conséquences de ces molécules sont peu prédictibles en termes d'effets physiologiques et cliniques.

Le potentiel thérapeutique du CBD a suscité un intérêt croissant ces dernières années. Son assimilation au THC et au cannabis dans les mœurs a très largement retardé la recherche et le développement de cette molécule en France. Contrairement au THC, le CBD n'est pas psychodysléptique et même des doses élevées ne provoquent généralement pas d'effets secondaires importants. Les connaissances des mécanismes physiologiques de cette molécule restent encore peu connues et doivent être approfondis.

Cette molécule présente des propriétés anxiolytiques et sédatives mais ces propriétés ne sont pas utilisées en France à ce jour et son degré d'efficacité dans l'indication des troubles anxieux est encore à déterminer. En outre, sa posologie pour une indication en tant qu'anxiolytique n'est pas claire dans la littérature et reste à préciser.

Néanmoins, il ne serait pas surprenant que cette molécule soit un jour utilisée en Médecine Bucco-Dentaire et toutes les informations disponibles semblent converger vers un intérêt thérapeutique en tant qu'agent de la prémédication sédative. Il faudra cependant évaluer son efficacité en clinique et le potentiel service médical rendu par rapport aux médicaments de référence.

Bibliographie

- Agras, S., D. Sylvester, et D. Oliveau. « The epidemiology of common fears and phobia ». *Comprehensive psychiatry* 10, n° 2 (1969): 151-56.
[https://doi.org/10.1016/0010-440X\(69\)90022-4](https://doi.org/10.1016/0010-440X(69)90022-4).
- American dental association. « Guidelines for the use of sedation and general anesthesia by dentists ». Consulté le 27 décembre 2020.
http://www.ada.org/~media/ADA/Advocacy/Files/%20anesthesia_use_guidelines.ashx.
- Appukuttan, D. P. « Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia : literature review ». *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 2016, 35.
<https://doi.org/10.2147/CCIDE.S63626>.
- Armfield, J. M., J. F. Stewart, et A. J. Spencer. « The vicious cycle of dental fear : exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear ». *BMC oral health* 7, n° 1 (2007): 1. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-7-1>.
- « Article L1111-4 - Code de la santé publique - Légifrance », 2016.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031972276/2016-02-04.
- Bergamaschi, M. M., R. H. C. Queiroz, M. H. N. Chagas, D. C. Gomes de Oliveira, B. Spinosa De Martinis, F. Kapczinski, J. Quevedo, et al. « Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients ». *Neuropsychopharmacology* 36, n° 6 (2011): 1219-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>.
- Blessing, E., M. Steenkamp, J. Manzanares, et C Marmar. « Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders ». *Neurotherapeutics* 12, n° 4 (2015): 825-36.
<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>.
- Boon, J. H., et D. Hopkins. « Hydroxyzine premedication - does it provide better anxiolysis than a placebo ? » *South African medical journal* 86, n° 6 (1996): 661-64.
- Bourin, M. « Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété ». *PSN* Volume 11, n° 3 (2013): 39-52.
- Bousofara, M., et M. Raucoules-Aimé. « Place de la prémédication en anesthésie ». In *EMC. Anesthésie réanimation*, 9. 36-375-A-20. Elsevier Masson, 2018.
- Calignano, A., G.L. Rana, A. Giuffrida, et D. Piomelli. « Control of pain initiation by endogenous cannabinoids » 394, n° 6690 (1998): 277-81. <https://doi.org/10.1038/28393>.
- Cbdissimo « CBD : Quel mode d'administration choisir ? », 2019.
<https://cbdissimo.com/blog/post/cbd-quel-mode-d-administration-choisir-.html>.
- Centre Antipoisons Belge. « Antagonisme des benzodiazépines ». <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxications-aigu-s-et-antidote-4>.
- Collège national de pharmacologie médicale. « Essais pré-cliniques des futurs médicaments », 2019.
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>.
- Das, R. K., S. K. Kamboj, M. Ramadas, K. Yogan, V. Gupta, Emily Redman, H. Valerie Curran, et Celia J. A. Morgan. « Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans ». *Psychopharmacology* 226, n° 4 (2013): 781-92. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2955-y>.
- Deakin, J. F. W., et F. G. Graeff. « 5-HT and mechanisms of defence ». *Journal of psychopharmacology* 5, n° 4 (1991): 305-15. <https://doi.org/10.1177/026988119100500414>.
- Delmas, V. *UE 5 : Organisation des appareils et des systèmes*. 2e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2019.
- Dewey, W. L. « Cannabinoid pharmacology ». *Pharmacological reviews* 38, n° 2 (1986): 151-78.

- Feck, A. S., et J. H. Goodchild. « The use of anxiolytic medications to supplement local anesthesia in the anxious patient ». *Compendium of continuing education in dentistry* 26, n° 3 (2005): 183-86, 188, 190; quiz 191, 209.
- Feinshtein, V., O. Erez, Z. Ben-Zvi, N. Erez, T. Eshkoli, B. Sheizaf, E. Sheiner, M. Huleihel, et G. Holcberg. « Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines ». *PeerJ* 1 (2013): e153. <https://doi.org/10.7717/peerj.153>.
- Glaesmer, H., H. Geupel, et R. Haak. « A controlled trial on the effect of hypnosis on dental anxiety in tooth removal patients ». *Patient education and counseling* 98, n° 9 (2015): 1112-15. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.05.007>.
- Gray, J. M., X. H. A. Vecchiarelli, M. Morena, T. T. Y. Lee, D. J. Hermanson, X. A. B. Kim, R. J. McLaughlin, et al. « Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety ». *The journal of neuroscience* 35, n° 9 (2015): 3879-92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2737-14.2015>.
- Grotenhermen, F. *CBD : un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique*. Soleure : Editions Solanacée, 2018.
- GW Pharmaceuticals. « Epidiolex : Résumé des caractéristique du produit ». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf.
- Hass, D. A. « Oral sedation in dental practice ». *Royal college of dental surgeon of Ontario ; Dispatch magazine*, n° numéro spéciale (2015): 8.
- Haute autorité de santé. « Affections psychiatriques de longue durée. Troubles anxieux graves ». Haute autorité de santé, 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf.
- Humphris, G. M., et P. Hull. « Do dental anxiety questionnaires raise anxiety in dentally anxious adult patients ? A two-wave panel study ». *Primary dental care* 14, n° 1 (2007): 7-11. <https://doi.org/10.1308/135576107779398165>.
- Humphris, G. M., T. Morrison, et S. J. Lindsay. « The modified dental anxiety scale : validation and united kingdom norms ». *Community dental health* 12, n° 3 (1995): 143-50.
- Iffland, K., et F. Grotenhermen. « An update on safety and side effects of cannabidiol : a review of clinical data and relevant animal studies ». *Cannabis and cannabinoid research* 2, n° 1 (2017): 139-54. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>.
- Jacobs, D. S., S. J. Kohut, S. Jiang, S. P. Nikas, A. Makriyannis, et J. Bergman. « Acute and chronic effects of cannabidiol on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)-induced disruption in stop signal task performance. ». *Experimental and clinical psychopharmacology* 24, n° 5 (2016): 320-30. <https://doi.org/10.1037/pha0000081>.
- Jadoon, K. A., G. D. Tan, et S. E. O'Sullivan. « A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study ». *JCI Insight* 2, n° 12 (2017): e93760. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93760>.
- Jiang, R., S. Yamaori, Y. Okamoto, I. Yamamoto, et K. Watanabe. « Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome p450 2c19 ». *Drug metabolism and pharmacokinetics* 28, n° 4 (2013): 332-38. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-129>.
- Karst, M., M. Winterhalter, S. Münte, B. Francki, A. Hondronikos, A. Eckardt, L. Hoy, H. Buhck, M. Bernateck, et M. Fink. « Auricular acupuncture for dental anxiety : a randomized controlled trial ». *Anesthesia & analgesia* 104, n° 2 (2007): 295-300. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000242531.12722.fd>.
- Katz, C., M. Stein, et J. Sareen. « Les troubles anxieux dans le DSM-5 : nouvelles règles sur le diagnostic et le traitement ». *Canadian network for mood and anxiety treatments* 2, n° 3 (2013).
- Klein, C., E. Karanges, A. Spiro, A. Wong, J. Spencer, T. Huynh, N. Gunasekaran, et al. « Cannabidiol potentiates Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC

- pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats ». *Psychopharmacology* 218, n° 2 (2011): 443-57. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2342-0>.
- Kritsidima, M., T. Newton, et K. Asimakopoulou. « The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial ». *Community dentistry & oral epidemiology* 38, n° 1 (2010): 83-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2009.00511.x>.
- Lanz, C., J. Mattsson, U. Soydaner, et R. Brenneisen. « Medicinal cannabis: in vitro validation of vaporizers for the smoke-free inhalation of cannabis ». *PLoS ONE* 11, n° 1 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147286>.
- Lee, S.-H., M. Ledri, B. Toth, I. Marchionni, C. M. Henstridge, B. Dudok, K. Kenesei, et al. « Multiple forms of endocannabinoid and endovanilloid signaling regulate the tonic control of GABA release ». *Journal of neuroscience* 35, n° 27 (2015): 10039-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4112-14.2015>.
- Machado Bergamaschi, M., R. Helena Costa Queiroz, A. Zuardi, et J. Alexandre S. Crippa. « Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent ». *Current drug safety* 6, n° 4 (2011): 237-49. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>.
- Madsen, B. K., D. Zetner, A. M. Møller, et J. Rosenberg. « Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults ». *Cochrane database of systematic reviews*, n° CD009861 (2020). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub3>.
- Malamed, S. F. « Oral sedation ». In *Sedation, a guide to patient management*, 5th ed., 95-118. Saint-Louis : Mosby, 2010.
- Marci, C. D., J. Ham, E. Moran, et S. P. Orr. « Physiologic correlates of perceived therapist empathy and social-emotional process during psychotherapy ». *The journal of nervous and mental disease* 195, n° 2 (2007): 103-11. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000253731.71025.fc>.
- Marsicano, G., T. Bisogno, H. Hermann, J. Tang, et C. Hofmann. « The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories ». *Nature* 418 (2002): 5.
- Martin, P. « Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété ». *La lettre du psychiatre* 2, n° 1 (2006): 28-37.
- McCaffrey, R., D. J. Thomas, et A. O. Kinzleman. « The effects of lavender and rosemary essential oils on test-taking anxiety among graduate nursing students ». *Holistic nursing practice* 23, n° 2 (2009): 88-93. <https://doi.org/10.1097/HNP.0b013e3181a110aa>.
- Mechoulam, R., et L. Hanus. « Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects ». *Chemistry and physics of lipids* 121, n° 1-2 (2002): 35-43. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(02)00144-5).
- Milgrom, P. *Treating fearful dental patients: a patient management handbook*. 2e édition révisée et Augmentée. Seattle, Wash : University of Washington, Continuing Dental Education, 1995.
- Millar, S. A. « A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans ». *Frontiers in pharmacology* 9 (2018): 13.
- Misner, D. L., et J. M. Sullivan. « Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons ». *The journal of neuroscience* 19, n° 16 (1999): 6795-6805.
- Moola, S., A. Pearson, et C. Hagger. « Effectiveness of music interventions on dental anxiety in paediatric and adult patients: a systematic review ». *Jbi evidence synthesis* 9, n° 18 (2011). https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2011/09180/Effectiveness_of_music_interventions_on_dental.1.aspx.
- Moore, R., et I. Brødsgaard. « Dentists' perceived stress and its relation to perceptions about anxious patients ». *Community dentistry and oral epidemiology* 29, n° 1 (2001): 73-80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2001.029001073.x>.

- Neuromédia. « Le système limbique ; section Cerveau ». *Neuromedia* (blog), 2019.
<https://www.neuromedia.ca/le-systeme-limbique/>.
- PHARMACOMédical «sélection médicament “Benzodiazépines” ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>.
- Qin, Z., X. Zhou, N. R. Pandey, H. A. Vecchiarelli, C. A. Stewart, Xia Zhang, Diane C. Lagace, et al. « Chronic stress induces anxiety via an amygdalar intracellular cascade that impairs endocannabinoid signaling ». *Neuron* 85, n° 6 (2015): 1319-31.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.015>.
- Rock, E., D Bolognini, C. Limebeer, M. Cascio, S Anavi-Goffer, P. Fletcher, R Mechoulam, R. Pertwee, et L. Parker. « Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT1A somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus: CBD, 5-HT1A agonism and nausea ». *British journal of pharmacology* 165, n° 8 (2012): 2620-34. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x>.
- Russo, E. B., A. Burnett, B. Hall, et K. K. Parker. « Agonistic properties of cannabidiol at 5-ht1a receptors ». *Neurochemical research* 30, n° 8 (2005): 1037-43.
<https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>.
- Saatchi, M., M. Abtahi, G. Mohammadi, M. Mirdamadi, et E. S. Binandeh. « The prevalence of dental anxiety and fear in patients referred to Isfahan Dental School, Iran ». *Dental research journal* 12, n° 3 (2015): 7.
- Sales, A. J., M. V. Fogaça, A. G. Sartim, V. S. Pereira, G. Wegener, F. S. Guimarães, et S. R. L. Joca. « Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased bdnf signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex ». *Molecular neurobiology* 56, n° 2 (2019): 1070-81. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>.
- Toda, M., et K. Morimoto. « Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers ». *Archives of oral biology* 53, n° 10 (2008): 964-68.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.04.002>.
- Van Wijk, A. J., et J. Hoogstraten. « The fear of dental pain questionnaire : construction and validity ». *European journal of oral sciences* 111, n° 1 (2003): 12-18.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2003.00005.x>.
- Veening, J. G., L. W. Swanson, et P. E. Sawchenko. « The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: a combined retrograde transport-immunohistochemical study ». *Brain research* 303, n° 2 (1984): 337-57. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)91220-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91220-4).
- Venance, L., R. Maldonado, et O. Manzoni. « Le système endocannabinoïde central ». *médecine/sciences* 20, n° 1 (2004): 45-53. <https://doi.org/10.1051/medsci/200420145>.
- VIDAL. « Les symptômes et les causes de l’anxiété ». In VIDAL, 2019.
<https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/symptomes-causes.html>
- Zuardi, A. W., R. A. Cosme, F. G. Graeff, et F. S. Guimarães. « Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety ». *Journal of psychopharmacology* 7, n° Sup 1 (1993): 82-88.
<https://doi.org/10.1177/026988119300700112>.
- Zuardi, A. W., N. P. Rodrigues, A. L. Silva, S. A. Bernardo, J. E. C. Hallak, F. S. Guimarães, et J. A. S. Crippa. « Inverted u-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life ». *Frontiers in pharmacology* 8 (2017): 259.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00259>.
- Zuardi, A W, I Shirakawa, E Finkelfarb, et I G Karniol. « Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -thc in normal subjects ». *Psychopharmacology* 76, n° 3 (1982): 245-50. <https://doi.org/10.1007/BF00432554>.

Table des figures

Figure 1 : Cercle vicieux de la peur du dentiste	7
Figure 2 : Tronc cérébral en vue saggitale.....	12
Figure 3 : Diencephale, coupe frontale dite de Charcot	13
Figure 4 : Cervelet, vue sagittale	14
Figure 5 : Shématique des régions du système limbique.....	15
Figure 6 : Moelle spinale : division externe (sillons) et division interne (substance grise et substance blanche).....	16
Figure 7 : Schéma illustrant le circuit de l'anxiété : interconnexions entre les différentes structures cérébrales impliquées dans le traitement de l'information des stimuli extérieurs et de la réponse appropriée	20
Figure 8 : Cannabinoïde de type CBD, schéma moléculaire	39
Figure 9 : densité de récepteurs CB1 et CB2 au niveau de l'encéphale et du tronc cérébral et sur le reste du corps.....	48

Table des tableaux

Tableau 1 : Niveau de sédation et effets cliniques.....	24
Tableau 2 : Score de Ramsay pour évaluer le niveau de sédation	25
Tableau 3 : Conseils pré et post-op avant une prémédication sédatrice	30
Tableau 4 : BZD à demi-courte prescrites en MBD au cours de la prémédication sédatrice avec spécificité chez la personne âgée.....	33
Tableau 5 : Quantité de CBD par goutte d'huile de CBD	44
Tableau 6 : Les différents modes d'administration et leurs caractéristiques	46

Annexes

Annexe 1

Echelle MDAS

Questionnaire

Dans quel état d'anxiété êtes-vous avant votre visite chez le dentiste ?
Entourez la réponse qui correspond le plus à ce que vous ressentez pour chaque question.

1. Si vous devez aller chez le dentiste pour un traitement demain, comment vous sentiriez vous ?

Pas anxieux	légèrement anxieux	assez anxieux	très anxieux	extrêmement anxieux
-------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

2. Si vous deviez attendre assis dans la salle d'attente votre traitement, comment vous sentiriez vous ?

Pas anxieux	légèrement anxieux	assez anxieux	très anxieux	extrêmement anxieux
-------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

3) Si on devait fraiser votre dent, comment vous sentiriez vous ?

Pas anxieux	légèrement anxieux	assez anxieux	très anxieux	extrêmement anxieux
-------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

4) Si on devait vous faire un détartrage avec polissage, comment vous sentiriez-vous ?

Pas anxieux	légèrement anxieux	assez anxieux	très anxieux	extrêmement anxieux
-------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

5) Si on devait vous faire une injection d'anesthésique localement, au-dessus d'une dent postérieur du haut, comment vous sentiriez vous ?

Pas anxieux	légèrement anxieux	assez anxieux	très anxieux	extrêmement anxieux
-------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Instruction pour le score (supprimer cette section ci-dessous avant de copier ce questionnaire pour vos patients) :

Echelle modifié de l'anxiété dentaire : chaque item possède le score suivant :

Pas anxieux = 1
Légèrement anxieux = 2
Assez anxieux = 3
Très anxieux = 4
Extrêmement anxieux = 5

Le score total est la somme des 5 items, allant de 5 à 25. A partir de 19 et plus, le patient est considéré comme extrêmement anxieux vis à vis des soins dentaires, voir phobique.

Echelle CDAS :

Questionnaire

Entourez la réponse qui correspond le plus à ce que vous ressentez pour chaque question

1. Si vous devez aller chez le dentiste demain, comment vous sentiriez vous ?

- a) J'attendrais ce moment avec impatience comme une expérience raisonnablement agréable
- b) Ça me serait égale
- c) Je serais un peu inquiet à ce sujet
- d) J'aurais peur que ce soit désagréable et douloureux
- e) J'aurais très peur de ce que le dentiste pourrait faire

2. Quand tu attends dans la salle d'attente, sur ta chaise, que le dentiste vienne te chercher, comment te sens-tu ?

- a) Relaxé
- b) Un peu inquiet
- c) Tendû
- d) Anxieux
- e) Tellement anxieux que parfois je transpire ou que je me sens presque physiquement malade

3. Quand tu es sur le fauteuil du dentiste et qu'il prépare sa fraise pour travailler sur tes dents, comment te sens tu ?

- a) Relaxé
- b) Un peu inquiet
- c) Tendû
- d) Anxieux
- e) Tellement anxieux que parfois je transpire ou que je me sens presque physiquement malade

4. Vous êtes dans le fauteuil du dentiste pour vous faire nettoyer les dents. Pendant que vous attendez et que le dentiste sort les instruments qu'il utilisera pour vous gratter les dents autour des gencives, comment vous sentez-vous ?

- a) Relaxé
- b) Un peu inquiet
- c) Tendû
- d) Anxieux
- e) Tellement anxieux que parfois je transpire ou que je me sens presque physiquement malade

Echelle Kleinknecht Dental fear survey (DFS)

Nom :

Date :

Les items dans ce questionnaire réfèrent à des situations variées, des ressentis et des réactions par rapport aux soins dentaires.

Merci d'évaluer vos sentiments ou réaction dans chaque item en entourant le nombre 1, 2, 3, 4 ou 5, se rapprochant le plus de votre réaction.

1) La peur des soins dentaires vous a-t-elle déjà fait reporter la prise de rendez-vous ?

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

2) La peur des soins dentaires vous a-t-elle déjà fait annuler ou ne pas vous présenter à un rendez-vous ?

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

Pendant les soins dentaires :

3) Mes muscles deviennent tendu :

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

4) Mon rythme respiratoire augmente :

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

5) Je transpire :

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

6) Je me sens nauséeux avec mal à l'estomac :

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

7) Mon cœur bat plus vite :

1	2	3	4	5
Jamais	une fois ou deux	quelque fois	souvent	presque à chaque fois

Voici une liste de choses et de situations que beaucoup de gens mentionnent comme étant quelque peu anxieuses ou génératrice de peur. Veuillez évaluer quelle intensité de peur, d'anxiété ou de désagrément chaque item vous cause. Encerclez le nombre 1-5, de l'échelle suivante, "1" étant très détendu et "5" étant l'état le plus anxieux dans lequel vous pouvez vous trouver. Si vous avez besoin d'aide, essayer de vous imaginer dans chacune de ces situations et décrivez quelle serait votre réaction.

8) Prendre un rendez-vous chez le dentiste	1	2	3	4	5
9) Approcher le cabinet dentaire	1	2	3	4	5
10) S'asseoir dans la salle d'attente	1	2	3	4	5
11) Être assis dans le fauteuil dentaire	1	2	3	4	5
12) L'odeur du cabinet dentaire	1	2	3	4	5
13) Voir le dentiste marcher	1	2	3	4	5
14) Voir l'aiguille pour l'anesthésie	1	2	3	4	5
15) Sentir l'injection de l'anesthésique	1	2	3	4	5
16) Voir la fraise	1	2	3	4	5
17) Entendre la fraise	1	2	3	4	5
18) Sentir les vibrations de la fraise	1	2	3	4	5
19) Se faire nettoyer les dents	1	2	3	4	5
20) Tout bien considéré, à quel point avez-vous peur de subir des soins dentaires	1	2	3	4	5

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Charles-Daniel ARRETO

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

La prémédication sédatrice au CBD en MBD

Louis Baverey, La prémédication sédatrice au CBD en MBD. 2021. 69 p. : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 59-63.

Sous la direction de M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge