

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023 / 2024

N°30

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Solène OSEI BONSU

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : Vendredi 14 juin 2024

**PARESTHÉSIES ORALES : INFLUENCE DES ANESTHÉSQUES
LOCAUX UTILISÉS EN DENTISTERIE – ANALYSE DE CAS DE
VIGILANCE**

JURY

Président : **Marie-Claude VIAUD-MASSUARD**, Professeur d'université à Tours

Membres :

Aurélien LESAINT, Pharmacien en pharmacovigilance, Septodont, Paris

Bruno GIRAUDEAU, PU-PH Professeur d'Université Praticien Hospitalier, Tours

Gabrielle FOURCADE, Pharmacien en pharmacovigilance, Septodont, Paris

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUF	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat)	Soledad	ANGLAIS
-------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 18 Juin 2024

L'étudiant

Solène OSEI BONSU

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements :

Je voudrais exprimer ma sincère gratitude à Aurélien LESAIN, mon directeur de thèse, pour son soutien, ses idées et son encouragement sans faille au cours de l'année passée. Ses conseils précieux et son sens du pragmatisme ont grandement contribué à la réussite de cette thèse.

Je souhaiterais remercier le professeur Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, présidente de cette thèse, ainsi que le professeur Bruno GIRAudeau, mon co-directeur de thèse, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et plus généralement d'avoir enrichi mon expérience académique.

J'aimerais également remercier de tout cœur Gabrielle FOURCADE, membre de mon jury, qui a su apporter des solutions aux problèmes rencontrés au cours de la rédaction de cette thèse mais aussi pour son encouragement qui a joué une grande part dans ma motivation à écrire ma thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Soobin KIM, Rodolphe LE PALLIER, Magali CASTELLS, Karine OFFREDI, Andrea FIBLEUIL, Lesly RATEAU, Lucie WALZER, Louise AUBIN et Muriel BERTHE, mes collègues pour leur soutien indéfectible tout au long du parcours de réalisation de cette thèse. Leurs encouragements, leurs discussions approfondies et leur volonté de partager leur expertise ont été inestimables. Je suis sincèrement reconnaissante pour les innombrables heures de séances de brainstorming, de commentaires constructifs et de camaraderie qui ont fait de cette thèse une réalisation collective. Leur soutien a été une force motrice dans la réussite de ce projet, et j'ai la chance d'avoir des collègues aussi extraordinaires.

Un grand merci au 8 fils de pharmacien, Romain FAVRE, Thomas LAVEZARD, Noémie LODIN, Tarek MEJJAT, Lucile PAPPALARDO, Thibault VIGUIER, Quentin YANG et Cécile MABILAT pour leurs encouragements ainsi que leur amitié. Je suis vraiment chanceuse d'avoir eu leur soutien et je suis reconnaissante pour l'influence positive qu'ils ont eue sur mon travail et ma vie.

Je souhaite adresser une pensée toute particulière à mes copines de toujours, Daureen SCHMITT, Marine HOUDEBINE, Laura FOUQUET, Agathe BERTIN, Pauline DRUELLE et Paloma GARCIA qui m'ont apporté leur soutien et bonne humeur au quotidien. Merci d'avoir été là pour moi, de m'encourager et de transformer ce qui aurait pu être une tâche ardue en une expérience mémorable.

Un immense merci à mes amis du master, surnommés la brigade du fun, pour avoir métamorphosé une année complexe et difficile en une période mémorable remplie d'entraide de

rières. Leur soutien s'est avéré être un véritable baume pour le moral, indispensable lors de la rédaction de cette thèse.

Enfin je remercie ma famille, qui m'a toujours épaulée et poussée à donner le meilleur de moi-même. Leur encouragement et leurs interrogations concernant l'avancement de ma thèse ont joué un rôle déterminant dans l'élaboration de ce travail.

Table des matières

I.	Introduction.....	13
1.	Définition paresthésies	14
A.	Durée	15
B.	Traitements	16
2.	Anesthésiques locaux	16
A.	Structure.....	16
B.	Mode d'action.....	18
C.	Propriétés physicochimiques et pharmacocinétique.....	18
B.	Association à l'adrénaline	22
D.	Techniques d'anesthésies	23
3.	Utilisation des anesthésiques locaux et survenue d'une paresthésie.....	24
II.	Causes des paresthésies retrouvées dans la littérature	26
1.	Traumatisme des nerfs	26
2.	Lésions hémorragiques.....	29
3.	Neurotoxicité des anesthésiques locaux.....	29
A.	Influence de la concentration des anesthésiques locaux.....	32
4.	Etiologies relatives aux patients	34
A.	Pathologies orales	34
B.	Différences d'anatomies	34
5.	Causes indirectes	35
A.	Métabolisme des anesthésiques locaux	35
B.	Pathologies.....	35
III.	Analyse des cas de vigilance	37
1.	Pharmacovigilance	37
2.	Faisabilité	39
3.	Méthode.....	39
4.	Présentation des données.....	40
5.	Analyse des cas de vigilances	42
A.	Concentration.....	42
B.	Influence de l'adrénaline	45
C.	Historique médical du patient.....	47
D.	Sensation de choc électrique.....	49

E. Nombre de cartouches injectées	51
F. Type d'aiguille utilisé	53
G. Limite de l'analyse des cas de vigilance	54
IV. Discussion	56
V. Conclusion	60
Annexe 1 : PT choisis pour la requête des cas de paresthésies	61
Annexe 2 : évaluation de la causalité selon l'OMS	62
Annexe 3 : Durée des paresthésies parmi les cas rapportés	63
Liste des références bibliographiques	69

Liste des abréviations :

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé
BNPV :	Base Nationale de PharmacoVigilance
CRPV :	Centre Régional de PharmacoVigilance
FDA :	Food and Drug Administration (Administration des aliments et des médicaments)
FAERS :	FDA Adverse Event Reporting System (Système de notification des événements indésirables)
HLGT :	High Level Group Term (groupe de termes de haut niveau)
HLT :	High Level Term (terme de haut niveau)
LLT :	Lowest Level Term (terme de plus petit niveau)
MedDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical pour les activités réglementaires)
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
pH :	potentiel Hydrogène
pKa :	indication de la constante d'acidité
PT :	Preferred Term (terme préféré)
SOC :	System Organ Class (classification par discipline médicale)

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Définitions des termes associés aux paresthésies.....	15
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques des principaux anesthésiques locaux (5,19)	19
Tableau 3: Description des techniques d'anesthésies utilisé en dentisterie	23
Tableau 4 : Répartition du nombre de cas en fonction de la concentration de la molécule suspecte	42
Tableau 5 : Résultat du test de Student comparant la durée des paresthésies à la concentration de l'anesthésique local utilisé.....	45
Tableau 6 : Nombre de cas en fonction de la présence d'adrénaline dans les anesthésiques locaux	45
Tableau 7 : Résultat du test de Student comparant la durée des paresthésies en fonction de la présence d'adrénaline dans l'anesthésique local	47
Tableau 8 : Résultat du test d'ANNOVA comparant la dose d'anesthésique utilisé à la durée des paresthésies	53

Liste des figures

Figure 1 : Incidences rapporté des paresthésies de 1997 à 2008.....	13
Figure 2 : Structure des anesthésiques locaux : A = type ester B = type amide	17
Figure 3 : Structure moléculaire de la lidocaïne.....	17
Figure 4 : Structure moléculaire de l'articaïne	17
Figure 5 : Anatomie fonctionnelle du système nerveux périphérique (21).....	20
Figure 6 : Anatomie de la mâchoire	24
Figure 7 : Schéma de l'innervation du nerf trijumeaux	27
Figure 8 : Hiérarchie des terminologies MedDRA	38
Figure 9 : Localisation des paresthésies	42
Figure 10 : Répartition de la durée des paresthésies en fonction de la concentration (%) de l'anesthésique locale utilisé.....	44
Figure 11 : Répartition de la durée des paresthésies en fonction de la présence d'adrénaline dans l'anesthésique local	46
Figure 12 : Numérotation des dents	48
Figure 13 : Evolution des paresthésies en fonction de la dose.....	51
Figure 14 : Répartition de la durée des paresthésies en fonction de la dose d'anesthésique utilisé	52

I. Introduction

Une étude réalisée en 2018, sur les soins de santé a relevé que 62% de la population interrogée (20 767 adultes dans 27 pays) consulte un dentiste ou un chirurgien-dentiste au moins 1 fois par an (1).

Il a été estimé que plus de 300 millions de cartouches d'anesthésiques locaux sont utilisées chaque année par les dentistes aux États-Unis (2,3). On peut alors estimer de manière conservatrice que, dans le monde entier, les dentistes administrent plus de 1,96 milliard de cartouches d'anesthésique local chaque année (4). Les anesthésiques locaux sont donc des médicaments essentiels pour les soins et procédés dentaires.

Comme tout médicament, des effets indésirables peuvent être rapportés suite à l'utilisation de ces produits, tels que des effets au niveau de la zone d'injection mais aussi des effets cardiaques ou neurologiques. Parmi les effets secondaires neurologiques, les paresthésies représentent une petite partie des notifications d'effets indésirables découlant de l'utilisation des anesthésiques locaux. La figure 1 ci-dessous rapporte l'incidence des paresthésies calculée pour chaque anesthésie locale dentaire entre 1997 et 2008. Ce tableau nous montre qu'au total, l'incidence des cas de paresthésies était de 1 pour 13 800 970. En comparaison, l'incidence du risque annuel d'être frappé par la foudre est de 1 pour 750 000. Cet effet est donc classé dans la catégorie des effets indésirables très rares survenant dans un contexte dentaire (5).

TABLE 17-4

Reported incidences of paresthesia to AERS from 1997 to 2008

Mepivacaine	1 : 623,112,900
Lidocaine	1 : 181,076,673
Bupivacaine	1 : 124,286,050
Overall	1 : 13,800,970
Articaine	1 : 4,159,848
Prilocaine	1 : 2,070,678
Being struck by lightning (annual risk)	1 : 750,000

Data derived and modified from Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, et al: Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States, J Am Dent Assoc 141:836–844, 2010. AERS, Adverse event reporting system.

Figure 1 : Incidences rapporté des paresthésies de 1997 à 2008.

Plusieurs causes sont évoquées dans la littérature concernant l'apparition des paresthésies faisant suite à des procédures dentaires telles que le traumatisme des nerfs, les lésions hémorragiques ou encore les étiologies relatives aux patients mais une cause est pour le moment encore controversée. En effet, la possible toxicité des anesthésiques locaux est aujourd'hui encore discutée comme cause à part entière de la survenue de cet effet indésirable. Cette thèse portera donc sur l'influence des anesthésiques locaux utilisés en dentisterie dans la survenue des paresthésies orales.

1. Définition paresthésies

Les paresthésies sont définies par le dictionnaire médical de Stedman comme une sensation anormale, telle qu'une sensation de brûlure, de piqûre, de chatouillement ou de fourmillement (6). Elles sont définies par le dictionnaire Larousse comme un trouble de la sensibilité qui se traduit par une sensation spontanée anormale mais non douloureuse (fourmillement, picotement, etc.) (7).

Enfin, selon Haas, la paresthésie fait partie d'un groupe plus général de troubles nerveux connus sous le nom de neuropathies (8). Elles peuvent se manifester par une perte totale de sensation (c'est-à-dire l'anesthésie), une sensation de brûlure ou de picotement, une douleur à un stimulus normalement non douloureux (allodynie) ou encore par une douleur accrue à tous les stimuli (hyperesthésie).

Cette définition est reprise par Garisto et al., qui définit la paresthésie comme une neuropathie qui se manifeste par une anesthésie persistante ou une altération de la sensation allant d'un engourdissement complet à la brûlure, picotement ou douleur continue (9).

Tout au long de cette thèse, les paresthésies seront définies comme toutes formes de sensation altérées qui persistent au-delà de la durée d'action prévue d'une injection d'anesthésique local. Cela inclut les hypoesthésies, hyperesthésies, dysesthésies, agueusies ou dysgueusies telles que définies dans le tableau 1.

Terme	Définition
Hypoesthésies	Diminution d'un ou des différents types de sensibilité.
Hyperesthésies	Accentuation de la sensibilité qui transforme certaines sensations (tactiles, thermiques) en sensations de douleur.
Dysesthésies	Trouble de la sensibilité, notamment tactile.
Agueusies	Perte totale ou partielle (on parle alors d'hypogueusie) du goût.
Dysgueusies	Erreur dans la perception objective des sensations gustatives autre que l'agueusie ou l'hypergueusie.

Tableau 1 : Définitions des termes associés aux paresthésies.

A. Durée

Les paresthésies peuvent être provisoires (de quelques jours à quelques mois) ou permanentes.

D'après une étude de Queral-Godoy de 2006, dans laquelle des courbes de survie sont présentées pour la récupération des paresthésies chirurgicales, il est rapporté que la récupération complète à 8 semaines n'était survenue que chez 25 à 30 % des patients. Lors de la réévaluation à 9 mois, 90 % des patients avaient complètement récupéré (10).

Une revue systématique des effets indésirables liés aux nerfs après une anesthésie par bloc nerveux mandibulaire, plus récente, contredit les informations énoncées ci-dessus et indique que la récupération spontanée et complète de la sensation altérée se produit dans les 8 semaines dans 85% à 94% des cas. Les patients présentant une paresthésie qui durent plus de 8 semaines après la lésion initiale ont moins de chances de guérison complète (11). Ainsi, les paresthésies qui durent plus de 6 à 9 mois peuvent être décrites comme persistantes et ont peu de chances de se rétablir complètement, bien que certaines puissent encore guérir. Les cas de récupération de la fonction sensorielle au-delà d'un an sont cependant extrêmement rares (12).

Dans le cadre d'une blessure d'un nerf, la durée des paresthésies est influencée par plusieurs facteurs tels que la gravité, la localisation et le mécanisme de la blessure. Les nerfs périphériques se régénèrent à raison de 1 mm à 2 mm par jour pour combler l'espace créé par la lésion, ainsi, la régénération et la réinnervation sont lentes, et peuvent être entravées par la régulation à la baisse des mécanismes de régénération naturelle et la dénervation chronique qui se produit dans le temps. Si la distance de régénération est longue, le nerf distal et l'organe terminal s'atrophient avec le temps et contribuent à un dysfonctionnement sensoriel et moteur chronique (13,14).

B. Traitements

Il existe peu de traitements permettant d'améliorer efficacement les symptômes ou de corriger complètement les paresthésies persistantes après des interventions dentaires. Seules les réparations microchirurgicales des lésions nerveuses traumatiques après des interventions de chirurgie buccale ont fait état d'un certain succès dans l'obtention d'une récupération sensorielle utile ou d'une récupération complète de la fonction nerveuse (6).

Le traitement le plus recommandé pour la récupération des tissus nerveux est l'administration systémique de médicaments (vitamines B et C, et substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes). En effet, la présence de vitamines B1, B6 et B12 ouvre la voie à la régénération accrue en favorisant le développement de nouvelles structures cellulaires (15).

En outre, la stimulation électrique, l'acupuncture et, plus récemment, les applications laser de faible puissance peuvent aussi être utilisées (16).

Cependant, les traitements évoqués précédemment ne sont pas garant d'une efficacité et sont patient dépendant. Dans certains cas, les patients ne guérissent pas ou pas totalement et on parle alors de paresthésies persistantes.

2. Anesthésiques locaux

L'anesthésie locale correspond à la perte de sensibilité, et plus particulièrement de la sensibilité à la douleur (analgésie), au niveau du lieu d'administration par interruption de la conduction nerveuse. Les anesthésiques locaux inhibent la conduction nerveuse d'une manière réversible sans altération du nerf. L'inhibition apparaît rapidement et pour une durée plus ou moins longue selon les produits et les concentrations utilisées (17).

A. Structure

Tous les anesthésiques locaux sont amphipathiques, c'est-à-dire qu'ils possèdent à la fois des caractéristiques lipophiles et hydrophiles, généralement aux extrémités opposées de la molécule. La structure anesthésique est complétée par une chaîne hydrocarbonée intermédiaire contenant une liaison ester ou amide (voir figure. 2). Les anesthésiques locaux peuvent être classés en esters aminés ou en amides aminés selon leurs liaisons chimiques (5).

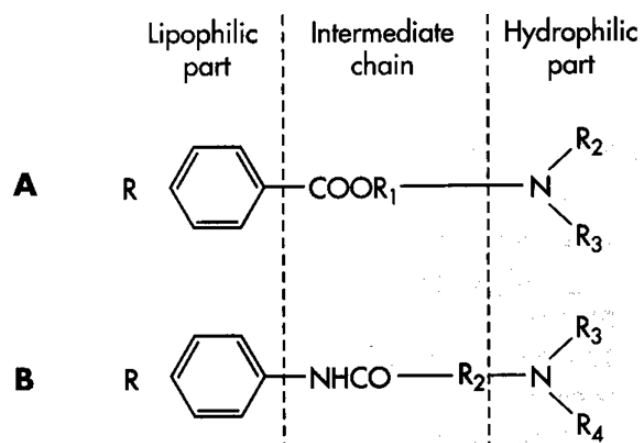


Figure 2 : Structure des anesthésiques locaux : A = type ester B = type amide

La nature de la liaison est importante pour définir plusieurs propriétés de l'anesthésique local, y compris le mode de base de la biotransformation. Les anesthésiques locaux à liaison ester (comme par exemple la procaine) sont facilement hydrolysés en solution aqueuse. Les anesthésiques locaux à liaison amide (tel que la lidocaïne) sont relativement résistants à l'hydrolyse (5).

Les anesthésiques de type amide sont courants en dentisterie, on retrouve notamment la lidocaïne (figure 3), la prilocaïne, la mépivacaïne et la bupivacaïne. L'articaïne (figure 4), quant à elle, est un anesthésique amide avec une liaison ester. Les anesthésiques de type ester sont moins fréquemment utilisés en dentisterie, néanmoins des médicaments tels que la benzocaïne peuvent être utilisés pour l'anesthésie topique (18).

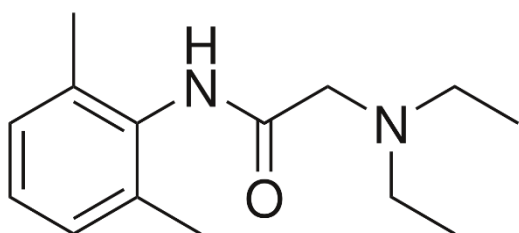


Figure 3 : Structure moléculaire de la lidocaïne

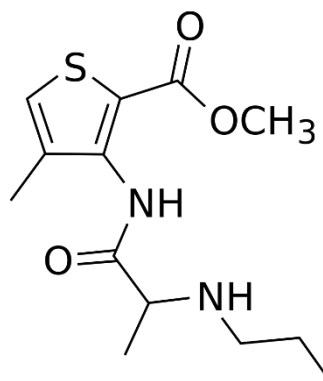


Figure 4 : Structure moléculaire de l'articaïne

B. Mode d'action

Les anesthésiques locaux, qu'ils soient de type amide ou ester, bloquent de façon réversible la conduction nerveuse. Ils agissent en bloquant la transmission de l'influx nerveux le long de la membrane lipidique axonale via l'obstruction du pore central du canal sodique (19). En effet, les molécules non ionisées diffusent à travers la membrane axonale afin d'être protonées et ionisées dans l'environnement intracellulaire plus acide. Les molécules ionisées se lient et bloquent la partie intracellulaire du canal sodique dépendant du voltage. Cela empêche ainsi l'influx de sodium et le potentiel seuil n'est alors pas atteint, empêchant temporairement la conduction nerveuse (20).

Leur action n'est pas limitée aux seuls canaux sodiques : ils ont aussi un effet sur les canaux potassiques et calciques (19). Ils diminuent de façon très légère, pratiquement insignifiante, la conductance du potassium (K^+) à travers la membrane nerveuse. Les anesthésiques locaux peuvent agir par antagonisme compétitif avec le calcium pour certains sites de la membrane nerveuse.

En effet, le mécanisme par lequel les ions sodium pénètrent dans l'axoplasme du nerf, initiant ainsi un potentiel d'action, est modifié par ces derniers. La membrane nerveuse reste dans un état polarisé puisque les mouvements ioniques responsables du potentiel d'action ne se développent pas. Comme le potentiel électrique de la membrane reste inchangé, les courants locaux ne se développent pas et le mécanisme auto-entretenu de propagation des impulsions est bloqué. Une impulsion qui arrive sur un segment nerveux bloqué est arrêtée car elle est incapable de libérer l'énergie nécessaire à sa propagation continue. Le bloc nerveux produit par les anesthésiques locaux est appelé bloc nerveux non-dépolarisant (5).

C. Propriétés physicochimiques et pharmacocinétique

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles en raison de la présence d'un groupe amine et existent en solution en partie sous forme de base libre et en partie sous forme de cation. Ils sont donc peu solubles dans l'eau et sont présentés avec de l'acide chlorhydrique sous forme soluble dans l'eau. Les anesthésiques locaux existent largement dans leur forme ionisée à pH physiologique ($pH = 7,4$) (20).

i. Diffusion

Cette prédominance de la forme ionisée est responsable d'une large diffusion dans tous les secteurs hydriques de l'organisme. Les anesthésiques locaux sont très solubles dans les solvants organiques ce qui explique leur diffusion rapide au travers des membranes biologiques (19).

Les anesthésiques locaux avec un pKa plus grand (c'est-à-dire supérieur à 8,5) ont une fraction ionisée plus importante au pH physiologique et sont donc moins aptes à traverser librement la membrane de l'axone, ce qui entraîne un délai d'action plus lent (20). En revanche, l'anesthésique local de pKa inférieur (<7,5) possède un plus grand nombre de molécules de bases libres lipophiles disponibles pour diffuser à travers la gaine nerveuse. Cependant, l'action anesthésique de ce médicament est insuffisante car, à un pH intracellulaire de 7,4, seul un très petit nombre des molécules de base se dissocie en la forme cationique nécessaire à la liaison au site récepteur (5).

Dans des situations cliniques réelles avec les anesthésiques locaux actuellement disponibles, le pH du fluide extracellulaire détermine la facilité avec laquelle un anesthésique local se déplace du site de son administration dans l'axoplasme de la cellule nerveuse (5).

Les anesthésiques locaux à action plus longue (bupivacaïne, ropivacaïne) sont plus fermement liés à la membrane nerveuse (liaison accrue aux protéines) que les médicaments à action plus courte (par exemple, procaine, lidocaïne) et sont donc libérés plus lentement des sites récepteurs dans les canaux sodiques (5).

Le tableau ci-dessous résume les informations détaillées précédemment.

Agent	pka	Délai d'action	Durée d'action
Lidocaïne	7,9	Court	1h 30-2h
Prilocaine	7,7	Court	1h 30-2h
Mépivacaïne	7,7	Court	2-3h
Bupivacaïne	8,1	Intermédiaire	3h-3 h30
Ropivacaïne	8,1	Intermédiaire	2h 30-3h
Articaïne	7,8	Court	1h30-2h

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques des principaux anesthésiques locaux (5,19)

Suite à l'administration d'un anesthésique local dans les tissus mous à proximité d'un nerf, les molécules de l'anesthésique local parcourent la distance d'un site à l'autre selon leur gradient de concentration. Pendant la phase d'induction de l'anesthésie, l'anesthésique local se déplace de son site de dépôt extraneuronal vers le nerf (ainsi que dans toutes les autres directions possibles). Ce processus appelé diffusion est la migration sans entrave de molécules ou d'ions à travers un milieu fluide sous l'influence du gradient de concentration. La pénétration d'une barrière anatomique par diffusion se produit lorsqu'un médicament traverse un tissu qui tend à restreindre le mouvement moléculaire libre. Le périnèvre représente la plus grande barrière à la pénétration des anesthésiques locaux (5).

Pour rappel, un nerf périphérique est composé de centaines à des milliers d'axones serrés. Ces axones sont protégés, soutenus et nourris par plusieurs couches de tissus fibreux et élastiques.

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques nutritifs traversent les couches. Les fibres nerveuses individuelles (axones) sont recouvertes et séparées les unes des autres par l'endonèvre. Le périnèvre lie ensuite ces fibres nerveuses ensemble en faisceaux. L'épaisseur du périnèvre varie avec le diamètre du faisceau qu'il entoure (cf. figure 5). Plus le périnèvre est épais, plus le taux de diffusion de l'anesthésique local à travers lui est lent. La couche la plus interne du périnèvre est le périlemme. Il est recouvert d'une membrane mésothéliale lisse. Le périlemme représente la principale barrière à la diffusion dans un nerf. Les fascicules sont contenus dans un réseau lâche de tissu conjonctif aréolaire appelé épineurium. L'épinèvre constitue entre 30% et 75% de la section transversale totale d'un nerf (5,21).

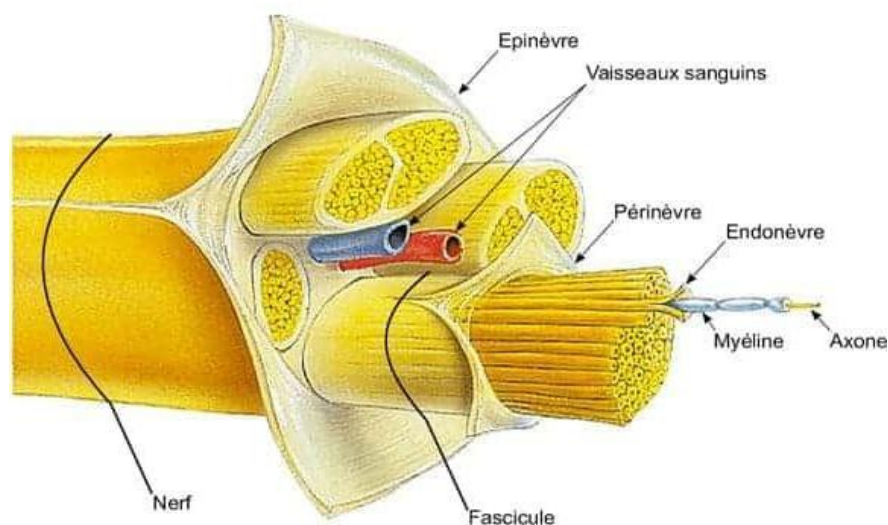


Figure 5 : Anatomie fonctionnelle du système nerveux périphérique (21)

Les anesthésiques locaux sont facilement capables de diffuser à travers l'épinèvre en raison de sa consistance lâche. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques nutritifs traversent l'épinèvre. Ces vaisseaux absorbent les molécules d'anesthésiques locaux, les retirant du site d'injection. La couche externe de l'épinèvre entourant le nerf est plus dense et épaisse, formant ce qu'on appelle la gaine épineurale ou la gaine nerveuse. La gaine épineurale ne constitue pas une barrière à la diffusion de l'anesthésique local dans un nerf (5).

ii. Métabolisme

Le blocage nerveux par les anesthésiques locaux dépend de la concentration et cesse lorsque la concentration de ceux-ci diminue.

Les esters et les amides n'ont pas le même métabolisme. Les esters sont instables et rapidement hydrolysables dans le plasma par des estérases plasmatiques tel que l'enzyme pseudo-cholinestérase, en un composé inactif alors que les amides sont plus stables et subissent un métabolisme hépatique par des amidases. C'est un processus plus lent que l'hydrolyse du plasma et qui est influencé par la fonction hépatique et le flux sanguin expliquant ainsi la demi-vie plus longue des anesthésiques locaux amides (20).

La lidocaïne et la bupivacaïne sont principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 (19).

L'articaïne, une molécule hybride contenant à la fois des composants ester et amide, subit un métabolisme à la fois dans le sang et le foie (5).

iii. Élimination

Les esters ont longtemps été considérés comme des agents très sûrs à cause de la dégradation plasmatique rapide. Les reins sont les principaux organes impliqués dans l'élimination des anesthésiques locaux et de leurs métabolites. Un pourcentage d'une dose donnée d'anesthésique local est éliminé sous forme inchangée dans l'urine. Ce pourcentage varie selon le médicament. Les esters n'apparaissent qu'à de très faibles concentrations en tant que composé d'origine dans l'urine car ils sont presque complètement hydrolysés dans le plasma.

Les amides sont généralement présents dans l'urine en tant que composé d'origine dans un pourcentage plus élevé que les esters, principalement en raison de leur processus de biotransformation plus complexe (5).

Après une injection dentaire, la demi-vie d'élimination de l'articaïne est d'environ 20-40 minutes et de moins de 30 min pour la lidocaïne contre 2 heures chez l'adulte pour la mépivacaïne (22).

B. Association à l'adrénaline

Tous les anesthésiques locaux injectables cliniquement efficaces ont des effets vasodilatateurs. Le degré de vasodilatation variant de significatif (procaïne) à minime (prilocaïne, mépivacaïne) peut également dépendre à la fois du site d'injection et de la réponse individuelle du patient. Après l'injection d'un anesthésique local dans les tissus, les vaisseaux sanguins (principalement les artérioles et les capillaires) de la zone se dilatent, ce qui entraîne une augmentation de la perfusion au niveau du site (5). Cela a comme conséquence une augmentation du taux d'absorption de l'anesthésique local dans le système cardiovasculaire, qui à son tour l'élimine du site d'injection (redistribution). Ainsi, l'adrénaline permet de prolonger la durée et la profondeur de l'anesthésie pulpaire et des tissus mous de la plupart des anesthésiques locaux (5).

L'adrénaline est une amine sympathomimétique à action directe ayant des effets vasoconstricteurs (substance qui resserre les vaisseaux sanguins et contrôle ainsi la perfusion tissulaire) ajouté aux anesthésiques locaux pour s'opposer aux actions vasodilatatrices inhérentes aux anesthésiques locaux (5). L'adrénaline va ralentir le passage de l'anesthésique dans la circulation systémique. Cela va permettre de réduire la toxicité de l'anesthésique et de prolonger sa concentration dans les tissus localement permettant d'augmenter le temps de contact avec la fibre nerveuse tout en utilisant une quantité moindre d'anesthésique (23).

Dans le domaine dentaire, l'adrénaline est associée à l'anesthésique local de façon diluée. La dilution des vasoconstricteurs est communément appelée rapport (par exemple, 1 à 1000 [écrit 1 : 1000]). Les dilutions 1 :100 et 1 :200 sont les plus couramment retrouvées en dentisterie notamment associées à l'articaïne, la prilocaïne, la lidocaïne (mais pas en Amérique du Nord où l'on retrouve une dilution au 1 :80) et la bupivacaïne (5).

D. Techniques d'anesthésies

Les anesthésiques locaux utilisés en dentisterie sont conçus pour empêcher les impulsions sensorielles douloureuses d'être perçues dans certaines zones intrabuccales et extra-orales par le système nerveux central, avec un effet minimal sur le tonus musculaire (18). La solution doit être injectée près du nerf qui alimente la zone où le traitement dentaire sera effectué.

Il existe plusieurs techniques d'anesthésies locales en fonction de la dent à traiter et du type d'intervention, trois grands types d'injection d'anesthésique local peuvent être différenciés : l'infiltration locale, le bloc de champ et le bloc nerveux et sont décrites dans le tableau suivant.

Technique d'anesthésie	Description
Bloc nerveux	L'anesthésique local est déposé à proximité d'un tronc nerveux qui entraîne le blocage de l'influx nerveux distal à ce point.
Bloc de champ	L'anesthésique local est déposé près des plus grandes branches nerveuses terminales afin que la zone anesthésiée soit circonscrite, empêchant le passage des impulsions de la dent au système nerveux central.
Infiltration locale	Inondation des terminaisons nerveuse par l'anesthésique local.

Tableau 3: Description des techniques d'anesthésies utilisé en dentisterie

Le bloc de champ et le bloc nerveux peuvent être distingués par l'étendue de l'anesthésie obtenue. En général, les blocs de champ sont plus circonscrits, impliquant des tissus dans mais également autour d'une ou deux dents, tandis que les blocs nerveux affectent une zone plus large (par exemple, celle observée après un bloc nerveux alvéolaire inférieur ou alvéolaire antéro-supérieur) (5).

Parmi les blocs nerveux, le bloc du nerf alvéolaire inférieur est celui le plus utilisé en dentisterie. Il anesthésie le nerf alvéolaire inférieur, le nerf incisif, le nerf mental et généralement (mais pas toujours) le nerf lingual du côté injecté. Ce bloc affecte la sensibilité de toutes les dents d'un côté de la mandibule, l'os de la partie inférieure du Ramus (entouré sur la figure 6) à la ligne médiane, les tissus mous linguaux et le périoste de la mandibule, les tissus mous buccaux antérieurs au foramen mental (entouré sur la figure 5), les deux tiers antérieurs de la langue et le plancher de la cavité buccale (24).

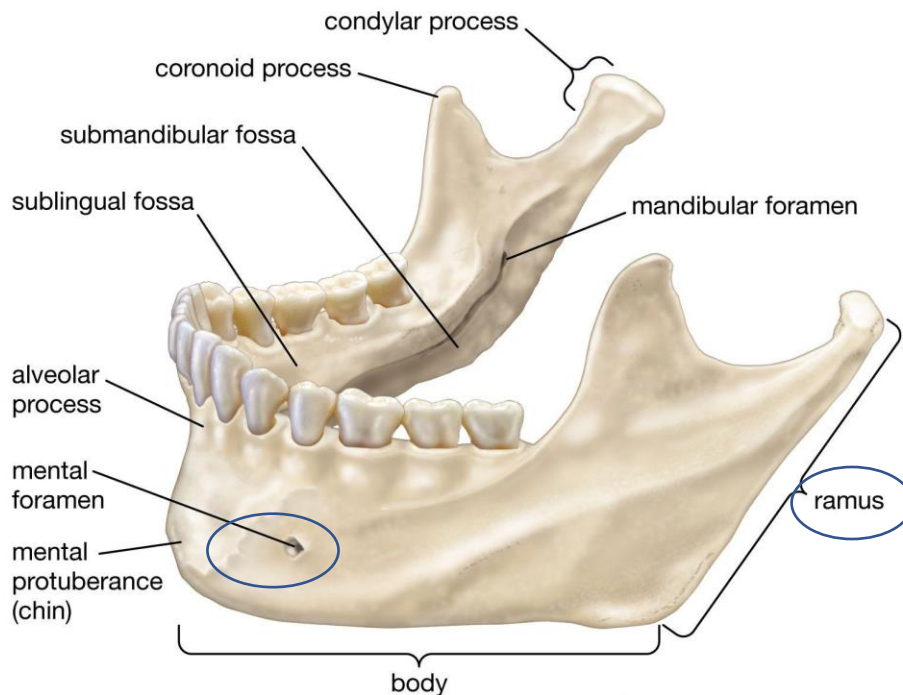


Figure 6 : Anatomie de la mâchoire

D'autres techniques d'anesthésies complémentaires existent telles que l'anesthésie intra-osseuse qui permet une rapidité d'action (moins de 30 secondes), des effets secondaires légers, sans engourdissement des lèvres et de la langue et une technique atraumatique. L'anesthésie intra-ligamentaire est souvent utilisée comme méthode d'appoint après un bloc nerveux et se fait au niveau mésial ou distal de la racine dentaire. Mais il y a aussi des anesthésies intra-pulpaire (injection dans la pulpe de la dent) et intra-septales où l'anesthésie se fait au centre de la papille interdentaire (24).

3. Utilisation des anesthésiques locaux et survenue d'une paresthésie

Bien que de nombreux médicaments soient classés comme anesthésiques locaux et soient utilisés dans les professions de la santé, seuls quelques-uns sont actuellement utilisés en dentisterie. En effet, l'Amérique du nord utilise l'articaine, la bupivacaïne, la lidocaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne (5). En France et en Allemagne l'articaine puis la lidocaïne sont les anesthésiques locaux les plus utilisés par les dentistes (2,25). Contrairement au Royaume-Uni où la lidocaïne est la molécule la plus utilisée suivie de l'articaine (26,27).

Dans la littérature, on remarque une tendance plus importante de paresthésies orales survenant avec l'articaine et la prilocaïne. En effet, deux études rétrospectives réalisées entre 1973 et 2008 ont montré que ces deux molécules avaient une fréquence de paresthésie plus élevée que prévu par rapport à leur présence sur le marché (28). De plus, des études menées au Canada, au Danemark et aux Etats-Unis examinant les cas de paresthésies orales reportés ont toutes une conclusion similaire : l'articaine et la prilocaïne entraînent plus de paresthésies que la lidocaïne ou la mépivacaïne (29).

Une autre étude sur des données de vigilance provenant du système de notification de la Food and Drug Administration (FDA), FDA Adverse Event Reporting System ou FAERS réalisée entre 1997 et 2008 a mis en évidence que les solutions anesthésiques dosées à 4% (prilocaïne et l'articaine) seraient plus fortement associées au développement des paresthésies que celles qui sont en concentrations plus faibles (9). Enfin, une étude sur des événements indésirables spontanés enregistrés dans FAERS entre 2004 et 2011 a souligné un signal d'alerte pour les paresthésies faisant suite à l'utilisation de l'articaine et de la prilocaïne, plutôt que pour l'utilisation des autres anesthésiques locaux (12).

Cependant, une publication récente indique que l'incidence rapportée des paresthésies attribuables à l'articaine varie énormément, l'incidence la plus rare étant estimée à 1 sur 4 159 848 injections (30).

A ceci s'ajoute le fait que l'articaine est fréquemment administrée dans des chirurgies non dentaires, comme en ophtalmologie, en chirurgie orthopédique et en rachianesthésie et qu'aucun cas de paresthésie n'a été signalé dans la littérature médicale (3).

Il faut cependant noter que très peu d'articles désignant l'articaine et la prilocaïne comme entraînant plus de paresthésies ne comparent le nombre de cas à la présence sur le marché de ces produits. En effet, il serait intéressant de savoir si plus de cas surviennent avec ces produits car ils sont plus commercialisés dans les pays où les études ont eu lieu.

De plus, un article mentionne dans sa discussion la possibilité que les taux de déclaration des paresthésies diffèrent d'un médicament à l'autre en raison d'un biais de reconnaissance ou de déclaration. Cela se produit lorsque les praticiens signalent de préférence les effets indésirables associés à certains médicaments parce que, par exemple, l'attention a récemment été attirée sur des événements indésirables spécifiques dans les médias ou dans la littérature scientifique (28).

II. Causes des paresthésies retrouvées dans la littérature

Les paresthésies survenant après une intervention dentaire peuvent avoir plusieurs étiologies. Le mécanisme exact reste un sujet de discussion mais plusieurs théories ont été proposées. On retrouve plus couramment dans la littérature la notion de blessure du nerf via un traumatisme de l'aiguille au cours de la procédure dentaire.

1. Traumatisme des nerfs

Lors de l'injection de l'anesthésique local au cours d'une procédure dentaire, il est possible que l'aiguille viennent entailler ou abîmer une partie du nerf situé à l'endroit où l'injection est faite. Cette blessure peut être plus ou moins profonde et dépend de plusieurs facteurs notamment de la technique d'anesthésie utilisée et du nombre d'injections réalisées.

Bien qu'il soit extrêmement difficile (et hautement improbable) de sectionner un tronc nerveux ou même ses fibres avec les petites aiguilles utilisées en dentisterie, un traumatisme d'un nerf produit par le contact avec l'aiguille est tout ce qui peut être nécessaire pour produire une paresthésie (5).

Lorsque l'aiguille touche une partie du nerf, il est possible que les patients rapportent une sensation de choc électrique. L'incidence de cette sensation a été estimée à 1,3 à 8,0 % de tous les blocs du nerf alvéolaire inférieur (31). De plus, 57 % des patients ayant subi une altération prolongée de la sensation ont également ressenti une sensation de choc électrique ou une injection douloureuse au moment de l'administration de l'anesthésique (14).

Cependant, de nombreuses études ont démontré qu'une sensation de choc électrique n'est pas indicative d'une lésion nerveuse permanente, même si le contact de l'aiguille peut endommager le nerf en raison du contact avec l'aiguille. Cette forme de traumatisme direct cicatrise en deux semaines chez 81% des patients, sans lésion résiduelle du nerf. Plus de 15 % des patients qui subissent des chocs électriques peuvent ensuite subir d'autres altérations prolongées, voire permanentes, de leur état (14).

De plus, une étude ayant pour but de préciser l'ampleur de la déficience sensorielle et le caractère des signes et des symptômes chez les patients souffrant d'un trouble sensoriel après une analgésie par bloc, n'a pas trouvé de différence dans la gravité des lésions nerveuses avec ou sans l'expérience d'un "choc électrique". Cela indique que le « choc électrique » en soi n'a probablement qu'une importance mineure pour l'étiologie des blessures par injection (32).

Le nerf le plus fréquemment impliqué dans les paresthésies est le nerf mandibulaire V3 et plus précisément le nerf lingual (annoté « L » sur la figure 7) qui représente plus de deux tiers des cas dans la littérature. Le nerf alvéolaire inférieur (lèvre et menton) et le nerf mental (mentonnier) peuvent aussi être impliqués et représentent moins d'un tiers des lésions. La chorda tympani (goût) est aussi impliquée mais de façon minime. Le nerf alvéolaire inférieur offre souvent des perspectives de récupération plus favorables en raison des limites du canal osseux et du manque de mobilité par rapport au nerf lingual (14).

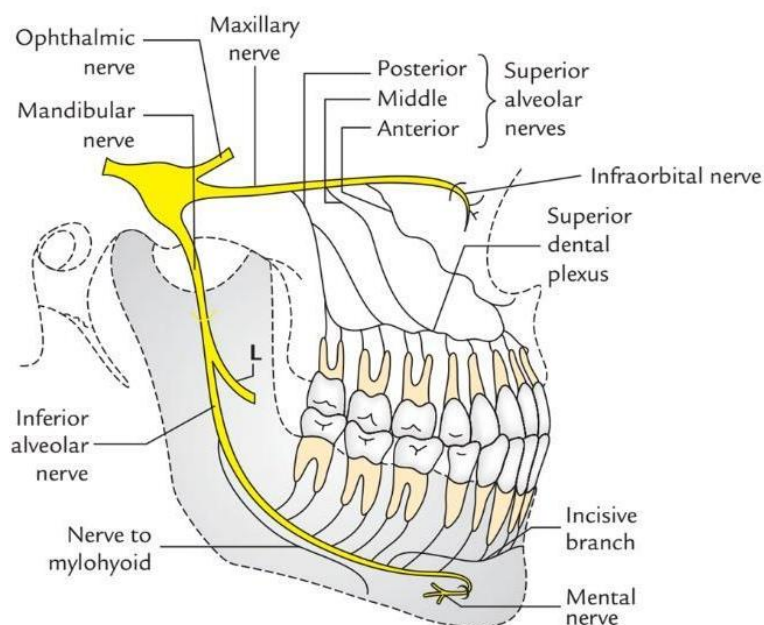


Figure 7 : Schéma de l'innervation du nerf trijumeaux

La proximité entre le nerf trijumeaux et l'aiguille est plus ou moins importante selon la technique d'anesthésie utilisée. Lors de la réalisation d'un bloc du nerf alvéolaire inférieur, le nerf lingual se trouve sur le trajet de l'aiguille qui avance vers le foramen mandibulaire (31). De plus, lorsque la bouche est ouverte, le nerf lingual est maintenu tendu dans l'aponévrose inter-ptérygoïdienne et, du fait de sa fixation, il ne peut pas être dévié par l'aiguille.

Et enfin, d'un point de vue histologique, le nombre de fascicules présents dans le nerf lingual varie de 1 à 8 et, un nerf uni-fasciculaire peut être blessé plus facilement qu'un nerf multi-fasciculaire.

Le type d'aiguille utilisé peut jouer un rôle dans l'apparition d'une blessure nerveuse. Une longue aiguille biseautée est souvent utilisée pour créer des lésions tissulaires et nerveuses moins graves lors de l'insertion, mais la pointe de ces aiguilles est beaucoup plus susceptible de s'émousser lorsqu'elle entre en contact avec l'os ou lorsqu'elle est utilisée pour des injections multiples (14).

De plus, les aiguilles à biseau long sont plus susceptibles de provoquer des perforations nerveuses ; en revanche, les aiguilles à biseau court provoquent des lésions nerveuses plus graves (33).

Dans une étude clinique, réalisée sur des nerfs de porc, 3 types d'aiguilles (non émoussée, émoussée vers l'intérieur et émoussée vers l'extérieur) ont été insérées une seule fois avec angle droit au travers de ces nerfs disséqués puis retirées. Cette étude a démontré que les aiguilles émoussées vers l'extérieur montraient un dommage du fascicule du nerf plus important sous la forme d'une rupture du perineurium avec hernisation de l'endoneurium et transection des fibres nerveuses. Notamment au moment du retrait de l'aiguille. Ils ont également remarqué que l'expérimentation avait dû être répétée deux fois, (c'est-à-dire 2 insertions dans le nerf) pour qu'un dommage notable des fascicules puisse être réellement identifié (34).

Enfin, une pression d'injection élevée lors de l'administration d'une anesthésie locale augmente également le risque de lésion des nerfs périphériques (33). Une étude réalisée sur des chiens comparant la pression des injections péri et intra neurales a démontré que la majorité des injections intra neurales ont été associées à des pressions élevées. Ils ont également montré que la fonction motrice était impactée par cette pression puisque des déficits moteurs persistants ont été observés chez les animaux ayant des pressions d'injection élevées contrairement aux animaux ayant reçu des pressions d'injection plus faible qui eux, ont retrouvé une fonction normale dans les 3 heures qui ont suivis (35).

2. Lésions hémorragiques

Une lésion nerveuse pendant l'anesthésie peut provoquer une hémorragie dans les fascicules nerveux, ce qui entraînerait une pression sur le nerf et finirait par interférer avec la fonction nerveuse localement. Le diamètre du nerf augmente à la suite de la lésion nerveuse (36).

Le délai d'apparition des symptômes est ainsi assez rapide et ceux-ci peuvent être ressentis dès 30 min après l'injection. La libération de sang et de produits sanguins épineuriens dans l'épineurium lors de la formation de l'hématome conduirait à une fibrose réactive et à la formation d'une cicatrice, exerçant une pression sur le nerf et inhibant la cicatrisation naturelle du nerf (14).

L'hématome et l'œdème associés se résorbent généralement en quelques semaines avec le relâchement de la pression et la remyélinisation et les symptômes disparaissent par la suite. En revanche, la formation d'une cicatrice peut entraîner une perte de sensibilité permanente (37).

De plus, l'injection d'une solution anesthésique locale contaminée par de l'alcool ou une solution stérilisante à proximité d'un nerf produit une irritation, entraînant un œdème et une augmentation de la pression dans la région du nerf, conduisant à des paresthésies. Ces contaminants, en particulier l'alcool, sont neurolytiques et peuvent provoquer un traumatisme à long terme du nerf (paresthésie durant des mois, voire des années) (14).

3. Neurotoxicité des anesthésiques locaux

La neurotoxicité des anesthésiques locaux est un autre facteur pouvant influencer le risque d'apparition de paresthésie. Cependant, l'hypothèse selon laquelle les anesthésiques locaux peuvent être neurotoxiques est controversée dans la littérature puisque cette toxicité n'a pas été démontrée autrement que de façon *in vitro*. Une incertitude subsiste également quant aux facteurs étiologiques, tels que la formulation de l'anesthésique local (9).

Plusieurs études ont été réalisées *in vitro*, parmi elles, Kanai et al. a démontré un effet neurotoxique direct de l'anesthésique local sur les axones géants de l'écrevisse. Pour ce faire, ils ont étudié les effets de deux doses de lidocaïne (80 et 40 mM) sur le potentiel membranaire au repos et le potentiel d'action dans les axones d'écrevisses. La lidocaïne fortement concentrée

a induit une inhibition, un bloc de conduction irréversible et une perte complète du potentiel de membrane au repos sur les axones (31).

Dans une autre étude *in vitro*, de Johnson et al., portant sur les concentrations de calcium cytoplasmique neuronal et la mort des cellules neuronales, il a été démontré que la bupivacaïne et la lidocaïne à des concentrations inférieures à 1 % provoquaient des modifications minimales de l'homéostasie calcique sans effet neurotoxique, tandis que la lidocaïne à 2,5 % et, dans une plus grande à 5 % élevaient le calcium cytoplasmique à des niveaux toxiques entraînant la mort cellulaire (39).

Expérimentalement, il a été démontré que la neurotoxicité induit une perte de conductivité et des changements structuraux après micro-injection intra-fasciculaire de solutions analgésiques locales à des concentrations utilisées dans la pratique clinique actuelle (32).

De plus, il a été établi que les traumatismes chimiques provoquent une démyélinisation, une dégénérescence axonale et une inflammation des fibres nerveuses environnantes à l'intérieur des fascicules. La barrière hémato-nerveuse est rompue et l'œdème endoneural s'ensuit (14).

La cytotoxicité des anesthésiques locaux semble être un phénomène universel, en effet, une cytotoxicité et une induction de l'apoptose ont été rapportées pour plusieurs anesthésiques locaux dans différents tissus d'origine variable *in vitro* et *in vivo*. Les preuves expérimentales suggèrent que le mécanisme de neurotoxicité induit par les anesthésiques locaux n'est pas lié au blocage du canal sodique voltage-dépendant ou à l'inactivation électrique d'un nerf. Les anesthésiques locaux induisent des élévations de la concentration intracellulaire de calcium par afflux externe ou libération des réserves intracellulaires. De plus, les anesthésiques locaux activent certaines kinases et inhibent la production d'énergie dans les mitochondries induisant la libération ultérieure de substances apoptotiques (40).

Une étude transversale a été menée pour mettre en évidence la relation entre une névralgie du nerf trijumeau idiopathique et l'utilisation de doses élevées d'anesthésiques locaux tel que la lidocaïne à 2% dans les cliniques dentaires en raison d'injections répétées après l'échec de l'analgésie en présence d'une inflammation aiguë au niveau des sites d'injection. Les données ont été obtenues auprès de cabinets dentaires sur des patients se plaignant de dysesthésies après les interventions dentaires pour lesquelles on a observé une névralgie du nerf trijumeau plusieurs jours après les interventions dentaires. La principale théorie suggérée concernant la cause des neuropathies locales est la démyélinisation du nerf ainsi que les effets neurotoxiques

des anesthésiques locaux dus à des concentrations élevées et des temps d'exposition prolongés (pouvant être provoqué par des injections répétées au site de l'infection dentaire après échec de l'anesthésie). Cela peut activer la voie intrinsèque de l'apoptose par libération du cytochrome C. Comme cité précédemment, la neurotoxicité liée à l'anesthésique local a des effets néfastes sur le tissu nerveux, notamment la démyélinisation et la dégénérescence axonale. En effet, certains patients ayant reçu une anesthésie locale dans une zone dentaire inflammée causée par des infections dentaires, soit de la première ou de la deuxième prémolaire, peuvent souffrir d'une neuropathie du nerf mental, ce qui peut être démontré par des degrés variables de dysesthésie et d'hyperalgésie, qui peuvent, avec le temps, se transformer en un choc électrique (névralgie du trijumeau) (38).

Il existe plusieurs mécanismes possibles par lesquels les anesthésiques locaux peuvent entraîner des lésions nerveuses, notamment via des effets directs sur les axones ou les cellules de Schwann ou via un effet secondaire qui modifie de manière catastrophique le microenvironnement neuronal. Les théories relatives aux altérations du microenvironnement se sont principalement concentrées sur les altérations de la perméabilité de la barrière hémato-nerveuse ou sur les lésions ischémiques causées par les effets des anesthésiques locaux qui diminuent le flux sanguin neuronal. Des travaux récents sur des lignées cellulaires neuronales ont tenté de déterminer le mécanisme possible de la neurotoxicité des anesthésiques locaux. Johnson a montré que l'application directe de 2,5 à 5,0 % de lidocaïne provoque une élévation de plus de trois fois de la concentration de calcium intracellulaire et jusqu'à 20 % de mort cellulaire pendant 60 minutes d'exposition dans la lignée cellulaire neuronale. L'auteur postule qu'il est peu probable que le mécanisme des effets neurotoxiques soit secondaire au principal effet pharmacologique de la lidocaïne, le blocage des canaux Na^+ , car un tel blocage n'entraînerait pas d'élévation du calcium cytoplasmique (39,41).

Par ailleurs, le conservateur ajouté peut parfois augmenter le risque de neurotoxicité provoquée par les anesthésiques locaux. Par exemple, une étude a révélé que l'utilisation d'anesthésiques locaux contenant du chlorure de benzéthonium chez le lapin pouvait provoquer une neurotoxicité. Les chercheurs ont administré des doses de 1 % de kétamine avec du chlorure de benzéthonium comme conservateur dans l'espace périodural des lapins, et la microscopie optique et électronique ont révélé que les lapins traités à la kétamine présentaient des changements histologiques significatifs par rapport au groupe témoin (33).

A. Influence de la concentration des anesthésiques locaux

Plusieurs études ont été menées sur la toxicité des anesthésiques locaux et certaines font ressortir un facteur important quant à cette toxicité : la concentration.

En effet, selon Haas et Lennon, l'incidence de la paresthésie résultant de tous les anesthésiques locaux est d'environ 1 sur 785 000 ; pour les anesthésiques locaux à 0,5 %, 2 % et 3 %, elle est d'environ 1 sur 1 250 000 ; et pour les anesthésiques locaux à 4 %, elle est d'environ 1 sur 485 000 (29).

Une étude portant sur l'expérimentation *in vitro* avec des cellules souches mésenchymateuses utilisant des anesthésiques de type amino-amide suggère que la bupivacaïne, la ropivacaïne, la lidocaïne et la mépivacaïne montrent une cytotoxicité dépendante de la concentration pour les cellules souches. Cette étude a exposé les cellules souches à des concentrations égales et équipotentes des anesthésiques précédemment cités pendant une heure pour en évaluer leur viabilité. Ainsi, les effets des anesthésiques locaux sur les cellules souches mésenchymateuses sont dépendants de la dose (42).

Seeman a démontré que, bien que les anesthésiques locaux produisent une stabilisation membranaire dans les érythrocytes à des concentrations anesthésiques faibles, des concentrations élevées entraînent une hémolyse. Il a également émis l'hypothèse que l'hémolyse résultait des propriétés détergentes des anesthésiques locaux.

Cette hypothèse est également soutenue par Kitagawa qui a réalisé une étude comparant les propriétés de plusieurs anesthésiques locaux (dibucaine, tetracaine, lidocaïne, and procaine) à celles d'un détergent. Les résultats de cette étude montrent que les quatre anesthésiques locaux forment des agrégations moléculaires de la même manière que le détergent analysé à des concentrations élevées, ce qui entraîne l'apparition de propriétés détergentes dans ces agents. La solubilisation qui en résulte peut donc entraîner une perturbation de la membrane. Il conclut ainsi que les mécanismes des lésions neurologiques irréversibles induites par des anesthésiques locaux fortement concentrés semblent résulter de la nature détergente des anesthésiques locaux. (43,44).

De même, une cytotoxicité dépendante du temps dans les cellules souches a été remarquée. En effet, dans l'étude réalisée par Dregella et al, au bout de 40 minutes, l'apoptose n'était évidente qu'après le traitement des cellules souches mésenchymateuses avec de la bupivacaïne à une

dose de 50 % de la solution mère. Augmenter le temps d'exposition des cellules aux anesthésiques locaux de 120 et 360 minutes a augmenté de manière significative le taux d'apoptose par rapport au groupe contrôle, même à une dose plus faible de 25 % de la solution mère de bupivacaïne (45).

Dès 1933, Lundy et Essex ont rapporté que 1,2 g de procaine injectée par voie intrathécale chez des chiens provoque une paralysie irréversible lorsqu'elle était administrée sous forme de solution à 25 %, alors que 1,2 g administré sous forme de solution à 12,5 % n'entraîne aucune lésion (41).

Pareillement, Lambert et al ont déterminé que les concentrations cliniquement disponibles de lidocaïne à 5 % et de tétracaïne à 0,5 % provoquaient un bloc de conduction irréversible dans un nerf amphibie, alors que la lidocaïne à 1,5 %, la bupivacaïne à 0,75 % et la tétracaïne à 0,06 % n'en provoquaient pas. Par la suite, Bainton et Strichantz ont montré que la lidocaïne provoque un bloc non réversible, à partir de concentrations aussi faibles que 40 mM (environ 1 %) et que l'incidence du bloc augmente avec les concentrations croissantes de lidocaïne jusqu'à l'ablation complète du potentiel d'action composé à 80 mM (environ 2 %) (41,46).

Kanai et al ont démontré que la lidocaïne à 2 % a un effet neurotoxique direct lorsqu'elle est appliquée directement sur l'axone géant de l'écrevisse et que la génération d'un potentiel d'action est plus difficile que le maintien du potentiel de membrane au repos. Les axones exposés à 80 mM de lidocaïne pendant 30 minutes n'ont montré aucune récupération du potentiel d'action ou du potentiel de membrane au repos. Les axones exposés à 40 mM pendant 30 minutes ou à 80 mM pendant 15 minutes ont montré un retour à la ligne de base du potentiel de membrane au repos, mais pas de récupération du potentiel d'action. Les axones exposés à 40 mM de lidocaïne pendant 15 minutes ont montré une récupération complète du potentiel de membrane au repos et du potentiel d'action immédiatement après le lavage. L'irréversibilité du blocage du potentiel d'action et du potentiel de membrane au repos par la lidocaïne semble dépendre à la fois de la concentration et du temps (41,47).

La revue de la littérature démontre ainsi qu'une relation causale existe de façon *in vitro* entre la neurotoxicité des anesthésiques locaux et la concentration à laquelle ils sont utilisés. Sur le plan *in vivo*, des hypothèses ont été émises car il existe une incidence plus grande de cas de paresthésies avec les anesthésies concentrées à 4%. Cependant, il est plus difficile de démontrer

une relation causale en pratique puisque la concentration de l'anesthésique utilisé n'est pas la seule variable qui existe *in vivo*.

4. Etiologies relatives aux patients

A. Pathologies orales

La paresthésie après des interventions dentaires peut, dans de rares cas, être causée par des pathologies buccales. En effet, une réactivation du virus varicelle-zona a été signalée chez six patients qui présentaient une paralysie faciale après un traitement dentaire ou oro-facial. La présence d'une infection ou d'un abcès peut augmenter la probabilité de complications neurologiques après l'extraction d'une troisième molaire. L'infection et le traitement endodontique associé ont également été impliqués comme causes de paresthésie buccale (6).

B. Différences d'anatomies

L'espace ptérygo-mandibulaire présente des structures clés pour l'anesthésie tel que le nerf lingual et le nerf alvéolaire inférieur. Des lésions du nerf lingual ont été signalées dans certains cas de blocs du nerf alvéolaire inférieur.

Dans l'étude de Morris et al., des injections simulées du nerf alvéolaire inférieur ont été réalisées dans la tête de cadavres pour estimer la probabilité de traumatisme du nerf lingual associé aux blocs du nerf alvéolaire inférieur. La localisation du nerf lingual était très variable, bien qu'environ 96 % des injections aient été réalisées latéralement au nerf lingual. Une petite fraction de 4,5 % de ces injections simulées a effectivement pénétré le nerf lingual (36).

Une variation des nerfs chez certains individus pourrait donc entraîner des blessures nerveuses lors de l'injection.

5. Causes indirectes

A. Métabolisme des anesthésiques locaux

Le mécanisme de la paresthésie dans les procédures dentaires dépend de la pharmacologie des anesthésiques locaux dentaires et de leur action locale. L'hydrolyse de la liaison ester ou amide, qui unit les trois parties de la molécule d'anesthésique local, les groupes aromatique (hydrophobe), alcoolique (hydrophile) et aminé tertiaire, entraîne la formation d'un produit alcoolique dont la structure et l'activité varient en fonction de la molécule mère.

Ce produit est actif, il augmente la longueur du groupe alcool et donc le pouvoir anesthésique. L'augmentation du pouvoir anesthésique du groupe alcool est due au fait que l'alcool est neurotoxique et provoque des paresthésies (48). Une autre observation clinique contributive concerne la fréquence plus élevée de paresthésies dentaires chez les patients traités avec des anesthésiques locaux à liaisons ester (tel que la prilocaïne) que chez ceux traités avec des anesthésiques locaux à liaisons amide (tel que la lidocaïne). Cela s'explique par le modèle car une liaison ester nécessite moins d'énergie pour s'hydrolyser qu'une liaison amide. Les liaisons ester sont donc plus susceptibles d'être hydrolysées (49)

B. Pathologies

Certaines maladies, telles que les maladies vasculaires périphériques, la vascularite et l'hypertension, affectent le système microvasculaire, ce qui rend le système nerveux des patients plus sensible à l'ischémie que celui d'un individu normal, améliorant ainsi indirectement la neurotoxicité des anesthésiques locaux. De même, des maladies telles que la neuropathie périphérique diabétique et la sclérose en plaques qui affectent le système nerveux rendent également les patients plus susceptibles aux lésions nerveuses et développent des paresthésies après l'utilisation d'anesthésiques locaux (33).

En conclusion, on retrouve une multitude d'étiologie possible quant à la survenue des paresthésies faisant suite aux procédures dentaires dans la littérature. Une partie est liée à la procédure en elle-même (injection, hématome / œdème), une autre à l'anesthésique utilisé (toxicité, métabolisme) et une dernière au patient lui-même (anatomie des nerfs, pathologies sous-jacentes).

III. Analyse des cas de vigilance

Afin de comparer les données de la littérature avec celles des cas reçus en pratique, une analyse de cas de pharmacovigilance est faite.

1. Pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance correspond au recueil et à l'évaluation des effets indésirables de l'ensemble des produits pour lesquels un laboratoire pharmaceutique détient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le laboratoire collecte également d'autres informations comme l'utilisation des produits dans certaines conditions peu évaluées lors des essais cliniques telles que les mésusages, les abus, les erreurs médicamenteuses, les expositions professionnelles, les surdosages, les manques d'efficacité thérapeutiques et les utilisations chez la femme enceinte ou allaitante.

Le recueil des données en lien avec l'activité de pharmacovigilance se fait grâce aux notifications spontanées par les médecins, les sages-femmes, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens qui doivent les déclarer obligatoirement de façon immédiate, mais aussi par tout autre professionnel de santé, les patients et les associations agréées de patients (50). Il est également possible que ces données de vigilance soient transmises par les autorités compétentes, les patients et leur proches, les associations de patients ou encore via une publication dans la littérature.

L'ensemble des informations recueillies est par la suite centralisé et analysé dans une base de données. Au sein de cette base de données les événements indésirables sont codés selon la terminologie médicale internationale normalisée MedDRA. Cette terminologie est structurée de manière hiérarchique et comporte cinq niveaux, de très spécifique (terme de plus bas niveau ou LLT) à très général (Classification par discipline médicale ou SOC) tel que décrit dans la figure 8 ci-dessous.

Les LLT reflètent la manière dont une observation peut être rapportée en pratique. Le niveau suivant, les "termes préférés" ou « preferred terms » (PT), est un descripteur distinct (concept médical unique) pour un symptôme, un signe, un diagnostic de maladie, une indication thérapeutique, une investigation, une procédure chirurgicale ou médicale, et une caractéristique sociale médicale ou d'histoire familiale. Chaque LLT est lié à un seul PT. Chaque PT a au moins

un LLT (lui-même) ainsi que des synonymes et des variantes lexicales. Les PT apparentés sont regroupés en termes de haut niveau ou « High Level Term » (HLT) sur la base de l'anatomie, de la pathologie, de la physiologie, de l'étiologie ou de la fonction. Les HLT, liés entre eux par l'anatomie, la pathologie, la physiologie, l'étiologie ou la fonction, sont à leur tour reliés à des termes de groupe de haut niveau ou « High Level Group Terms » (HLGT). Enfin, les HLGT sont regroupés en classes par discipline médicale ou « System Organ Classe » (SOC) qui sont des regroupements par étiologie, par site de manifestation ou par objectif (51).

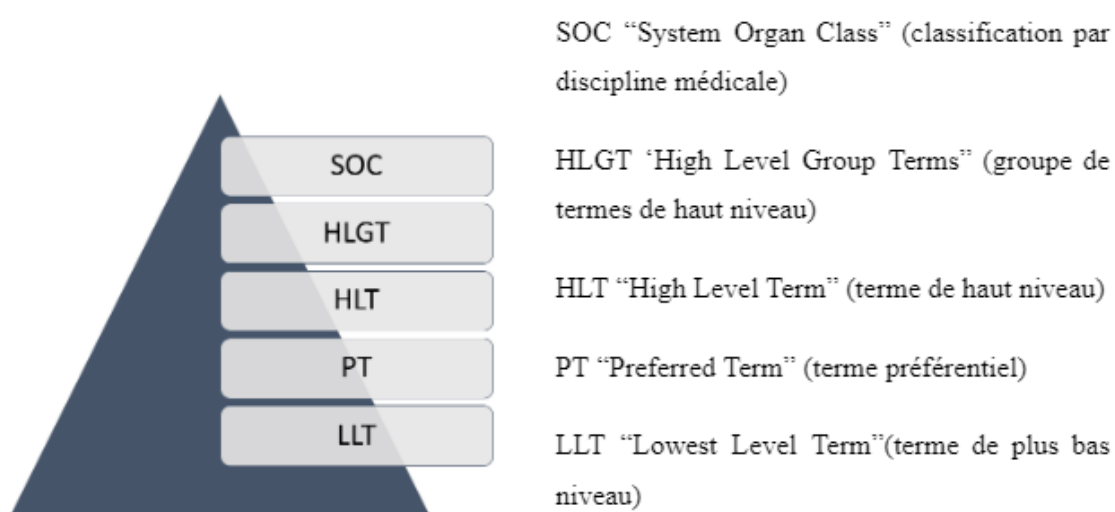


Figure 8 : Hiérarchie des terminologies MedDRA

Une fois le cas de vigilance reçu, un laboratoire pharmaceutique se doit d'évaluer la relation de causalité entre l'événement et le produit suspect. L'évaluation de la causalité permet de formaliser et d'expliquer le lien de causalité entre un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Elle contribue au diagnostic et à la détermination de la conduite à tenir en cas d'effet indésirable d'un médicament. Elle peut contribuer à la qualité et à la pertinence des données stockées dans les bases de données de pharmacovigilance (52).

Cette évaluation est faite au niveau mondial avec différentes méthodes tel que le système d'évaluation de la causalité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS-UMC). Il s'agit essentiellement d'une évaluation combinée prenant en compte les aspects clinico-pharmacologiques de l'histoire du cas et la qualité de la documentation de l'observation, d'autres critères tels que les connaissances antérieures et le hasard statistique jouent un rôle moins important dans le système. La causalité de L'OMS décrit plusieurs termes de causalité en

fonction de critères d'évaluation énoncé dans l'annexe 2 parmi lesquelles sont retrouvé la notion de rechallenge qui consiste à réintroduire le médicament suspect avant de voir si la réaction réapparaît, sont également le délai entre la prise du médicament et l'événement indésirable ou encore les résultats de tests de laboratoires.

2. Faisabilité

Une étude de faisabilité a été réalisée auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours sur la possibilité de demander une extraction des cas de paresthésies rapporté à l'Agence National de Sécurité des Médicaments (ANSM). En effet, l'ANSM recense tous les cas de vigilance déclarés en France sur une base de données nommée BNPV (base nationale de pharmacovigilance).

La base nationale de pharmacovigilance constitue à ce jour une source importante d'informations regroupant l'ensemble des notifications spontanées saisies, validées et analysées par les centres régionaux de pharmacovigilance depuis 1985 (53).

Il a été établi avec ce centre qu'une demande d'extraction des cas de la base nationale ne serait pas possible puisque le centre reçoit très peu de cas de la part des professions libérales tels que les dentistes ou les ophtalmologistes. En effet, ces professions se rapprochent rarement du CRPV pour déclarer des cas et lorsqu'il y a une demande, cela concerne le fait de poser des questions sur les interactions médicamenteuses par exemple.

Cette requête a donc été réalisée auprès d'un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans les produits dentaires commercialisant, entre autres, des anesthésiques locaux tels que l'articaine, la lidocaïne ou encore la mépivacaïne.

3. Méthode

Une demande d'extraction de cas de vigilance a donc été faite sur leur base de données de vigilance avec les paramètres suivants :

Période : une période de 10 ans a été choisie correspondant aux dates du 1er Janvier 2014 au 31 décembre 2023. Il s'agit d'une période assez longue qui prend en compte le nombre moyen de cas reçus par le laboratoire permettant ainsi de récolter un nombre suffisant de cas de

vigilance analysable. Cela permet aussi d'avoir des données assez récentes pouvant refléter l'état des données actuelles concernant les paresthésies.

Molécules suspectées : la requête a été faite sur plusieurs anesthésiques locaux à des concentrations différentes en incluant l'articaine avec et sans adrénaline, la lidocaïne avec adrénaline ainsi que la mépivacaïne avec et sans adrénaline. Ces anesthésiques étaient aux concentrations suivantes : 2%, 3% et 4% et l'adrénaline diluée dans les solutions à 1 : 80 000, 1 : 100 000 et 1 : 200 000.

Événements indésirables : Afin d'obtenir des cas de paresthésies tel que définie dans la partie I.1, 4 HLT ont été sélectionnés pour cette requête : « lésions des nerfs crâniens », « paresthésie et dysesthésie », « troubles du trijumeau » et « anomalies sensorielles non classé ailleurs ». Parmi ces HLT certains comprenaient des PT ne correspondent pas au sujet de cette thèse de par leur nature ou localisation. Après tri, les PT mentionnées en annexe 1 ont été inclus dans la requête.

Cette requête a permis d'extraire 506 cas sur la période correspondant aux critères demandés.

Analyse des cas : L'analyse statistique des données recueillis se fera à l'aide du logiciel statistique XLSTAT. Ce logiciel propose une multitude de fonctionnalités permettant l'analyse et la modélisation de données.

4. Présentation des données

Afin d'analyser les données reçues, un tableau résumé a été créé dans le but de rassembler toutes les informations pertinentes présentes dans les cas reçus. Une étape d'anonymisation des cas a été réalisée sur le nom des molécules d'anesthésiques.

Les informations relevées étaient les suivantes : numéro de cas (pour éviter les doublons), nom de la molécule suspecte (A, B, C ou D), concentration de la molécule, association de la molécule à de l'adrénaline, si oui à quelle dilution, dose en ml de produit injecté, effet indésirable (paresthésie tel que défini dans la sélection I.1) et autres effets indésirables associés (c'est-à-dire ne se rapportant pas à une paresthésie), durée de l'effet indésirable, localisation de l'effet indésirable, évolution de l'effet indésirable (rétabli, non rétabli, inconnu, en cours de

rétablissement aux dernières nouvelles), localisation de la procédure dentaire, temps de latence entre l'administration du produit suspect et l'apparition de l'effet indésirable, causalité entre la molécule suspectée et l'effet indésirable, présence de sensation de choc électrique au moment de l'injection, historique médical pertinent du patient, taille de l'aiguille utilisée et autre information pouvant être pertinente.

En vue d'harmoniser les données reçues et de les rendre analysables, la dose a été transformée en ml en partant du principe qu'une cartouche = 1,7 ml.

Le champ de cette thèse ne concerne que les paresthésies orales, c'est pourquoi un nouveau tri a été effectué sur les données de la requête afin d'exclure les cas où la localisation des effets indésirables se rapportant à une paresthésie n'était pas dans la sphère oro-faciale. Après tri, il restait 469 cas.

Enfin, parmi les cas rapportés, plusieurs peuvent être associés à l'action normale de l'anesthésique local notamment des cas d'engourdissement avec localisation de l'effet au point d'injection ou au niveau de la dent traitée. Ils avaient également une durée de l'effet consistant avec la demi-vie de l'anesthésique local utilisé et le délai d'apparition de l'événement rapporté était très court (moins de 5 minutes après l'injection). Ces cas n'ont pas été retirés de l'analyse mais ne feront pas l'objet d'une analyse poussée.

Parmi les 469 cas, seul 172 rapportait la durée des paresthésies. Ces données sont présentées dans l'annexe 3. Au sein de ces données, on retrouve 15 cas pour lesquelles la paresthésie a durée moins d'une heure, 41 moins d'un jour, 44 moins d'une semaine, 28 moins d'un mois, 34 moins de 6 mois et 10 plus de 6 mois.

La majorité des patients s'est rétabli, mais pour certains les dernières informations disponibles sur les cas stipulent que le patient était toujours en cours de rétablissement (63 cas) ou qu'il ne s'était pas rétabli (88 cas). Différentes données plus au moins contradictoires sont disponibles dans la littérature, dans une étude seul 25 à 30% des patients avaient une récupération complète après 8 semaines contre 85 à 94% dans une autre (10). Dans le cas présent, 81,4% des patients ont récupéré dans les 8 semaines. Ces résultats semblent donc correspondre au second cas de figure.

La localisation des paresthésies expliqué dans la figure 9 ci-dessous montre que la langue est l'organe le plus affecté, ce qui correspond aux données de la littérature où il est indiqué que le nerf lingual est celui qui est le plus souvent touché. On retrouve ensuite la zone plus large du

visage mais il faut prendre en compte que dans la plupart des temps ce n'est pas tout le visage qui est touché et qu'il s'agit seulement d'un manque de précision lors du report du cas.

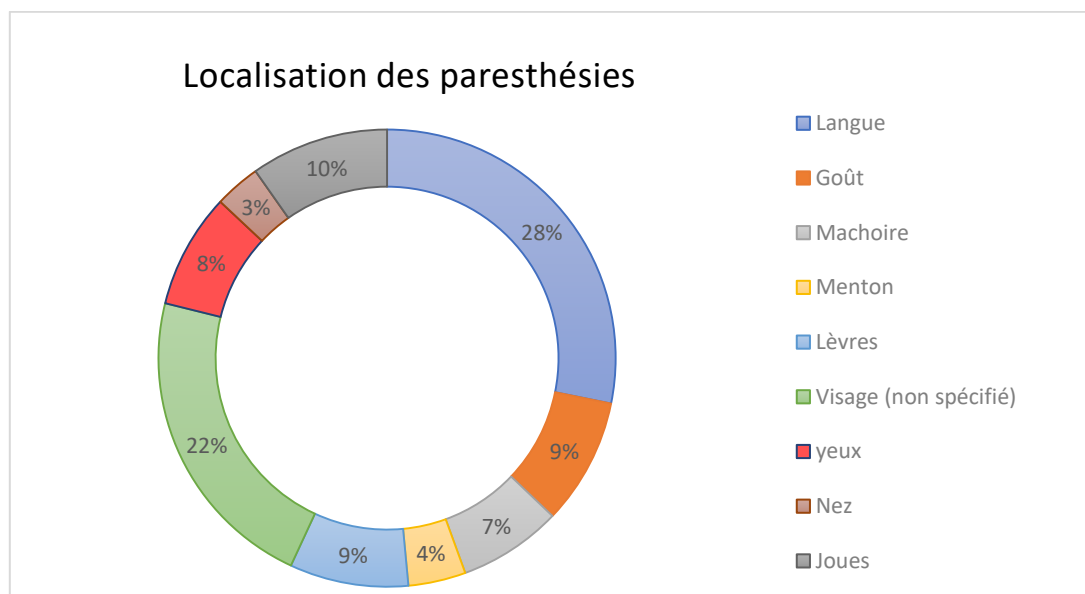


Figure 9 : Localisation des paresthésies

Les cas reportent en majorité des hypoesthésies (43%) puis des paresthésies (33%). 13% d'entre eux rapportent une sensation de brûlure et 6% un problème de goût, que ce soit une dysgueusie ou une agueusie. Enfin, 3% des cas rapportent une perturbation sensorielle et 2% une blessure nerveuse.

5. Analyse des cas de vigilances

A. Concentration

Il a été identifié dans la littérature que les anesthésiques les plus dosés étaient responsables de plus de cas de paresthésies, la concentration des molécules impliquées dans les cas de paresthésies est présentée dans le tableau 4 ci-dessous. Certains cas avaient plus d'une molécule suspecte, afin d'harmoniser les résultats, ces cas ont été dédoublés en fonction du nombre de molécules suspectées.

Concentration de la molécule suspecte (%)	Nombre de cas de paresthésies
2	87
3	31
4	372

Tableau 4 : Répartition du nombre de cas en fonction de la concentration de la molécule suspecte

Un plus grand nombre de cas a été rapporté avec une molécule concentrée à 4% ce qui est en accord avec les données retrouvées dans la littérature. En revanche plus de cas ont été rapportés avec une molécule concentrée à 2% que 3%. Mais cela peut s'expliquer par la présence sur le marché des molécules suspectées, en effet les dentistes utilisent beaucoup plus de molécules concentrées à 2 ou 4% que celles à 3%.

Nous pouvons conclure que la concentration semble influencer le nombre de cas de paresthésie, en revanche, pour en être certain il faudrait comparer ces chiffres au nombre de patient exposé durant la même période aux molécules suspectées. La part du marché pour les anesthésiques montre que les patients ont été exposés 1,15 fois plus aux anesthésiques concentrés à 2% par rapport à ceux concentrés à 4% et 5,90 fois plus qu'à ceux concentrée à 3%. Comme expliqué ci-dessus, le peu de cas rapportés avec les anesthésiques dosés à 3% peut donc s'expliquer par leur moindre présence sur le marché. En revanche, les patients ont été légèrement plus nombreux à être exposés aux anesthésiques dosés à 2% par rapport aux anesthésiques dosés à 4%. Nous pouvons donc bien conclure que les anesthésiques les plus concentrés sont à l'origine de plus de cas de paresthésie.

Pour qualifier un peu plus l'influence de la concentration de l'anesthésique local sur les paresthésies orales, une analyse sur la durée peut être faite. En effet, la gravité d'une paresthésie se détermine en fonction de sa durée, dans certains cas le patient ne se rétablit jamais.

i. Concentration vs durée

Lorsque que l'on regarde la durée des paresthésies en comparaison à la concentration de la molécule suspecte administrée (cf. figure 10) il semble que la durée des paresthésies soit supérieure pour les molécules concentrées à 4%.

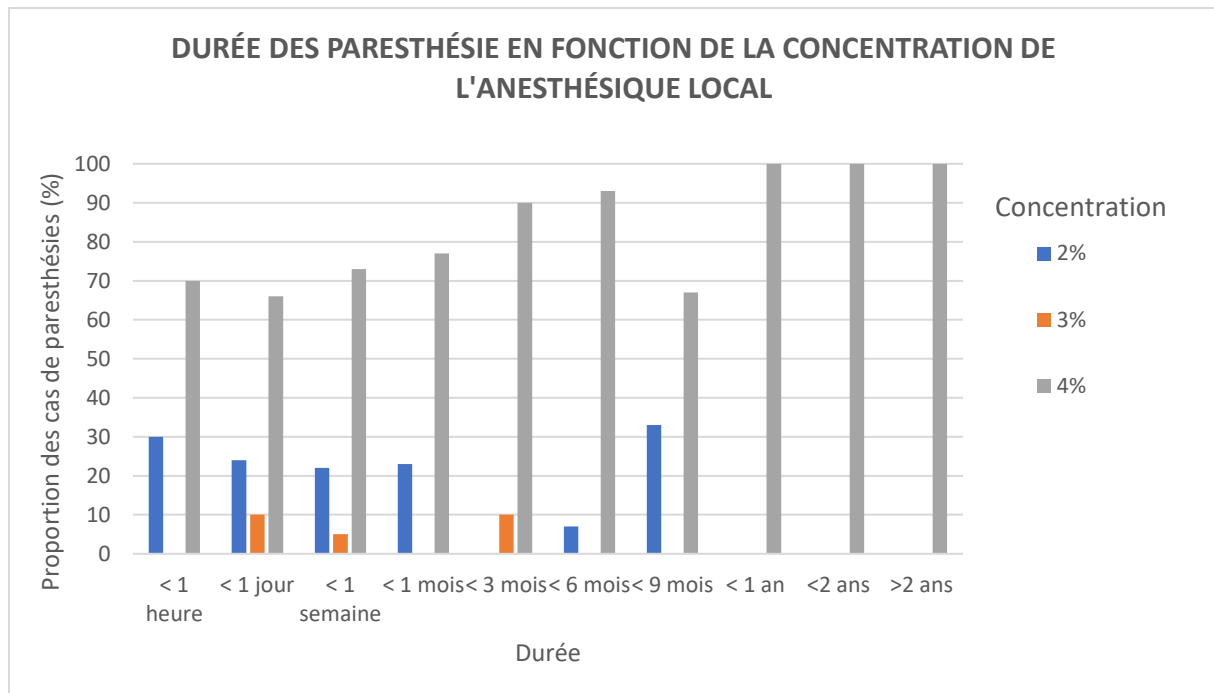


Figure 10 : Répartition de la durée des paresthésies en fonction de la concentration (%) de l'anesthésique locale utilisé

Afin d'analyser ces données, un test de Student comparaison des moyennes doit être effectué. Les données concernant la durée ont été converties en jours afin de pouvoir réaliser le test. Les données comparées sont les durées des paresthésies rapportées après une utilisation d'un anesthésique local concentré à 2% et à 4%. Ces concentrations ont été choisies car elles comprennent le plus grand nombre de cas rapportés.

Soit H_0 l'hypothèse selon laquelle la différence entre les moyennes est égale à 0 c'est à dire que la concentration de l'anesthésique local utilisé pendant la procédure dentaire n'est pas associée à la durée des paresthésies et H_1 l'hypothèse selon laquelle la différence entre les moyennes est différente de 0, c'est à dire que la concentration de l'anesthésique local utilisé est associée à la durée des paresthésies.

Les résultats du test statistique (tableau 5) obtenus à l'aide du logiciel XLSTAT, ne démontrent pas de différence statistique étant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, on ne peut donc pas rejeter l'hypothèse nulle H_0 selon laquelle la concentration de l'anesthésique locale n'influence pas la durée des paresthésies.

t (Valeur observée)	0,886
t (Valeur critique)	1,974
DDL	169
p-value (bilatérale)	0,377
Alpha	0,05

Tableau 5 : Résultat du test de Student comparant la durée des paresthésies à la concentration de l'anesthésique local utilisé

En conclusion, on n'a pas mis en évidence d'association entre la concentration et la durée de la paresthésie.

B. Influence de l'adrénaline

L'adrénaline est présente dans la plupart des anesthésiques locaux sur le marché. Comme énoncé dans la partie I.2.D, cet ajout permet de ralentir le passage de l'anesthésique dans la circulation systémique permettant ainsi de prolonger sa concentration locale dans les tissus et permettant d'augmenter le temps de contact avec la fibre nerveuse. Les paresthésies telles que définies dans la partie I.1 correspondent à toutes formes de sensations altérées qui persistent au-delà de la durée d'action prévue d'une injection d'anesthésique local. Par conséquent, la question suivante se pose : l'ajout de l'adrénaline influence-t-elle la survenue de cas de paresthésies ?

Pour répondre à cette question, le tableau 6 ci-dessous nous présente le nombre de cas rapportés suite à l'injection d'un anesthésique avec ou sans adrénaline.

Présence d'adrénaline ?		Nombre de cas
Oui		411
	Diluée à 1/80	5
	Diluée à 1/100	183
	Diluée à 1/200	37
	Dilution inconnu	186
Non		38

Tableau 6 : Nombre de cas en fonction de la présence d'adrénaline dans les anesthésiques locaux

Très peu de cas ont été rapportés avec un anesthésique local sans adrénaline. Mais cela peut s'expliquer par la plus grande présence sur le marché de produit avec adrénaline, en effet les dentistes utilisent beaucoup plus de molécules avec adrénaline que sans. Il est donc nécessaire de comparer ces chiffres au nombre de patients exposés durant la même période aux produits suspectés.

Lorsque l'on regarde le nombre de patients exposés aux anesthésiques locaux avec *versus* sans adrénaline, on remarque un rapport de 10,8 en faveur de l'anesthésique local avec adrénaline. Cela signifie que 10,8 fois plus de patients y sont exposés. Et lorsque que l'on compare ces données aux nombres de cas rapportés on retrouve un rapport qui est le même avec 10,8 fois plus de cas rapportés avec un anesthésique local adrénaliné.

Nous ne pouvons donc pas conclure que l'adrénaline augmente le nombre de cas rapporté de paresthésies.

Comme pour l'analyse faite sur la concentration, pour qualifier un peu plus l'influence de l'adrénaline associée à l'anesthésique local sur les paresthésies orales, une analyse sur la durée est faite.

Si l'on regarde le graphique ci-dessous (figure 11), on remarque qu'aucun cas de paresthésie faisant suite à l'utilisation dans une procédure dentaire d'un anesthésique local sans adrénaline n'a duré plus de 3 mois. On peut alors supposer que la présence d'adrénaline prolonge la durée des paresthésies.

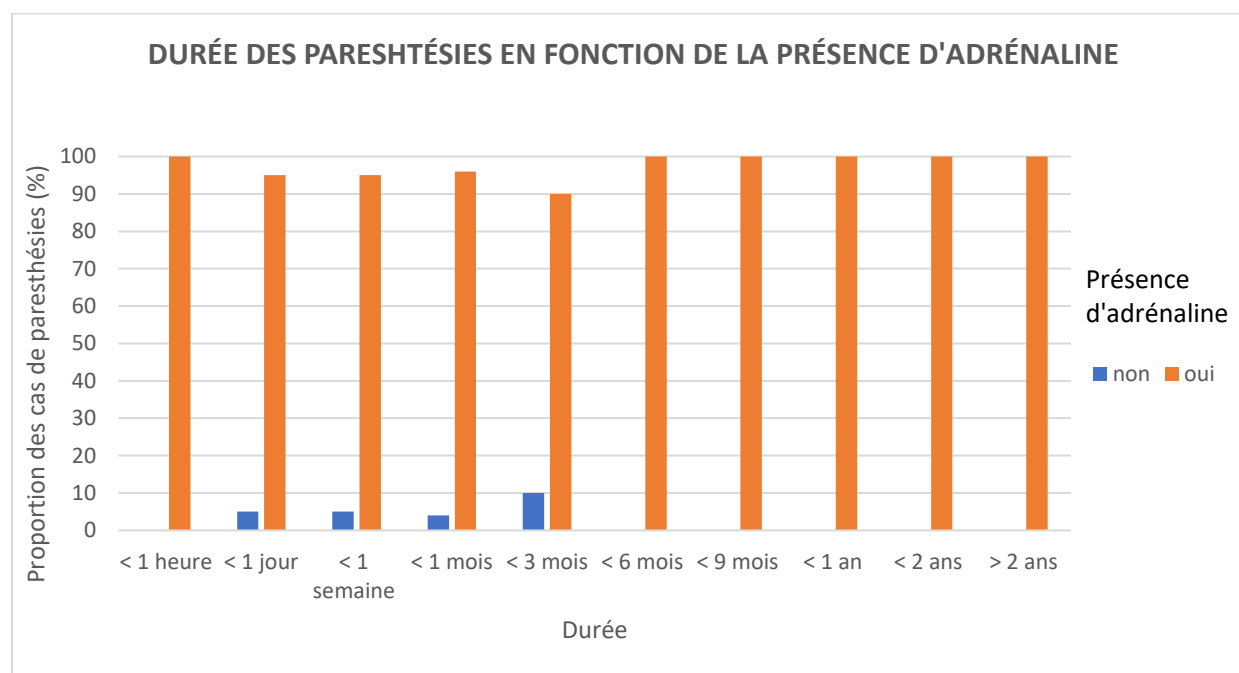


Figure 11 : Répartition de la durée des paresthésies en fonction de la présence d'adrénaline dans l'anesthésique local

Afin d'analyser ces données, un test de Student comparaison des moyennes a été réalisé avec les hypothèses suivantes : soit H_0 l'hypothèse selon laquelle la différence entre les moyennes est égale à 0, c'est-à-dire que la durée moyenne des cas de paresthésies n'est pas adrénaline

dépendante. Soit H1 l'hypothèse selon laquelle la différence entre les moyennes est différente de 0, c'est-à-dire que la durée moyenne des cas de paresthésies est adrénaline dépendante.

Les résultats du test (tableau 7) obtenu à l'aide du logiciel XLSTAT, permettent de ne pas rejeter l'hypothèse H0, étant donné que la p-value calculée est supérieur au niveau de signification alpha à 5%. La durée moyenne des cas de paresthésies n'est pas adrénaline dépendante.

t (Valeur observée)	-0,554
t (Valeur critique)	1,974
DDL	162
p-value (bilatérale)	0,580
Alpha	0,05

Tableau 7 : Résultat du test de Student comparant la durée des paresthésies en fonction de la présence d'adrénaline dans l'anesthésique local

Ces résultats permettent de rejeter l'hypothèse selon laquelle des paresthésies peuvent être provoquées via la prolongation du temps d'action des anesthésiques locaux induite par l'association du produit à l'adrénaline. En effet, comme énoncé dans la partie II.3, la neurotoxicité peut être due à des concentrations élevées et des temps d'exposition prolongés à l'anesthésique local. Or, dans le cas où l'anesthésique reste plus longtemps au contact du nerf grâce à la présence de l'adrénaline, nous aurions pu supposer que des effets neurotoxiques aient lieu au niveau de la fibre nerveuse concernée. Cependant, cette hypothèse n'est pas confirmée par les données des cas de vigilance rapportés.

C. Historique médical du patient

Il a été retrouvé dans la littérature que certaines pathologies orales pouvaient entraîner des paresthésies. Parmi les cas extraits de la base de données, seulement 22 cas sur 469 contenaient une information pertinente sur l'historique médical des patients.

Un cas concernait une patiente atteinte du virus de l'herpès zoster (virus varicelle-zona) qui a présenté une perte de sensibilité et une paralysie faciale du côté gauche, le tout commençant par une compression dans l'oreille gauche. Les réactions sont apparues le jour de la procédure (obturation dentaire sur la dent 25).

Pour information les dents sont numérotées par cadrans comme expliqué dans la figure 12 ci-dessous.

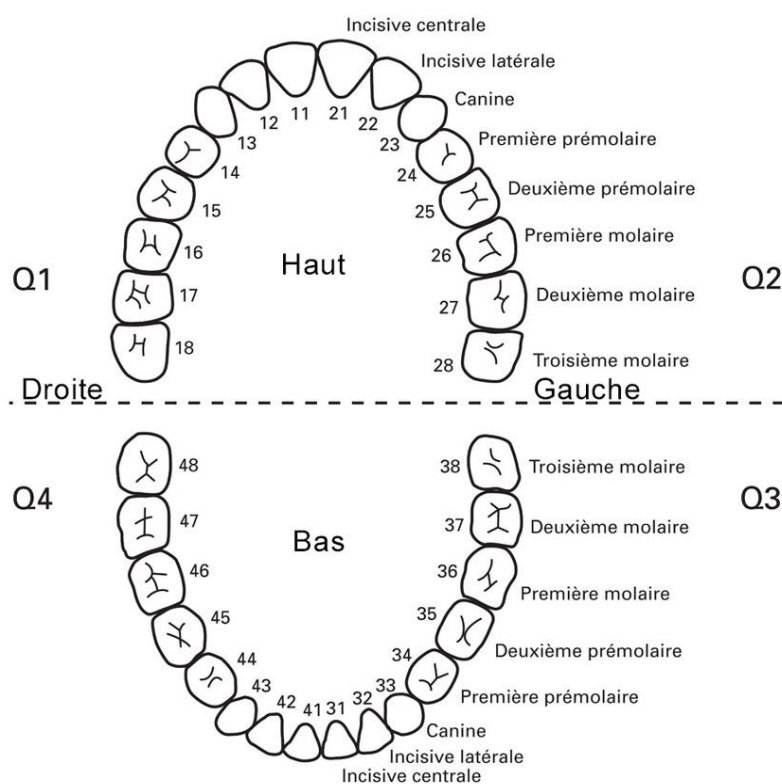


Figure 12 : Numérotation des dents

Ainsi, la localisation des événements indésirables rencontrés correspond au côté où la procédure a été réalisée, donc malgré la possibilité d'une réactivation du virus (l'herpès zoster se présente généralement par un prodrome composé d'hyperesthésies, de paresthésies, de dysesthésies brûlantes ou de prurit le long du ou des dermatomes affectés (54)), une atteinte du nerf est plus probable (soit via toxicité de l'anesthésique local utilisé / soit blessure). Toutefois, il manque des informations pour trancher sur l'étiologie exacte des événements. De plus, il s'agit du seul cas retrouvé qui rapporte ce type d'historique médical.

Un autre cas de paresthésie se présentant sous forme d'engourdissement de la langue et zone sous-lingual chez une patiente ayant des troubles cardiovasculaires, troubles rénaux et allergies non spécifiées après une infiltration buccale autour de la dent 16, peut nous interroger sur le rôle du rein. En effet, comme énoncé dans la partie I.2.C.iii, les reins sont les principaux organes impliqués dans l'élimination des anesthésiques locaux et de leurs métabolites. Ainsi en cas de dysfonctionnement du rein, l'élimination de l'anesthésique pourrait être retardée ce qui expliquerait la persistance de l'engourdissement. De plus, l'injection s'est faite autour de la

dent 16 qui comme indiqué sur la figure 12 se situe en haut à droite, or le trajet du nerf lingual ne croise pas cette zone. Donc, ici on peut raisonnablement attribuer les événements à la persistance de l'effet de l'anesthésique dû à un retardement d'élimination.

Parmi les cas rapportés, plusieurs patients souffraient d'hypertension, comme énoncé plus haut cette pathologie rend le système nerveux des patients plus sensible à l'ischémie améliorant ainsi indirectement la neurotoxicité des anesthésiques locaux. Cependant, plusieurs cas comportent des situations ne permettant pas d'incriminer l'hypertension. Parmi eux, des cas rapportent une action normale de l'anesthésique (engourdissement) dans un temps où le produit n'est pas éliminé et d'autres ne contiennent pas assez d'information et n'ont donc pas été analysées. Deux cas rapportent une réaction de paresthésie en association avec un gonflement local faisant ainsi penser à une compression mécanique du nerf qui entraînerait les symptômes de paresthésie. Enfin un autre cas considère la paresthésie comme survenant très probablement après une blessure mécanique du nerf (la patiente ayant ressenti une sensation de choc électrique au cours de l'injection). Finalement, malgré la présence de plusieurs cas de paresthésie étant survenus chez des patients avec un historique médical d'hypertension, nous ne pouvons pas confirmer l'hypothèse émise de l'ischémie par les cas rapportés durant cette période.

Globalement, très peu de cas parmi ceux rapportés pendant la période renseignent sur les pathologies des patients. Ce manque d'information empêche de conclure concrètement par rapport aux informations rapportées dans la littérature sur l'influence des pathologies (orales et autres) sur la survenue de paresthésie. Ainsi même si on retrouve quelques cas de réactivation du virus (L'herpès zona), troubles rénaux, et hypertension, qui sont décrits dans la littérature (cf. section II.5) comme des causes favorisant la survenue de paresthésie, les données ne permettent pas de conclure avec certitude quant à leur implication.

D. Sensation de choc électrique

Parmi les cas rapportés seuls 57 sur 469 renseignent sur la présence ou l'absence d'une sensation de choc électrique au cours de la procédure, 15 en relatent la présence, 42 l'absence. Ces données ne sont pas assez nombreuses pour permettre une réelle analyse donc seules certaines hypothèses peuvent être émises. Le type d'injection réalisé pour ces cas était des blocs du nerf alvéolaire inférieur en majorité.

Cela fait écho aux connaissances anatomiques du nerf trijumeaux car comme énoncé dans la partie II.1, lors de la réalisation d'un bloc du nerf alvéolaire inférieur, le nerf lingual se trouve

sur le trajet de l'aiguille. Ainsi, l'endommagement du nerf lingual lors de ces procédures peut être privilégié.

Parmi ceux analysés, un cas illustre ce propos. Ce cas relate une blessure nerveuse associée au choc de sensation électrique qui a duré moins d'un mois. Au cours de la procédure, le dentiste a signalé que son patient avait bougé pendant l'avancement de l'aiguille et qu'il était probablement entré en contact par inadvertance avec le nerf lingual. Le patient a par la suite développé un engourdissement de la partie gauche de la langue. Dans ce cas précis, l'injection de l'anesthésique local ne semble pas avoir influencé la survenue de la paresthésie. De plus, la guérison dans le mois semble correspondre au temps de réparation suite à un traumatisme de l'aiguille.

Un autre cas relate le cas d'une patiente de 53 ans, ayant ressenti une sensation continue d'engourdissement de la langue du côté droit puis une sensation de fourmillement pendant plus de 3 ans après une procédure dentaire restauratrice au niveau maxillaire (dent n° 16 et 47) dans le quadrant mandibulaire droit. Au cours de l'injection, la patiente a ressenti une sensation de choc électrique. L'apparition de fourmillements quelques temps après la sensation d'engourdissement semble venir de la guérison du nerf. Pour autant, le fait que la patiente ne se soit pas rétablie 3 ans plus tard interroge sur une possible synergie d'événements ayant abouti à cette paresthésie persistante. La sensation de choc ressenti par la patiente suppose un traumatisme du nerf par l'aiguille. Mais il est possible que l'anesthésique utilisé (3,4 ml de produit concentré à 4%) au cours de la procédure ait joué un rôle par sa toxicité. Dans l'hypothèse où une blessure mécanique pourrait être aggravée par la toxicité de l'anesthésique, le temps de guérison serait augmenté. Il faut également prendre en compte l'âge de la patiente qui aurait pu ralentir la guérison. En effet, il est admis que la capacité de régénération des nerfs diminue avec l'âge en raison de divers facteurs, tels que la diminution de la capacité de division cellulaire, la diminution de la vascularisation et d'autres changements physiologiques liés au vieillissement.

Nous pouvons donc conclure que parmi les cas de paresthésies, certains cas relatant des sensations de choc électrique peuvent traduire une blessure mécanique comme seule étiologie ou peut être associé ou non à d'autres facteurs. Le rôle de l'anesthésique local dans ces circonstances n'est toujours pas élucidé, car peu de cas rapportés parmi ceux analysés avaient assez d'informations.

E. Nombre de cartouches injectées

Le nombre de cartouches d'anesthésique local au cours de la procédure dentaire et donc *in fine* la dose administrée de produit peut jouer un rôle lors de la survenue de cas de paresthésies.

En principe, deux hypothèses peuvent être énoncées, d'un côté, plus la dose de produit est élevée, plus le produit restera longtemps en contact avec les nerfs et plus sa toxicité augmenterait. De l'autre, pour chaque cartouche de produit injecté le risque de traumatisme mécanique par l'aiguille pourrait augmenter.

Lorsqu'on regarde la figure 13 sur l'évolution des paresthésies en fonction de la dose administrée, il ne semble pas y avoir de vrai changement. En effet, l'augmentation de la dose ne semble pas entraîner une augmentation du nombre de patients non rétabli puisque la plupart des patients non rétabli ont reçu au maximum 3 cartouches. Aux doses maximums d'anesthésiques utilisés, tous les patients sont guéris.

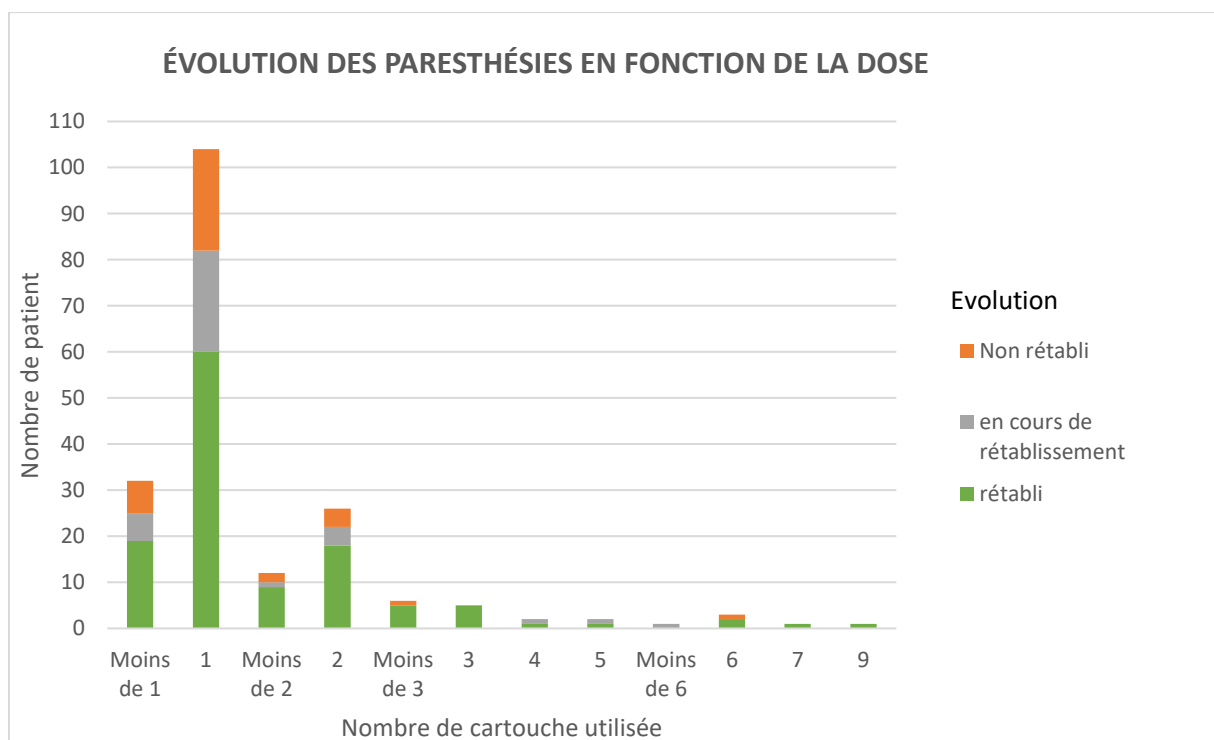


Figure 13 : Evolution des paresthésies en fonction de la dose

Si la dose n'influence pas sur l'issue des cas de paresthésies, peut-être influence-t-elle la durée des paresthésies. La figure 14 ci-dessous montre la répartition durée des paresthésies comparé au nombre de cartouches utilisés.

Afin de permettre une meilleure compréhension du graphique, seules les durées de moins de 6 mois (correspondant à 182,5 jours) y sont représentés.

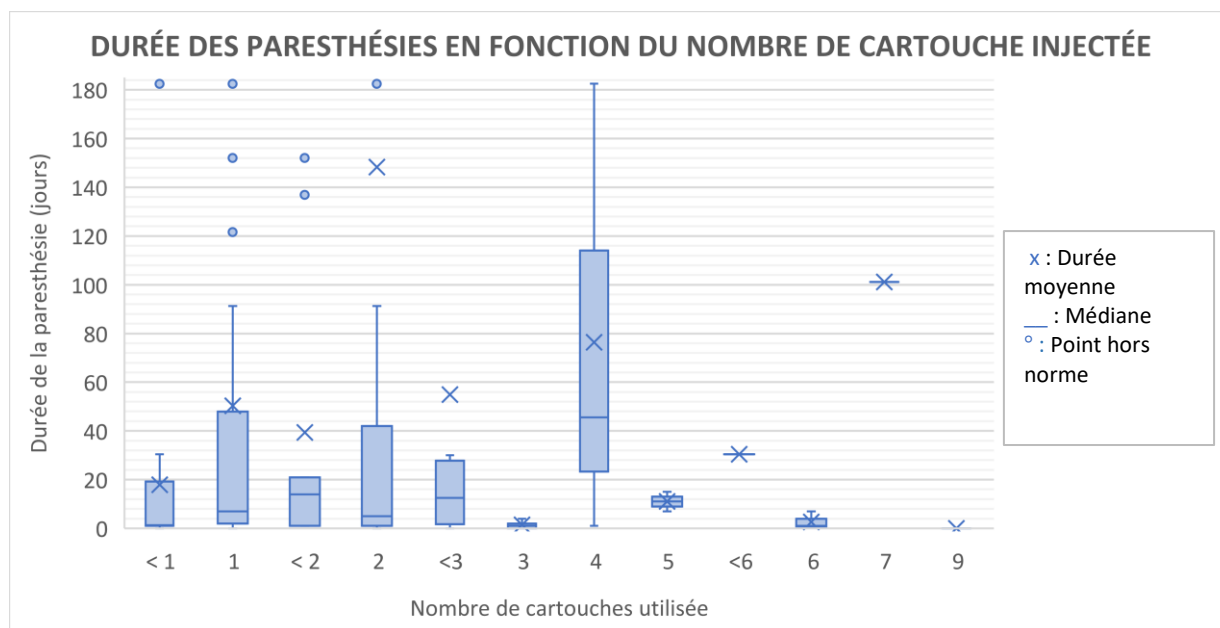


Figure 14 : Répartition de la durée des paresthésies en fonction de la dose d'anesthésique utilisé

On remarque que parmi les paresthésies ayant durées moins d'un jour le nombre de cartouches utilisé varie énormément, allant de moins d'une cartouche à 9. Au contraire, les paresthésies avec les durées moyennes les plus longues n'ont pas forcément suivi une injection d'une dose d'anesthésique élevée.

Afin de vérifier l'influence du nombre de cartouches utilisées sur la durée des paresthésies, un test d'ANNOVA d'analyse de la variance est réalisé. Les données comparées sont les paresthésies ayant durée moins d'une semaine *versus* moins d'un mois *versus* moins de 6 mois. Pour ce faire, nous considérons les données en cumulatif c'est-à-dire que les données se rapportant aux paresthésies de moins d'une semaine comprennent aussi les durées de moins d'un jour et moins d'une heure. Il en est de même pour les paresthésies de moins d'un mois et de moins de 6 mois.

Soit H_0 l'hypothèse selon laquelle la valeur moyenne de tous les groupes est la même, c'est à dire que le nombre de cartouche utilisé n'influence pas la durée des paresthésies et H_1 l'hypothèse selon laquelle il existe des différences entre les valeurs moyennes des groupes, c'est à dire que le nombre de cartouche utilisé influence la durée des paresthésies.

Les résultats du test (tableau 8) obtenu à l'aide du logiciel XLSTAT, ne permettent pas de rejeter l'hypothèse H_0 , étant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de

signification alpha à 5%. Le nombre de cartouches et donc la dose d'anesthésique utilisée ne joue pas de rôle dans la durée des cas de paresthésies.

Source	DDL	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	Pr > F
Modèle	2	108,722	54,361	0,498	0,612
Erreur	33	3600,250	109,098		
Total corrigé	35	3708,972			

Tableau 8 : Résultat du test d'ANNOVA comparant la dose d'anesthésique utilisé à la durée des paresthésies

Les résultats de ce test statistique ne permettent donc pas de conclure sur les hypothèses émises plus haut, car même lorsque la dose d'anesthésique injectée était élevée et donc lorsque la toxicité du produit est maximum, la durée et l'évolution des paresthésies est restée favorable. Il en va de même pour le risque de traumatisme via l'aiguille devenant plus grand par la multiplication des injections de produit.

F. Type d'aiguille utilisé

Un certain nombre de cas relate le modèle d'aiguille utilisé. Il existe deux types d'aiguilles utilisées au cours des procédures dentaires, soit courtes soit longues avec un diamètre de petit calibre (27 ou 30). Selon le type d'injection effectué, une grandeur sera privilégiée à l'autre par exemple, pour une injection au niveau du palais une aiguille de petite taille est préférée en revanche pour un bloc du nerf alvéolaire inférieur, une aiguille plus longue est utilisée. (55)

82 cas relatent à la fois le type d'aiguille utilisé et le type d'injection effectué ou la zone qui a été anesthésiée. En revanche, ces données ne sont pas exploitables, car le type d'aiguille utilisé dans ces cas correspond bien aux recommandations d'utilisation. De plus, aucune donnée de littérature ne supporte l'hypothèse que le type d'aiguille utilisé influencerait la survenue des cas de paresthésie.

G. Limite de l'analyse des cas de vigilance

L'extraction des cas de vigilance nous a permis de confirmer certains faits de la littérature et d'émettre d'autres hypothèses concernant l'étiologie de la survenue des paresthésies. Cependant, cette analyse a rencontré plusieurs limites, dont la première est la qualité des informations.

Si l'analyse sur 10 ans nous a permis d'obtenir un grand nombre de cas, certains, surtout les cas les plus anciens, ne contenaient pas les informations nécessaires à l'analyse effectuée : manque d'information sur l'anesthésique local, l'historique médical du patient, durée de l'événement, détail de la procédure effectuée. En effet, il aurait été intéressant de faire une analyse sur les patients non rétablis *versus* rétablis pour voir si certaines informations diffèrent entre les deux groupes, mais la plupart des patients catégorisés comme non rétabli correspondent à ceux qui ne l'était pas au moment de la date de recueil et ne reflète pas la non-résolution de l'événement en pratique, car le suivi de ces cas n'est pas décrit. De même, aucune analyse n'a pu être faite comparant la durée des paresthésies faisant suite à une blessure mécanique (présence de sensation de choc électrique) aux autres durées des paresthésies sans report de blessure mécanique. Enfin, certaines informations retrouvées dans la littérature pouvant influencer la survenue de paresthésies telles que les différences anatomiques ou encore certaines pathologies n'ont pas été retrouvées dans cette analyse par manque d'information.

Une autre limite de cette analyse correspond à une limite globale de la pharmacovigilance qui est la sous-notification. Bien que la notification spontanée des effets indésirables soit une obligation légale pour les professionnels de santé, il est impossible de dire que tous les cas rapportés aux autorités de santé, CRPV ou aux laboratoires pharmaceutiques représentent la totalité des cas réels survenus. Il est donc quasiment certain qu'il manque un certain nombre de cas de paresthésies faisant suite à une injection d'anesthésique local sur la période étudiée. Il est impossible d'estimer le taux de sous notification mais cette absence de donnée peut impacter les évaluations faites au cours de cette thèse. Néanmoins, il peut être supposé que la sous-notification soit similaire pour tous les anesthésiques locaux étudiés.

Il est également important de savoir que cette analyse est limitée par le polymorphisme génétique. En effet, les réponses aux médicaments peuvent être différentes d'un patient à un autre aussi bien sur le plan de l'efficacité thérapeutique, qu'au niveau des effets indésirables.

Le polymorphisme génétique peut être responsable de variations d'expression ou d'activité des enzymes du métabolisme des médicaments (56).

Les polymorphismes génétiques sont exprimés dans la population générale sous la forme de phénotypes métaboliques, définissant les plus souvent deux groupes de sujets : des métaboliseurs lents ou limités (activité enzymatique diminuée) et des métaboliseurs rapides ou extensifs (activité enzymatique normale) (56).

Pour rappel, le métabolisme des anesthésiques locaux passe par une dégradation enzymatique aboutissant en métabolites inactifs. Ainsi, il est envisageable que les métaboliseurs lents représentent une partie des paresthésies transitoires de courte durée (moins d'un jour) car un retard de dégradation enzymatique dans le cas présent induit une baisse de la concentration de métabolite inactif ce qui prolonge in fine les effets de l'anesthésique. Auquel cas, l'effet serait attribué à l'anesthésique local de façon indirecte via un métabolisme plus lent.

IV. Discussion

Les paresthésies orales survenant après un soin dentaire semblent être influencées par différents éléments. L'analyse des cas de vigilance rapportés sur une période de 10 ans a permis de nuancer le rôle joué par les anesthésiques locaux dans la survenue des paresthésies.

Plusieurs anesthésiques locaux sont utilisés au cours des procédures dentaires et bien qu'ils aient tous la même action, c'est-à-dire la perte de sensibilité à la douleur, ils diffèrent par leur structures moléculaires, concentrations, et leur association à l'adrénaline. Ces différences ont été étudiées au cours de l'analyse effectuée afin d'essayer de caractériser l'influence des anesthésiques locaux dans la survenue des paresthésies orales.

Au cours de cette analyse, il a été retrouvé que la concentration des anesthésiques utilisés était associée à la survenue des cas de paresthésies mais pas à leur durée. A savoir que les anesthésiques les plus concentrés ont été à l'origine de plus de paresthésies que les autres mais cela n'a eu aucun impact sur la durée de l'effet indésirable. Ces informations confortent donc les données de la littérature rapportant majoritairement une fréquence plus élevée des paresthésies avec les anesthésiques locaux concentrées à 4%. La durée peut être considérée comme un facteur de gravité dans la survenue des paresthésies puisqu'une paresthésie durant dans le temps peut affecter la vie quotidienne des patients. Celle-ci n'est pas forcément un point étudié en tant que tel au travers de la bibliographie mais, plusieurs articles évoquent des paresthésies persistantes comme résultant de traumatismes mécaniques (6). Ce dernier point semble être confirmé par notre analyse étant donné que la concentration n'a pas joué de rôle sur la durée des paresthésies. La non-association de la concentration sur la durée peut sembler dans un premier temps en contradiction avec les données *in vitro* récoltés dans la littérature sur la toxicité des anesthésiques locaux. En effet, plusieurs articles ont démontré une irréversibilité du bloc de conduction après administration d'anesthésique local fortement concentré. Ceci traduirait en théorie des durées plus longues des paresthésies. Il faut cependant noter que ces études *in vitro* ont été réalisées avec des concentrations plus élevées d'anesthésique local que celles utilisés en pratique.

Si la concentration de l'anesthésique joue un rôle dans la survenue des paresthésies, nos résultats ont montré en revanche que la dose utilisée n'était pas associée à un plus grand nombre de cas. L'analyse des cas a montré un panel assez large de nombre de cartouches utilisées au cours des procédures dentaires allant de moins d'une cartouche jusqu'à neuf. Ni la durée, ni

l'évolution des paresthésies n'ont été dépendantes de ce facteur. Ces résultats ne correspondent pas aux connaissances actuelles du lien entre la dose et la toxicité ni aux données de la littérature. En effet, Kanai et al ont démontré un effet neurotoxique direct de la lidocaïne de manière dose dépendante sur un seul axone géant d'écrevisse *in vitro* et suggèrent qu'une concentration élevée de lidocaïne peut induire un déficit neurologique transitoire ou permanent, en particulier dans les nerfs déjà touchés par un traumatisme direct par aiguille (47).

Cette différence de résultats peut peut-être s'expliquer par le peu de patients ayant été exposé à plus de 3 cartouches sur les données analysées. Cette information correspond à ce qui est attendu dans la pratique dentaire. En effet, pour une procédure de routine, la dose normale pour un patient adulte est d'une cartouche. Moins d'une cartouche peut suffire pour une anesthésie et à la discrétion du dentiste, davantage de cartouches peuvent être nécessaires pour des procédures plus étendues, sans dépasser la dose maximale recommandée.

L'association de certains anesthésiques locaux à l'adrénaline n'a pas été associée à une augmentation du nombre de cas de paresthésies recensés ces 10 dernières années ni à la durée de celles-ci. Dans la littérature, on retrouve cependant un rôle potentiel de l'adrénaline car la lésion oxydative résultant de l'ischémie et de la reperfusion conduit, outre les lésions neuronales, à l'initiation de l'apoptose en affectant les cellules de Schwann. (57). Or la présence d'adrénaline prolonge l'exposition des nerfs aux anesthésiques locaux et diminue encore le flux sanguin, exposant les nerfs à un risque plus élevé de lésions ischémiques. Cependant, les résultats de nos analyses ne nous permettent pas de corroborer cette théorie.

La causalité des cas de paresthésies rapportés sur la période a été évaluée afin de déterminer si le ou les événements rapportés ont été causés par le produit suspect, ici l'anesthésique local. Certains cas ont été classés comme non-évaluables par manque d'information et les autres ont été évalués de non liée à possible en passant par peu probable. Parmi les 469 cas rapportés, seuls 52 ont été jugés comme ne faisant probablement pas suite à une action quelconque de l'anesthésique local utilisé, la plupart du temps lorsque qu'il était rapporté une blessure nerveuse ou que le temps de latence, c'est-à-dire le délai entre l'injection du produit et l'apparition de la paresthésie n'était pas évocateur d'une action de l'anesthésique. En effet, une fois que l'anesthésique local a été éliminé, il ne devrait plus y avoir d'action de celui-ci, donc si la paresthésie se produit bien après que l'anesthésique soit éliminé, il y a très peu de chance qu'elle soit dû à celui-ci. Pour un peu plus de 330 cas, la causalité a été évaluée comme possible car le rôle de l'anesthésique local utilisé dans la survenue du ou des effets indésirables ne pouvait pas être exclue bien que d'autres explications soient possibles. La majeure partie des

paresthésies rapportées au cours des 10 dernières années au laboratoire pharmaceutique en question a donc été estimée possiblement liée à l'anesthésique locale utilisée. Cela fait échos au manque d'évidence quant au rôle joué par les anesthésiques locaux dans les paresthésies orales. Cette incertitude nous permet d'émettre l'hypothèse d'une étiologie plurifactorielle dans certains cas. En effet, si la neurotoxicité des anesthésiques locaux est couplée à un traumatisme local entraînant une hémorragie ou un œdème comprimant le nerf, cela pourrait entraîner des paresthésies plus longues voir permanentes. D'un côté l'anesthésique provoquant la mort cellulaire d'une partie du nerf et de l'autre la compression empêchant la transmission d'information et pouvant également aboutir à une mort cellulaire locale.

La durée des paresthésies qui semblait au départ être un bon moyen de distinguer le rôle du produit utilisé *versus* la blessure mécanique ou l'œdème n'a finalement pas aidé dans l'attribution de l'étiologie des paresthésies. En effet, les données de la littérature rapportent que la présence d'un choc électrique, traduisant une lésion mécanique nerveuse cicatrise en 2 semaines chez 81% des patients et que la résorption de l'hématome ou de l'œdème se fait en quelques semaines. Aucune durée n'a vraiment été énoncée pour les paresthésies liées à la neurotoxicité du produit, mais deux mécanismes d'actions potentiels ont été évoqués : la mort cellulaire ou l'irréversibilité du bloc de conduction nerveux. Dans le cas de la mort cellulaire, la durée devrait en théorie s'apparenter à celles des blessures nerveuses avec un temps de régénération similaire (1 à 2 mm par jour). Dans l'autre cas, les paresthésies seraient plus longues voir permanentes du fait de l'irréversibilité. Dans les cas de vigilance rapporté on remarque que dans certains cas les engourdissements laissent place à des fourmillements au fur et à mesure que le nerf impacté guérit ou que la pression exercée sur celui-ci cesse. En revanche la sensation de choc électrique au moment de l'injection n'a été rapportée que dans 1 cas où la paresthésie est considérée comme permanente et ne semble pas être un moyen sûr de connaître l'origine des paresthésies. En effet, il est très difficile de traverser la totalité du nerf et donc de scinder en deux le nerf avec la taille des aiguilles utilisés en dentaire.

L'injection de l'anesthésique local au cours des procédures dentaires est indissociable du geste, et de ce fait, l'expérience des dentistes pratiquant ces procédures peut jouer un rôle dans l'apparition des paresthésies. Cette expérience passe bien entendu par leur formation, mais également par la connaissance des risques liés aux injections de produits tels que les anesthésiques locaux dans des structures très innervées. Il est également possible que des différences de pratiques dentaires existent entre les différents pays et que certaines techniques

d'injection plus à risque de provoquer des paresthésies (comme les blocs du nerf alvéolaire inférieur) soient plus utilisées que d'autres.

Dans un monde où certaines opérations sont désormais réalisées sous hypnose il serait intéressant de faire une comparaison sur la survenue des cas de paresthésies orales suites aux procédures dentaires avec un groupe qui est anesthésié par un anesthésique local bien définie et un groupe qui est sous hypnoses. Peut-être alors aurions-nous une réponse plus définitive quant au rôle joué par les anesthésiques locaux dans la survenue de cet événement indésirable.

Les paresthésies restent donc un effet indésirable pouvant survenir à la suite de procédures dentaires et les dentistes doivent en avoir connaissance afin de limiter le risque au maximum. La diminution de ce risque passe donc par le choix de l'anesthésique local utilisé, le choix du mode d'administration de celui-ci et la vigilance du praticien lors de l'injection du produit.

V. Conclusion

En conclusion, les paresthésies orales faisant suite à des procédures dentaires semblent avoir une étiologie multifactorielle. La revue de littérature ainsi que l'analyse des cas de vigilance qui a été fait au cours de cette thèse indique que les anesthésiques locaux jouent un rôle dans la survenue des paresthésies.

Cette thèse a permis de renforcer les connaissances établis dans la littérature sur l'influence des anesthésiques locaux dans la survenue des paresthésies mais n'a pas pu définir avec précision le rôle exact joué par ces anesthésiques locaux. Seul un facteur propre aux anesthésiques locaux a influencé la survenue des paresthésies : leur concentration. En revanche, l'association à l'adrénaline ainsi que la dose administrée n'ont eu peu d'effets sur les paramètres étudiés (survenue, évolution ou durée). Plusieurs facteurs n'ont pas pu être entièrement étudié par manque d'information tel que l'historique médical des patients ou encore le type d'aiguille utilisé.

Les pratiques actuelles dentaire ne permettent pas de mesurer seulement l'influence des anesthésiques locaux dans la survenue des paresthésies car l'administration de ces produits est indissociable de geste et de la procédure en elle-même. Les études *in vitro* on permet de mesurer la neurotoxicité des anesthésiques locaux mais il reste très difficile de démontrer que cette neurotoxicité peut être à elle seule la raison de survenue de cas de paresthésies orales en dentisterie car il faut également prendre en compte la possibilité d'un traumatisme mécanique, d'un œdème ou encore l'historique médical des patients.

Annexe 1 : PT choisis pour la requête des cas de paresthésies

“anesthésie; anesthésie au site d'application; sensation de brûlure; sensation de brûlure muqueuse; dysesthésie; fourmillements; hyperesthésie; hypoesthésie; hypoesthésie œil; anesthésie au site d'injection; paresthésie au site d'injection; paresthésie; paresthésie muqueuse; hyperesthésie au site d'application; paresthésie au site d'application; hypoesthésie dents; signe de Tinel; sensation de brûlure cutanée; anesthésie douloureuse; hypoesthésie buccale; paresthésie buccale; hypoesthésie pharyngée; dysesthésie pharynx; paresthésie au site d'implantation; paresthésie au site de perfusion; anesthésie au site de perfusion; hypoesthésie au site de perfusion thermohypoesthésie; thermoanesthésie; thermohyperesthésie; syndrome de la bouche brûlante; dysesthésie au site d'injection; incision hypoesthésie au site d'incision; hyperesthésie au site d'injection; sensation de chaud-froid inversée; hypoesthésie au site d'application; hypoesthésie au site d'injection; paresthésie au site d'administration; anesthésie au site d'administration; dysesthésie au site d'administration; hyperesthésie au site d'administration; hypoesthésie au site d'administration; dysesthésie au site d'application; perfusion dysesthésie au site de perfusion; hyperesthésie au site de perfusion; hyperesthésie buccale; paresthésie oculaire; paresthésie pharyngée; dysesthésie dentaire; anesthésie orale; paresthésie au site d'incision; anesthésie oculaire; hyperesthésie oculaire; dysesthésie au froid; lésion du troisième nerf; lésion du cinquième nerf; lésion du septième nerf; lésion du nerf crânien; lésion au site d'injection; lésion nerveuse au site d'injection; lésion nerveuse; agueusie; dysgueusie; sensation de choc électrique; hypogueusie; névralgie; troubles sensoriels; perte sensorielle; akinesthésie; allodynie; névralgie sphéno palatine; hyperpathie; névralgie post-traumatique; trouble du goût; traitement sensoriel névralgie du trijumeau sensible; trouble du nerf trijumeau; syndrome du menton engourdi; anesthésie du trijumeau”

Annexe 2 : évaluation de la causalité selon l’OMS

Terme de causalité	Critères d'évaluation *
Certain	- Anomalie d'un événement ou d'un test de laboratoire, avec une relation temporelle plausible avec la prise du médicament. - Ne peut pas être expliqué par une maladie ou d'autres médicaments - Réponse au sevrage plausible (pharmacologiquement, pathologiquement) - Événement définitif sur le plan pharmacologique ou phénoménologique (c'est-à-dire un trouble médical objectif et spécifique ou un phénomène pharmacologique reconnu) - Rechallenge satisfaisant, si nécessaire
Probable / Vraisemblable	- Anomalie d'un événement ou d'un test de laboratoire, avec un rapport raisonnable dans le temps avec la prise du médicament. - Il est peu probable qu'il soit attribué à une maladie ou à d'autres médicaments - Réponse au sevrage cliniquement raisonnable - Rechallenge non requis
Possible	- Anomalie d'un événement ou d'un test de laboratoire, avec un rapport raisonnable dans le temps avec la prise du médicament. - Pourrait également s'expliquer par une maladie ou d'autres médicaments - Les informations sur le retrait du médicament peuvent être manquantes ou peu claires
Peu Probable	- Anomalie d'un événement ou d'un test de laboratoire, avec un délai avant la prise du médicament qui rend une relation improbable (mais pas impossible) - La maladie ou d'autres médicaments fournissent des explications plausibles
Conditionnel / Non classé	- Anomalie d'un événement ou d'un test de laboratoire - Plus de données nécessaires pour une évaluation appropriée, <u>ou</u> - Données supplémentaires en cours d'examen
Inévaluable / Inclassable	- Rapport suggérant un effet indésirable - Ne peut être jugé car les informations sont insuffisantes ou contradictoires - Les données ne peuvent pas être complétées ou vérifiées

* Tous les points doivent être raisonnablement respectés

Annexe 3 : Durée des paresthésies parmi les cas rapportés

Durée rapportée	Durée catégorisée		Durée rapportée	Durée catégorisée
Moins d'un jour	< 1 jour		moins d'un jour	< 1 jour
4 à 5 heures	< 1 jour		au moins 6 mois	< 9 mois
Dans les 6 mois	< 6 mois		1 an	< 1 an
Dans les 6 mois	< 6 mois		2 jours	< 1 semaine
moins d'un mois	< 1 mois		moins d'un jour	< 1 jour
1 heure	< 1 heure		20 min	< 1 heure
5 mois	< 6 mois		2 min	< 1 heure
6 jours	< 1 semaine		5 jours	< 1 semaine
au moins 3 mois	< 6 mois		au moins 2 mois	< 3 mois
2 jours	< 1 semaine		2 semaines	< 1 mois
au moins 4,5 mois	< 6 mois		au moins 7 jours	< 1 mois
au moins 24h	< 1 semaine		5 min	< 1 heure
au moins 10 semaines	< 3 mois		30 min	< 1 heure
au moins 5 jours	< 1 semaine		3 heures	< 1 jour
2 jours	< 1 semaine		1 jour	< 1 jour
au moins 6 semaines	< 3 mois		moins d'un jour	< 1 jour

au moins 6 semaines	< 3 mois		moins de 6 mois	< 6 mois
2 heures	< 1 jour		moins de 6 mois	< 6 mois
2 jours	< 1 semaine		au moins 3 mois	< 6 mois
moins d'un jour	< 1 jour		5 heures	< 1 jour
3h	< 1 jour		au moins 1 mois	< 3 mois
6 jours	< 1 semaine		1 jour	< 1 jour
20 min	< 1 heure		2h	< 1 jour
moins d'un jour	< 1 jour		au moins 6 semaines	< 3 mois
au moins 24h	< 1 semaine		au moins 3 semaines	< 1 mois
au moins 24h	< 1 semaine		au moins 2 jours	< 1 semaine
au moins 15 jours	< 1 mois		4 jours	< 1 semaine
au moins 5 mois	< 6 mois		3 jours	< 1 semaine
40 min	< 1 heure		5 jours	< 1 semaine
au moins 4 jours	< 1 semaine		au moins 1 mois	< 3 mois
plusieurs semaines	< 1 mois		2 jours	< 1 semaine
moins d'une semaine	< 1 semaine		2 jours	< 1 semaine
3 semaines	< 1 mois		au moins 5 semaines	< 3 mois

4 jours	< 1 semaine	8 a 10 heures	< 1 jour
1 semaine	< 1 semaine	5 mois	< 6 mois
au moins 1 mois	< 3 mois	au moins 8 semaines	< 3 mois
3 semaines	< 1 mois	au moins 6 jours	< 1 semaine
30 jours	< 1 mois	au moins 1 semaine	< 1 mois
7 jours	< 1 semaine	3 jours	< 1 semaine
36 heures	< 1 semaine	3 min	< 1 heure
2h	< 1 jour	au moins 9 jours	< 1 mois
moins d'un mois	< 1 mois	1 an et demi	<2 ans
moins d'une minute	< 1 heure	1 jour	< 1 jour
au moins 2 mois	< 3 mois	au moins 11 semaines	< 3 mois
moins de 6 mois	< 6 mois	24h	< 1 jour
au moins 1 semaine	< 1 mois	24h	< 1 jour
au moins 7 jours	< 1 mois	1 jour	< 1 jour
1 semaine	< 1 semaine	4 jours	< 1 semaine
9 heures	< 1 jour	au moins 5 mois	< 6 mois
au moins 3 jours	< 1 semaine	au moins 2 mois	< 3 mois

5 min	< 1 heure		au moins une semaine	< 1 mois
moins d'un jour	< 1 jour		au moins 1 mois	< 3 mois
au moins 10-12 jours	< 1 mois		15 jours	< 1 mois
5-7 minutes	< 1 heure		3 mois	< 3 mois
2 ans	< 2 ans		moins d'un jour	< 1 jour
moins d'un jour	< 1 jour		5 mois	< 6 mois
24h	< 1 jour		5 jours	< 1 semaine
au moins 1 mois	< 3 mois		au moins 7 mois	< 9 mois
1 an	< 1 an		5 heures	< 1 jour
6 mois	< 6 mois		moins d'un jour	< 1 jour
au moins une semaine	< 1 mois		au moins une semaine	< 1 mois
moins d'un jour	< 1 jour		au moins un jour	< 1 semaine
moins d'un jour	< 1 jour		au moins 4 heures	< 1 jour
moins d'un jour	< 1 jour		5 mois	< 6 mois
au moins 3 jours	< 1 semaine		3 mois et 10 jours	< 6 mois
au moins 1 mois	< 3 mois		2 jours	< 1 semaine
2 semaines	< 1 mois		au moins 6 mois	< 9 mois

3 jours	< 1 semaine		au moins 4 mois	< 6 mois
3 semaines	< 1 mois		8 heures	< 1 jour
au moins 3 ans et demi	>2 ans		moins d'un jour	< 1 jour
moins de 10 jours	< 1 mois		au moins 10 heures	< 1 jour
au moins 5 ans	>2 ans		30 min	< 1 heure
15 jours	< 1 mois		2 mois	< 3 mois
3 jours	< 1 semaine		moins de 9 jours	< 1 mois
20 min	< 1 heure		moins de 5 jours	< 1 semaine
1 mois et 4 jours	< 3 mois		2 jours	< 1 semaine
au moins 10 jours	< 1 mois		au moins 9 mois	< 1 an
8 heures	< 1 jour		5 jours	< 1 semaine
8 heures	< 1 jour		24 heures	< 1 jour
6 heures	< 1 jour		au moins 1 mois et demi	< 3 mois
moins d'un jour	< 1 jour		au moins 2 jours	< 1 semaine
au moins 3 semaines	< 1 mois		au moins 2 jours	< 1 semaine
2 jours	< 1 semaine		au moins 2 jours	< 1 semaine
au moins 1 mois	< 3 mois		au moins 2 semaines	< 1 mois

au moins 7 mois	< 9 mois		au moins 21 jours	< 1 mois
			6 heures	< 1 jour

Liste des références bibliographiques

1. IPSOS. Global views on healthcare - 2018. 2018.
2. Halling F, Neff A, Ziebart T. Local Anesthetic Usage Among Dentists: German and International Data. *Anesth Prog.* 2021;68(1):19-25.
3. Malamed SF. Local anesthetics: dentistry's most important drugs, clinical update 2006. *J Calif Dent Assoc.* déc 2006;34(12):971-6.
4. Malamed SF. Pain management following dental trauma and surgical procedures. *Dent Traumatol.* août 2023;39(4):295-303.
5. Malamed S. *Handbook of Local Anesthesia.* 7th Edition. 2019.
6. Moore PA, Haas DA. Paresthesias in dentistry. *Dent Clin North Am.* oct 2010;54(4):715-30.
7. Larousse É. Définitions : paresthésie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/paresth%C3%A9sie/58167>
8. Haas DA. Articaine and paresthesia: epidemiological studies. *J Am Coll Dent.* 2006;73(3):5-10.
9. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc.* juill 2010;141(7):836-44.
10. Queral-Godoy E, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Frequency and evolution of lingual nerve lesions following lower third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* mars 2006;64(3):402-7.
11. Aquilanti L, Mascitti M, Togni L, Contaldo M, Rappelli G, Santarelli A. A Systematic Review on Nerve-Related Adverse Effects following Mandibular Nerve Block Anesthesia. *Int J Environ Res Public Health.* 31 janv 2022;19(3):1627.
12. Piccinni C, Gissi DB, Gabusi A, Montebugnoli L, Poluzzi E. Paraesthesia after local anaesthetics: an analysis of reports to the FDA Adverse Event Reporting System. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* juill 2015;117(1):52-6.
13. Juckett L, Saffari TM, Ormseth B, Senger JL, Moore AM. The Effect of Electrical Stimulation on Nerve Regeneration Following Peripheral Nerve Injury. *Biomolecules.* 12 déc 2022;12(12):1856.
14. Smith MH, Lung KE. Nerve injuries after dental injection: a review of the literature. *J Can Dent Assoc.* août 2006;72(6):559-64.
15. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9968228.
16. de Oliveira RF, Goldman RS, Mendes FM, de Freitas PM. Influence of Electroacupuncture and Laser-Acupuncture on Treating Paresthesia in Patients Submitted

- to Combined Orthognathic Surgery and Genioplasty. *Med Acupunct*. 1 oct 2017;29(5):290-9.
17. Romain G. pharmacomedicale.org. [cité 11 juill 2022]. Anesthésiques locaux : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>
 18. Mathison M, Pepper T. Local Anesthesia Techniques In Dentistry and Oral Surgery. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580480/>
 19. Beloeil, Mazoit. EM-Consulte. [cité 10 févr 2024]. Pharmacologie des anesthésiques locaux. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/250632/pharmacologie-des-anesthesiques-locaux>
 20. Perrin SL, Bull C, Rowe R, Black S. Local anaesthetic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 1 janv 2023;24(1):65-70.
 21. Anatomie et physiologie du nerf périphérique - Dr Patrick Houvet | Paris [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://chirurgie-des-nerfs.com/a-propos/pour-comprendre/anatomie/nerf-peripherique/>
 22. Résumé des caractéristiques du produit - SEPTANEST 40 mg/mL ADRENALINEE AU 1/100 000, solution injectable à usage dentaire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60484221&typedoc=R>
 23. Machtou et Carpentier. Le fil dentaire. [cité 11 juill 2022]. Comment réussir son Anesthésie ? Disponible sur: <https://www.lefildentaire.com/articles/pratique/au-fil-des-conferences/comment-reussir-son-anesthesie/>
 24. Ghavimi MA, Kananizadeh Y, Ghoreishizadeh SH and A, Ghavimi MA, Kananizadeh Y, Ghoreishizadeh SH and A. Overview of Local Anesthesia Techniques [Internet]. A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery Volume 2. IntechOpen; 2015 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/47578>
 25. Auwera AV der, Boukari A, Meyer N, Bahi S, Feki A. Enquête sur l'utilisation des anesthésiques locaux par les chirurgiens dentistes exerçant en Alsace. *Med Buccale Chir Buccale*. 2007;13(4):187-98.
 26. Corbett IP, Ramacciato JC, Groppo FC, Meechan JG. A survey of local anaesthetic use among general dental practitioners in the UK attending postgraduate courses on pain control. *Br Dent J*. 24 déc 2005;199(12):784-7; discussion 778.
 27. Gaffen AS, Haas DA. Survey of local anesthetic use by Ontario dentists. *J Can Dent Assoc*. nov 2009;75(9):649.
 28. Gaffen AS, Haas DA. Retrospective review of voluntary reports of nonsurgical paresthesia in dentistry. *J Can Dent Assoc*. oct 2009;75(8):579.
 29. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc*. avr 1995;61(4):319-20, 323-6, 329-30.

30. Saraghi M, Hersh EV. Articaine: an update on its benefits and risks. *Gen Dent.* juin 2022;70(3):13-6.
31. GARISTO GA, GAFFEN AS, LAWRENCE H, Tenenbaum H, HAAS D. Paresthesia Following Dental Local Anesthesia in the United States. 2010.
32. Hillerup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mai 2006;35(5):437-43.
33. Tan Y zhen, Shi R jia, Ke B wen, Tang Y ling, Liang X hua. Paresthesia in dentistry: The ignored neurotoxicity of local anesthetics. *Heliyon.* 7 juill 2023;9(7):e18031.
34. Stacy GC, Hajjar G. Barbed needle and inexplicable paresthesias and trismus after dental regional anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* juin 1994;77(6):585-8.
35. Hadzic A, Dilberovic F, Shah S, Kulenovic A, Kapur E, Zaciragic A, et al. Combination of intraneural injection and high injection pressure leads to fascicular injury and neurologic deficits in dogs. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(5):417-23.
36. Ahmad M. The Anatomical Nature of Dental Paresthesia: A Quick Review. *Open Dent J.* 22 févr 2018;12:155-9.
37. Haas DA. Localized complications from local anesthesia. *J Calif Dent Assoc.* sept 1998;26(9):677-82.
38. Alibrahemy AAA, Abdulzahra K, Almuhanha M. The Correlation between Trigeminal Neuralgia and Local Anesthetics Neurotoxicity Associated with Acute Inflammation: A Cross-sectional Study. *The Open Dentistry Journal.* 5 sept 2023;17.
39. Johnson ME, Uhl CB. Toxic Elevation of Cytoplasmic Calcium by High Dose Lidocaine in a Neuronal Cell Line. *Reg Anesth.* 1 mars 1997;22(Suppl 2):68-68.
40. Werdehausen R, Braun S, Fazeli S, Hermanns H, Hollmann MW, Bauer I, et al. Lipophilicity but not stereospecificity is a major determinant of local anaesthetic-induced cytotoxicity in human T-lymphoma cells. *Eur J Anaesthesiol.* janv 2012;29(1):35-41.
41. Pollock JE. Neurotoxicity of intrathecal local anaesthetics and transient neurological symptoms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* sept 2003;17(3):471-84.
42. Breu A, Eckl S, Zink W, Kujat R, Angele P. Cytotoxicity of local anesthetics on human mesenchymal stem cells in vitro. *Arthroscopy.* oct 2013;29(10):1676-84.
43. Kitagawa N, Oda M, Totoki T. Possible Mechanism of Irreversible Nerve Injury Caused by Local Anesthetics: Detergent Properties of Local Anesthetics and Membrane Disruption. *Anesthesiology.* 1 avr 2004;100(4):962-7.
44. Seeman P. Erythrocyte membrane stabilization by steroids and alcohols; a possible model for anesthesia. *Biochem Pharmacol.* oct 1966;15(10):1632-7.
45. Dregalla RC, Lyons NF, Reischling PD, Centeno CJ. Amide-type local anesthetics and human mesenchymal stem cells: clinical implications for stem cell therapy. *Stem Cells Transl Med.* mars 2014;3(3):365-74.

46. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology*. mai 1994;80(5):1082-93.
47. Kanai Y, Katsuki H, Takasaki M. Graded, irreversible changes in crayfish giant axon as manifestations of lidocaine neurotoxicity in vitro. *Anesth Analg*. mars 1998;86(3):569-73.
48. Luwimi IA, Ammar A, Awami MA, Luwimi IA, Ammar A, Awami MA. Pathophysiology of Paresthesia [Internet]. *Paresthesia*. IntechOpen; 2012 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/29759>
49. A Retrospective Study of Paresthesia of the Dental Alveolar Nerves - PMC [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2163537/>
50. Légifrance. Article R5121-161 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596852/
51. MedDRA Hierarchy | MedDRA [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
52. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Thérapie*. avr 2016;71(2):179-86.
53. ANSM. Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance - ordre du jour 28 janvier 2020.
54. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *afp*. 15 avr 2000;61(8):2437-44.
55. Krall B. Local Anesthesia Manual.
56. Lhermitte. Le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des médicaments. Une opportunité pour un traitement individualisé – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. Académie National de Medecine. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-polymorphisme-genetique-des-enzymes-du-metabolisme-des-medicaments-une-opportunite-pour-un-traitement-individualise/>
57. Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local Anesthetic-Induced Neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 4 mars 2016;17(3):339.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) OSEI BONSU Solène

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21502602

N° Thèse : 30

Nom et Prénom : OSEI BONSU Solène

Sujet : Paresthésies orales : influence des anesthésiques locaux utilisés en dentisterie -
analyse de cas de vigilance

Tours, le : 18 juin 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

GIRAUDÉAU Bruno



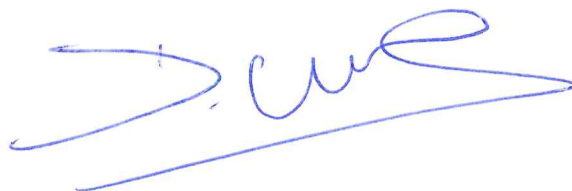
LESAINTE Aurélien



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : OSEI BONSU Solène

N° 30

TITRE DE LA THÈSE

Paresthésies orales : influence des anesthésiques locaux utilisés en dentisterie – analyse de cas de vigilance

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les paresthésies orales sont des effets indésirables pouvant faire suite à une procédure dentaire. Elles sont définies comme des sensations altérées qui persistent au-delà de la durée d'action prévue d'une injection d'anesthésique local.

Une revue de la littérature remonte plusieurs étiologies quant à leurs apparitions. Parmi elles, on retrouve un traumatisme du nerf via l'aiguille au moment de l'injection, une hémorragie locale provoquant un œdème comprimant le nerf et de manière plus discutée la neurotoxicité de l'anesthésique local utilisé.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'influence des anesthésiques locaux dans la survenue des paresthésies orale. Pour cela, une revue de la littérature sur ce point ainsi qu'une analyse des cas de pharmacovigilance sur les 10 dernières années ont été réalisées. Le but de cette démarche est de comparer les données retrouvées en pratique avec celles retrouvées de la littérature. Il s'agit également d'essayer de qualifier le rôle des anesthésiques dentaires dans la survenue des paresthésies orales.

Les résultats de cette analyse suggèrent que la concentration de l'anesthésique utilisé influence la survenue d'une paresthésie alors que la co-administration d'adrénaline ne semble pas en faire varier la survenue ou la durée.

Globalement, l'étiologie des paresthésies reste difficile à déterminer et semble plurifactorielle. La diminution du risque de survenue de paresthésie passe donc par le choix de l'anesthésique local et par une vigilance continue lors de l'injection du produit et de la pratique dentaire.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Paresthésies ; anesthésiques locaux ; dentaire ; pharmacovigilance

JURY

PRÉSIDENT : Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur d'université à Tours

MEMBRES :

Aurélien LESANT, Pharmacien en pharmacovigilance, Septodont, Paris

Bruno GIRAudeau, PU-PH Professeur d'Université Praticien Hospitalier, Tours

Gabrielle FOURCADE, Pharmacien en pharmacovigilance, Septodont, Paris

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 14 juin 2024, Université de Tours, Faculté de pharmacie