

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE SAAD DAHLAB « BLIDA 1 »



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme
De Docteur en Médecine Dentaire

Sujet

**Intoxication aux anesthésiques locaux en médecine
dentaire**

Elaboré et soutenu Par :

M^{elle} : Boukhares Djaouida M^r : Fortas Amin M^r : Hellala walid M^r : Kabli younes
M^r : Keddar zoubeyr M^{elle} : Meddah Hanaa M^{elle} : Meiter keltoum

Dirigé par :

D^r.ARAB : maitre assistante en médecine anesthésie et réanimation.

D^r.ZEGGAR : maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale.

Devant le jury constitué de :

P^r.HERIRECHE : professeur en médecine anesthésie et réanimation.

D^r.OUMEDOUR : maitre assistante en parodontologie.

Promotion: 2020-2021

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE SAAD DAHLAB « BLIDA 1 »



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme
de Docteur en Médecine Dentaire

Sujet

**Intoxication aux anesthésiques locaux en médecine
dentaire**

Elaboré et soutenu Par :

M^{elle} : Boukhares Djaouida **M^r :** Fortas Amin **M^r :** Helala walid **M^r :** Kabli younes
M^r : Keddar zoubeyr **M^{elle} :** Medah Hanaa **M^{elle} :** Meiter keltoum.

Dirigé par :

D^r.ARAB : maitre assistante en médecine anesthésie et réanimation.

D^r.ZEGGAR : maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale.

Devant le jury constitué de :

P^r.HERIRECHE : professeur en médecine anesthésie et réanimation.

D^r.OUMEDOUR : maitre assistante en parodontologie.

Promotion: 2020-2021

Remerciement :

Avant tout, nous remercions le bon « dieu » de nous avoir donné le courage et la volonté d'accomplir ce travail.

*Ensuite, nous tenons à remercier chaleureusement **Dr ARAB Maître-assistante en médecine Anesthésie- réanimation CHU Douera** notre aimable promotrice pour l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacré et pour sa précieuse aide lors de l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre encadreur **Dr ZEGGAR Maître-assistante en pathologie et Chirurgie Buccales CHU Blida** pour tous les efforts qu'elle a fourni pour la réalisation de ce mémoire et qui a partagé avec nous ses connaissances théoriques et pratiques tout au long de nos études et nos stages.*

*Nous exprimons nos vif et sincères remerciement au président de jury **Pr .HERIRECHE professeur en médecine anesthésie et réanimation** ainsi qu'au **Dr .OUMEDOUR maître assistante en parodontologie** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs précieuses connaissances.*

A tous les professeurs qui nous ont enseignés et nous ont soutenus par leurs compétences dans la poursuite de nos études.

Enfin, nous tenons également à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace :

Au nom d'Allah, le tout puissant, le très miséricordieux

A mes chers parents, je vous dédie ce travail pour votre patience, votre soutien et votre amour durant toutes les années d'études...

Merci maman de m'avoir comblé avec tendresse et affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie...

A mon cher père, ma source de fierté qui m'a toujours écouté, conseillé, et orienté dans mes études et qui a beaucoup sacrifié pour m'offrir une vie meilleure. Merci EL HADJ et j'espère que vous êtes fière de ce que je suis aujourd'hui...

A mes très chers frères « Abdou » et « Mouadh » je vous remercie tous pour m'avoir soutenu, pour m'avoir encouragée et être à mes côtés pendant toute ma vie.

Aux familles KEDDAR et SAIDI

A mes aimables amis « Younes, Amin, Islam, Riadh, Nouh, Ossama et Oussama' » pour les merveilleux souvenirs qu'on a gardés durant les années d'études, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous mes amis, mes collègues de la promotion 2015-2016, et à toute personne qui a participé dans la réalisation de ce mémoire de près ou de loin !

Zoubeyr Keddar

Je dédie ce travail :

A mes parents pour leurs ressources affectueuses et inépuisables, pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices.

Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Autant de phrases aussi expressives soient elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, et vous protège de tout mal.

A mes très chers frères et sœurs, je ne veux pas exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous, je vous souhaite la réussite dans votre vie privée et professionnelle avec tout le bonheur qu'il faut combler. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A toute ma famille : petit et grand et à tous ceux que j'aime

A Mes très chers amis (Younes, Zoubeir, Sidali, Abdelhalim, Mohammed Hamrani) les merveilleux souvenirs font que vous aurez toujours une place de choix dans mon cœur. La vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de vous, mes amis je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À mes collègues de groupes pour leur travail sérieux et leur compréhension et respect mutuel.

Amin Fortas

C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail, fruit de mes études en exprimant ma profonde gratitude à tous mes proches et particulièrement :

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, mon bien être, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance.

À mon cher frère et ma chère sœur.

A mes collègues de mémoire.

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude, toi **Kheyreddine** et **Ammari** vous étiez comme mon bras droit et gauche je n'oublierai pas votre soutien ; à toi **aymen necer**, **seïfeddine**, heureusement vous étiez sur cette longue chemin.*

Younes kabli

A ma chère maman, modèle inspirant qui nous a lancé dans la vie avec tant d'amour et veille sur nous.

A la mémoire de mon cher papa, je dédie ce travail à celui qui m'a comblé de son amour et de sa tendresse dans sa vie et qui a parfumé son souvenir après sa mort à mon modèle dans ma vie. Qu'ALLAH va l'accueillir dans son vaste paradis.

A ma chère sœur Nawal, merci de tout ce que tu as fait pour moi toutes ces années. Merci de m'avoir toujours poussée vers l'excellence et m'avoir transmis ta vision du monde et ton esprit critique. Merci de m'avoir poussée, soutenue, encouragée et supportée durant ces longues études. Tu m'as permis d'avoir du cran jusqu'au bout et j'espère plus que tout t'avoir rendu fier.

A mes sœur : Razika, Nadia et Kheira merci pour m'avoir soutenue, pour être présentes dans les bon et les mauvais moments.

A mes frère : Rabah et Ali, merci pour votre soutien et tendresse dans ma vie.

A mes cher neveux : Abdelwahab, Ishak, Mohamed amine et Waïl, source de joie, je vous souhaite un avenir radieux.

A mes amies keltoum, Fatima, Amina, Ahlam et Hadjer, merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, merci pour votre aide et la gentillesse, j'espère que ce n'est que le début d'une longue amitié.

A mes enseignants du primaire, CEM, lycée et de l'université : merci pour votre aide pour ma réussite.

A tous mes collègue dans la promo et surtout mes collègue de mémoire : keltoum, Djaouida, amín, younes, walid et zoubeyr, félicitation à tous.

Hanaa Medah

Avant tout, je remercie DIEU qui a illuminé mon chemin et qui m'a armé de courage pour achever mes études.

A mon père : Meitar Kouïdar

Papa, je ne pourrais jamais te remercier pour, ton implication tout au long de mon parcours, ton amour, ton soutien, tes encouragements ont été d'une grande aide pour moi merci beaucoup papa, , je suis très fière d'être ta fille. Puisse Allah te donner une longue vie.

A ma mère : Boulerbaa Messouda

Je remercie le bon Dieu de m'avoir donné une maman comme toi. Maman tu es tout pour moi ! Je ne saurais jamais te remercier pour tous les sacrifices que tu as faits pour nous. Tout succès est après DIEU grâce à toi. C'est le moment d'implorer ton pardon pour toutes les peines que je t'ai fait subir et reçoit l'assurance de mon amour Que Dieu t'accorde bonne santé et longue vie, je t'aime.

A mes Frères : Traïki, Mohamed , Boudali

Merci beaucoup pour votre soutien et votre assistance que j'ai bénéficié le long de mes études. Puisse Dieu préserver l'unité et la force de notre famille.

A mes sœur : Halima, Fatima.

*Merci pour votre accompagnement, vos conseils, vos encouragements
Merci d'être dans ma vie. Tout ce que je veux c'est vous voir heureuses et cela me suffit. Puisse Allah vous protège !*

A l'âme de ma petite sœur : Soumia

J'ai souhaité que vous viviez avec moi pour ce moment, mais le destin de DIEU est meilleur que ce que nous souhaitons, je demande à DIEU de vous couvrir de sa miséricorde.

*A mes sœurs en dieu : Abir, Abla, Arwa, Bouchra
, Fatima, Hadjer, khadidja, khaira, khaoula, lina , Meriem , Nadia, Siham
, Radjaa, Wafaa , Zineb :*

La plus belle chose que me soit arrivée dans ma vie est ma rencontre avec vous je ne vous donner pas vos droits mais Dieu est puissant sue cela .je vous aime. ce qui nous unit est plus grand que ne nous séparons par la suite.

A vous Khadidja, tu est le confort de mon cœur, merci pour tout votre soutien. que ALLAH te protège de tout mal.

A ma sœur Hana, Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi. Quoi qu'il arrive je ne t'ai jamais souhaité que tout le meilleur.

A mes amie : Saadia, Amina, Basma, Hemna, Raouya, Ahlam.

J'ai passé avec vous des beaux moments, chaque détail est gravé dans mon cœur. Merci pour vos prières, votre soutien et votre bonne compréhension, merci beaucoup.

A vous Saadia , je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi

Keltoum Meïter

*Gloire à Allah le tout puissant, le très miséricordieux qui m'a accordé la santé et le courage pour accomplir ce travail et à son prophète **Mouhamed** (PSL).*

Je dédie ce travail :

*A ma mère, **YAMINA CHERIGUENE**, la femme de ma vie qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, ta présence me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles une mère en or je t'aime ma mère .*

*A mon père, **MOHAMMED**, tu as toujours été à mes coté pour me soutenir et m'encourager .que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.*

*A mon oncle maternel, **dr cheriguen mohamed** , Qui a été à l'origine de ma première immersion dans le milieu de l'art dentaire, et ce terme n'est pas anodin lorsqu'on est à tes cotés,un homme de valeur qui n'a pas cessé de donner du soutiens .*

*A ma chère sœur, **Anfel** ,et son marie **Mohamed**,qui n'ont pas cessée de me conseiller ,encourager et soutenir au long de mes études .que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur .*

*A mon adorable petite sœur,**Maroua** , qui sait toujours comment procurer la joie et la bonheur pour toute la famille .**A Mes frères** , que dieu vous donne santé ,bonheur ,courage et surtout réussite.*

A ma grande-mère , Merci pour tout l'amour que tu m'a apportée . je t'aime tellement.

*A mes amies et mes sœur en dieu ,**Sarah**,**Bouchra**,**chaïma** et **Aïcha**, Nous avons passés de nombreux moments ensemble merci d'etaient toujours avec moi je vous aime si fort , Vos encouragements et vos bénédictions ont été d'un apport capital dans la réussite de mon cursus universitaire.*

*A mon groupe de mémoire , **Keltoum** ,**Hana** pour leurs patiences et leur compréhension tout au long ce travail beaucoup d'amour pour vous. **A Zoubeyr**, **Younes**, **Amine** et **oualid**,ravie de votre conaissance .*

Djaouida Boukhers

Table des matières

- ❖ Remerciement
- ❖ Dédicace
- ❖ Liste des abréviations.
- ❖ Liste des figures.
- ❖ Liste des tableaux.
- ❖ Introduction.

CHAPITRE I : RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

1. Rappel anatomique.....	21
1.1. Os maxillaire	21
1.1.1. Forme	21
1.1.2. Histologie	21
1.1.3. Vascularisation terminale	21
1.1.4. Innervation	22
1.2. Mandibule.....	23
1.2.1. Forme	23
1.2.2. Histologie.....	23
1.2.3. Vascularisation.....	23
1.2.4. Innervation.....	24
2. Données fondamentales sur la douleur.....	25
2.1. Définition	25
2.2. Physiologie	25
2.3. Classification des fibres nerveuses "nociceptives".....	26
2.3.1. Selon la myélinisation	26
2.3.2. Selon la fonction	26

CHAPITRE II : ANESTHESIE EN MEDECINE DENTAIRE

1. Historique	28
2. Qu'est-ce qu'un anesthésique local ?.....	29
3. Structure chimique.....	29
4. Classification	30
4.1. Selon la voie d'administration	30
4.1.1. Anesthésiques de contact	30
4.1.1.1. Définition	30
4.1.1.2. Agents de l'anesthésie de contact	30
4.1.1.3. Facteurs régissant l'efficacité des anesthésiques de contact	31
4.1.2. Anesthésiques locaux par infiltration	31
4.1.2.1. Définition	31
4.2. Selon la structure chimique	31

4.2.1.	Famille des AMINO-ESTER	31
4.2.2.	Famille des AMINO-AMIDES	31
5.	Composition des solutions anesthésiques	32
5.1.	Molécule anesthésiques (principales molécules)	32
5.1.1.	Amino-Esters	32
5.1.2.	Amino-Amides	33
5.2.	Vasoconstricteurs	37
5.2.1.	Place des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie	37
5.2.2.	Mécanisme d'action	37
5.2.3.	Avantages des vasoconstricteurs :	39
5.2.4.	Différentes substances vasoconstrictrices	40
5.2.4.1.	Adrénaline (épinéphrine).....	40
5.2.4.2.	Noradrénaline (Norepinephrine).....	40
5.2.4.3.	Corbadrine (Lévonordefrine).....	40
5.2.5.	Contres indications des vasoconstricteurs	40
5.3.	Conservateurs.....	41
5.4.	Solvant (solution de remplissage)	41
6.	Quantité d'anesthésique présenté dans la solution anesthésique	42
7.	Propriétés physico-chimique	42
7.1.	Liposolubilité	42
7.2.	Liaison aux protéines plasmatique	42
7.3.	Pka	43
7.4.	Ionisation	43
7.5.	Activité vasomotrice	43
8.	Mécanisme d'action.....	44
9.	Pharmacocinétique.....	45
9.1.	Absorption	45
9.2.	Distribution	45
9.3.	Métabolisme et l'élimination	46
10.	Pharmacologie clinique de l'anesthésique local.....	46
10.1.	Délai d'action.....	46
10.2.	Durée d'action	46
10.3.	Puissance de l'anesthésique locale	47
....		
11.	Technique d'anesthésie locale en dentisterie	48
11.1.	Anesthésie de surface	48
11.2.	Techniques d'anesthésie par infiltration	49
11.2.1.	Principes Généraux	49
11.2.2.	Techniques Locales Ou Para-Apicales	49
11.2.3.	Technique intraligamentaire	50
11.2.4.	Technique intrapulpaire	51
11.2.5.	Anesthésie intra-osseuse	52
11.2.5.1.	Anesthésie trans-corticale	52

11.2.5.2. Anesthésie ostéo-centrale	53
11.2.5.3. Complications de l'anesthésie trans-corticale et de l'anesthésie ostéo-centrale.....	54
12. Anesthésie tronculaire ou locorégional en dentisterie.....	54
12.1. Indications	54
12.2. Au maxillaire : Technique d'anesthésie du nerf maxillaire V2	54
12.2.1. Anesthésie canine haute	55
12.2.2. Anesthésie du nerf alvéolaire supérieur moyen.....	56
12.2.3. Anesthésie rétro-tubérositaire	57
12.2.4. Anesthésie du nerf infra-orbitaire	59
12.2.5. Anesthésie au foramen rétro-incisif	60
12.2.6. Anesthésie au foramen grand palatin	61
12.3. À la mandibule : Technique d'anesthésie du nerf mandibulaire V3	62
12.3.1. Anesthésie au foramen mentonnier	62
12.3.2. Anesthésie tronculaire du nerf alvéolaire inférieur	63
12.3.3. Anesthésie du nerf lingual	65
12.3.4. Anesthésie du nerf buccal	66

CHAPITRE III : INTOXICATION DES ANESTHESIQUE LOCAUX EN

1. Causes du surdosage	68
2. Toxicité systémique	69
2.1. Généralités	69
2.2. Toxicité systémique du SNC	69
2.2.1. Pharmacocinétique de l'injection de bolus i.v	69
2.2.2. Description clinique d'une toxicité du SNC	70
2.3. Toxicité systémique cardiaque	73
2.3.1. Présentation clinique.....	73
2.3.2. Mécanisme de la cardiotoxicité	74
2.3.3. Effet des anesthésiques locaux Amino-Amides sur le conduit cardiaque	76
2.3.4. Spécificité des stéréos concernant les changements électrophysiologiques	77
2.3.5. Anesthésiques Locaux Amino-Amides et Contractilité.....	77
2.3.6. Anesthésiques Locaux Amino Amides et Métabolisme Cardiaque.....	78
2.4. Relation concentration-toxicité	78
2.5. Autres accidents toxiques	79
2.5.1. Méthémoglobinémie.....	79
2.5.2. Toxicité fœtale	79
3. Toxicité locale	80
3.1. Neurotoxicité (cytotoxicité)	80
3.2. Myotoxicité	81
4. Facteurs de risque de toxicité.....	82

4.1. Facteurs liés à anesthésiques :	82
4.1.1. Types de l'agent anesthésiques.....	82
4.1.2. Dose d'anesthésiques.....	83
4.2. Facteurs liées au patient.....	84
4.2.1. Considérations relatives à l'âge.....	84
4.2.2. Dysfonction rénale.....	84
4.2.3. Maladies cardiaques.....	85
4.2.4. Dysfonction hépatique.....	85
4.2.5. Grossesse.....	85
4.3. Interaction médicamenteuse	86

CHAPITRE IV : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE

1. Prévention de la TSAL	89
1.1. Posologie adaptée de l'anesthésique local	89
1.2. Utilisation d'AL plus sécuritaires.....	90
1.3. Aspiration avant l'injection.....	90
1.4. Dosage fractionnée	90
2. Prise en charge de la TSAL.....	91
2.1. Convulsion.....	91
2.1.1. Pendant la crise.....	91
2.1.2. Après la crise.....	91
2.1.2.1. Maintenir les voies aériennes.....	91
2.1.2.2. Interrompre et supprimer les convulsions.....	92
2.2. Cas de coma.....	93
2.3. Arrêt cardio-respiratoire.....	94
2.4. Protocole d'administration d'ELI	95
2.4.1. La dose d'émulsion lipidique.....	95
2.4.2. Pourquoi le traitement par émulsion lipidique intraveineuse ?	97
2.4.3. Mécanismes impliqués dans les effets d'une association ELI AL	98
2.4.3.1. Hypothèse du piège lipidique.....	98
2.4.3.2. Implication probable du métabolisme cellulaire.....	98
2.4.3.3. Effets hémodynamiques propres des ELI.....	99
3. Constitution et entretien de la trousse et du matériel d'urgence au cabinet dentaire	100
3.1. Matériel de réanimation	100
3.1.1. Assistance respiratoire	100
3.1.2. Tensiomètre automatique	101
3.1.3. Matériel nécessaire à l'administration de médicaments par voies parentérales (IV, SC)	101
3.2. Médicaments indispensable	102
3.3. Entretien de la trousse d'urgence	102

- ❖ **Conclusion.**
- ❖ **Bibliographie.**

Liste d'abréviations :

AL: Anesthésiques locaux.

SNC: Système nerveux central.

CC: Circulation cardiaque.

CV: Cardiovasculaire.

TSAL: Toxicité systémique des anesthésiques locaux.

PABA: Acide para-aminobenzoïque.

IV: Intra veineuse.

BAV: Bloc atrio ventriculaire.

SCV: Système cardiovasculaire.

ROS: Reactive oxygen species.

AG: Anesthésie générale.

IMAO: Inhibiteurs de monoamine oxydase.

PLS: Position latérale de sécurité.

SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

ASRA: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine.

CEC: Circulation extracorporelle.

ELI: Émulsion lipidique injectable.

PTP: Port transitoire de perméabilité.

NO: Monoxyde d'azote.

Liste des figures :

Figure 1 : L'apport vasculaire intra-osseux.

Figure 2 : Innervation de la face, de la bouche et du visage.

Figure 3 : Dessin du trajet du nerf maxillaire.

Figure 4 : Dessin du trajet du nerf mandibulaire.

Figure 5 : Physiologie de la douleur.

Figure 6 : Les fibres nociceptives.

Figure 7 : L'utilisation de l'anesthésique local pour la première fois par Carl Koller.

Figure 8 : Structure chimique des anesthésiques locaux.

Figure 9 : Les formes commerciales des anesthésiques de contact.

Figure 10 : La forme commerciale de l'anesthésique local par infiltration.

Figure 11 : Structure chimique de la procaine.

Figure 12 : Structure chimique de la Tétracaïne.

Figure 13 : Lidocaïne.

Figure 14 : Mepivacaine.

Figure 15 : Prilocaine.

Figure 16 : Bupivacaine.

Figure 17 : Articaine.

Figure 18 : Solution d'anesthésie par réfrigération.

Figure 19 : Anesthésie para-apicale.

Figure 20 : Anesthésie intra-ligamentaire et diffusion du produit.

Figure 21 : Technique intra pulpaire.

Figure 22 : Anesthésie transcorticale.

Figure 23 : Anesthésie ostéocentrale.

Figure 24 : Schéma représentant une anesthésie canine haute dans le secteur maxillaire droit.

Figure 25 : Schéma représentant le point d'injection d'anesthésie du nerf alvéolaire supérieur moyen.

Figure 26 : Schéma représentant une anesthésie rétro-tubérositaire dans le secteur molaire maxillaire droit.

Figure 27 : Schéma représentant le point d'injection d'anesthésie du nerf infra orbitaire.

Figure 28 : Schéma représentant une anesthésie au foramen rétro-incisif.

Figure 29 : Schéma représentant une anesthésie au foramen grand palatin dans le secteur molaire maxillaire gauche.

Figure 30 : Schéma représentant une anesthésie au foramen mentonnier dans le secteur mandibulaire droit.

Figure 31 : Schéma représentant une anesthésie du nerf alvéolaire inférieur dans le secteur mandibulaire droit.

Figure 32 : Anesthésie du nerf lingual.

Figure 33 : Anesthésie de nerf buccal.

Figure 34 : État de coma.

Figure 35 : L'état physiologique du cœur.

Figure 36 : Changement de l'intervalle QT.

Figure 37 : Libération des voies aériennes.

Figure 38 : Benzodiazépine injectable.

Figure 39 : Propofol injectable.

Figure 40 : Succinylcholine injectable.

Figure 41 : Position latérale de sécurité.

Figure 42 : Technique de massage cardiaque externe et insufflations.

Figure 43 : Flacon intra-lipide.

Figure 44 : Mécanismes proposés d'action des émulsions lipidiques intraveineuses.

Figure 45 : Mallette premiers secours 400 L.

Figure 46 : Tensiomètre automatique.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Mécanisme d'action des vasoconstricteurs selon Les récepteurs adrénergiques.

Tableau 2 : La quantité d'anesthésique présente dans la solution anesthésique.

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques des principaux anesthésiques locaux amino-amides.

Tableau 4 : Pharmacologie clinique des anesthésiques locaux.

Tableau 5 : Puissance et toxicité comparative des anesthésiques locaux.

Tableau 6 : Relation concentration-toxicité.

Tableau 7 : Nombre maximal des cartouches.

Tableau 8 : Recommandations posologiques suggérées pour les anesthésiques locaux fréquemment utilisés.

Tableau 9 : Protocole d'administration d'émulsions lipidiques.

INTRODUCTION

De nos jours, la douleur dentaire est l'une des préoccupations essentielles du chirurgien-dentiste. En effet son devoir est d'éviter et apaiser la souffrance de son patient. Pour cela, il a recourt de manière quasi systématique à l'anesthésie dentaire dont l'objectif est la suppression de la douleur durant toute la durée de l'acte. Ce geste courant permet d'apporter sérénité et confort au patient ainsi qu'au praticien.

L'obtention d'une anesthésie locale ou loco-régionale efficace garantit les meilleures conditions pour la réalisation des soins dentaire, cependant dans certaines situations l'anesthésie dentaire peut se révéler être un échec ou entraîner des complications. Parmi ces complications : l'intoxication aux anesthésiques locaux, ce qui fait l'objet de notre mémoire.

Néanmoins il semble primordial que le praticien prenne conscience de leur existence et de leur prise en charge pour être en mesure d'apporter l'aide nécessaire à son patient le cas échéant.

Dans une première partie sera fait un rappel des différentes structures anatomiques maxillo-faciales et la physiologie de la douleur que doit connaître le chirurgien-dentiste pour réaliser une anesthésie dentaire en toute sécurité.

Ensuite, dans une deuxième partie, seront décrites les différentes molécules anesthésiques, les compositions des solutions anesthésiques et les différentes techniques d'anesthésie en dentisterie.

Plus, dans une troisième partie, on parlera d'une manière générale de l'intoxication aux AL, et plus particulièrement les signes cliniques, mécanismes et les facteurs influençant la toxicité.

Enfin, dans une quatrième partie, nous allons parler de la prévention et la prise en charge de cette complication, ainsi que la constitution et l'entretien de la trousse et du matériel d'urgence au cabinet dentaire.

L'objectif de cette thèse est de connaître les différents signes et présenter les moyens de prévention et la prise en charge de l'intoxication aux AL qui peut survenir au cours de la réalisation de l'analgésie au cabinet dentaire.

CHAPITRE I :
RAPPEL ANATOMO-
PHYSIOLOGIQUE

1. Rappel anatomique

1.1. Os maxillaire

1.1.1. Forme

Le maxillaire est un os pair constitué avec son homologue la partie moyenne de la face. C'est le plus volumineux des os du massif faciale mais léger car il est creusé d'une cavité pneumatique qui occupe 2/3 supérieure de son épaisseur : le sinus maxillaire [1].

1.1.2. Histologie

La formation de l'os maxillaire agit essentiellement d'un processus d'ossification de membrane qui forme l'os spongieux qui a une structure plus lâche, ou La vascularisation est plus importante et la circulation des cellules plus facile [2].

1.1.3. Vascularisation terminale

Au niveau du maxillaire, la vascularisation de la fosse intra-temporale est assurée par des branches collatérales de l'artère maxillaire et au niveau du plancher de l'orbite par l'artère infra-orbitaire [1] [FIG 1].

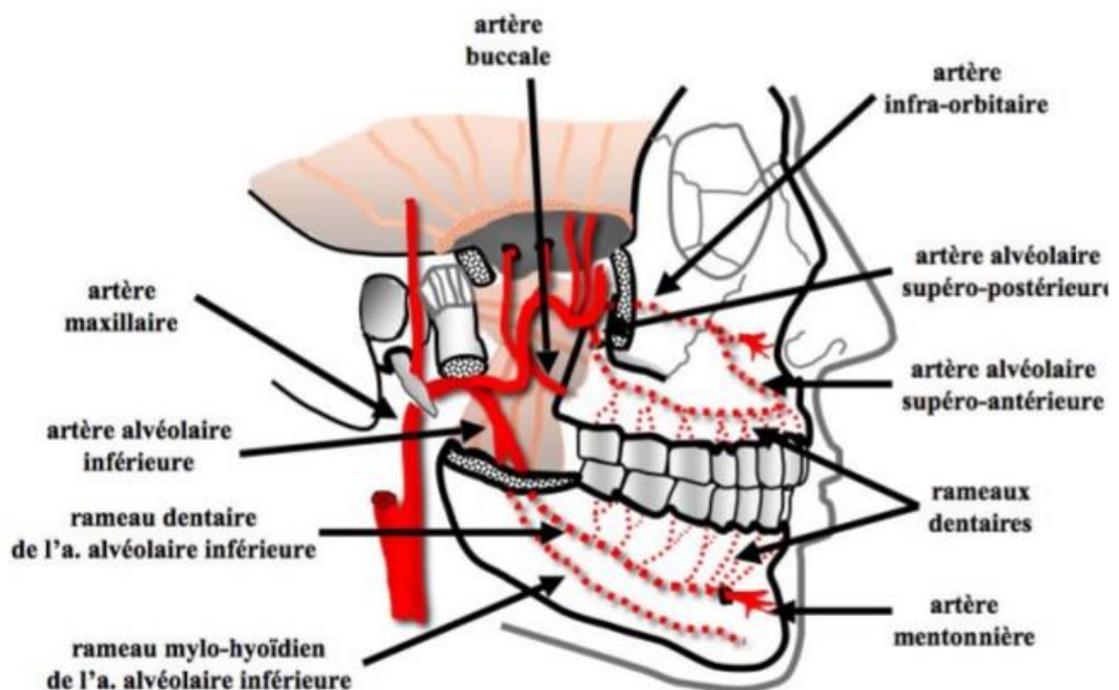


Figure 1 : L'apport vasculaire intra-osseux [1].

1.1.4. Innervation

Le nerf maxillaire (abrégé V2), est un nerf sensitif, et une des trois branches du nerf trijumeau, le cinquième nerf crânien [3].

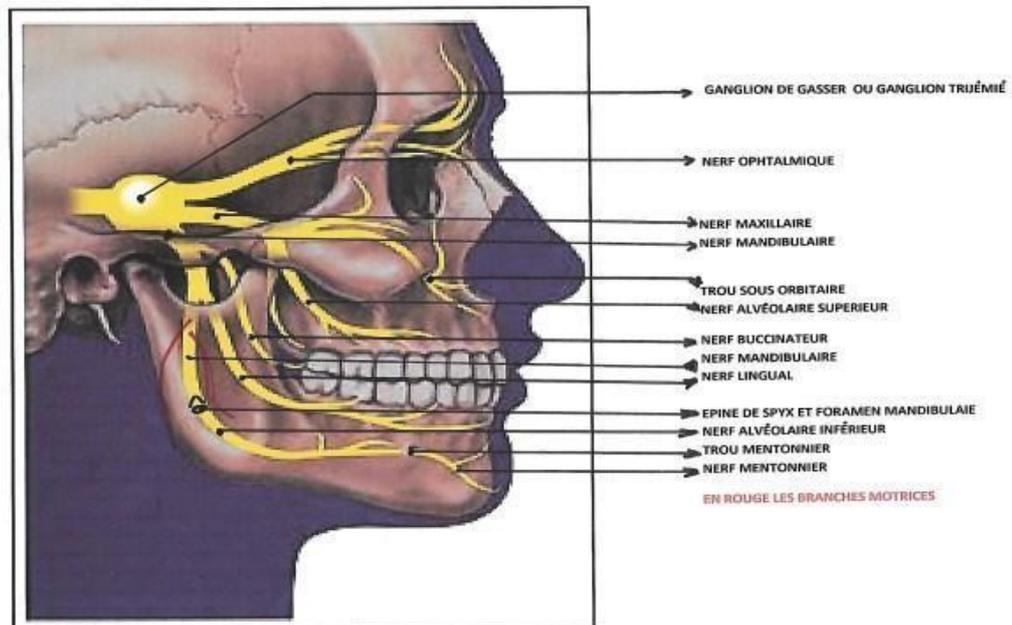


Figure 2 : Innervation de la face, de la bouche et du visage [1].

➤ Fonction

Il innerve la peau de la zone située sous l'œil : partie supérieure de la joue, paupière inférieure, lèvre supérieure, nez, dents maxillaires et ses gencives adjacentes ; les muqueuses nasale, du toit du pharynx, du palais, des sinus maxillaire, sphénoïde et ethmoïde, une partie des méninges par plusieurs branches collatérales sensibles [4] :

- Le rameau méningé.
- Les nerfs ptérygo-palatins.
- Les rameaux nasaux.
- Les nerfs palatins.
- Le nerf zygomatique.

- Le nerf infra-orbitaire.
- Les nerfs alvéolaires supérieurs et postérieurs.

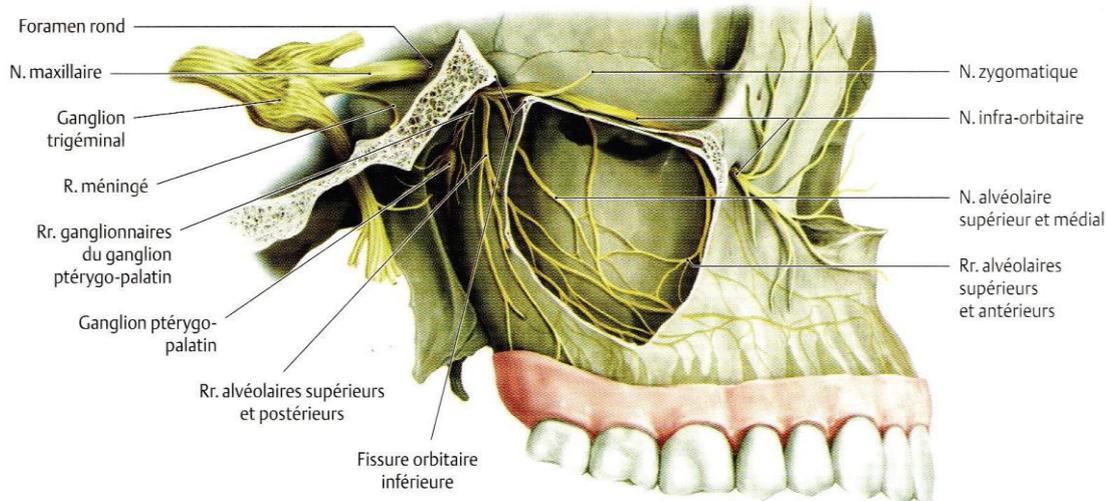


Figure 3 : Dessin du trajet du nerf maxillaire [7].

1.2. Mandibule

1.2.1. Forme

C'est un os impair médian et symétrique qui constitue le squelette de l'étage Inférieure, c'est le seul os mobile du massif facial. Il s'articule en haut avec les deux os temporaux par son processus condylien pour former l'articulation temporo-mandibulaire. Il comprend un corps horizontal et de part et d'autre une branche verticale [1].

1.2.2. Histologie

La formation de l'os mandibulaire agit essentiellement d'un processus d'ossification endochondrale qui forme l'os compacte qui a une structure dense, ou la vascularisation est moins importante [2].

1.2.3. Vascularisations

Au niveau de la mandibule, l'artère linguale et l'artère faciale sont directement issues de l'artère carotide externe, alors que les branches alvéolaires inférieures et mylo-hyoïdiennes sont issues de l'artère maxillaire [1] [FIG 1].

1.2.4. Innervation

Est un nerf sensitivo moteur de la face (Abrégé V3). C'est l'une des trois branches du nerf trijumeau, le cinquième nerf crânien. Il est entre autres responsable de la sensibilité de la peau de la partie inférieure et latérale de la face et de la motricité des muscles de la mastication [1][5].

➤ Fonction

Les faisceaux d'axones sensitifs assure l'innervation de la zone temporale postérieure, de la partie antérieure du pavillon de l'oreille, la lèvre inférieure et le menton, le conduit auditif externe, ainsi qu'une partie de la muqueuse de la cavité buccale et de la langue. Certains axones sensitifs pénètrent le maxillaire inférieur à partir des canaux dédiés pour innerver les dents et apparaître du trou mentonnier pour innerver la peau autour de la mâchoire inférieure.

Les axones moteurs sont situés dans les nerfs moteurs, qui ont des fonctions très différents, des nerfs sensitifs (leur association avec les nerfs sensitifs dans les branches périphériques du nerf mandibulaire pourrait être une commodité de l'évolution plutôt qu'une nécessité fonctionnelle) ; ils assurent l'innervation de la musculature du mandibule en contrôlant huit muscles, dont quatre impliqués dans la mastication.

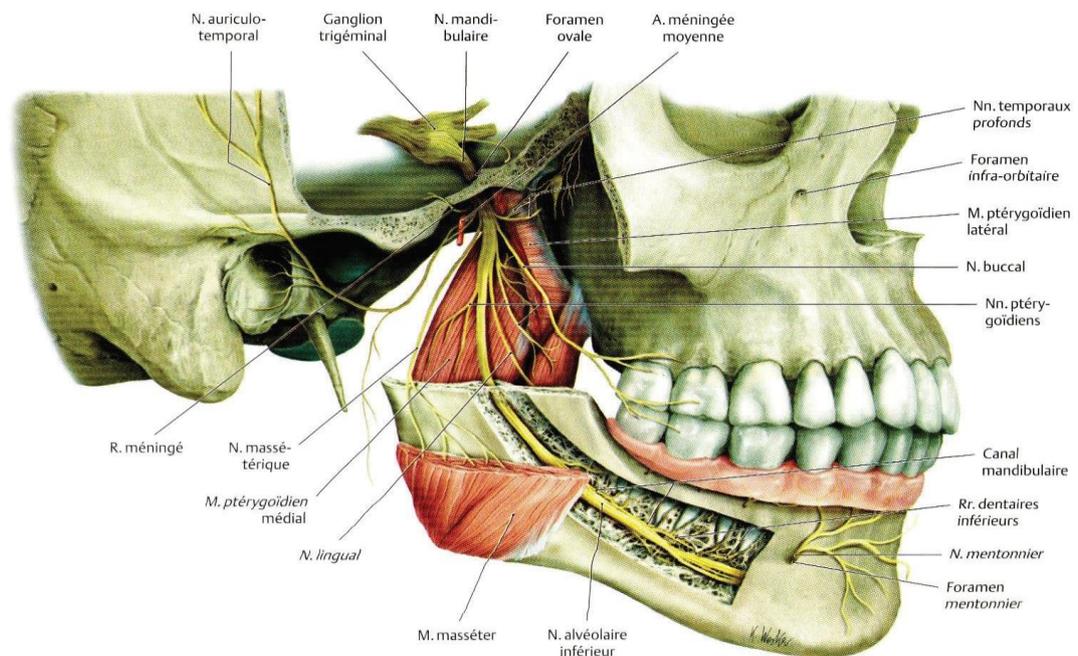


Figure 4 : Dessin du trajet du nerf mandibulaire [7].

2. Données fondamentales sur la douleur

2.1. Définition

La douleur est une sensation et expérience émotionnelle désagréable créée par un stimulus nociceptif, transmise par des voies de conduction jusqu'au système nerveux central où elle est interprétée comme telle bien que déplaisante remplissant d'abord une fonction d'alarme avertir le sujet qu'un stimulus menace son intégrité physique [8][9].

2.2. Physiologie [8]

Les stimulus nocifs proviennent des tissus périphériques et atteignent le système nerveux central par les fibres nerveuses A δ et C.

Les terminaisons des nerfs sensibles A δ et C sont appelées nocicepteurs, qui se caractérisent par leur capacité à convertir différents types d'énergie en impulsions nerveuses.

Les stimulus nociceptifs peuvent activer les nocicepteurs de certaines fibres A δ et causer une douleur aiguë bien localisée. Lors d'une stimulation continue la réponse de ces neurorécepteurs diminue (adaptation). Les nocicepteurs connectés aux fibres C provoquent des sensations diffuses et mal localisées (Aucune adaptation ici).

Les impulsions nerveuses causées par ces stimulations nocives atteignent la corne postérieure de la moelle épinière et continuent d'atteindre le thalamus et le cortex cérébral à travers des voies spinales contralatérales.

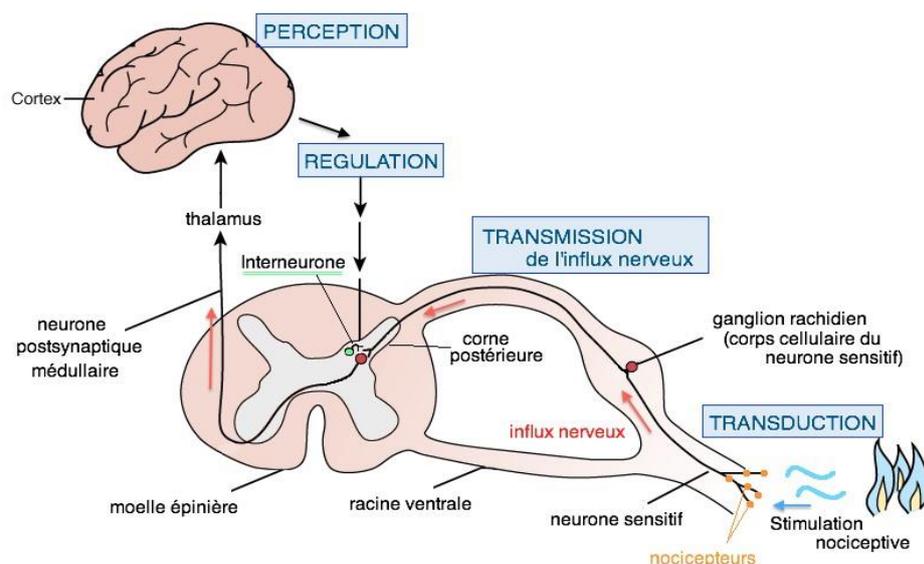


Figure 5 : Physiologie de la douleur [8].

2.3. Classification des fibres nerveuses "nociceptives" [8]

2.3.1 Selon la myélinisation

- **Les fibres A delta** : Ces fibres ont un diamètre légèrement plus grand que les fibres C et sont recouvertes d'une couche de myéline (isolant).
- **Les fibres C** : Il n'y a pas d'isolant de myéline autour d'eux.

2.3.2 Selon la fonction

Les fibres A delta (La première douleur): En partie grâce à la couche isolante, ils conduisent des impulsions plus rapidement que les fibres C (12-30 m / s). En laboratoire, le temps de perception de cette première douleur est estimé à environ 200 millisecondes. Cette douleur est le plus souvent définie comme une piqûre.

Les fibres C (La deuxième douleur) : Au bout de quelques secondes, environ 2 à 3 secondes, la douleur transmise par la fibre C est apparue comme un second type de douleur, plus intense et dérangeant, et est rapidement devenue plus diffuse. Le deuxième type de douleur est généralement ressenti comme une sensation de brûlure et / ou une sensation lancinante, est ressenti sur une zone beaucoup plus grande que le premier type de douleur et devient rapidement difficile à distinguer ou à localiser l'emplacement exact.

Autres quatre fibres (A alpha, A bêta, A gamma, B) n'ont pas pour fonction de transmettre des impulsions nuisibles. Cependant, A alpha et bêta transportent des informations sensorielles (tactiles et proprioception).

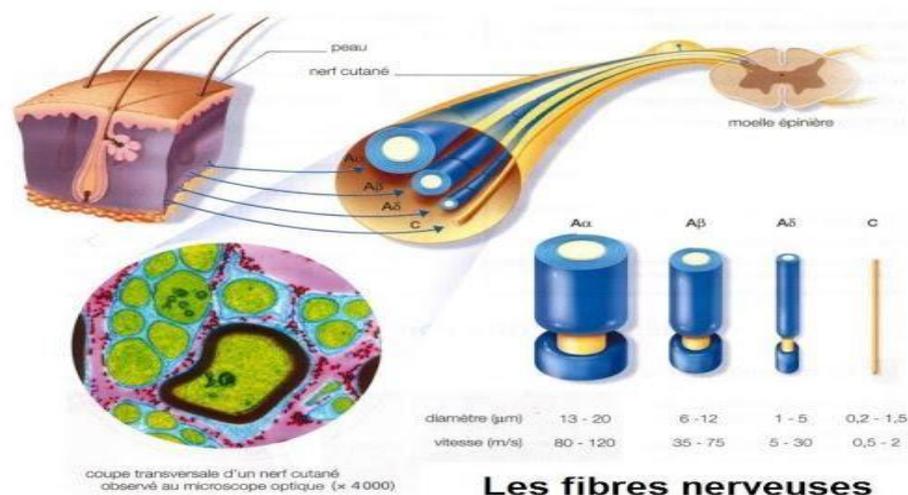


Figure 6 : Les fibres nociceptives.

CHAPITRE II :
ANESTHESIE EN MEDECINE
DENTAIRE

1. Historique

En 1850, environ trois siècles après la conquête du Pérou par Pizzaro. l'Autrichien von Scherzer apporta en Europe une quantité suffisante de feuilles de coca pour permettre l'isolement de la cocaïne. Comme l'a suggéré son ami Sigmund Freud, descriptions des propriétés de la coca a incité l'Autrichien Koller à effectuer en 1884 la première opération clinique sous anesthésie locale, par l'administration de cocaïne sur l'œil. La consommation de cocaïne pour l'anesthésie s'est rapidement propagée dans toute l'Europe et l'Amérique. Les effets toxiques de la cocaïne ont été rapidement identifiés, entraînant de nombreux décès chez les patients et le personnel médical toxicomane. L'anesthésie locale était en crise profonde jusqu'au développement de la chimie organique moderne qui a conduit à la synthèse de la cocaïne pure en 1891.

De nouveaux anesthésiques locaux amino ester ont été synthétisés entre 1891 et 1930, tels que tropocaïne, eucaïne, holocaine, orthoforme, benzocaïne, et la tétracaïne. En outre, des anesthésiques locaux amino amide ont été préparés entre 1898 et 1972, y compris chloroprocaine, cinchocaïne, lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, efocaïne, bupivacaïne, etidocaïne, et articaine. Toutes ces drogues étaient apparemment moins toxiques que la cocaïne, mais elles avaient des quantités différentes de toxicité du SNC et CV. De nombreuses études expérimentales ont été menées pour identifier le mécanisme cellulaire de cette toxicité, qui affiner notre compréhension de l'action des anesthésiques locaux [10].

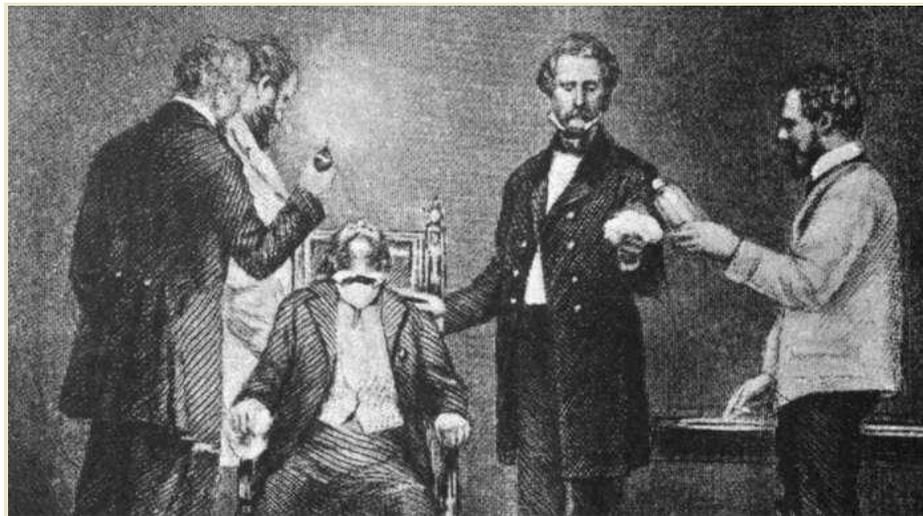


Figure 7 : L'utilisation de l'anesthésique locale pour la première fois par Carl koller.

2. Qu'est-ce qu'un anesthésique local ?

Les anesthésiques locaux sont des substances médicamenteuses qui interrompent d'une façon réversible la conduction nerveuse entraînant une analgésie et une paralysie motrice sans altérer ni la conscience ni la sensibilité générale [8].

3. Structure chimique [11]

Les anesthésiques locaux sont des amphiphiles constitués par :

-Un pôle hydrophobe sous forme de noyau aromatique pour la diffusion au travers de la membrane nerveuse qui est une bicouche phospholipidique.

-Une chaîne carbonée.

-Un pôle hydrophile (amine secondaire ou tertiaire) pour la fixation de l'anesthésique aux récepteurs internes des canaux sodiques voltage dépendants et la solubilisation dans le sang et les tissus.

-Une liaison amide/ester entre la portion hydrophile et la chaîne carbonée donnant deux familles d'anesthésique local :

- Les amino-amides (Lidocaïne, Mépivacaïne, Bupivacaïne, Prilocaine, Articaine).
- Les amino-esters (Cocaïne, Procaïne, Tétracaïne, Benzocaïne).

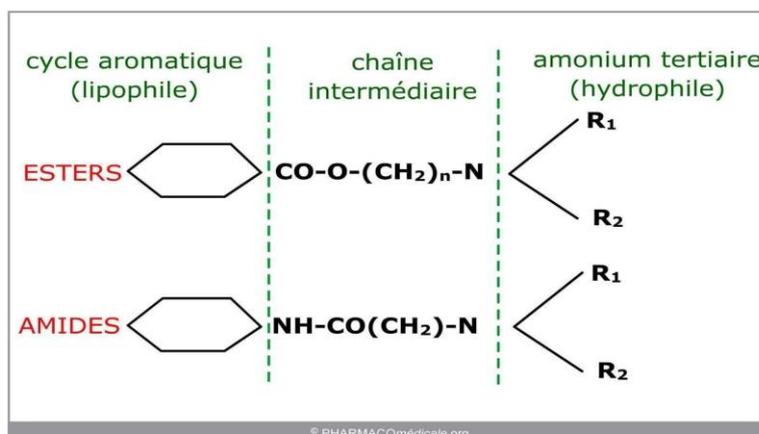


Figure 8 : Structure chimique des anesthésiques locaux.

4. Classification

4.1. selon la voie d'administration

4.1.1. Anesthésique de contact

4.1.1.1. Définition

L'anesthésique de contact est une substance appliquée directement sur la surface à anesthésier ce qui s'oppose à la stimulation des terminaisons nerveuses libres au niveau de structures anatomiques directement (muqueuse, peau, cornée oculaire)[8].

4.1.1.2. Les agents de l'anesthésie de contact [12]

- Lidocaïne.
- Lidocaïne combiner avec Prilocaine.
- Benzocaïne.
- Benzocaïne combiner avec Tétracaïne.



Figure 9 : Les formes commerciales des anesthésiques de contact.

4.1.1.3. Facteurs régissant l'efficacité des anesthésiques de contact [12].

- *L'agent utilisé* : la lidocaïne et la prilocaïne ont une efficacité améliorée lorsqu'elles sont combinées par rapport à la lidocaïne 5%.
- *Durée d'application* : Le temps d'application de 5 minutes augmente l'efficacité de la lidocaïne 5% par rapport à l'application de 2 minutes.
- *Site d'application* : La muqueuse palatine est plus résistante aux effets des anesthésiques topiques que les autres sites de la cavité buccal.

4.1.2. Anesthésiques locaux par infiltration [39]

4.1.2.1. Définition :

Les anesthésiques locaux infiltrés sont des substances qui pénètrent dans une zone à opérer à travers une seringue, ils entraînent une perte de la sensibilité au niveau des ramifications nerveuses de cette zone. Ils sont présentés sous forme de carpules (ou cartouches).



Figure 10 : La forme commerciale de l'anesthésique local par infiltration.

4.2. Selon la structure chimique

4.2.1. Famille des AMINO-ESTER

C'est la procaïne (Novocaïne®) qui a donné naissance à la tétracaïne.

4.2.2. Famille des AMINO-AMIDES

Dont le chef de file est la lidocaïne.

5. Composition des solutions anesthésiques

5.1. Molécule anesthésiques (principales molécules)

5.1.1. Amino-Esters

➤ Procaine (Novocaïne®)

C'est le premier anesthésique local injectable synthétisé [13], elle a grande vasodilatation propriétés et par conséquent elle doit être ajoutée au vasoconstricteur. Cette molécule ne peut pas être utilisée comme anesthésique de surface.

- Pka = 9.1
- Demi vie = 30 min
- Délai d'action = 6-10 min
- Durée d'action = 45-60 min

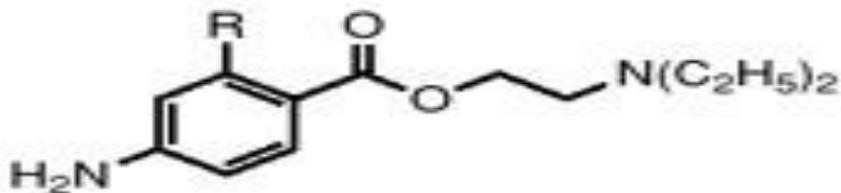


Figure 11 : Structure chimique de la procaine.

➤ Tétracaïne (Pontocaïne®)

La tétracaïne est très liposoluble et peut être absorbée en grande quantité lorsqu'elle est utilisée sur les muqueuses [14]. La tétracaïne peut prendre jusqu'à 15 minutes avant le début de l'action mais la durée est aussi plus longue.

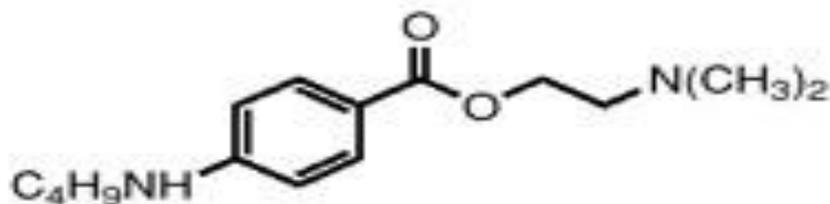


Figure 12 : Structure chimique de la Tétracaïne

5.1.2. Amino-Amides

➤ Lidocaïne : Xylocaïne®

Il a été synthétisé par Nils Löfgren en 1943 et approuvé par la Fédération dentaire en 1948 [15].

La combinaison de lidocaïne à 2% et de vasoconstricteur à une concentration de 1 : 100 000 peut fournir une anesthésie profonde fiable en environ 60 minutes et pour les tissus mous la durée est de 3 à 5 heures. La lidocaïne est également fournie comme une solution de 2 % avec 1:50 000 épinéphrine. Lidocaïne 2% est rarement utilisé en raison de sa relative inefficacité et la courte durée. Elle est métabolisée dans le foie par la fonction de fixation de l'oxydase microsomale, la résultante est donc monoethylene glycérine et xylidine. Ce dernier est un composé aromatique avec un potentiel toxique [16].

Les reins excrètent 10% et les 80% restants sont excrétés par des métabolites intermédiaires. La dose maximale d'adrénaline pour les adultes : la valeur recommandée est de 7 mg / kg, pas plus de 500 mg. La dose maximale autorisée de lidocaïne est de 4,4 mg / kg en association avec un vasoconstricteur, cette dose est suffisante pour assurer un niveau anesthésique profond, excluant le risque de réactions toxiques [18].

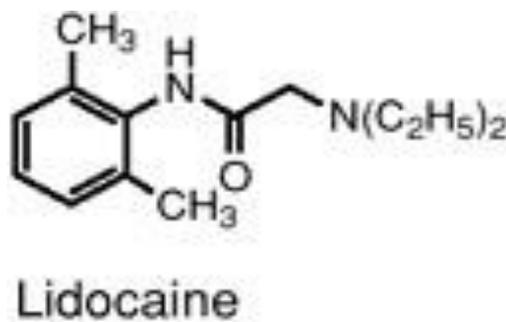


Figure 13 : Lidocaïne.

➤ Mepivacaine (Carbocaine®)

La mépivacaine joue un rôle important dans l'anesthésie dentaire car elle a des propriétés de vasodilatation minimales, elle peut donc fournir une anesthésie locale profonde sans l'utilisation de vasoconstricteurs [19]. Il est fourni en cartouches dentaires comme une solution de 2% avec

vasoconstricteur à une concentration de 1: 100 000 et une solution 3% comme une alternative populaire pour les patients dont l'adrénaline peut être contre-indiquée [20].

Comme la lidocaïne, le dégagement de la mépivacaine est presque entièrement due au métabolisme du foie, Il est métabolisé par des oxydases microsomales hépatiques [21].



Figure 14 : Mepivacaine

➤ Prilocaine

Elle a été synthétisée en 1953 par Löfgren et Tegnér et approuvée par la fédération dentaire en 1965 [10] délai d'action rapide 2-4 min. pKa = 7.9

Elle est métabolisée dans le foie. Ce métabolisme hépatique produit de l'anhydride carbonique (CO₂), de l'orthotoluidine et de la n-propyl alanine. À des doses élevées, l'orthotoluidine peut provoquer une méthémoglobinémie, réduisant ainsi la capacité de transport d'oxygène dans le sang et cela peut provoquer la cyanose .

La concentration plasmatique de prilocaïne diminue plus rapidement que la lidocaïne, elle est donc moins toxique. Cette molécule a moins d'effet vasodilatateur que la lidocaïne [13] de ce fait par rapport à la même dose de lidocaïne, les signes de toxicité sont plus courts et la gravité est plus faible.

La dose totale de prilocaïne devrait être limitée à 600 mg pour éviter toutes possibilités de cyanose. Il est contre indiqué dans les cas de : méthémoglobinémie congénitale, anémie chronique, insuffisance respiratoire et cardiaque [21].

La lidocaïne peut fournir comme une solution de [19] :

- ❖ 4% prilocaïne,
- ❖ 4% prilocaïne avec 1:200.000 épinéphrine
- ❖ 2% de lidocaïne avec 1:100,000 Adrénaline

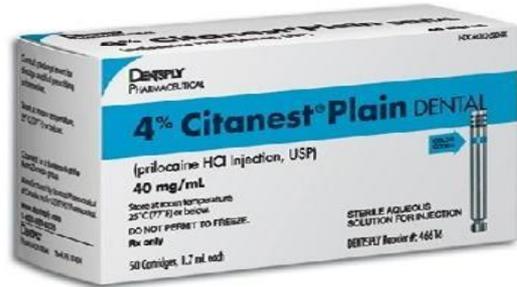
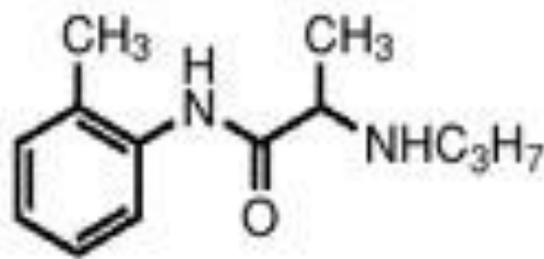


Figure 15 : Prilocaïne

➤ Bupivacaïne (Marcaïne®)

Elle a été lancée en 1983. Quatre fois plus forte que la lidocaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne et beaucoup moins toxiques que la lidocaïne et la mépivacaïne.[15]. Elle est métabolisée dans le foie par l'amidase. Elle n'est pas disponible en tant qu'anesthésique de contact.

Elle a un effet vasodilatateur plus que la lidocaïne. Ces effets à long termes (environ 6 à 8 heures) augmentent le risque de lésions des tissus mous [13] de ce fait elle n'est pas recommandée pour les enfants ou les patients souffrant d'un handicap physique / mental, mais pour la gestion de la douleur postopératoire cette molécule est la plus utile.

La Bupivacaïne peut fournir comme une solution de :

- ❖ 0.25% (avec ou sans vasoconstricteur 1:200,000).
- ❖ 0.5% (avec ou sans vasoconstricteur 1:200,000).
- ❖ 0.75% (avec ou sans vasoconstricteur 1:200,000).

Par rapport à d'autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne a une cardiotoxicité évidente et doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints des maladies cardiaques [21].



Figure 16 : Bupivacaine

➤ **Articaïne :**

Articaïne est un anesthésique local récemment introduit, au début du XXI^e siècle. Sa structure différente par rapport aux autres amides ne contient pas de cycle benzène, mais contient un cycle thiophène cela augmente sa solubilité à travers la bicouche lipidique [19].

L'articaïne a une toxicité systémique extrêmement faible et peut être utilisée à une concentration plus élevée que les autres amides.

Une fois injecté dans le site opératoire, elle s'hydrolyse très rapidement dans le sang (en général hydrolysée par l'estérase plasmatique et les enzymes microsomales hépatiques), elle a été rapidement désactivée, donc le risque d'intoxication systémique semble plus faible que les autres anesthésiques [22].

Les patients qui sont sensibles aux anesthésiques locaux de type amide (patients souffrant d'asthme bronchique allergique) ne sont pas autorisés à utiliser cette molécule, aussi pour les patients présentant une maladie hépatique et une insuffisance cardiovasculaire sévère, en raison du fait que les anesthésiques de type amide sont métabolisés dans le foie et ont des propriétés dépressives sur le myocarde, l'administration accidentelle directement dans le sang peut être liée à des convulsions, à une dépression du SNC et cardiopulmonaire [15].

Uniquement disponible en combinaison avec des vasoconstricteurs (Solution de 4% et épinéphrine 1:100.000 ou 1:200.000)



Figure 17 : Articaine

5.2. Vasoconstricteurs

5.2.1. Place des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie

Depuis que Heinrich Braun (spécialiste allemand) a utilisé pour la première fois de la cocaïne et de l'épinéphrine en association en 1901, des vasoconstricteurs ont été ajoutés aux solutions anesthésiques locales pour améliorer la qualité et la durée de l'anesthésie, aider à arrêter les saignements et peuvent réduire la toxicité de l'anesthésie locale [23]. L'adrénaline et les autres dérivés aminés sont injectés de façon routinière en association avec des anesthésiques locaux pour le contrôle de la douleur, ou bien utilisés seuls sur des cordonnets de rétraction gingivale et dans des solutions injectables ou topiques destinées au contrôle des saignements locaux [24].

5.2.2. Mécanisme d'action [23][25]

L'épinéphrine et la levonordefrine et les autres substances stimulent les récepteurs adrénergiques qui sont responsables de leurs propriétés vasoconstrictives et autres. Il existe deux catégories de base de récepteurs adrénergiques: α et β . La stimulation des récepteurs α augmente la vasoconstriction principalement de la circulation périphérique locale mais avec une activité systémique limitée

(augmentation de la pression artérielle) et l'effet des récepteurs β -adrénergiques est principalement systémique.

Les récepteurs adrénérgiques α et β ont été divisés en sous-types $\alpha 1$ et $\alpha 2$ et β en $\beta 1$, $\beta 2$, respectivement. Certaines actions importantes desservies par ces récepteurs sont énumérées ci-dessous.

Les récepteurs adrénérgiques	Certaines actions
$\alpha 1$ et $\alpha 2$	<ul style="list-style-type: none"> ● Constriction des artérioles de la peau et de la muqueuse (ex : muqueuse buccal) ● Constriction des artérioles rénale ● Constriction des artérioles du muscle squelettique
$\beta 1$, $\beta 2$	<ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation de la fréquence cardiaque ● Augmentation de la force contractile du coeur ● Dilatation des artérioles coronaires ● Dilatation des artérioles viscérale ● Dilatation des artérioles du muscle squelettique

Tableau 1 : Mécanisme d'action des vasoconstricteurs selon Les récepteurs adrénérgiques[23].

Les vasoconstricteurs ont des affinités différentes pour les récepteurs adrénérgiques. On peut supposer que le vasoconstricteur ajouté aux anesthésiques locaux n'a idéalement d'activité que sur les récepteurs α , parce que c'est cette activité qui provoque la constriction des vaisseaux sanguins, mais l'épinéphrine le vasoconstricteur le plus couramment utilisé, exerçant à la fois des actions sur les récepteurs α et β , il est aussi très efficace. Lorsqu'il est utilisé dans la cavité buccale, la concentration

est de 1: 200 000-1: 50 000 (5-20 μg / mL). Ceci est dû à la prédominance des α adrénorécepteurs dans la muqueuse buccale.

5.2.3. Les avantages des vasoconstricteurs

Plusieurs avantages découlent de l'ajout de vasoconstricteurs à la solution anesthésique :

➤ La diminution de la toxicité des molécules anesthésiques

La plupart des anesthésiques locaux causent la vasodilatation, et l'ajout d'un vasoconstricteur s'oppose à cet effet. Les propriétés vasodilatatrices des anesthésiques locaux augmentent le flux sanguin local et leur propre absorption dans la circulation ce qui peut engendrer une toxicité systémique.

Le vasoconstricteur agit donc d'abord comme une substance susceptible de ralentir la vitesse d'absorption de la solution anesthésique au point d'injection. La diminution de la résorption systémique est liée à l'action locale des vasoconstricteurs par stimulation des récepteurs α_1 des muscles lisses des vaisseaux périphériques. La conséquence de cette action est la diminution de la perfusion tissulaire qui se traduit par l'ischémie locale des tissus [24].

Ce ralentissement du taux d'absorption entraînera une augmentation de la durée de l'anesthésie, une diminution de la toxicité systémique et la possibilité d'une augmentation de la dose d'injection.

➤ Réduire le saignement

Lors de la chirurgie dans la cavité buccale, l'hémostase peropératoire est très importante pour obtenir les meilleurs résultats. L'infiltration d'anesthésiques locaux contenant de l'épinéphrine aide à réduire les pertes de sang pendant la chirurgie et à améliorer la vision du champ opératoire.

➤ Prolonge le temps d'action et améliore l'effet anesthésique

Covino et Vassallo (1976) ont ainsi rapporté que l'adjonction d'adrénaline permettait d'augmenter de 200% la durée d'une anesthésie à la lidocaïne à 0,5% tout en diminuant le pic plasmatique de 50%. Le comportement des autres AL testés est voisin. Notons toutefois que l'un des effets secondaires inattendus des vasoconstricteurs, lorsqu'ils sont associés aux AL, est de ralentir l'installation de l'anesthésie [26].

Cet effet secondaire serait lié à la fois à un effet barrière du vasoconstricteur à l'égard de la solution anesthésique qu'il bloquerait sur le site d'injection, à distance de la fibre nerveuse visée, et à un effet acidifiant du vasoconstricteur par rapport au milieu qui est favorable au maintien de l'anesthésique sous sa forme non ionisée inactive.

5.2.4. Les différentes substances vasoconstrictrices

Nous discuterons des vasoconstricteurs les plus couramment utilisés en médecine dentaire :

5.2.4.1. L'adrénaline (épinéphrine)

Le premier vasoconstricteur utilisé en association avec des anesthésiques locaux depuis 1903. Son efficacité, son large éventail d'applications et sa sécurité d'utilisation en font l'anesthésique le plus utilisé à ce jour [26].

5.2.4.2. Noradrénaline (Norepinephrine)

Son effet équivaut à un quart de l'adrénaline, chez certains patients atteints de diabète déséquilibré, la noradrénaline est préférée par certains médecins pour éviter l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline [27].

5.2.4.3. La corbadrine (Lévonordefrine)

La corbadrine est l'alpha-méthyl noradrénaline beaucoup moins toxique que la noradrénaline elle-même. Cette molécule est considérée comme moitié à un sixième aussi puissante que l'épinéphrine dans les conditions d'activité vasoconstrictrice [28].

5.2.5. Les contre-indications des vasoconstricteurs.

- *Phéochromocytome* : constitue une contre-indication absolue des vasoconstricteurs. Les malades atteints de cette affection doivent être pris en charge dans un milieu hospitalier disposant d'une structure de réanimation lorsqu'une anesthésie locale avec ou sans vasoconstricteur est nécessaire [24].

- *Os irradiés* : Il paraît souhaitable d'éviter l'association de vasoconstricteurs à l'anesthésique local lors des soins conservateurs et surtout non conservateurs sur un os irradié au-delà de 40 Gy [24].

- *Troubles du rythme* : Les injections d'anesthésique local adrénaliné doivent être évitées chez les patients arythmiques.

5.3. Conservateurs

➤ **Le parabens**

Ce sont des esters de l'acide para-hydroxybenzoïque .Ils sont bactériostatiques et antifongiques: leur utilisation se fait de plus en plus rare car les opercules des cartouches sont actuellement en caoutchouc de synthèse.

➤ **L'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA)**

Utilisé comme désoxydant ; Il a pour rôle de désactiver les réactions d'oxydation due aux rayons ultraviolets.

➤ **Les sulfites**

Ce sont des sels de l'anhydride sulfureux (SO₂) .Ils servent de conservateurs avec des produits désoxydants, ils sont présents dans de nombreux produits alimentaires (E221, E222...).

5.4. Solvant (solution de remplissage)

Cette solution est en fait une solution saline isotonique pour préparations injectables présentant comme caractéristiques d'êtres stériles.

6. la quantité d'anesthésique présente dans la solution anesthésique :

Concentration en anesthésique local (%)	Nombre de mg/ml concentration en % = g/100ml	Multiplier par les mg contenus dans une cartouche 1.8 ml	Nombre de mg d'anesthésique dans une cartouche
Lidocaïne 2%	20 mg/ml	× 1.8	36 mg
Mépipvacaine 3%	30 mg/ml	× 1.8	54 mg
Articaïne 4%	40 mg/ml	× 1.8	72 mg

Tableau 2 : La quantité d'anesthésique présente dans la solution anesthésique [29]..

7. Propriétés physico-chimique

7.1. Liposolubilité

Le pôle lipophile (L'anneau aromatique) de la molécule anesthésique locale détermine sa solubilité lipidique. Les membranes nerveuses étant principalement des lipides, les molécules ayant la plus grande affinité lipidique présentent la plus grande efficacité [20]. Plus la molécule anesthésique est liposoluble, plus elle est rapide et efficace, et plus la toxicité systémique est élevée.

7.2. Liaison aux protéines plasmatique

Cela affecte la résorption et la durée d'action. Les molécules qui se lient étroitement aux lipoprotéines dans les tissus de la membrane nerveuse ont un effet prolongé[30]. La fixation protéique de tous les amides est importante. Les facteurs diminuant cette fixation (acidose, hypoventilation, âge inférieur à un an ou au contraire très avancé) augmentent la toxicité systémique des AL. La rapidité

de l'injection des AL est associée à une majoration de la fraction libre, ce qui augmente encore le risque toxique [31].

7.3. Pka [32]

Il correspond à la constante de dissociation d'un acide et d'une base dans un milieu aqueux pour déterminer la latence d'action de l'anesthésique local. L'anesthésique local est une base faible dont le Pka est compris entre 7,4 et 8,9 .

7.4. Ionisation

Le degré d'ionisation après l'injection d'un anesthésique local détermine son délai d'action. Après que la solution anesthésique locale acide est injectée, il est tamponné par le corps et se dissocie en une base non chargée et une forme cationique. La forme de base non chargée se diffuse à travers la membrane nerveuse. La quantité de forme de base dépend du pKa de l'anesthésique local et du pH du tissu. Plus le pKa de l'anesthésique est proche du pH tissulaire, plus la forme de base est disponible pour la diffusion, ce qui entraîne un début plus rapide.

Les anesthésiques locaux ayant les valeurs pKa les plus basses ont le taux d'apparition le plus rapide [20] .

7.5. Activité vasomotrice [11]

Les anesthésiques locaux sont des vasodilatateurs, ils entraînent:

- Une relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins de degré variable,
- Une augmentation de la résorption sanguine, du saignement local et de la toxicité donc des effets secondaires systémiques,
- Une diminution de la profondeur et de la durée d'action de l'anesthésie.

Un vasoconstricteur (adrénaline ou noradrénaline) est intégré à la solution anesthésique pour diminuer la résorption sanguine, la toxicité systémique, les saignements et augmenter la concentration locale, le temps de contact et la durée d'action. Cependant, ils peuvent aussi être responsables d'effets néfastes tels qu'une nécrose locale, et interagir avec le terrain du patient.

	PM	Pka	Fixation protéique	Coefficient de partage
Lidocaïne	234	7,9	65%	2,9
Prilocaine	220	7,9	55%	0,9
Mépipacaine	246	7,6	75%	0,8
Bupivacaine	288	8,1	95%	27,5
Ropivacaine	274	8,1	94%	6,1

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques des principaux anesthésiques locaux amino amides[33].

8. Mécanisme d'action

Les propriétés physicochimiques des AL déterminent leurs propriétés en tant qu'agents anesthésiques. Ils ont trois groupes structurels, un anneau aromatique, un groupe de connexion (ester ou amide), et un groupe aminé ionisable. Ce groupe aromatique hydrophobe liposoluble et un groupe d'amide hydrophile chargé leur permet d'exercer leurs effets par deux mécanismes : dans leur état non chargé (non ionisé), ils sont solubles dans les lipides et pour traverser la bicouche lipidique de la membrane cellulaire neuronale, pour ensuite gagner un ion hydrogène et devenir ionisé ce qui les rend capable de se lier intracellulairement à des canaux de sodium, rendant le canal réversiblement inactif, et donc incapable de permettre l'entrée de sodium pour générer et propager le potentiel d'action [11] [34].

Une deuxième théorie suggère que les anesthésiques locaux augmentent la pression latérale exercée sur la membrane nerveuse. L'augmentation de cette pression provoque une contraction des canaux responsables pour le passage du sodium, de sorte que l'excitation nerveuse est interrompue en raison de la modification structurelle de la matrice lipoprotéique de la membrane cellulaire [8].

9. pharmacocinétique

Les biotransformations des solutions anesthésiques dépendent du type d'anesthésique local, de la concentration en vasoconstricteurs, du site d'injection, de la technique d'injection et du patient (âge, sexe, pathologies cardio-vasculaires ou hépatiques).

9.1. L'absorption [35]

L'absorption au niveau de la muqueuse orale est rapide grâce à la riche vascularisation des tissus, le pic plasmatique étant de 15 à 30 minutes. Lors de cette absorption dans la circulation systémique, une partie des molécules anesthésiques se lie aux protéines plasmatiques (principalement l'acide alpha-1 glycoprotéine et d'une façon de moins d'albumine) ainsi qu'aux hématies et le reste est sous forme libre, ionisée ou non. Le pouvoir de fixation aux protéines plasmatiques est fonction des propriétés physico-chimiques de l'anesthésique local : plus la molécule est lipophile, plus elle se fixe facilement. La fixation protéique de toutes les amides est importante. Ceci explique notamment la rapidité et la durée d'action de l'anesthésique : 70% de la lidocaïne se fixe aux protéines, alors que ce taux est de 95% pour la bupivacaïne par exemple. Pour les esters, il est difficile de connaître ce pourcentage car leur dégradation débute dès leur absorption plasmatique par les enzymes pseudocholinestérases; ce qui explique leur durée d'action très courte (la demi-vie de la procaïne peut être inférieure à 43 secondes).

9.2. La distribution [32]

Les AL possèdent un grand volume de distribution. Ils se distribuent dans tout l'organisme, mais leur concentration dans les tissus varie en fonction de la vascularisation de ces derniers. De ce fait, la distribution initiale se fait vers le cerveau, le cœur, les poumons, le foie et les reins. Le gradient de concentration s'inversant rapidement, l'AL quitte alors ces différents organes pour se distribuer dans les tissus moins vascularisés mais de forte capacité, tels que les muscles et le tissu graisseux. Compte tenu de sa masse, le muscle squelettique représente le réservoir principal d'AL. Par ailleurs, l'extraction pulmonaire est importante, impliquant une forte diminution de leur concentration sanguine après la traversée du poumon, du moins au cours de la première minute (saturation rapide du compartiment).

9.3 Métabolisme et l'élimination [35]

Le destin métabolique des anesthésiques locaux varie donc entre les amino-amides et les amino-esters. Pour les esters, leur hydrolyse presque immédiate par les pseudocholinestérases plasmatiques conduit à la formation du PABA (acide para-aminobenzoïque). Le métabolisme des amides est plus complexe : mis à part la prilocaïne, ils subissent uniquement une dégradation par les enzymes microsomales hépatiques du cytochrome CYP450. Il s'agit premièrement d'une N-déalkylation (CYP3A4 30 à 40%) convertissant les amines tertiaires en amines secondaires, puis une hydroxylation de l'anneau aromatique benzène (CYP1A2 10%).

L'élimination des produits métaboliques est exclusivement rénale par filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire, entre 5 et 10% sont excrétés sous forme inchangé.

10. Pharmacologie clinique de l'anesthésique local**10.1. Délai d'action [8]**

L'installation du bloc dans un nerf dépend de :

- Liposolubilité.
- Pka.
- Conditions de stockage.
- Délai de validité.
- La grosseur du nerf à bloquer et donc du site d'injection.

10.2. Durée d'action [8]

Les anesthésiques locaux sont classés en durée d'action intermédiaire (Lidocaïne , Mépivacaïne) ou longue (Bupivacaïne, Lévocabivacaïne, Ropivacaïne). La durée est d'environ 120-150 min avec la Lidocaïne alors qu'elle peut atteindre 10 heures avec la Bupivacaïne, Des durée supérieure ont même été décrites jusqu'à 17 heures avec la lévocabivacaïne. La durée d'action est conditionnée par

- Liposolubilité.
- Liaisons au protéines plasmatiques.
- Vasoconstricteurs: en réduisant sa distribution systémique.

- État physiologique.
- Condition de stockage.
- Délai de validité.

10.3. Puissance de l’anesthésique locale [8]

La solution anesthésique, se diffusant, se dilue dans les liquides biologiques constitutifs des tissus, ceci répond à la définition du gradient dilution. Autrement dit, la solution anesthésique dans la concentration maximale se trouve dans la cartouche, injectée à un endroit, voit cette concentration diminuer au fur et à mesure de sa diffusion dans les tissus pour atteindre la cible visée.

La dilution du produit anesthésique intéresse toutes les injections et sera de la teneur en liquide du tissu concernée. Il est donc recommandé au plus près des apex pour minimiser l’effet de dilution.

La puissance de l’anesthésique dépend en premier lieu

- De la distance séparant le point d’injection de la cible visée.

Puis:

- Du tissu (plus ou moins chargé en eau) dans lequel est réalisé l’injection.
- De l’injection d’un vasoconstricteur et sa concentration.
- De la qualité injecter.

DCI	Puissance anesthésique	Délai d’action (min)	Durée d’action (heures)
Procaine	1	1	1
Lidocaïne	4	0.8	5
Mépipvacaine	2	1	1.5
Prilocaine	3	1	1.5

Articaïne	1.5	1	3
-----------	-----	---	---

Tableau 4 : Pharmacologie clinique des anesthésiques locaux[33].

11. Technique d'anesthésie locale en dentisterie [11]

11.1. Anesthésie de surface [36][37]

- **Indication:** sujets anxieux enfants ou adultes.
- **Objectif:** insensibiliser la muqueuse buccale avant une infiltration.

Deux techniques:

- **Chimique**

Appliquer un spray anesthésique, un gel anesthésique ou encore une boulette de coton imprégnée d'une solution anesthésique sur la muqueuse du site d'infiltration.

- **Thermique**

Appliquer un spray cryogénique à faible température directement sur la muqueuse, ce qui entraîne une diminution brutale de la température locale bloquant ainsi les récepteurs dermiques sensitifs accompagné par un blanchiment de la muqueuse.



Figure 18 : Solution d'anesthésie par réfrigération.

11.2. Techniques d'anesthésie par infiltration :**11.2.1 Principes généraux**

Quelques règles simples sont à respecter pour éviter la douleur et les accidents:

- Vérifier systématiquement la perméabilité de l'aiguille avant d'entreprendre une infiltration.
- La température de la solution doit être proche de celle du site d'injection.
- L'injection doit être réalisée lentement : goutte à goutte pour le premier millilitre. Le reste peut être injecté plus rapidement. Ceci évite la douleur générée par une injection rapide et permet au vasoactif d'agir et d'empêcher ainsi la diffusion trop grande de la molécule.
- Eviter tout contact osseux avec l'aiguille qui peut entraîner un décollement périosté et une douleur. L'aiguille doit toujours être parallèle à la table osseuse, dans les tissus mous .
- On n'injecte jamais dans un foramen afin d'éviter les blessures des pédicules vasculo-nerveux.
- Mettre le patient en confiance avant de piquer.

11.2.2. TECHNIQUES LOCALES OU PARA-APICALES**➤ Le principe : [38]**

Elle consiste en l'apport d'une solution anesthésique au voisinage des apex dentaires, On touche le plexus péri-apical pour insensibiliser la gencive, l'alvéole, les ligaments et la pulpe.

1er temps: vestibulaire :

L'aiguille est introduite au niveau de la ligne de réflexion vestibulaire en regard de l'apex de la dent à extraire (biseau de l'aiguille dirigé vers l'apex, contre l'Os). On injecte le produit dès la pénétration de l'aiguille de manière progressive les 2/3 du contenu de la carapule.

2ème temps: région palatine :

Du côté palatin, à mi-distance entre collet et apex de la dent à extraire, on injecte le produit anesthésique (le 1/3 restant) lentement pour éviter l'escarre. La fibromuqueuse palatine est épaisse et très adhérente à l'os et la diffusion du produit anesthésique reste difficile (douleurs et risque de nécrose au point d'injection).



Figure 19 : Anesthésie para-apicale.

11.2.3. Technique intraligamentaire [11]

➤ **Localisation:**

Espace desmodontal.

➤ **Technique:**

- Anesthésier la gencive marginale.
- Infiltrer sous pression dans le sillon gingivo-dentaire selon un angle de 30° (2 à 4 mm)

avec une résistance desmodontale ressentie.



Figure 20 : Anesthésie intra-ligamentaire et diffusion du produit.

➤ **Indications**

- En première intention, on l'utilisera pour un soin conservateur localisé sur une dent mandibulaire ayant un parodonte sain. Pour une analgésie sélective dans l'aide au diagnostic endodontique.

- L'extraction d'une dent isolée ou encore chez les malades sous anticoagulants.
- Elle constitue la deuxième étape analgésique dans l'infiltration pour une pulpite.
- Elle met en jeu une très faible quantité de produit lui permettant d'être utilisée chez n'importe quel patient.

- La manipulation du matériel spécifique demande un certain apprentissage pour être efficace et indolore.

➤ Contre-indications

- *Formelle* : dans les parodontopathies sauf s'il s'agit d'extraction.
- *Relative* : en première intention pour des soins longs sur une dent ou des soins sur plusieurs dents du groupe molaire.

11.2.4 Technique intrapulpaire [39]

➤ Le principe

Il s'agit d'infiltrer la cavité pulpaire d'une dent. Si la perméabilité des canaux est bonne, l'analgésie est très efficace. Cette manœuvre sur une dent vivante est systématiquement douloureuse et ne doit être qu'un geste complémentaire à une infiltration régionale ou para-apicale insuffisante pour réaliser l'éviction pulpaire.

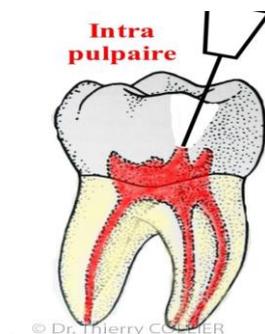


Figure 21 : Technique intra pulpaire.

➤ Avantages

Elle est simple à réaliser et permet le plus souvent un silence clinique suffisant pour poursuivre l'acte endodontique. Elle peut être réalisée, en cours d'acte, sans déposer le champ opératoire.

➤ Inconvénients

Le geste est très douloureux s'il est réalisé en première intention. Il intervient après un échec partiel ou total d'une infiltration régionale. Il suppose une perméabilité des canaux.

11.2.5. Anesthésie intra-osseuse [11]**11.2.5.1 Anesthésie trans-corticale**

➤ **Le but** : est de traverser la corticale osseuse à l'aide d'un micromoteur (instrument rotatif type Quicksleeper®) pour amener la solution anesthésique dans l'os spongieux au voisinage de l'apex de la dent concernée.

➤ **Localisation** : 1 à 5 mm sous le collet des dents.

➤ Technique

- Diminuer la dose de vasoconstricteurs (1/200 000).
- Anesthésier la gencive en regard du site d'infiltration avec un angle de 15 à 20°.
- Aiguille orientée à 45°.
- Perforer la corticale 1 à 5 mm sous la ligne des collets.
- Infiltrer lentement dans l'os spongieux.
- Retirer l'aiguille par rotation à vitesse réduite.



Figure 22 : Anesthésie trans-corticale [11]

11.2.5.2. Anesthésie ostéo-centrale

➤ **Localisation**

- Au niveau du septum interdentaire.
- Dans l'os spongieux.

➤ **Technique**

- Anesthésier la papille interdentaire.
- Introduire l'aiguille à 45° au niveau de la papille interdentaire pour pénétrer la corticale avec une rotation de l'aiguille (Quicksleeper®), une forte pression est ressentie, et infiltrer lentement le produit anesthésique.



Figure 23 : Anesthésie ostéocentrale [11]

11.2.8. Complications de l'anesthésie trans-corticale et de l'anesthésie ostéo-centrale

- Troubles du rythme car les vasoconstricteurs sont amenés directement dans la circulation.
- Douleur à l'injection par excès de pression.
- Nécrose partielle ou complète de la papille par excès de vasoconstricteurs.
- Obstruction, torsion ou bris d'aiguille par excès de pression.
- Ostéites à cause de copeaux laissés par la perforation par contamination bactérienne.

12. Anesthésie tronculaire ou locorégional en dentisterie

Cette technique résulte de l'injection d'une solution d'anesthésique au contact d'un tronc nerveux. L'utilisation de cette technique est liée à la détermination du trajet du nerf à partir de repères anatomiques plus ou moins faciles à reconnaître.

12.1. Indications [39]

- Extraction dentaire particulières comme les dents incluses, les extractions multiples
- Réduction et contention des fractures des lésions kystiques volumineuses.
- Pour les interventions à distance des foyers infectieux pratiquer les décompressions du nerf alvéolaire.

12.2. Au maxillaire : Technique d'anesthésie du nerf maxillaire V2

Il s'agit de faire une anesthésie au niveau des différentes branches terminales du nerf maxillaire supérieur V2, nous citons :

➤ Du côté palatin

- Le nerf naso-palatin .
- Le nerf palatin antérieur.

➤ Du côté vestibulaire

- Nerfs dentaires postérieures, moyens et antérieurs.

12.2.1. Anesthésie canine haute [36]

Figure 24 : Schéma représentant une anesthésie canine haute dans le secteur maxillaire droit

➤ Indication

- Infiltrer le nerf alvéolaire supéro-antérieur lors de son passage au niveau de la face antéro-latérale du maxillaire à l'aplomb de la canine.
- Soins longs sur une dent unitaire (pour se laisser la possibilité d'une anesthésie locale de complément : para-apicale ou intra-ligamentaire).
- Soins multiples du bloc incisivo-canin..
- Soins dans la région incisive (pour éviter le recours à une infiltration para-apicale très douloureuse dans cette région)
- Chirurgie apicale des incisives (complétée par une anesthésie au seuil narinaire).
- Chirurgie de la lèvre supérieure (versant muqueux et cutané)..

➤ Localisation

- Au niveau de la fosse canine.

➤ Technique

- La lèvre est maintenue en tension entre le pouce et l'index

- L'extrémité de l'aiguille (d'où perle une goutte d'anesthésique) est amenée à proximité de la muqueuse alvéolaire, alors que le corps de la seringue est orienté dans l'axe de la canine ou la première prémolaire (selon le volume de la « bosse » canine).
- La traction sèche de la lèvre permet la pénétration passive de l'aiguille.
- L'aiguille est enfoncée jusqu'à la garde.
- La solution anesthésique est injectée lentement (1 mL/min). La diffusion locale de la solution anesthésique peut être perçue par des doigts sur la peau au niveau sous-orbitaire.

➤ Complications

- Ischémie transitoire de la joue par proximité avec la veine faciale et les branches de l'artère infra-orbitaire.
- Hématome.
- Troubles de la mobilité oculaire en cas de diffusion dans le foramen infra-orbitaire ou dans le muscle oblique inférieur.

12.2.2. Anesthésie du nerf alvéolaire supérieur moyen [40]

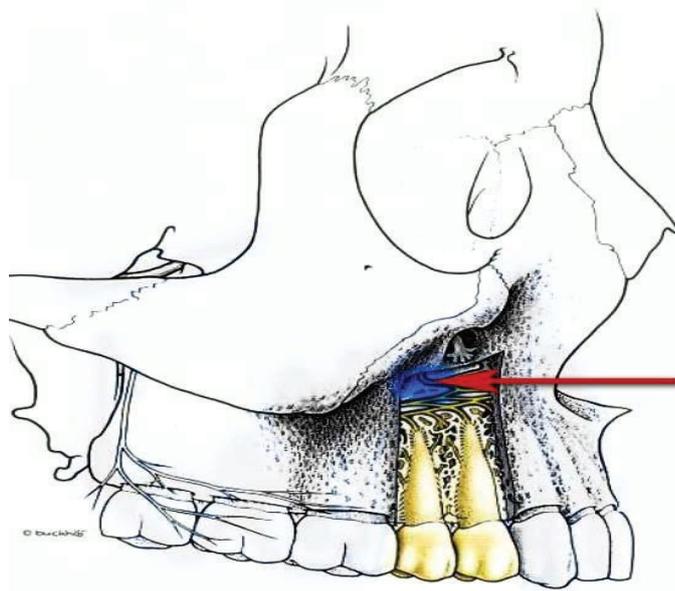


Figure 25 : Schéma représentant le point d'injection d'anesthésie du nerf alvéolaire supérieur moyen.

➤ Indication

Nerf alvéolaire supérieur moyen pour l'anesthésie des deux prémolaires maxillaires, la racine mésio vestibulaire de la première molaire, et le parodonte vestibulaire en regard.

➤ Localisation

- La région apicale des prémolaires supérieures.

➤ Technique

- Le point de pénétration de l'aiguille est situé au-dessus de la ligne muco-gingivale, en regard de la seconde prémolaire.
- Le point d'injection doit être situé au-dessus de l'apex de la seconde prémolaire sans contact osseux préalablement recherché.

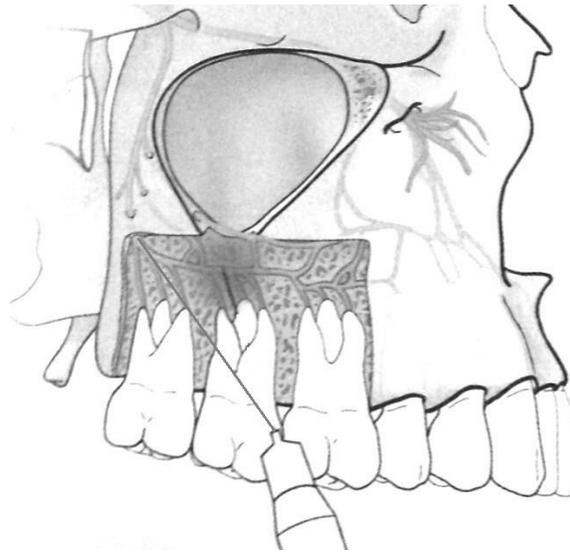
12.2.3. Anesthésie rétro-tubérositaire

Figure 26 : Schéma représentant une anesthésie rétro-tubérositaire dans le secteur molaire maxillaire droit.

➤ Indication [7]

Nerf alvéolaire supéro-postérieur pour l'anesthésie des molaires maxillaires, de l'os et de la muqueuse environnants; sauf la racine mésio-vestibulaire de la première molaire maxillaire.

➤ Localisation

Entre le tiers moyen et le tiers supérieur de la tubérosité.

➤ Technique [41]

- Demander au patient d'ouvrir la bouche de manière non excessive et de réaliser une diduction homolatérale de la mandibule.

- L'aiguille est placée en regard de la muqueuse libre en distal de la première molaire maxillaire. Le point d'injection doit toujours être situé en distal de la première molaire pour ne pas buter sur le processus zygomatique du maxillaire mais glisser parallèlement à son versant postérieur.

- La joue est tractée pour favoriser la pénétration passive de l'aiguille.

- L'aiguille est poussée en haut et en arrière, parallèlement à la table osseuse jusqu'à la garde.

Il ne faut en aucun cas rechercher le contact osseux (inutile, douloureux et risquant de créer un hématome local).

- Une cartouche est injectée, lentement. Cette dernière procure une anesthésie pendant environ 2 heures.

➤ Complications [11]

Le pédicule alvéolaire supéro-postérieur est plaqué sur la tubérosité par le prolongement de l'aponévrose buccinatrice. Dans le cas d'un contact osseux, l'aiguille risque de léser les éléments anatomiques suivants:

- Artère infra-orbitaire, artère alvéolaire supéro postérieure, nerfs alvéolaires supéro-postérieurs.

- Décollement du périoste et douleur par contact osseux.

- Lésion du nerf et douleur par contact osseux.

- Hématome par lésion vasculaire qui peut glisser vers le pharynx.

- Complications ophtalmologiques: si l'injection est trop haute, la molécule anesthésique peut diffuser dans la cavité orbitaire via la fissure orbitaire inférieure.

- Chez l'enfant: avant 12 ans, la région rétro-tubérositaire est peu développée et la corticale encore fine ce qui accroît le risque de lésion de l'artère maxillaire.

12.2.4. Anesthésie du nerf infra-orbitaire

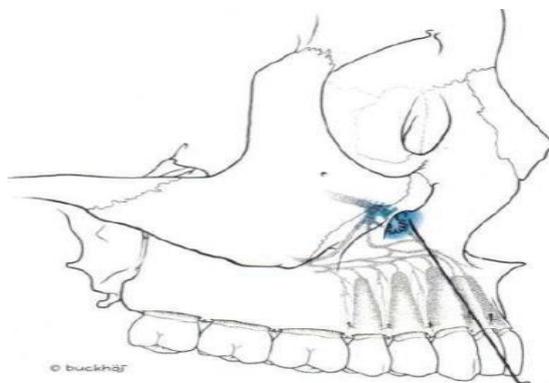


Figure 27 : Schéma représentant le point d'injection d'anesthésie du nerf infra orbitaire.

➤ **Indication** [7]

Nerf infra-orbitaire (d'où est issu le nerf alvéolaire supérieur antérieur dans 28% des cas, l'antérieur et le moyen dans 72% des cas) pour l'anesthésie des incisives centrales aux canines, et dans 72% des cas jusqu'aux prémolaires, le parodonte vestibulaire en regard, la paupière inférieure, la partie latérale du nez et l'hémi-lèvre supérieure homolatérale.

➤ **Localisation**

Au niveau du foramen infra-orbitaire.

➤ **Technique** [39]

Deux techniques sont décrites en fonction de la localisation du point de ponction : une voie percutanée et une voie endo-buccale.

• **Voie percutanée**

- Le foramen infra-orbitaire est palpable à 1 cm sous le rebord orbitaire inférieur et à 2 cm de l'aile du nez, à l'aplomb de la pupille centrée.
- La ponction est réalisée à 1 cm de l'aile du nez, l'aiguille dirigée en haut et en dehors vers le cantus externe.
- La progression se fait sur 15 à 20 mm en direction du foramen infra-orbitaire repéré au doigt.

• **Voie endo-buccale**

- Le centre du rebord inférieur de l'orbite est palpé par l'index qui descend délicatement 1 cm en dessous du rebord orbitaire.
- L'index est maintenu à ce niveau pendant que la lèvre supérieure est soulevée par le pouce. La seringue est tenue dans l'autre main et l'aiguille est introduite dans le vestibule juste au-dessus de la canine.
- Une aspiration est faite afin de vérifier que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.
- Injecter jusqu'à avoir utilisé 1 ml de solution anesthésique.

➤ **Complications** [11]

Le cathétérisme du trou sous-orbitaire est source d'hématome et la pénétration de l'aiguille de plus de 2cm risque de léser le globe oculaire.

12.2.5. Anesthésie au foramen rétro-incisif

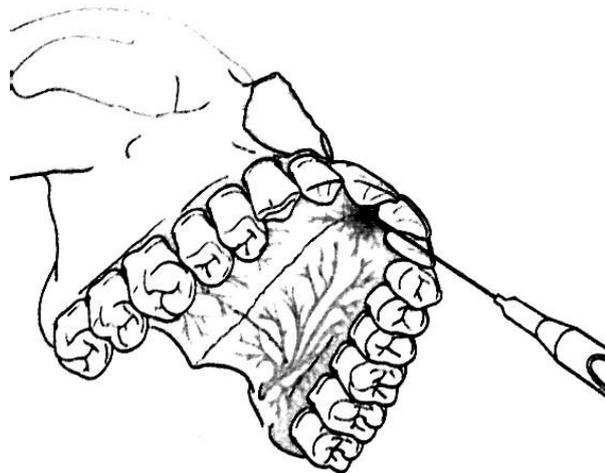


Figure 28 : Schéma représentant une anesthésie au foramen rétro-incisif.

➤ **Indication** [7]

Nerf naso-palatin pour le tiers antérieur de la muqueuse palatine jusqu'à la face mésiale des prémolaires maxillaires.

➤ **Localisation**

En arrière de la papille rétro-incisive à proximité du foramen rétro-incisif.

➤ Technique [41]

- On place l'aiguille dans la direction perpendiculaire à la table externe.
- La pointe de l'aiguille placée sur la papille ou dans ses alentours est introduite lentement, tout en injectant quelques gouttes d'anesthésique jusqu'à atteindre la profondeur approximative de 5 à 10 mm selon le patient.

➤ Complications [11]

- Nécrose au point d'injection.
- Hématome suite au traumatisme du paquet vasculo-nerveux rétro-incisif.
- Douleur à l'injection car la muqueuse est très fibreuse et adhérente.

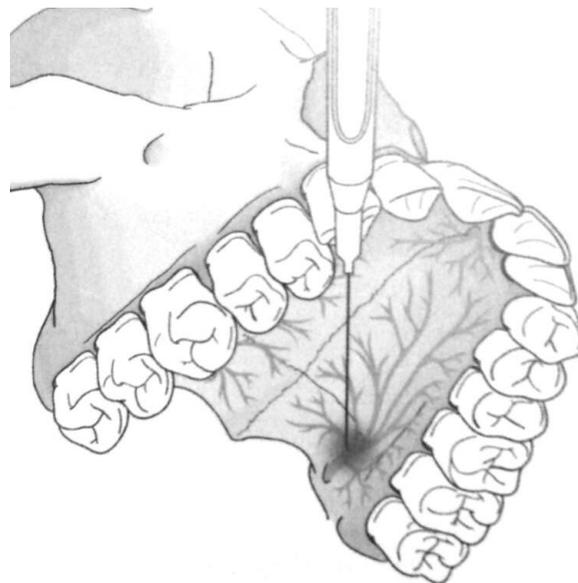
12.2.6. Anesthésie au foramen grand palatin

Figure 29 : Schéma représentant une anesthésie au foramen grand palatin dans le secteur molaire maxillaire gauche.

➤ Indication [42]

Nerf grand palatin pour les deux tiers postérieurs de la muqueuse palatine.

➤ Localisation

Dans le palais à 1 cm en dedans du collet de la deuxième molaire.

➤ Technique [41]

- Infiltration de la région du foramen grand palatin (sans pénétrer dans le foramen), une zone dépressible remplie de tissu celluleux située à 2 mm en avant de la limite du palais dur et à 1 cm de l'angle disto-palatin de la deuxième molaire maxillaire.

- L'aiguille pénètre sur 1 mm et la solution est injectée lentement (injection toujours douloureuse du fait de la présence d'une fibromuqueuse adhérente).

➤ Complications [11]

- Anesthésie temporaire du palais mou si l'infiltration est trop postérieure, le patient ressentira une paresthésie du voile du palais, une sensation de nausées et d'asphyxie.

- Nécrose au site d'infiltration par excès de vasoconstricteurs.

- Rares hématomes.

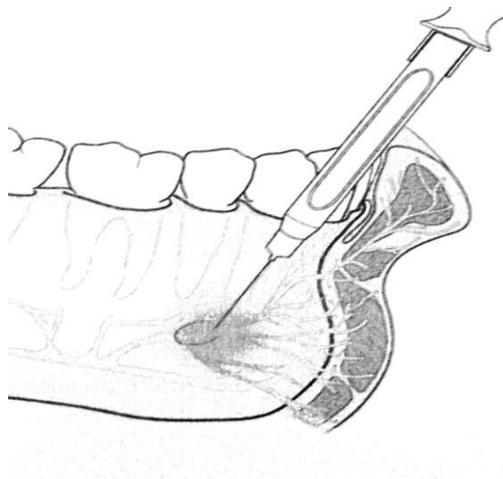
12.3. À la mandibule : Technique d'anesthésie du nerf mandibulaire V3**12.3.1. Anesthésie au foramen mentonnier [11]**

Figure 30 : Schéma représentant une anesthésie au foramen mentonnier dans le secteur mandibulaire droit.

➤ Indication

Nerf mentonnier pour l'anesthésie de la première prémolaire, de la muqueuse gingivale antérieure, de l'hémi-lèvre inférieure homolatérale et de l'hémi-menton homolatéral.

➤ **Localisation**

A proximité du foramen mentonnier, légèrement en distal.

➤ **Technique**

- Réaliser une radiographie rétro-alvéolaire pour situer le foramen mentonnier.
- Se placer face au patient.
- Tracter la muqueuse.
- Introduire l'aiguille parallèlement au plan osseux vers le bas et l'arrière en distal du foramen sur 1 à 2 mm.
- Masser la zone d'infiltration pour faire diffuser la solution dans le foramen.
- Ne pas pénétrer dans le foramen.

➤ **Complications**

- Hématome par effraction vasculaire.
- Douleur en cas de présentation dans le foramen mentionné et de lésion nerveuse.

12.3.2. Anesthésie tronculaire du nerf alvéolaire inférieur

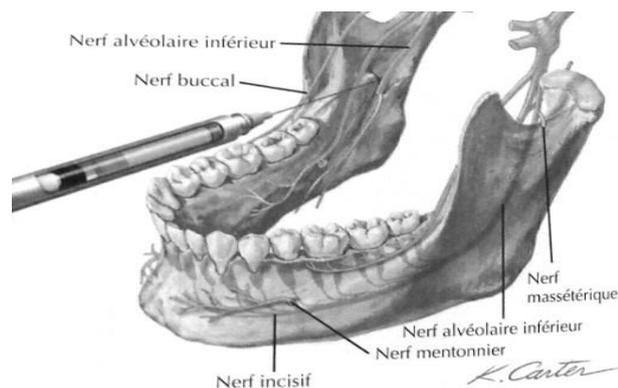


Figure 31 : Schéma représentant une anesthésie du nerf alvéolaire inférieur dans le secteur mandibulaire droit

➤ Indication [7][42]

Nerf alvéolaire inférieur avant son entrée dans le canal mandibulaire pour l'anesthésie de l'hémi-arcade mandibulaire, du corps mandibulaire homolatéral et de la partie inférieure de la branche montante.

➤ Localisation

Face interne de la branche montante.

➤ Technique [41]

- Demander au patient d'ouvrir grand la bouche.
- Utiliser des repères muqueux et ostéo-musculaires: triangle à base supérieure limité en dedans par le bord antérieur du muscle ptérygoïdien médial, en dehors par la saillie du bord antérieur de la branche montante de la mandibule et en haut par le fond du vestibule maxillaire.
- Introduire l'aiguille au centre de ce triangle anatomique, 1cm au-dessus du plan d'occlusion, en regard de la zone de plus grande concavité du bord antérieur du ramus.
- Puis orienter le corps de la seringue vers la canine controlatérale.
- Chercher le contact osseux puis retirer l'aiguille de quelques millimètres.
- Réaliser un test d'aspiration.
- Infiltrer lentement la solution anesthésique.
- Réaliser une anesthésie de complément vestibulaire au niveau du nerf buccal.

➤ Complications [11]

- Dans 15 à 20% des cas elle aboutit à un échec malgré un signe de Vincent marqué avec une anesthésie pulpaire incomplète impliquant la réalisation d'une anesthésie de complément. Cela est dû soit à une injection trop éloignée du foramen mandibulaire soit à l'existence de filets nerveux supplémentaires venant du nerf mylo-hyoïdien, du nerf lingual ou buccal ou encore à l'état médical du patient.
- Anesthésie des nerfs lingual et buccal: infiltration à distance du nerf alvéolaire inférieur:
 - Engourdissement de la joue= infiltration en externe du ramus (nerf buccal).
 - Engourdissement de la langue= infiltration trop basse et en interne du ramus (nerf lingual).
- Anesthésie tardive : infiltration trop basse.
- Douleur à l'injection.

- Hématome/hémorragie suite à l'effraction d'un élément vasculaire, contre-indication chez les patients sous anticoagulants et présentant un trouble de la coagulation, car dans cette zone un saignement sera difficile à juguler.
- Trismus transitoire si l'infiltration est intramusculaire.

12.3.3. Anesthésie du nerf lingual

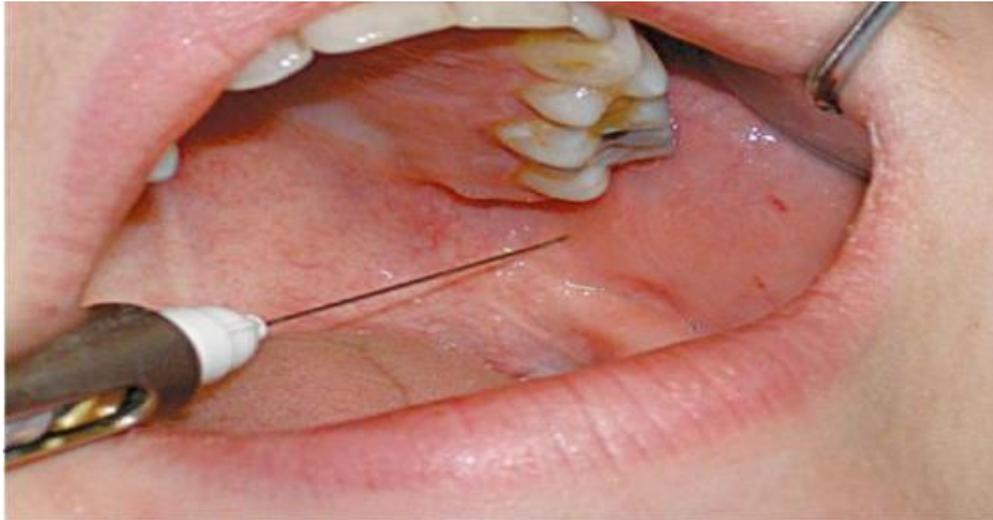


Figure 32 : Anesthésie du nerf lingual.

- **Indication** [42] : Nerf lingual pour l'anesthésie des deux tiers antérieurs de la langue, de la glande sublinguale et de la muqueuse de la gencive mandibulaire.
- **Localisation** : Au niveau du trigone rétromolaire.
- **Technique** [39]
 - Infiltration du nerf lingual au niveau du trigone rétromolaire ; à 5 mm en dessous de la crête sur la face linguale de la mandibule.
 - L'injection est faite en parallèle avec un bloc tronculaire.
 - Le nerf lingual est anesthésié à un point situé à 1/2 cm, au milieu et en dessous par rapport à la lingula.

12.3.4. Anesthésie du nerf buccal :

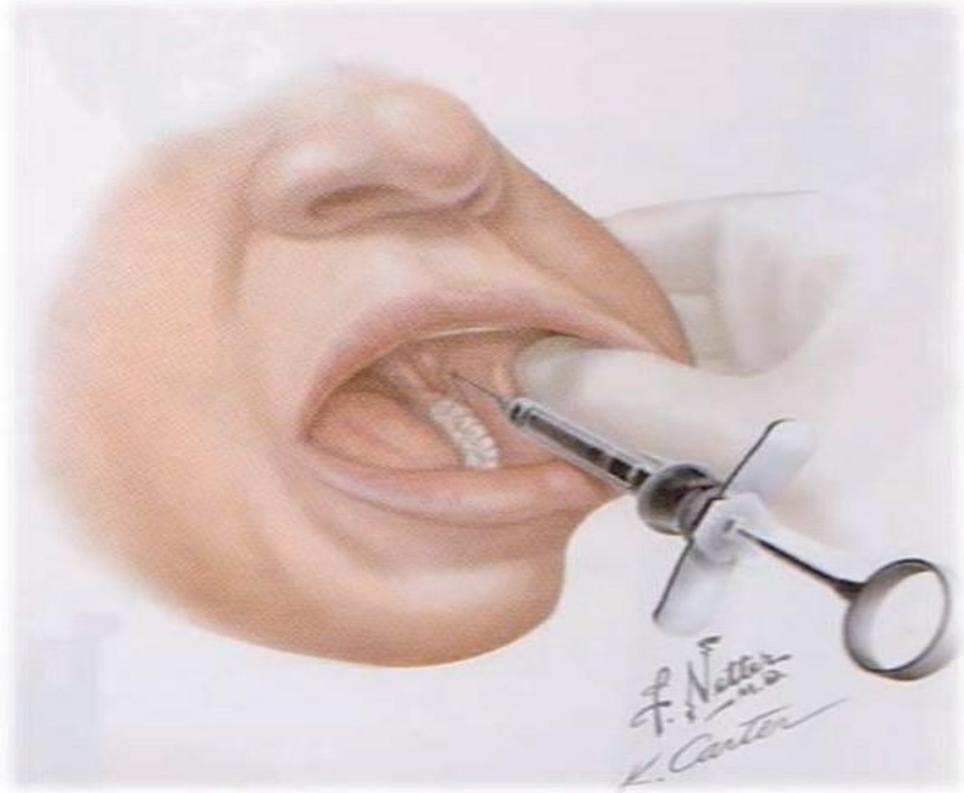


Figure 33 : Anesthésie de nerf buccal.

- **Indication** [42] : nerf buccal pour l'anesthésie du tissu mou et le périoste en vestibulaire des molaires mandibulaires.
- **Localisation** : la partie latérale du trigone rétro-molaire.
- **Technique** [41]
 - Le point de pénétration se situe en distal et en vestibulaire de la dernière molaire présente sur l'arcade.
 - L'aiguille doit être parallèle avec le plan occlusal, sa progression n'est généralement profonde que de 1 ou 2 mm, un contact osseux préalable est recherché.

CHAPITRE III :

INTOXICATION AUX ANESTHESIQUES LOCAUX

Le terme “Toxicité”, ou surdosage toxique; désigne les symptômes manifestés en réponse à un surdosage ou à une administration excessive de médicament. Cette complication n'apparaît que si la concentration sanguine du produit est suffisante pour déclencher des effets nocifs au niveau du système nerveux central, du système respiratoire ou du système circulatoire et au niveau local. Le taux sanguin d'une substance donnée nécessaire à la production d'un effet toxique peut varier d'un individu à l'autre, et chez le même sujet d'un jour à l'autre.

Pour pouvoir atteindre un taux sanguin permettant d'obtenir une concentration suffisante pour affecter les organes les plus sensibles au produit, il faut que l'absorption dans le liquide intravasculaire, ou plasma, de l'agent concerné se fasse à un débit supérieure à celui de sa biotransformation ou de son élimination. Dans les cas de patients chez lesquels le produit est injecté accidentellement en intraveineuse, l'établissement du taux sanguin est si rapide qu'il est impossible ou difficile à la biotransformation et à l'élimination de s'y adapter.

La concentration plasmatique de l'anesthésique local doit correspondre à un équilibre assurant un rapport satisfaisant entre les quantités qui passent dans le plasma et celles qui en sortent par diffusion. Si, pour une raison ou pour une autre, les mécanismes de dégradation ne sont plus capables de prendre en charge efficacement les produits absorbés, cet équilibre est rompu et un état de toxicité systémique est créé. Dans de nombreux cas, le taux sanguin toxique est secondaire à l'absence d'une quantité de cholinestérase plasmatique suffisante pour catalyser l'hydrolyse de la substance [8].

1. Causes du surdosage [11]

- Terrain du patient comme chez l'insuffisant hépatique.
- Age (2 à 6 ans) et poids (15 à 40 kg) du patient.
- Nature de l'anesthésique (concentration, dose, vasoconstricteurs).
- Quantité d'anesthésique administrée.
- État inflammatoire se traduisant par une vasodilatation importante et une résorption trop rapide de l'anesthésique.
- Injection intra-vasculaire si pas de test d'aspiration.

2. Toxicité systémique

2.1. Généralités

La toxicité systémique des AL est un accident rare mais potentiellement grave. La concentration d'AL susceptible de provoquer des accidents systémiques est inversement proportionnelle à la puissance de l'agent utilisé. La forme libre des AL est responsable de leur toxicité systémique. L'expression clinique de la toxicité systémique est polymorphe. Elle se manifeste par l'apparition des signes neurologiques ou cardiaques. L'association des deux est inconstante. En premier lieu, la toxicité systémique des AL s'exprime par des signes neurologiques, puis surviennent les signes de toxicité cardiaque. Parfois, les deux toxicités sont simultanées. Avec la bupivacaïne, la toxicité cardiaque précède souvent la toxicité neurologique.

Cependant, une injection d'une dose importante d'AL directement dans la circulation peut entraîner un arrêt circulatoire inaugural, sans signe neurologique au préalable [43].

En plus, cette toxicité peut se manifester dans différentes situations. Le plus souvent, ils surviennent lors d'une augmentation de la concentration plasmatique du médicament au-delà du seuil toxique. L'injection intravasculaire accidentelle d'un AL (artérielle ou plus souvent veineuse) est une cause classique conduisant à une augmentation brutale de la concentration plasmatique[44].

2.2. Toxicité systémique du SNC

Les anesthésiques locaux exercent leur effet de blocage nerveux en empêchant le passage des ions sodium à travers la membrane nerveuse, causant ainsi l'interruption de la propagation de l'influx nerveux [45] . De cette façon, les membranes excitables sont « stabilisées » et sont incapables d'exécuter leur fonction normale. Ainsi, si suffisamment de médicaments atteint la circulation systémique, il y aura un effet sur le cerveau. La toxicité est observée le plus souvent lorsque l'anesthésique local est injectée en iv par erreur . La toxicité résultant d'une surdose est moins commune[46].

2.2.1. Pharmacocinétique de l'injection de bolus i.v [46]

Lorsqu'une grande dose de médicament est injectée en i.v. en peu de temps, un effet bolus est obtenu (pic de concentration artériel) de telle sorte que le sang avec une concentration élevée de drogue atteint le cerveau, suivi par le sang avec une concentration beaucoup plus basse. Les facteurs affectant la concentration initiale élevée sont la dose du médicament, le débit cardiaque et la vitesse d'injection. En termes simples, la concentration maximale de médicaments est directement

proportionnelle à la dose et inversement proportionnelle au débit cardiaque et au temps pris pour l'injection.

La quantité de médicament qui atteint le cerveau dépend de la proportion de la production cardiaque qui est dirigée vers cet organe. Ainsi, si la circulation cérébrale représente 15% de la production cardiaque au moment de l'injection, le cerveau reçoit 15% de la dose injectée. En raison de l'autorégulation, qui maintient la circulation cérébrale constante malgré de grandes variations de la production cardiaque et de la pression artérielle, la dose de médicament atteignant le cerveau peut varier considérablement selon les circonstances.

Le pire cas serait chez les patients avec choc hypovolémiques dont le flux sanguin cérébral peut représenter 30 % de la production cardiaque plutôt que les 15 % les plus normaux. Ainsi, avec un faible rendement cardiaque, non seulement la concentration de médicaments est-elle la plus grande, la quantité de médicaments atteignant le cerveau est considérablement augmentée. En considérant la toxicité aiguë, c'est la concentration artérielle de sang qui est importante. Heureusement, les poumons jouent un rôle majeur dans la détermination de la concentration artérielle maximale.

2.2.2. Description clinique d'une toxicité du SNC

Les AL traversent facilement la barrière hémato-méningée, en raison de leur liposolubilité. A faible posologie (2 mg/kg) correspondant à un taux plasmatique entre 0,5 à 4 µg/ml, la lidocaïne possède un effet anticonvulsivant. Par ailleurs, même si la question est encore débattue, il semblerait que les AL possèdent une action analgésique propre [47].

Une augmentation de la concentration plasmatique d'AL induit un blocage des voies inhibitrices corticales cérébrales. Ce phénomène se traduit par l'apparition de symptômes et signes d'excitation au niveau du SNC, notamment avec des troubles sensoriels ou visuels et des spasmes musculaires [48].

Bien que souvent similaire, le modèle des effets toxiques du SNC varie d'un sujet à l'autre. Par exemple, certains signaleraient les acouphènes, d'autres non; certains parleraient irrationnellement et deviendraient même inconscient pendant quelques secondes, tandis que d'autres resteraient compréhensibles, même en présence de contractions musculaires.

Mis à part l'engourdissement circumaural, qui est un effet local et non un effet systémique, le premier symptôme de toxicité est un sentiment d'étourdissement. Encore une fois, différents sujets ont une perception différente de celui-ci, certains le décrivant comme agréable, d'autres comme désagréable. Bien qu'il existe des différences claires entre les sujets, néanmoins chacun des agents anesthésiques testés a produit les mêmes effets chez les mêmes individus. Ce n'est pas surprenant, car tous les médicaments ont un effet commun sur les canaux de sodium.

Lorsque les médicaments sont administrés par perfusion IV. En clinique, la toxicité neurologique des AL se traduit par des signes subjectifs annonciateurs (prodromes) :

- Engourdissement de la langue et de la bouche : Ceci est le résultat d'un médicament quittant l'espace vasculaire et affectant les terminaisons sensorielles du nerf dans l'espace extravasculaire.

- Étourdissements ou vertiges.

- acouphène.

- Perturbation visuelle: Objets dans les champs visuels semblent osciller d'un côté à l'autre ou de haut en bas, ou les deux. Le sujet peut essayer de suivre ces mouvements avec les yeux et peut être diagnostiqué comme ayant un nystagmus, bien que cela soit incorrect que les yeux peuvent être maintenus stables si le sujet se concentre.

- Une désorientation temporo-spatiale.

- Une anxiété.

- Une agitation ou une somnolence.

- Goût métallique dans la bouche.

Ces prodromes sont des alertes, imposant un arrêt immédiat de l'injection. Par ailleurs des signes objectifs peuvent accompagner cette symptomatologie :

- Frissons.

- Des secousses musculaires ou des trémulations affectant le bas du visage ou la partie distale des membres.

- Un nystagmus ou un empâtement de la voix.

Ces signes se manifestent rapidement au-delà de la posologie recommandée en pratique quotidienne, ils doivent être connus et systématiquement recherchés. Le pronostic est généralement favorable [49].

Au cours de l'augmentation des concentrations plasmatiques, il existe une stimulation diffuse affectant d'abord les formations corticales. Cette excitation du système nerveux central semble être due à un blocage initial des faisceaux inhibiteurs du cortex cérébral par les AL. Ce blocage permet aux neurones facilitateurs de fonctionner de façon homogène, ce qui augmente l'activité excitatrice, aboutissant aux convulsions[51].

Tous les AL peuvent être responsables de convulsions [50], La crise convulsive peut être inaugurale notamment avec la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne [52]. Le seuil convulsivant est lié directement à la puissance anesthésique de l'AL [53].

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Puissance des anesthésiques	Dose convulsivante chez l'homme en mg/kg
Procaine	NOVOCAINE	1	19.2
Lidocaïne	XYLOCAINE	2	4 à 6.9
mépivacaïne	CARBOCAINE	2	9.8
Prilocaine	CITANEST	2	>6
Étidocaïne	DURANEST	6	3.4
bupivacaine	MARCAINE	8	1.6
Tétracaïne	PANTACAINE	8	2.5

Tableau 5 : Puissance et toxicité comparative des anesthésiques locaux [53].

À des concentrations plasmatiques très élevées, une défaillance du SNC est observée, avec troubles de la conscience, coma et arrêt respiratoire, il existe un blocage simultané des voies inhibitrices et facilitatrices conduisant à une dépression globale du SNC[52].

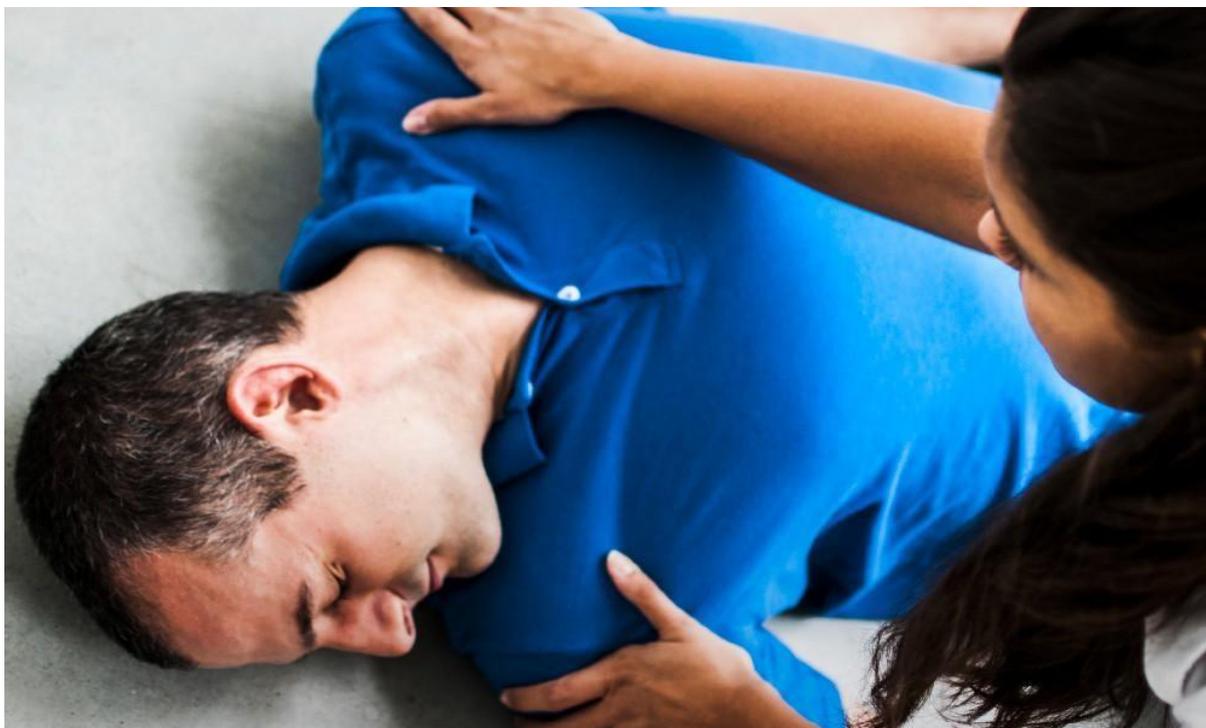


Figure 34 : Etat de coma.

Les tableaux cliniques sont donc variables. Dans un compte rendu récent (2010-2014) portant sur 58 cas rapportés de TSAL après ALR, les signes les plus répandus sont les prodromes (40%), suivis de la perte de conscience (25%), de convulsions (25%)[43].

2.3. Toxicité systémique cardiaque.

2.3.1. Présentation clinique

Compte tenu des propriétés pharmacologiques des AL développés dans un chapitre précédent, il est facile d'imaginer les effets indésirables de ces médicaments sur le système cardio-vasculaire, riche en différents canaux ioniques, et notamment sodiques. Aux doses thérapeutiques tous les AL ont un effet antiarythmique, surtout connu avec la lidocaïne (classe Ib de Vaughan-Williams). Ils ralentissent la vitesse de dépolarisation dans les fibres de Purkinje et le muscle ventriculaire, réduisent la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire, diminuent l'excitabilité ventriculaire. Aux posologies habituelles, la lidocaïne n'a pas d'action sur la conduction auriculo-ventriculaire

et intraventriculaire. Au-delà d'une concentration plasmatique seuil, vont apparaître une hypotension artérielle essentiellement par baisse du débit cardiaque et de l'inotropisme, une baisse de l'excitabilité avec bradycardie sinusale et troubles de la conduction auriculo-ventriculaires avec une vasodilatation périphérique intense. Comme nous l'avons vu, les signes neurologiques apparaissent généralement avant les signes cardiovasculaires mais cette règle n'est pas absolue, notamment avec la bupivacaïne. Une vitesse d'injection rapide de l'AL serait un facteur favorisant la survenue d'effets indésirables cardiaques. Ces effets indésirables varient en fonction du médicament utilisé. Les principaux signes électrocardiographiques sont un allongement de l'espace PR, un élargissement du QRS, suivis d'une bradycardie, de troubles du rythme (tachycardie ou fibrillation ventriculaire surtout avec la bupivacaïne) et de troubles conductifs (BAV, torsade de pointe) avant l'asystolie [32].

2.3.2. Mécanisme de la cardiotoxicité

Au début, la toxicité de l'AL produit des changements dans la conduction cardiaque, la contractilité et le métabolisme cardiaque ; les mécanismes par lesquels les anesthésiques locaux induisent la cardiotoxicité ne sont pas exactement connus. Rappelons-nous que la dépolarisation commence par l'entrée rapide de sodium (Na^+) au myocyte, produisant la dépolarisation cellulaire et contraction cardiaque. La molécule anesthésique lipophile non ionisée, peut passer à travers la membrane des cellules neurales et cardiaques, fermant les canaux de sodium dans un état inactif ; cela retarde la génération et la propagation des potentiels d'action. À de faibles concentrations de bupivacaïne se produit une dépression dépendante de la dose dans le potentiel d'action dans atrium et au niveau inférieur au nœud, diminuant la conduction ventriculaire. Les potentiels d'action des cellules de Purkinje et du ventricule sont diminués.

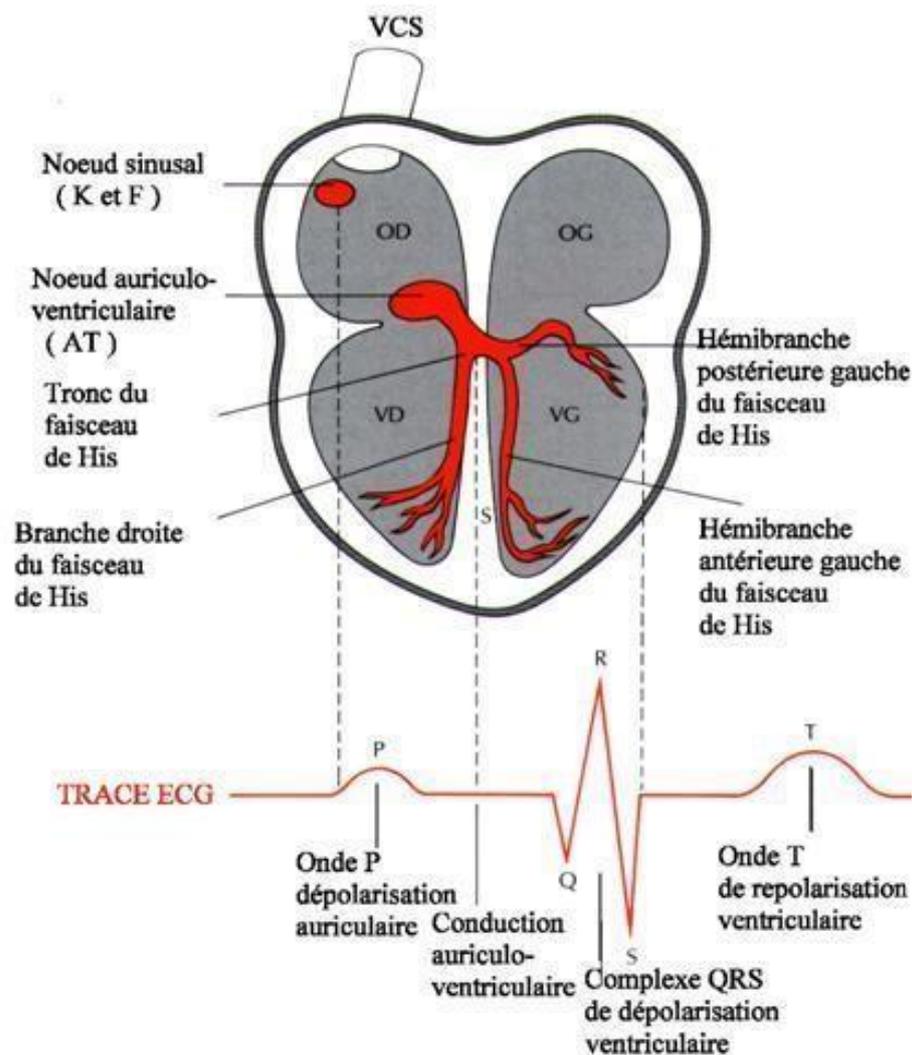


Figure 35 : L'état physiologique du cœur.

Les concentrations élevées de plasma de bupivacaine diminuent le potentiel d'action sur le nœud sinusal et le nœud atrio ventriculaire par un effet inhibiteur sur les canaux calciques (Ca^{2+}), nous permettant de comprendre la bradycardie sinusale et la conduction atrio ventriculaire lente. Le potassium à l'extérieur de la cellule dépend des canaux SENSIBLE à l'ATP, qui accélère la repolarisation du cœur, et la bupivacaine inhibe le flux de K^+ , ce qui entraîne la prolongation de la durée du potentiel d'action et augmentation de l'intervalle QT. Des doses plus élevées de bupivacaine sont nécessaires pour inhiber les canaux K^+ par rapport aux canaux Na^+ . Il a été démontré que les canaux Open K^+ produisent une conduite atrioventriculaire erronée, induisant une dépression cardiaque due à une augmentation du flux sanguin coronaire et de l'extraction de l'oxygène [54] [55].

2.3.3. Effet des anesthésiques locaux amino-amides sur le conduit cardiaque

Intervalle QT

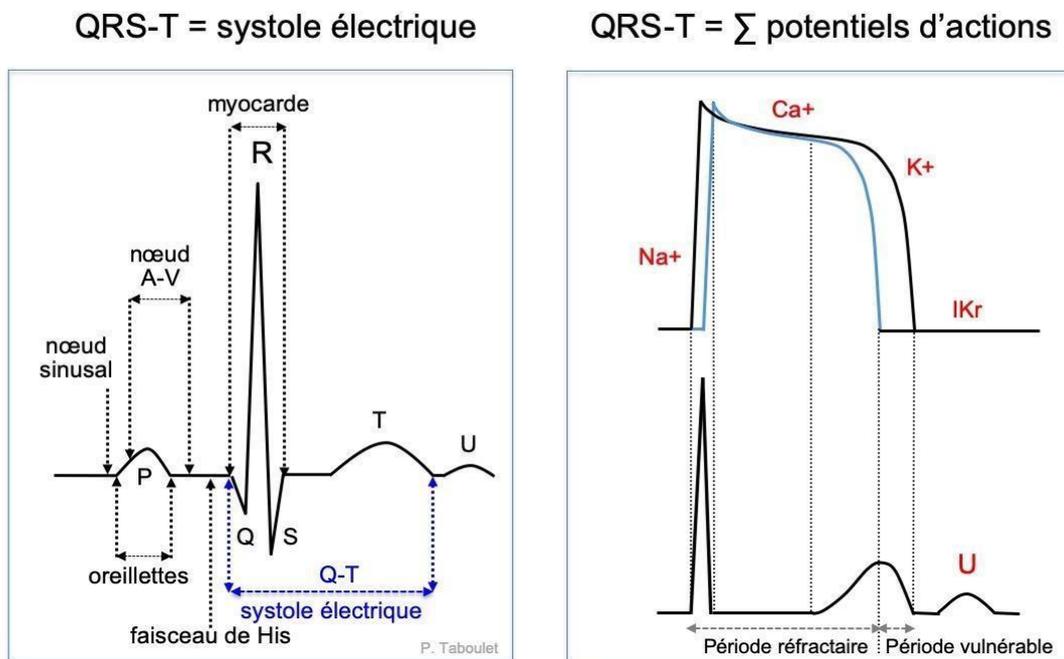


Figure 36 : changement de l'intervalle QT.

Moller et Covino ont évalué les effets électrophysiologiques transmembrane d'anesthésiques locaux sur les fibres de Purkinje. Ils ont été étudiés lidocaïne, ropivacaïne et bupivacaïne; la plus forte baisse de l'excitabilité cardiaque a été produite par la bupivacaïne, suivie ropivacaïne et éventuellement lidocaïne. La récupération de la conduction normale a été plus lente avec la bupivacaïne, qu'avec les autres anesthésiques locaux. Une diminution significative de l'amplitude des potentiels d'action et une diminution maximale de la fréquence de dépolarisation (V_{max}) ont été observées, avec bupivacaïne, ropivacaïne lidocaïne ; suggérant des interférences aux canaux de conduction Na^+ dans la fibre cardiaque. Il a été démontré que la bupivacaïne a un effet dépressur sur conduction des niveaux auriculaire, ventriculaire et auriculoventriculaire, les changements électrophysiologiques induits par la bupivacaïne permettent la réentrée des arythmies ventriculaires [56].

À des doses croissantes de bupivacaïne (0,2 à 5 mg/mL), il a été démontré que la présence d'arythmies ventriculaires augmente spontanément à des doses plus élevées. La tachycardie ventriculaire dans tous les cas était basée sur un phénomène de réentrée. La période réfractaire absolue

a été prolongée par la bupivacaïne. Il a été démontré que la bupivacaïne provoque un bloc de conduction ventriculaire et facilite les arythmies par la rentrée des stimulus électriques, il a également été démontré que la vitesse de conduction longitudinale et transversale a été réduite et dépend de la dose.

2.3.4. Spécificité des stéréoisomères concernant les changements électrophysiologiques.

Anesthésiques locaux de type amide à action prolongée ont des implications importantes pour la toxicité des énantiomères S (-) et R (+), Même à de faibles concentrations, l'énantiomère R (+) a produit une augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire et bloque les canaux sodiques plus rapidement et plus profondément que la bupivacaïne, ce qui explique la forte toxicité des énantiomères R (+). Mazois a démontré que la bupivacaïne racémique prolonge le temps de conduction QRS par rapport à la bupivacaïne et favorise la survenue d'arythmies plus fréquemment [57].

2.3.5. Anesthésiques locaux amino-amides et contractilité Myocardique

Nous avons beaucoup commenté les effets des anesthésiques locaux sur la conduction cardiaque, mais ils influencent aussi directement la contractilité myocardique. Dans les différentes études, la mort est venue directement de dépression cardiaque et de dysrythmies ventriculaires. Décès attribué à la toxicité de la bupivacaïne est due à des arythmies, une défaillance de la contractilité ou les deux.

La réponse à la prise en charge de l'asystolie par les anesthésiques locaux est meilleure avec la ropivacaïne, la bupivacaïne et la bupivacaïne racémique.

L'inhibition de la contractilité cardiaque est directement proportionnelle à la solubilité lipidique du médicament. L'effet dépresseur cardiaque de la bupivacaïne est double que pour la ropivacaïne et semble avoir un effet direct sur la fonction du réticulum sarcoplasmique. Ce phénomène a été attribué à la libération de Ca^{++} , le Ca^{++} séquestré dans le réticulum sarcoplasmique réduit la possibilité d'activer la myofibrille, diminuant la contractilité cardiaque [58].

2.3.6. Anesthésiques locaux amino amides et métabolisme cardiaque.

Il existe des preuves suggérant que les anesthésiques locaux à action prolongée, interfèrent avec le métabolisme de mitochondries et ce postulat aiderait à expliquer la dépression cardiaque associée à la toxicité de la bupivacaïne. La bupivacaïne empêche la phosphorylation oxydative et inhibe la

chaîne respiratoire en diminuant la synthèse d'ATP par les mitochondries. La grande lipophilicité de la bupivacaïne peut conduire à une concentration élevée dans les mitochondries et inhibe la chaîne respiratoire [57].

2.4. Relation concentration-toxicité [35].

La survenue d'une toxicité systémique aux anesthésiques locaux est la conséquence directe d'une quantité excessive d'anesthésique local délivrée au cœur et au système nerveux central via la circulation systémique. Ainsi il existe une relation proportionnelle entre la dose anesthésique croissante et l'aggravation des signes de TSAL.

Concentration plasmatique (ug/ml)	Effets sur le SNC	Effets sur le SCV
<5	-Activité d'anticonvulsant -Sédation légère Analgésie	- Activité antiarythmique - Instabilité cardio-vasculaire
5-10	- Distraction, somnolence, euphorie Nausées, dysphorie, diplopie, contractions musculaires	//
10-15	- Désorientation, tremblements incontrôlables, dépression respiratoire, crises toniques-cloniques	//
15-20	- Coma - Arrêt respiratoire	//

>20		-Dépression myocardique profonde. -Vasodilatation - Effondrement cardiovasculaire
-----	--	---

Tableau 6 : Relation concentration-toxicité [35].

2.5 Autres accidents toxiques.

2.5.1. Méthémoglobinémie :

La méthémoglobinémie est due à la présence d'un fer inapte au transport de l'oxygène (fer à l'état ferrique) dans l'hémoglobine. Une très faible quantité de méthémoglobine est produite physiologiquement et réduite au fur et à mesure de sa formation par une méthémoglobine-réductase. Le taux de cette enzyme est plus bas chez les enfants de moins de 1 an que chez les adultes, ce qui les expose particulièrement à cette complication. La méthémoglobinémie survient le plus souvent après administration de prilocaïne (utilisée essentiellement sous forme topique) car son métabolite, l'-toluidine, inhibe la méthémoglobine réductase. Elle apparaît plus rarement après administration de lidocaïne (notamment lors d'infiltrations cutanées). Les manifestations cliniques dépendent du taux de méthémoglobine : cyanose (à partir de 10 %), céphalées, vertiges, polypnée, tachycardie (à partir de 30 %), atteinte du SNC et lésions neurologiques (à partir de 50 %). Le décès (complication exceptionnelle) survient pour des taux de méthémoglobine dépassant 70 % de l'hémoglobine totale [52].

2.5.2. Toxicité foetale

S'il n'a pas été observé de malformations foetales, on peut constater en revanche des bradycardies foetales pouvant résulter soit du passage transplacentaire, soit de modifications hémodynamiques maternelles. Par ailleurs, rappelons le ralentissement métabolique foetal et la diminution de la fixation protéique, qui peuvent expliquer les accidents malgré des taux plasmatiques faibles. Les symptômes surviennent dans le même ordre que chez l'adulte. Le rôle du pH foetal est également très important, avec en cas de diminution de pH piégeage d'AL et risque toxique accru d'autant qu'existe une hypoxie. Si l'on considère la forme libre quel que soit l'agent anesthésique utilisé, le rapport foeto-maternel est voisin de 1, voire supérieur à 1 en cas d'acidose. En revanche, il faut noter que le rapport entre la

concentration libre d'AL observée lors d'un accident toxique et la concentration libre observée en dehors d'un accident toxique est plus élevée pour la bupivacaïne et l'etidocaïne que pour la lidocaïne et la mépivacaïne, indiquant une marge de sécurité supérieure [59].

3.Toxicité locale

3.1. Neurotoxicité (cytotoxicité)

La neurotoxicité est la principale complication locale des anesthésies locale et loco-régionales que nous aborderons, cette toxicité peut provoquer des lésions réversibles ou irréversibles au niveau du neurone. Les lésions nerveuses chimiques sont causées par la toxicité des anesthésiques ou ses additifs, Une étude *in vitro* a montré que tous les anesthésiques locaux ont des effets neurotoxiques [60]. La concentration d'anesthésiques locaux a diminué au fil du temps et la plus forte concentration de lidocaïne et de bupivacaïne utilisée actuellement est de 2% et 0,5% respectivement. Des études portant sur la toxicité de divers anesthésiques locaux suggèrent que la lidocaïne est plus toxique que la bupivacaïne [61] [62]. Toutefois, d'autres études ont indiqué qu'il n'y a pas de différence significative de toxicité entre les anesthésiques locaux [60] [63].

L'effet vasoconstricteur des anesthésiques locaux peut aggraver les lésions nerveuses par ischémie et ces dommages peuvent être aggravés davantage avec l'épinéphrine adjuvant, Vasoconstriction due aux anesthésiques locaux avec l'épinéphrine prolonge l'exposition des nerfs aux anesthésiques locaux et réduit le flux sanguin, ce qui entraîne un risque élevé de lésions nerveuses ischémiques [64]. Après des périodes d'ischémie, lésion oxydative accompagnée de reperfusion entraîne des lésions neuronales par l'initiation de l'apoptose. Les mécanismes cellulaires de l'apoptose induite par l'anesthésique local n'ont pas été bien clarifiés, Quelques études ont signalé que la fragmentation de l'ADN, dysfonctionnement mitochondriale, et épuisement des réserves en Ca^{2+} du réticulum endoplasmique sont causées par des anesthésiques locaux, Ces processus résultent dans la libération du cytochrome C et l'activation de la voie de caspase, qui mène à l'apoptose neuronale [65]

3.2. Myotoxicité

La myotoxicité des anesthésiques locaux est exceptionnelle et difficile à diagnostiquer. Elle n'est pas spécifique de l'anesthésique utilisé. Il s'agit de dégénérescence du muscle strié autour des zones

d'injection. Elle est secondaire à une perturbation de l'homéostasie calcique perturbant le métabolisme mitochondrial du myocyte [66].

Aujourd'hui, on admet que lors d'injections périnerveuse, une diffusion d'anesthésique local dans les masses musculaires voisines est possible. Ceci permet d'expliquer les publications régulières de cas de toxicité musculaire accompagnant le développement des techniques d'anesthésie locorégionale. (comme anesthésie tronculaire du nerf dentaire inférieure).

Les lésions anatomopathologiques retrouvées ne sont pas spécifiques de l'agent anesthésique utilisé. À la différence de la neurotoxicité, il y a un phénomène de régénération musculaire. Globalement, on observe une dégénérescence du muscle strié autour des zones d'injection, avec des fibres musculaires disjointes et difficilement individualisables après quelques jours

Cette myonécrose s'accompagne d'une vacuolisation, d'un gonflement et d'une désintégration des structures intracellulaires. Les plages nécrotiques sont séparées par des fibres d'allure et d'architecture respectées. Puis un œdème interstitiel avec des cellules de la lignée inflammatoire apparaissent. Vers le septième jour une régénération musculaire peut s'observer, avec l'apparition de petites colonies de fibres musculaires à noyaux centraux. Les signes de myonécrose disparaissent environ 10 j après l'apparition des signes de régénération et on observe une stabilisation de cette régénération musculaire 1 mois après l'injection initiale, avec restauration du nombre initial de fibres musculaires. Ces lésions sont décrites avec tous les anesthésiques locaux mais sont plus importantes avec la bupivacaïne qu'avec les autres [68].

Les lésions musculaires semblent être en rapport avec la durée d'administration de l'anesthésique local [69]. Les mécanismes physiopathologiques de la myotoxicité sont mal connus. Ils ne semblent pas liés au volume de la solution injectée ni au traumatisme créé par l'aiguille d'injection. Les anesthésiques locaux d'une part modifient l'homéostasie calcique, d'autre part perturbent le métabolisme mitochondrial.

Les travaux sur la myotoxicité des anesthésiques locaux rapportaient une augmentation de la concentration de calcium intracytosolique en présence de l'anesthésique local [70]. Cette augmentation du calcium intracytosolique provient principalement de sa mobilisation à partir du réticulum sarcoplasmique car aucun effet nécrotique n'est induit par les anesthésiques locaux en l'absence de myoblastes. La bupivacaïne, la ropivacaïne et la tétracaïne favorisent la libération de

calcium à partir du réticulum sarcoplasmique au niveau des canaux calciques ryanodine dépendants [68]. Cet effet dépend de la quantité injectée, de l'agent utilisé, et de sa stéréospécificité [68]. Le relargage de calcium s'accompagne d'une inhibition de sa recapture, phénomène dépendant de l'activité Ca^{2+} -ATPase au niveau du réticulum sarcoplasmique. Ces deux mécanismes favorisent la persistance d'une concentration intracytosolique élevée de calcium.

Par ailleurs, les anesthésiques locaux modifient le métabolisme mitochondrial, surtout la phosphorylation oxydative, la production de radicaux libres et la mort cellulaire programmée (apoptose) [71]. La phosphorylation oxydative permet la synthèse d'ATP et représente la principale source endogène de dérivés réactifs de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS), produits intermédiaires de la respiration mitochondriale. Une exposition chronique aux ROS peut altérer les protéines mitochondriales, et une exposition aiguë l'activité des complexes de la chaîne respiratoire.

Toutes les circonstances diminuant l'apport d'oxygène près du muscle injecté semblent être des facteurs à risque de myélotoxicité. Dans tous ces cas, il est nécessaire d'administrer la dose efficace d'anesthésique local pour induire l'effet anesthésique désiré, car les doses élevées avec des durées d'administration très longues peuvent favoriser ce type de complication.

4. Facteurs de risque de toxicité

4.1. Facteurs liés à anesthésiques [72]

4.1.1. Types de l'agent anesthésiques

Les agents anesthésiques locaux sont des esters et des amides courts, modérés ou à action longue. La cocaïne est un ester à action courte, la lidocaïne un amide à action modérée, et la bupivacaïne et la ropivacaïne sont des amides à action de longue durée.

Les anesthésiques locaux ont des effets vasoactifs intrinsèques différents. La levobupivacaine et la ropivacaïne ont des propriétés vasoconstrictrices intrinsèques qui peuvent prolonger la durée d'action et ralentir l'absorption systémique. Cela peut être plus sûr que la bupivacaïne, un vasodilatateur intrinsèque, mais les signes cliniques de cette différence reste peu claire.

Un concept important dans l'étude de TSAL est le ratio de la dose nécessaire pour produire l'effondrement cardio-vasculaire, à celui exigé pour induire des saisies, le rapport de CC/CNS.

Bupivacaine a un ratio CC/SNC de 2,0 contre 7,1 pour la lidocaïne. Par conséquent, la progression des signes et symptômes du SNC à l'effondrement cardiovasculaire peut se produire plus facilement avec la bupivacaine qu'avec la lidocaïne.

4-1-2 La dose d'anesthésiques

La toxicité systémique peut se produire de l'administration des anesthésiques locaux et est liée à la concentration plasmatique du médicament pendant qu'il est absorbé dans la circulation. Cette concentration est influencée par la dose.

Le dosage sécuritaire maximum des anesthésiques locaux, qu'ils soient topiques ou injectés, est généralement augmenté lorsqu'il est utilisé en combinaison avec un agent vasoconstricteur.

Poids corporel en kg	Nombre max de cartouches de Lidocaïne à 2%	Nombre max de cartouches de Mépivacaine à 2%	Nombre max de cartouches de Mépivacaine à 3%	Nombre max de cartouches de d'Articaïne à 4%
10	1.9	1.8	1.2	1
20	3.8	3.6	2.4	1.9
30	5.8	5.5	3.6	2.9
40	7.7	7.3	4.8	3.8
50	9.7	9.1	6.1	4.8
60	11.6	11	7.3	5.8
65	12.6	Limité à 11.1	Limité à 7.4	6.3
70	Limité à 13.8	Limité à 11.1	Limité à 7.4	6.8

80	Limité à 13.8	Limité à 11.1	Limité à 7.4	Limité à 6.9
----	---------------	---------------	--------------	--------------

Tableau 7 : Nombre maximal des cartouches [29].

4.2. Facteurs liés au patient

4.2.1. Considérations relatives à l'âge

La concentration plasmatique de la glycoprotéine α_1 -acide, une protéine de liaison, est considérablement réduite à la naissance, ce qui augmente la fraction plasmatique libre des AL. Les systèmes enzymatiques hépatiques sont également immatures; par conséquent, les doses d'AL devraient être réduites de 15 % chez les nourrissons de moins de quatre mois [73].

Bien que les concentrations plasmatiques maximales et la liaison protéique demeurent relativement inchangées chez les patients âgés, l'élimination des AL est réduite [74] en raison d'une réduction de la perfusion des organes et de la fonction métabolique. Les maladies dégénératives et autres comorbidités sont aussi plus prévalentes chez les patients âgés, ce qui peut augmenter leur susceptibilité aux effets systémiques des AL. En outre, les changements électrophysiologiques liés à l'âge rendent leur système nerveux périphérique plus sensible aux effets des AL [75] c'est pourquoi il faut envisager une réduction de 10-20 % de la dose.

4.2.2. Dysfonction rénale

La pharmacocinétique des AL amides tels que la bupivacaïne et la ropivacaïne n'est pas tellement affecté par les changements au niveau de la fonction rénale.[76],[77] Bien que des concentrations plasmatiques totales plus élevées d'AL aient été observés chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (attribuées à une circulation hyperdynamique et à une extraction accrue d'AL du site d'injection), elles sont contrebalancés par une augmentation de la glycoprotéine α_1 -acide. Des lors, les concentrations plasmatiques libres sont majoritairement inchangées [78]. Par conséquent, une réduction systématique de la dose n'est en général pas nécessaire, sauf chez les patients urémiques atteints d'acidose métabolique, lesquels pourraient être plus susceptibles à une TSAL.

4.2.3. Maladies cardiaques

Plusieurs facteurs contribuent à un risque accru de TSAL chez les patients atteints de dysfonction cardiaque grave, notamment une réduction de la perfusion hépatique et de l'élimination médicamenteuse ainsi que des concentrations tissulaires élevées d'AL en raison d'un temps de circulation prolongé. Si la perfusion tissulaire est conservée, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance cardiaque légère à modérée, mais un ajustement est recommandé en cas d'insuffisance cardiaque avancée [74]. Les troubles de conduction pourraient prédisposer à une toxicité au niveau du SCV; par conséquent, on préconise l'utilisation d'AL moins cardiotoxiques, comme par exemple la ropivacaine ou la levobupivacaine, en conjonction avec une posologie judicieuse.

4.2.4. Dysfonction hépatique

Chez les patients atteints de dysfonction hépatique, l'élimination réduite des AL est contrecarrée par un volume accru de distribution, et leurs concentrations plasmatiques sont semblables à celles observées auprès de patients sains [74]. La synthèse de la glycoprotéine α_1 -acide est maintenue même lors de maladie hépatique terminale, ce qui procure une zone tampon de sécurité supplémentaire. Pour cette raison, les patients souffrant d'insuffisance hépatique isolée ne nécessitent pas d'ajustement de dose. Ceci étant dit, l'élimination réduite dont ils sont les victimes doit être prise en considération chez les patients atteints de dysfonction hépatique avancée surtout si celle-ci est compliquée par d'autres défaillances systémiques dans de tels cas, les doses doivent être ajustées en conséquence.

4.2.5. Grossesse

Chez les femmes enceintes et en raison des changements physiologiques progressifs qu'elles subissent, ces patientes courent un risque plus élevé de souffrir de TSAL

L'augmentation du débit cardiaque, à partir du deuxième trimestre, pourrait augmenter l'absorption de l'AL et donc sa concentration plasmatique [79]. La liaison protéique diminue progressivement tout au long de la grossesse, ce qui augmente la concentration d'AL plasmatique libre [80]. Les changements biochimiques et hormonaux qui surviennent durant la grossesse augmentent en outre la sensibilité neuronale aux AL et pourraient également réduire le seuil de convulsions provoquées par la TSAL [81].

4-3 Interaction médicamenteuse

La prise simultanée de plusieurs médicaments peut modifier leur efficacité et leur toxicité. En effet, l'un des médicaments peut s'opposer à l'action d'un autre ou modifier la façon dont ce dernier est absorbé et éliminé par le corps. Si un médicament empêche l'absorption ou l'action d'un autre, ce dernier pourra ne montrer aucune efficacité. A l'inverse, si son élimination est ralentie ou si son effet est amplifié, des signes de toxicité pourront apparaître.

D'une manière générale, il existe un risque réel augmenté de dépression myocardique avec tous les AL, lorsqu'ils sont administrés avec des médicaments anti-arythmiques. En effet, ces derniers agissent également sur les canaux, notamment sodiques comme les AL [82].

Des cas de toxicité cardiaques et neurologiques de la lidocaïne ont été rapportés avec l'utilisation concomitante de plusieurs anti-arythmiques. C'est le cas avec la mexilétine, l'amiodarone, le tocainide et le procaïnamide [83].

Des interactions médicamenteuses ont été également décrites entre la lidocaïne et les antiépileptiques. Des patients traités au long cours par phénytoïne ou barbituriques peuvent nécessiter une augmentation des doses de lidocaïne en raison de leurs effets inducteurs enzymatiques [84,85]. La phénytoïne peut également augmenter les concentrations plasmatiques d'acide α 1-glycoprotéine et par conséquent réduire la fraction plasmatique libre de lidocaïne [74]. Les effets dépresseurs cardiaques de la lidocaïne peuvent être dangereusement renforcés par la phénytoïne intraveineuse [87].

Il existe une interaction entre les AL et les médicaments dépresseurs du SNC. Ces derniers peuvent masquer les premiers signes et symptômes d'excitation centrale provoqués par les AL [88].

L'association AL-AG entraîne une exacerbation de la dépression cardiovasculaire causée par l'AG. En fait, l'association des AL à l'AG modifie le spectre typique des toxicités cardiaques et neurologiques observées chez l'individu conscient [89].

L'administration de ropivacaïne avec des anesthésiques généraux, des opiacés ou des médicaments structurellement proches des AL de type amide peut conduire à une potentialisation de toxicité des AL. Il existe des risques d'interactions entre cet AL et d'autres médicaments inhibants de CYP450. L'administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP1A2. Ces principaux médicaments inhibiteurs sont la cimétidine, des

fluoroquinolones (enoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine), la plupart des macrolides, le triclabendazole, le stiripentol, la fluvoxamine [90].

Il y a des interactions dangereuses entre les AL adrénalinés et les IMAO (Les inhibiteurs de monoamine oxydase constituent une classe d'antidépresseurs utilisés dans le traitement de la dépression) ou antidépresseurs tricycliques, la plus grande prudence s'impose afin d'éviter une injection accidentelle intraveineuse de l'AL [32].

Ainsi, il a été démontré que le propranolol (médicament faisant partie de la classe des bêta-bloquants non sélectifs) réduisait la clairance de la bupivacaïne et de la lidocaïne de 35% chez des volontaires sains. Des interactions similaires ont été observées avec le nadolol et le métoprolol. En plus, l'itraconazole (antifongique qui est efficace sur pratiquement toutes les familles de champignons) réduit l'élimination des énantiomères de la bupivacaïne d'environ 20 % [91].

Au cours des injections uniques d'AL, les interactions médicamenteuses liées à l'action sur le cytochrome P450 n'ont pas de retentissement clinique. En cas d'administration continue, la diminution des clairances de la bupivacaïne par les inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, clarithromycine) et de la ropivacaïne par les inhibiteurs du CYP1A2 (particulièrement la fluvoxamine) augmente le risque de toxicité systémique. Ceci implique de diminuer les doses de ces AL de 10 à 20 % en cas d'administration continue ou de réinjections répétées et de limiter la durée des administrations continues. À l'inverse, la prise chronique de médicaments inducteurs enzymatiques réduit les concentrations sériques des AL amides [52].

Certains auteurs ont mis en évidence une diminution de la clairance de la bupivacaïne lors d'une prémédication à la cimétidine [92], résultats non confirmés par d'autres.

Des études ont montré que la bupivacaïne diminuait la liaison de la mépivacaïne à l'acide α 1-glycoprotéine [90]. La concentration plasmatique de lévobupivacaïne peut être diminuée par des médicaments inducteurs enzymatiques, comme la rifampicine [32].

CHAPITRE IV :

**PREVENTION ET PRISE EN
CHARGE**

1.Prévention de la TSAL

1.1. Posologie adaptée de l'anesthésique local

Du point de vue de la sécurité du patient, la dose appropriée (masse) d'AL est la plus faible dose qui permette d'obtenir l'étendue et la durée désirées d'anesthésie. Cependant, la dose permisible maximale, quel que soit le patient, est plus difficile à déterminer. Pour une dose donnée, les concentrations plasmatiques et au site d'action varient selon le site d'administration ainsi que selon des différences pharmacocinétiques individuelles. Bien que des concentrations plasmatiques spécifiques soient souvent citées comme seuils de TSAL [93], ces chiffres ne sont qu'une moyenne de distribution normale chez des volontaires sains et ne tiennent pas compte de la variabilité interindividuelle en matière de susceptibilité à la TSAL.

Ces observations ont remis en question la pertinence des recommandations en matière de doses maximales [74] et de dosage par kilogramme chez l'adulte [94]. Quoiqu'il en soit, ces recommandations sont néanmoins utiles et ne devraient pas être dépassées sans avoir bien soupesé les avantages et les risques, particulièrement chez les patients de faible poids (voir Tableau). Mais, plus important encore, il faut garder à l'esprit que la TSAL peut survenir malgré le respect de ces limites. Chez les patients en surpoids, le dosage doit se fonder sur le poids maigre plutôt que sur la masse corporelle absolue et doit être ajusté à la baisse lorsque possible dans le cas de techniques ou de patients à risque plus élevé. Si l'on a recours à des combinaisons d'AL, le risque de TSAL doit être considéré comme étant additif et la dose de chaque agent doit par conséquent être réduite.

Agent	(Sans vaso) Dose maximale (mg kg-1)	(Sans vaso) Dose maximale (mg)	(Avec vaso) Dose maximale (mg kg-1)	(Avec vaso) Dose maximale (mg)
Lidocaïne	5	350	7	500

Mépipvacaine	5	350	7	500
Bupivacaine	2	175	3	225
Lévobupivacaine	2	200	3	225
Ropivacaine	3	200	3	225

Tableau 8 : Recommandations posologiques suggérées pour les anesthésiques locaux fréquemment utilisés[72].

1.2. Utilisation d'AL plus sécuritaire :

La ropivacaine et la lévobupivacaine semblent être moins toxiques que la bupivacaine racémique; il est par conséquent logique de les préférer lorsqu'on souhaite utiliser un AL à l'action prolongée. En revanche, cela ne nous dispense pas de prendre des précautions supplémentaires, étant donné que ces deux agents peuvent tout de même provoquer une importante TSAL [95] [96] [97] [98].

1.3. Aspiration avant l'injection

Une aspiration devrait toujours être réalisée avant d'injecter un AL : il s'agit d'un geste simple qui permet souvent de détecter une ponction vasculaire accidentelle. On observe toutefois un taux considérable de faux négatifs [72].

1.4. Dosage fractionnée

Les anesthésiques locaux devraient être injectés en incréments de 3-5 mL, et les injections devraient être séparées par au moins un temps de circulation (30-45 sec). En théorie, cela permet de détecter l'injection intravasculaire avant qu'une dose excessive d'AL n'ait été administrée [72].

2. Prise en charge de la TSAL:

Le traitement doit s'efforcer de remédier les symptômes de TSAL, diagnostic et traitement précoce sont impératifs.

Les patients présentant une stimulation légère ne nécessitent pas d'autre mesures que l'arrêt de l'administration d'anesthésiques [8].

En présence de

2.1. Convulsions : on doit faire [67] :

2.1.1 Pendant la crise :

Ne pas chercher à contenir le patient ni à lui ouvrir la bouche mais éviter qu'il ne blesse en écartant tous les objets dangereux.

2.1.2 Après la crise :

Allonger en position latérale de sécurité et assurer la liberté des voies aériennes, puis lorsqu'il se réveille confus, le calmer et le rassurer.

2.1.2.1 Maintenir les voies aériennes

Il est crucial d'éviter l'hypoxie et l'acidose (métabolique ou respiratoire) lors de la prise en charge d'une TSAL. Des études de laboratoire ont démontré que ces deux facteurs exacerbent la TSAL et que s'ils persistent, ils pourraient favoriser une progression de la condition vers un arrêt cardiaque et entraver le retour à une circulation spontanée. Il convient toutefois de souligner que l'hypoventilation et l'alcalose respiratoire subséquente pourraient également être néfastes et devraient donc être évitées [106].

La libération des voies aériennes obtenus par une légère hyperextension de la tête et un soulèvement du menton avec 2 doigts, afin de décoller la base de la langue de la paroi postérieure du pharynx.



Figure 37 : Libération des voies aériennes

2.1.2.2. Interrompre et supprimer les convulsions

Les convulsions prolongées exacerbent l'acidose métabolique et doivent être traitées dans les plus brefs délais. Les benzodiazépines sont le traitement de première ligne recommandé, étant donné qu'elles ne provoquent en général pas d'instabilité cardiovasculaire excessive [100]. Administrer lentement en i.v a une dose de 5 à 10 mg soit 1 à 2 ml.



Figure 38 : Benzodiazépine injectable

Le propofol, en revanche, ne devrait être utilisé que si les benzodiazépines ne sont pas disponibles ou si les convulsions ne répondent pas au traitement. En effet, il a été démontré que cet agent pourrait exacerber la cardiotoxicité subclinique et favoriser la progression à un collapsus circulatoire, particulièrement si des doses importantes sont administrées [100].



Figure 39 : Propofol injectable

On a proposé d'utiliser de la succinylcholine a faible dose lors de convulsions réfractaires afin de réduire l'acidose métabolique provoquée par les contractions musculaires [106] , mais il faut garder à l'esprit que cet agent ne fera que masquer l'activité convulsive, et non la faire cesser. La dose recommandé est 20 à 40 mg en i.v.



Figure 40 : Succinylcholine injectable.

2.2. Cas de coma [67]

- Mise en position latérale de sécurité (PLS) de façon à éviter les inhalations de liquide gastrique.
- Contrôler les paramètres vitaux : fréquences cardiaque et respiratoire, pression artérielle.
- Libérer les voies aériennes supérieures.

- Oxygéner au masque à réserve.



Figure 41 : Position latérale de sécurité.

2.3. Arrêt cardio-respiratoire

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et l' « American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine » (ASRA) ont publié une check-list à suivre en cas **d'arrêt cardio-respiratoire lié à une TSAL**. Les trois premiers points font l'objet d'un consensus commun clairement identifié [93] [94].

2.3.1 Appel à l'aide

2.3.2 Démarche initiale

- Gestion des voies aériennes et ventilation avec 100% d'oxygène.
- Prise en charge des troubles neurologiques graves : les benzodiazépines en premier lieu, et ne pas injecter de propofol.
- Organiser la possibilité d'une CEC.

2.3.3. Prise en charge de l'asystolie

- *Massage cardiaque prolongé* : Il faut amorcer les compressions thoraciques immédiatement et les maintenir jusqu'au rétablissement de la circulation spontanée, Les AL n'endommagent pas directement les myocytes cardiaques, et tant qu'il n'y a pas d'hypoxie tissulaire, la récupération complète est possible. Le maintien d'une circulation adéquate accélère également le processus de récupération en facilitant la diffusion de l'AL hors des tissus cardiaques [72]. Les mains étant posées au centre de thorax, une dépression d'environ 5 cm est exercée, d'une durée égale à 50% du cycle compression-relaxation passive et avec une fréquence de 100 par minute. Les 30 compressions sont

suivies de 2 nouvelles insufflations, et ainsi de suite. Une fois intubé, le massage cardiaque est continu, au rythme de 100 compressions par minutes.

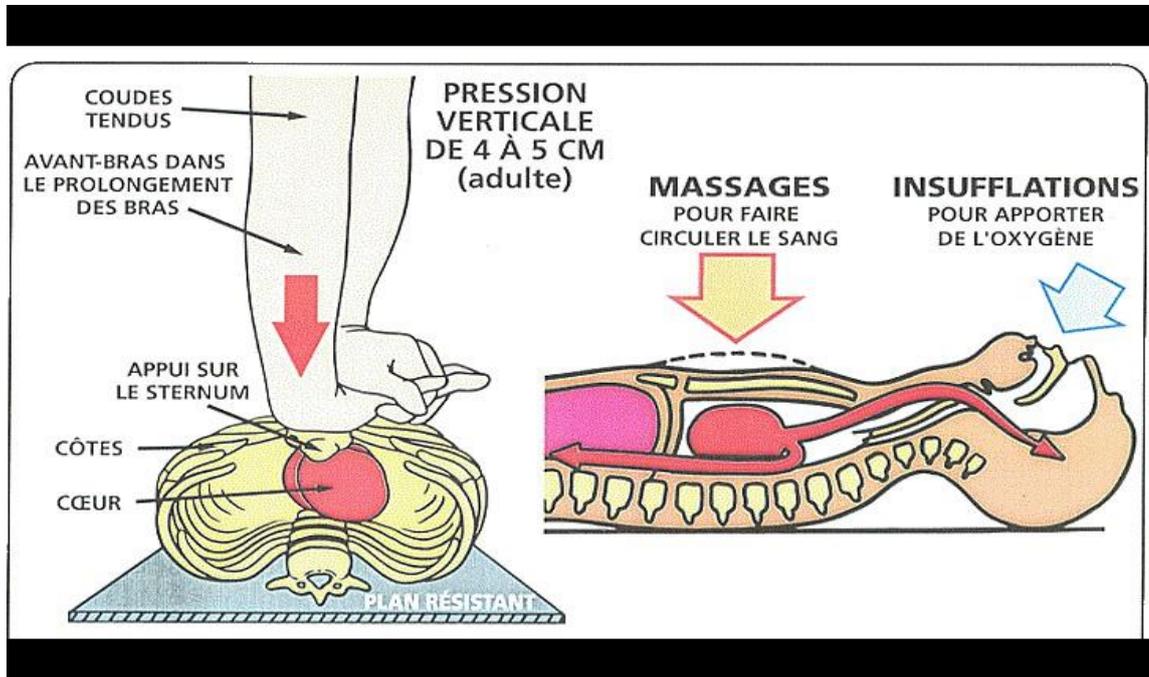


Figure 42 : Technique de massage cardiaque externe et insufflations.

- Éviter la vasopressine les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, ou d'autres anesthésiques locaux
- Titration des doses d'adrénaline ($<1\mu\text{g}/\text{kg}$) doit permettre le maintien d'une hémodynamique minimale. Ces faibles doses ont pour objectif d'éviter la survenue d'une tachycardie ou fibrillation ventriculaire qui peuvent être induites par de fortes doses d'adrénaline.

2.4. Protocol d'administration d'ELI

L'administration d'ELI est moins standardisée. Globalement, deux protocoles sont publiés, qui diffèrent par les doses initiales recommandées et la présence ou non de perfusion continue (tableau 9) [78]. Au vu de ces différences, il apparaît évident que l'état hémodynamique du patient guidera le praticien pour appliquer au mieux ces recommandations.

2.4.1. La dose d'Emulsion Lipidique à 20%

- *Intralipide 20%* : 3ml/kg en bolus (70kg = 210ml).
- *Ou Medialipide 20%* : 6 à 9ml/kg en bolus, à répéter si symptomatologie persistante.

PARAMÈTRES	Traitement par ELI (Intralipid® 20%) publié sur le site de la SFAR [94]	Traitement par ELI (Intralipid® 20%) publié sur le site de l'ASRA [93]
DOSE INITIALE	Bolus initial de 3 ml/kg IV	Bolus initial de 1,5 ml/kg IV en 1 minute
PERFUSION CONTINUE	Une perfusion continue d'entretien n'est pas indispensable	Perfusion continue de 0,25 ml/kg/min, possible jusqu'à 0,5 ml/kg/min en cas de collapsus
RÉPÉTITION DU BOLUS	-	Répéter le bolus une ou deux fois en cas de collapsus cardiovasculaire persistant
DURÉE	-	Perfusion continue au moins 10 min après le retour à un équilibre hémodynamique satisfaisant
DOSE MAXIMALE	-	Éviter de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg au cours des 30 premières minutes
DURÉE DE SURVEILLANCE	Un minimum de 6 heures de surveillance rythmique est recommandé	Surveillance prolongée supérieure à 12 heures, justifiée par un risque de récurrence à l'arrêt de l'ELI

Tableau 9 : Protocole d'administration d'émulsions lipidiques.

2.4.2. Pour quoi le traitement par émulsion lipidique intraveineuse (ELI) ?

Ce traitement constitue probablement le progrès le plus important en matière de prise en charge de la TSAL, Les mécanismes de fonctionnement de ce traitement incluent [72] :

- Son effet « d'éponge » lipidique intravasculaire, qui lie et désactive une importante quantité de molécules lipophiles d'AL.
- La promotion du métabolisme des acides gras mitochondriaux et de l'ATP synthase dans les cellules myocardiques.
- Un effet inotrope direct en raison de l'augmentation du contenu calcique intracellulaire myocardique.

A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour conclure qu'une préparation d'ELI en particulier est supérieure aux autres, mais la plupart des recherches cliniques rapportées utilisent une émulsion composée de triglycérides à longue chaîne à base de soya soit l'Intralipid 20% Le propofol ne constitue pas une alternative adaptée au traitement par ELI.

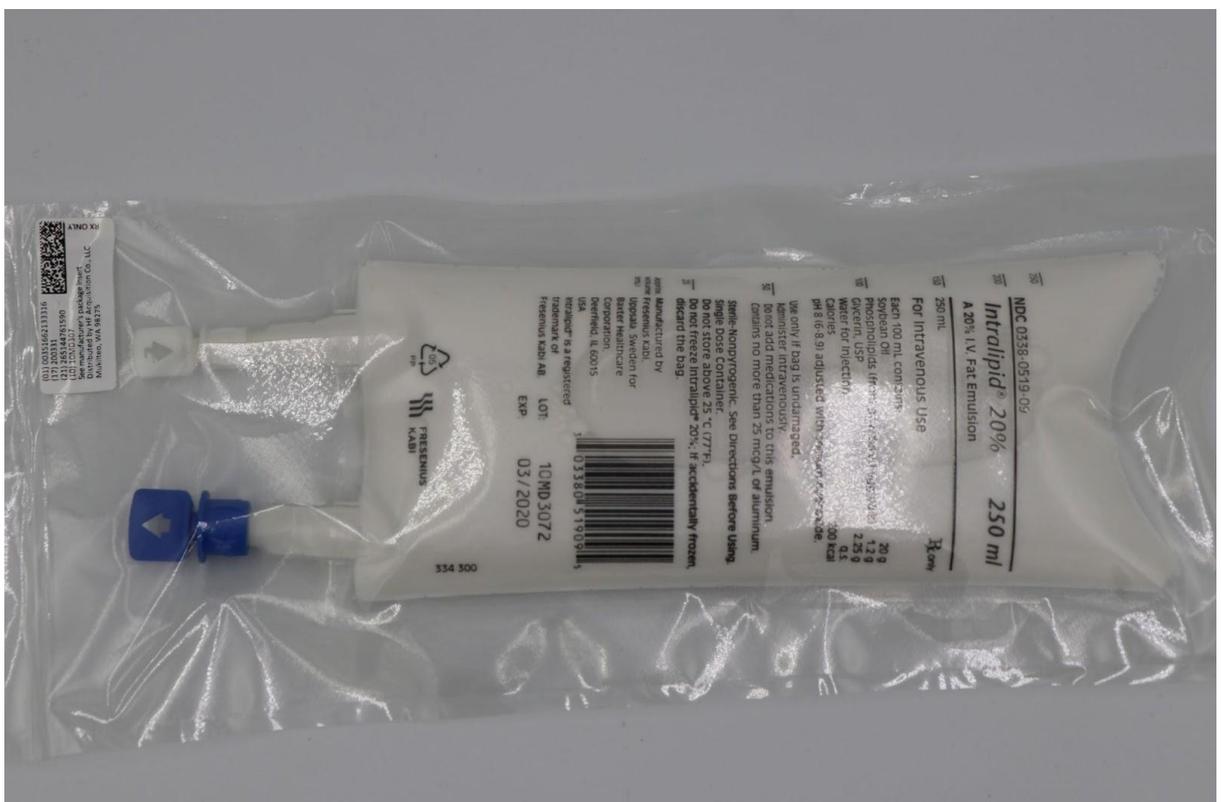


Figure 43 : Flacon intra-lipide.

L'émulsion lipidique injectable possède un indice thérapeutique élevé, et il faut envisager une administration précoce lorsqu'on soupçonne une TSAL [76], à la fois pour aider à neutraliser les symptômes au niveau du SNC que pour cesser la progression vers une défaillance cardiovasculaire. L'ELI ne remplace toutefois pas une réanimation cardiorespiratoire efficace, laquelle est essentielle pour assurer un pronostic optimal lors d'un arrêt cardiaque associé à une TSAL.

2.4.3. Mécanismes impliqués dans les effets d'une Association ELI-AL

2.4.3.1 L'hypothèse du piège lipidique

Elle repose sur l'idée que les vésicules lipidiques encapsulent le toxique. La formation de ce « piège » soustrait le toxique dont la fraction libre plasmatique diminue. Cette séquestration permet d'une part d'éviter la diffusion du toxique vers ses tissus cibles et d'autre part de créer un gradient de concentration favorable à une redistribution du toxique vers le secteur extracellulaire. La liaison aux lipides, de nature entropique, empêcherait ainsi le toxique d'atteindre son tissu cible et le déplacerait de son site d'action pour en diminuer la biodisponibilité [101].

2.4.3.2. L'implication probable du métabolisme cellulaire

Les lipides sont les substrats énergétiques essentiels pour les cardiomyocytes [102]. Les lipides sont métabolisés par le cycle de la bêta-oxydation et vont fournir les substrats essentiels pour la synthèse mitochondriale d'ATP [103]. Lors d'un phénomène d'ischémie-reperfusion du myocarde, la synthèse d'ATP s'effondre et une nécrose ou une apoptose sont classiquement décrites. L'inhibition de l'ouverture du pore mitochondrial de transition de perméabilité (PTP) va prévenir ce type de lésion et permettre une diminution de la taille de la nécrose myocardique. Parmi les différents modulateurs du PTP, la cyclosporine A est un agent cardio-protecteur car elle inhibe l'ouverture du PTP [104]. En cas de toxicité cardiaque induite par les AL, les ELI pourraient avoir un rôle cytoprotecteur vis-à-vis des différentes agressions auxquelles sont soumis les cardiomyocytes. L'administration d'une ELI est associée à une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde induite par l'ischémie [105].

Cet effet cytoprotecteur se révèle significativement plus efficace que celui induit par la cyclosporine A, molécule de référence dans ce type de modèle [104].

2.4.3.3. Les effets hémodynamiques propres des ELI

Les acides gras diminuent l'intensité du bloc sodique induit par les médicaments à effet stabilisant de membrane et activent les canaux calciques permettant une augmentation du calcium cytosolique, améliorant les performances myocardiques. Les ELI inhiberait également la libération de monoxyde d'azote (NO) endothéliale participant à l'amélioration hémodynamique. La reprise d'une activité cardiaque efficace faciliterait la redistribution du toxique [101].

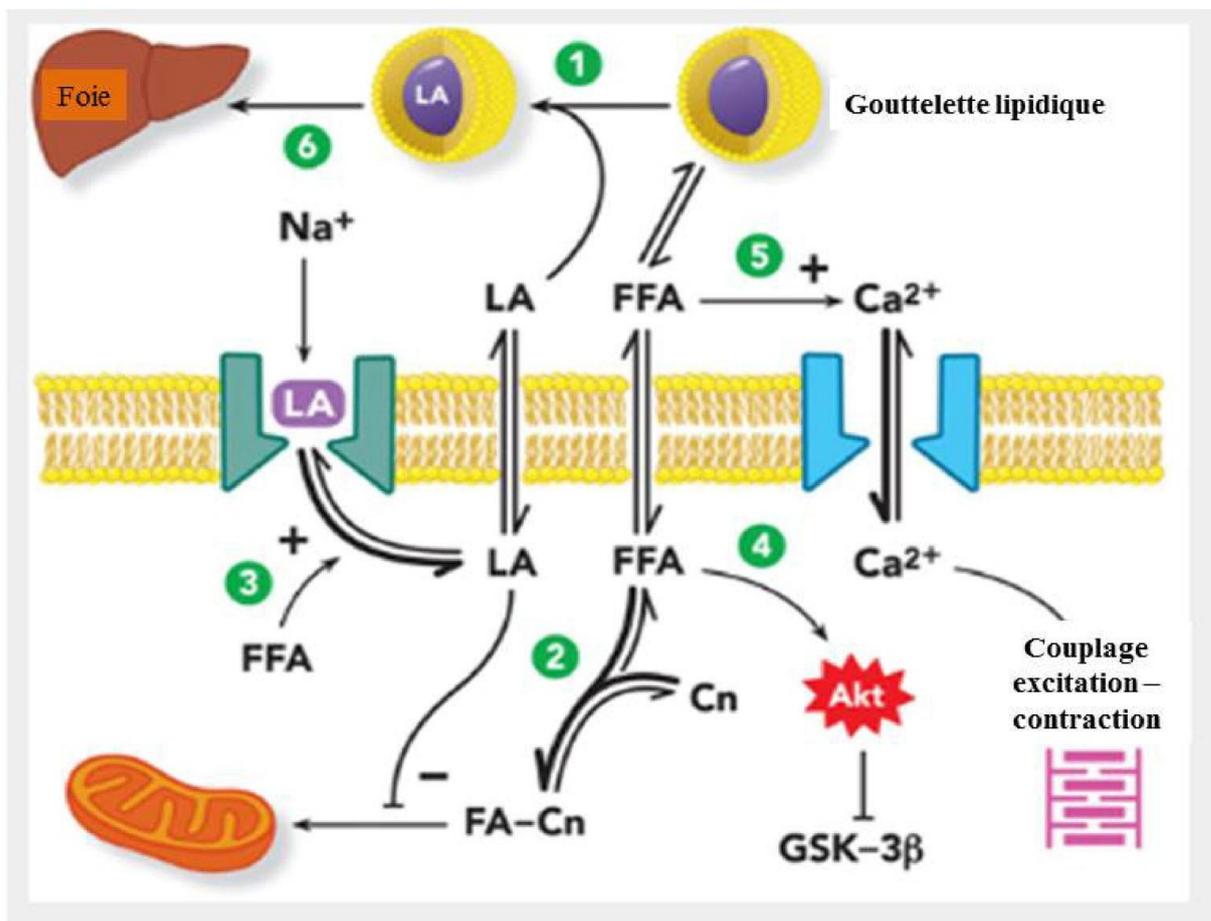


Figure 44 : Mécanismes proposés d'action des émulsions lipidiques intraveineuses

- Capture du toxique piégé dans les gouttelettes lipidiques.
- Apport énergétique au myocarde par oxydation mitochondriale des acides gras.
- Atténuation du blocage des canaux sodiques.
- Activation des kinases du groupe AKT impliquées dans l'inhibition des pores de transition mitochondriaux.

- Effet inotrope positif par activation des canaux calciques voltage-dépendants.
- Redistribution vers des sites de métabolisation et de stockage.

Akt : protéine kinase B ; Cn : carnitine ; FA-Cn : acide gras-acyl carnitine ; FFA : acide gras libre ; GSK-3 : glycogène synthétase kinase-3 ; LA : anesthésique local.

3. Constitution et entretien de la trousse et du matériel d'urgence au cabinet dentaire [67]

3.1. Matériel de réanimation

3.1.1. Assistance respiratoire

➤ Mallette ou valise d'assistance respiratoire

Elle est vendue dans le commerce : centrale de produits dentaire ou société d'appareils médicaux professionnels.

Il existe différents modèles. Nous en citons un pour exemple (Mallette premiers secours 400 L 0 Spengler) :

- 1 manodétendeur - débitre a 9 débits pré réglés (0-15 L/min), raccord 12/125.
- 1 masque à oxygène .
- 1 insufflateur en vinyle non autoclavable (ballon insufflateur, valve de surpression, réservoir O2, tube 2 mètres et masque de réanimation adulte n 5 et enfant n 3).
- 1 bouteille en acier de 2 L (médicament) soit 400 litres d'oxygène médical détendu;.
- 1 ballon autoremplisseur à valve unidirectionnelle avec : réserve, 3 masques faciaux de tailles différentes (enfant, femme, homme), tuyau de reccordement a la bouteille.



Figure 45 : Mallette premiers secours 400 L

- Masque à oxygène à réserve.
- Masque à oxygène avec système de nébulisation .

3.1.2. Tensiomètre automatique



Figure 46 : Tensiomètre automatique.

3-1-3 Matériel nécessaire à l'administration de médicaments par voies parentérales (IV, SC)

- Compresse 40*40.
- Désinfectant cutané (dérivés iodés, chlorhexidine....) .
- Seringues de 2.5 et 10 ml.
- Aiguilles de différent calibre.

- Dosettes de 10 mL de sérum physiologique.
- Cathéters intraveineux avec site d'injection (20 ou 22 gauges : rose ou bleu): aussi faciles à mettre en place qu'une aiguille intraveineuse.
- Garrot.
- Fixateur de cathéter.

3-2 Médicaments indispensables :

Quelques médicaments sont utilisés pour traiter les cas d'intoxication :

-L'adrénaline, benzodiazépine, propofol, la succinylcholine, Atropine, Intralipide...

3-3 Entretien de la trousse d'urgence

La trousse d'urgence doit être régulièrement vérifiée. Une vérification au minimum annuelle, au mieux deux fois par an, est impérative.

Il est particulièrement important de posséder une "check list". Tous les médicaments se trouvant dans la mallette devraient figurer sur cette liste avec leur date de péremption.

Le choix des médicaments reste relativement difficile (il n'existe pas de trousse d'urgence idéale). Les médicaments choisis seront ceux que le praticien connaît bien. Le mode de rangement et le lieu de rangement doivent toujours être le même et doivent être connus de toutes les personnes pouvant potentiellement intervenir lors d'une urgence (assistante, secrétaire...).

CONCLUSION

Malgré les progrès de l'industrie pharmaceutique, les anesthésiques locaux restent des molécules avec un risque toxique potentiel. Etudier la toxicité de ces molécules en clinique reste difficile car, heureusement les cas sont rares. Actuellement, la prévention du risque toxique repose sur le respect des posologies, la rigueur du geste technique et la surveillance continue du patient pendant la procédure.

BIBLIOGRAPHIE

- [1].Atlas d'anatomie prométhée, Tomes 2 et 3 schünke M,schumacher U.Trad chevalier jm, Douard R,E,D maloune 2007.
- [2]Anatomie clinique ;Gaudry jf,Ed Elsevier masson 2006.(jean françois Gaudy)
- [3] [3] TIMOSHENKO, A. P., COULON, M., PASCAL, J., *et al.* Bases anatomiques du bloc analgésique du nerf maxillaire (V2) par voie supra-zygomatique. *Morphologie*, 2006, vol. 90, n 289, p. 106.
- [4]Nerf trijumeau : illustrations (<http://www.anatomie-humaine.com/Nerf-trijumeau-V.html>)
- [5]<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=ganglion%20trig%C3%A9minal>
- [6]atlas d'anatomie humaine (tête et cou) section 1
- [7]DEFORGES, Maxime. Causes des échecs des anesthésies locales et loco-régionales et pistes d'amélioration. 2019. Thèse de doctorat.
- [8]Bennett, C. R., & Monheim, L. M. (1980). Anesthésie locale et traitement de la douleur en pratique dentaire. Doin Éditeurs.
- [9]GUIRIMAND, F. Physiologie de la douleur: données récentes. *Néphrologie*, 2003, vol. 24, no 7, p. 401-410.
- [10]RUETSCH, Yvan A., BONI, Thomas, et BORGEAT, Alain. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*, 2001, vol. 1, no 3, p. 175-182.
- [11]Margot BOUTON. 17 Octobre 2016. LES COMPLICATIONS DES ANESTHÉSIES LOCALES ET LOCO-RÉGIONALES AU CABINET DENTAIRE
- [12]MEECHAN, John G. Effective topical anesthetic agents and techniques. *Dental Clinics of North America*, 2002, vol. 46, no 4, p. 759-766.
- [13]BOYCE, Ricardo A., KIRPALANI, Tarun, et MOHAN, Naveen. Updates of topical and local anesthesia agents. *Dental Clinics*, 2016, vol. 60, no 2, p. 445-471.
- [14]KLEMMER, Margot H. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. 2019.
- [15]Mădălina Matei. LOCAL ANAESTHETICS USED IN DENTISTRY
- [16]Astra standard times, Westborough, Mass, 1998, Astra Pharmaceutical Products
- [17] Prospectul producătorului: Lidocaină hidroclorhidrică, Westborough, Mass, 1992, Astra Pharmaceutical Products

- [18] Malamed SF: Handbook of local anesthesia, fifth edition, Elsevier Mosby 2004.
- [19] MOORE, Paul A. et HERSH, Elliot V. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dental Clinics, 2010, vol. 54, no 4, p. 587-599.
- [20] GIOVANNITTI, Joseph A., ROSENBERG, Morton B., et PHERO, James C. Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2013, vol. 25, no 3, p. 453-465.
- [21] OGLE, Orrett E. et MAHJOUBI, Ghazal. Local anesthesia: agents, techniques, and complications. Dental Clinics, 2012, vol. 56, no 1, p. 133-148.
- [22] Oertel R, Ebert U, Rahn R, et al. Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin Pharmacokinet 1997;33(6):417-25.
- [23] NAFTALIN, Lenny W. et YAGIELA, John A. Vasoconstrictors: indications and precautions. Dental Clinics, 2002, vol. 46, no 4, p. 733-746.
- [24] Recommandations de la SFMBCB ; Emploi des vasoconstricteurs en odontostomatologie (Med Buccale Chir Buccale 2003;9:65-94) ;Hors Série:S13-S15
- [25] BROWN, Ronald S. et RHODUS, Nelson L. Epinephrine and local anesthesia revisited. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2005, vol. 100, no 4, p. 401-408.
- [26] MADRID, Carlos, COURTOIS, Bruno, VIRONNEAU, Marc, et al. Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie. Médecine buccale Chirurgie buccale, 2003, vol. 9, no 2, p. 65-94.
- [27] VAN DER AUWERA, Aline, BOUKARI, Abdessamad, MEYER, Nicolas, et al. Enquête sur l'utilisation des anesthésiques locaux par les chirurgiens-dentistes exerçant en Alsace. Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 2007, vol. 13, no 4, p. 187-198.
- [28] CASSIDY, James P., PHERO, James C., et GRAU, William H. Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. Anesthesia progress, 1986, vol. 33, no 6, p. 289.
- [29] anesthésie et maîtrise de la douleur orale. www.idweblogs.com
- [30] Kamran samii et Jean-michel Senard .Chapitre 13 Anesthésie locale, locorégionale et générale.
- [31] Sztark, F. Toxicité des anesthésiques locaux. Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence, 2009, vol. 1, no 4, p. 1-7.

- [32] FUZIER, Régis. Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008: études pharmaco-épidémiologiques en France. 2009. Thèse de doctorat. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [33] Anesthésie et anesthésiques. Thèse de doctorat 2016
- [34] CIECHANOWICZ, Sarah et PATIL, Vinod. Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiology research and practice*, 2012, vol. 2012.
- [35] LEFORESTIER, Richard. Problèmes rencontrés lors de l'anesthésie locale en odontologie chez le patient toxicomane: mythe ou réalité scientifique?. 2013. Thèse de doctorat.
- [36] Gaudy J-F, Arreto CD, Charrier JL. La pratique de l'analgésie en odontologie. Rueil-Malmaison, France: Éd. CdP; 2005. 127 p.
- [37] Perrin D, Ahossi V, Larras P, Lafon A, Gerard E. Manuel de chirurgie orale. Technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. *Cahiers de prothèse*; 2012. 528 p.
- [38] Bourgi Fatma épouse Badaoui; Anesthésie Bucco-dentaire et Cardiopathies acquises syncopal, le 17 Juillet 1998.
- [39] Cardiopathie et anesthésie en chirurgie buccale. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme Doctorat En Médecine Dentaire; Présenté et soutenu : Juillet 2018.
- [40] Millot S, Longuet A, Charrier J. Techniques d'analgésie buccodentaire. *Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie*; 2008.
- [41] ANESTHÉSIES LOCALES ET LOCORÉGIONALES EN MÉDECINE BUCCODENTAIRE. <https://cneco.education> - Date de mise à jour : 25/06/2108 - Date Mise à jour : 25/06/2018.
- [42] Hanz Evers, Glenn Haegerstam. Manuel d'anesthésie locale dentaire, traduit par Myriam Cathlin.
- [43] Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: to whom it may concern. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:698–705.
- [44] Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181–7.

- [45] Hille, B. (1966). Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature (Land.)*, 210, 1220.
- [46] SCOTT, D. B. Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 1986, vol. 58, no 7, p. 732-735.
- [47] Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth* 1982;54:501-5.
- [48] Nouette-Gaulain, Karine et Robin, Florian. Toxicité des anesthésiques locaux. *Anesthésie & Réanimation*, 2017, vol. 3, no 2, p. 156-167.
- [49] Brown DL, Ransom DM, Hall JA et al. Regional anesthesia and local anesthetic induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-8.
- [50] Crews J, Weller R, Moss J, James RL. Levobupivacaine for axillary brachial plexus block : A pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg* 2002;95:219-23.
- [51] Wagman IH, De Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 1967;28:155-72.
- [52] A. Vincent, L. Bernard, M. Léone. Pharmacologie des anesthésiques locaux.
- [53] Favarel-Garrigues J.F. Favarel-Garrigues J.C. Toxicité général des anesthésiques locaux .le concours médical 1994.02.349-354.
- [54] Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:3014-3024.
- [55] Kawano T, Oshita S, Takahashi A. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Anesthesiology* 2004;101:390-398.
- [56] Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990;72:322-329.
- [57] MILLE-LOERA, José Emilio, PORTELA-ORTIZ, José Manuel, et ARÉCHIGA-ORNELAS, Guillermo. Manejo de la toxicidad por anestésicos locales. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 2011, vol. 34, no S1, p. 90-94.

- [58] Espinoza AM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest* 2010;39:76-84.
- [59] FREYSZ, M., BÉAL, J. L., TIMOUR, Q., *et al.* Toxicité systémique des anesthésiques locaux. Facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. In : *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Elsevier Masson, 1988. p. 181-188.
- [60] Werdehausen R, Fazeli S, Braun S, Hermanns H, Essmann F, Hollmann MW, *et al.* Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. *Br J Anaesth* 2009
- [61] Takenami T, Yagishita S, Murase S, Hiruma H, Kawakami T, Hoka S. Neurotoxicity of intrathecally administered bupivacaine involves the posterior roots/posterior white matter and is milder than lidocaine in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2005
- [62] Sakura S, Kirihara Y, Muguruma T, Kishimoto T, Saito Y. The comparative neurotoxicity of intrathecal lidocaine and bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 2005.
- [63] Hogan QH. Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 435-41.
- [64] Boselli E, Duflo F, Debon R, Allaouchiche B, Chassard D, Thomas L, *et al.* The induction of apoptosis by local anesthetics: a comparison between lidocaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 2003; 96: 755-6.
- [65] Zhao W, Liu Z, Yu X, Lai L, Li H, Liu Z, *et al.* iTRAQ proteomics analysis reveals that PI3K is highly associated with bupivacaine-induced neurotoxicity pathways. *Proteomics* 2016; 16: 564-75.
- [66] Nouveautés sur la toxicité des anesthésiques locaux J.-M. Malinovsky*, H. Ludot, O. Murat
- [67] BOUCHER, Yves et COHEN, Edouard. *Urgences dentaires et médicales: Conduites à tenir-Prévention chez le patient à risque*. Wolters Kluwer France, 2007.
- [68] ZINK, Wolfgang, MISSLER, Goetz, SINNER, Barbara, *et al.* Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular Ca²⁺ regulation in murine skeletal muscle fibers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2005, vol. 102, no 4, p. 793-798.

- [69] PADERA, Robert, BELLAS, Evangelia, TSE, Julie Y., *et al.* Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2008, vol. 108, no 5, p. 921-928.
- [70] GÒMEZ-ARNAU, J. I., YANGÜELA, J., GONZALEZ, A., *et al.* Anaesthesia-related diplopia after cataract surgery. *British journal of anaesthesia*, 2003, vol. 90, no 2, p. 189-193.
- [71] WAKATA, Nobuo, SUGIMOTO, Hideki, IGUCHI, Hiroaki, *et al.* Bupivacaine hydrochloride induces muscle fiber necrosis and hydroxyl radical formation-dimethyl sulphoxide reduces hydroxyl radical formation. *Neurochemical research*, 2001, vol. 26, no 7, p. 841-844.
- [72] EL-BOGHADLY, Kariem *et* CHIN, Ki Jinn. Local anesthetic systemic toxicity: continuing professional development. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2016, vol. 63, no 3, p. 330-349.
- [73] Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, Samii K, Mazoit JX. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* 2001; 95: 87-95.
- [74] Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564-75.
- [75] Paqueron X, Boccara G, Bendahou M, Coriat P, Riou B. Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly. *Anesthesiology* 2002; 97: 1245-9.
- [76] Pere PJ, Ekstrand A, Salonen M, *et al.* Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic renal failure. *Br J Anaesth* 2011; 106: 512-21.
- [77] Rice AS, Pither CE, Tucker GT. Plasma concentrations of bupivacaine after supraclavicular brachial plexus blockade in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1991; 46: 354-7.
- [78] Pere P, Salonen M, Jokinen M, Rosenberg PH, Neuvonen PJ, Haasio J. Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003; 96: 563-9
- [79] Pihlajamaki K, Kanto J, Lindberg R, Karanko M, Kiilholma P. Extradural administration of bupivacaine: pharmacokinetics and metabolism in pregnant and non-pregnant women. *Br J Anaesth* 1990; 64: 556-62.

- [80] Tsen LC, Tarshis J, Denson DD, Osathanondh R, Datta S, Bader AM. Measurements of maternal protein binding of bupivacaine throughout pregnancy. *Anesth Analg* 1999; 89: 965-8.
- [81] Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001; 95: 1256-64.
- [82] Local Anaesthetics. In: Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 34 ed. Suffolk: Pharmaceutical Press, 2005:1367-85.
- [83] Ilyas M, Owens D, Kvasnicka G. Delirium induced by a combination of antiarrhythmic drugs. *Lancet* 1969;2:1368-9.
- [84] Heinonen J, Takki S, Jarho L. Plasma lidocaine levels in patients treated with potential inducers of microsomal enzymes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1970;14:89-95.
- [85] Perucca E, Richens A. Reduction of oral bioavailability of lignocaine by induction of first pass metabolism in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:21-31.
- [86] Routledge PA, Stargel WW, Finn AL et al. Lignocaine disposition in blood in epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:663-6.
- [87] Vasques, Francesco, Astrid U. Behr, Guy Weinberg, Carlo Ori, and Guido Di Gregorio. 2015. "A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern." *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 40 (6): 698–705.
- [88] Vadivelu, Nalini, Maggie Schreck, Javier Lopez, Gopal Kodumudi, and Deepak Narayan. 2008. "Pain after Mastectomy and Breast Reconstruction." *The American Surgeon* 74 (4): 285–96.
- [89] Anonymous. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. *Prescrire* 2007;27:199.
- [90] Freysz M. Toxicité des anesthésiques locaux. In: Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E, editors. *Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur*. Paris: Masson; 2009. p. 29–38.
- [91] Noble DW, Smith KJ, Dundas CR. Effects of H-2 antagonists on the elimination of bupivacaine. *Br J Anaesth* 1987;59:735-7.

- [92] Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78: 507-14.
- [93] Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 177-80.
- [94] Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 181-7.
- [95] Weiss E, Jolly C, Dumoulin JL, et al. Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 248-51.
- [96] Griffiths JD, Barron FA, Grant S, Bjorksten AR, Hebbard P, Royse CF. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth* 2010; 105: 853-6.
- [97] Breslin DS, Martin G, Macleod DB, D'ercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: a report of two cases. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 144-7.
- [98] Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 152-61.
- [99] Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 188-93.
- [101] JAFFAL, K., CHEVILLARD, L., et MEGARBANE, B. Place des émulsions lipidiques intraveineuses en toxicologie. *Médecine Intensive Réanimation*, 2017, vol. 26, no 5, p. 373-382
- [102] Shipp JO, LH ; Challoner, D. Fatty acid and glucose metabolism in the perfused heart. *Nature* 1961;189:1018-9.
- [103] Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:319-33.
- [104] Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61:372-85.
- [105] Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, Rubinstein I,

Weinberg G. Rapid Cardiotonic Effects of Lipid Emulsion Infusion*. Crit Care Med
2013;41:e156-e62.