

UNIVERSITE TOULOUSE III — PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2016

2016-TOU3-3004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

SUDRES Marie

Le 14 janvier 2016

**LA SEDATION PAR MIDAZOLAM, ETUDE RETROSPECTIVE AU
CHU DE TOULOUSE, SERVICE D'ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE**

Directeur de Thèse : **Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN**

JURY

Président : Professeur VAYSSE Frédéric

Assesseur : Professeur DIEMER Franck

Assesseur : Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle

Assesseur : Docteur VERGNES Jean-Noël



UNIVERSITE TOULOUSE III — PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2016

2016-TOU3-3004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

SUDRES Marie

Le 14 janvier 2016

**LA SEDATION PAR MIDAZOLAM, ETUDE RETROSPECTIVE AU
CHU DE TOULOUSE, SERVICE D'ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE**

Directeur de Thèse : **Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN**

JURY

Président : Professeur VAYSSE Frédéric

Assesseur : Professeur DIEMER Franck

Assesseur : Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle

Assesseur : Docteur VERGNES Jean-Noël



Faculté de Chirurgie Dentaire de TOULOUSE

➡ DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Marie-Christine MORICE

➡ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +
Mr Jean-Philippe LODTER
Mr Gérard PALOUDIER
Mr Michel SIXOU
Mr Henri SOULET

➡ ÉMÉRITAT

Mme Geneviève GRÉGOIRE
Mr Gérard PALOUDIER

➡ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section : Mme BAILLEUL-FORESTIER

Professeur d'Université : Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme NOIRRIT-ESCLASSAN

Assistants : Mme DARIES, Mr MARTY

Adjoints d'Enseignement : Mr DOMINÉ

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section : Mr BARON

Maîtres de Conférences : Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants : Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Assistant Associé Mr TOURÉ

Adjoints d'Enseignement : Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE Chef de la sous-section : Mr HAMEL

Professeur d'Université : Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Maître de Conférences : Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant : Mlle BARON

Adjoints d'Enseignement : Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : Mr BARTHET

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN

Assistants : Mr MOURGUES, Mme VINEL

Adjoints d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : Mr COURTOIS

Professeur d'Université : Mr DURAN

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY

Assistants : Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI

Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE. GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

Chef de la sous-section : Mr POULET

Professeurs d'Université : Mr KEMOUN

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET

Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE, Mme PESUDO

Adjoints d'Enseignement : Mr BLASCO-BAQUE, Mr SIGNAT, Mme VALERA

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : Mr DIEMER

Professeurs d'Université : Mr DIEMER

Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mr MICHETTI, Mme RAPP

Assistant Associé : Mr HAMDAN

Adjoints d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

Chef de la sous-section : Mr CHAMPION

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR

Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS

Assistants : Mr CHABRERON, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO, Mme SELVA

Adjoints d'Enseignement : Mr BOGHANIM, Mr DESTRUHAUT, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGÉANT, Mr RAYNALDY, Mr GINESTE

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : Mme JONJOT

Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE

Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr NASR

Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT

Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 Mai 1891).

REMERCIEMENTS

A ma famille :

A mon **Papa** et ma **Maman**, à **Alexandre**, mon petit frère, pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles de mes études (souvenirs de déprime de P1...merci pour tes CD !) et avoir cru en moi.

A mes grands-parents, **mamie Paulette**, **papi Robert** et **mamie Marie-Laure** qui ont dans les yeux de l'émerveillement devant le futur titre de Docteur de leur petite fille. Une pensée à **papi Loulou**, qui je pense, aurait été fier aussi...

A **Romain**, pour m'avoir supporté au quotidien pendant toutes ces années d'étude... je sais que ce ne fut pas chose facile...merci !

A mes amis dentistes :

A **Marion**, « ma femme », avec qui plus que la passion dentaire, nous partageons la passion cheval ! Bientôt de nouvelles aventures avec nos chevaux !

A **Lulu**, **Oiha**, **Fleur**, **Haddi**, **Juju**, **Mathilde** pour tous ces DeDanu et ces soirées de rire !

A **Lolo**, **Galy**, **Auré**, **Anais**, **Elise** et **Laure** pour nos soirées potins !

A **Laurent** et **François** pour leur joie de vivre. Un régal d'avoir partagé ces 3 années de clinique avec vous !

A tous **mes binômes** avec une grand merci à « mi guapa », **Carlota** pour son éternel sourire de Valence.

A mes amis de toujours :

A **Laura**, « ma frangine », **Gaëlle**, **Nelly**, **Marion** et **Marine**. Merci pour la bande de filles que nous formons depuis notre enfance !

A ma **Lili**, pour sa douceur, son écoute et son sourire en toutes circonstances!

A « ma jumelle », **Marie**, pour toutes ces escapades nature, les rando, l'escalade... Et bientôt sur l'île de la Réunion ! J'arrive !

A tous les **tarnais**, pour leur grain (?? gros grain !!) de folie...

Aux infirmières de l'hôpital des enfants de Purpan :

Je n'aurai pu sans elles finaliser ce travail... Je remercie en particulier, Séverine, pour toute sa gentillesse et sa patience.

A notre Président du Jury,

VAYSSE Frédéric

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef du Service d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine,
- Habilitation à Diriger les Recherches (HDR)
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,

Professeur, je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et la transmission de votre approche en pédodontie.

A travers cette thèse, je souhaiterais vous témoigner toute mon admiration et mon plus grand respect.

A notre Jury de thèse,**Franck DIEMER**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaires,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Ancien Assistant hospitalo-universitaire,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- DEA en Education, Formation et Insertion -Toulouse-Le Mirail-,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.)

Professeur, vous me faites l'honneur et le plaisir de siéger à notre jury de thèse.

Je vous remercie pour votre excellente pédagogie, pour la transmission de vos valeurs cliniques et de votre rigueur.

Veillez trouver dans cette thèse le témoignage de toute mon admiration.

A notre Jury et Directrice de thèse,

ESCLASSAN-NOIRRIT Emmanuelle

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Docteur, je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Je tiens à vous remercier pour votre implication dans ce travail et auprès des étudiants tout au long de notre cursus. Merci, pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre gentillesse.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression sincère de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A notre Jury de thèse,**VERGNES Jean-Noël**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Epidémiologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill – Montréal, Québec – Canada,
- Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales,
- Master2 Recherche – Epidémiologie clinique,
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique Odontologique,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Docteur, je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide indispensable à ce travail d'étude. Merci également, pour la transmission de vos belles valeurs, de l'éthique essentielle à notre profession.

A travers cette thèse, je souhaiterais exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
1 SEDATION – ANALGESIE	15
1.1 Interaction douleur-anxiété	15
1.1.1 Définitions	15
1.1.1.1 Douleur :	15
1.1.1.2 Anxiété :	16
1.1.2 Évaluation	19
1.1.2.1 Évaluations de la douleur	19
1.1.2.1.1 Auto-évaluation	19
1.1.2.1.2 Hétéro-évaluation	22
1.1.2.2 Evaluations de l’anxiété	24
1.1.2.2.1 Auto-évaluation	24
1.1.2.2.2 Hétéro-évaluation	25
1.2 Techniques de sédation	27
1.2.1 Définition de sédation	27
1.2.1.1 Sédation minimale ou anxiolyse	28
1.2.1.2 Sédation modérée ou sédation consciente	28
1.2.1.3 Echelle de sédation	29
1.2.2 Techniques non médicamenteuses	30
1.2.2.1 La communication et les techniques comportementales	30
1.2.2.2 La relaxation	33
1.2.2.3 L’hypnose	35
1.2.3 Techniques médicamenteuses	37
1.2.3.1 L’hydroxyzine	37
1.2.3.2 Le Diazépam	38
1.2.3.3 Le MEOPA	40
1.2.3.4 Le Midazolam	43

2	LE MIDAZOLAM EN ODONTOLOGIE	44
2.1	Rappels sur les benzodiazépines	44
2.1.1	Le midazolam parmi les benzodiazépines	44
2.1.2	Structure chimique des benzodiazépines et métabolisme	46
2.1.3	Mécanisme d'action des benzodiazépines.....	47
2.1.4	Effets cliniques des benzodiazépines	48
2.2	Structure moléculaire du midazolam et propriétés physicochimiques	49
2.3	Indications	51
2.4	Contre-indications	51
2.5	Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques	52
2.5.1	Absorption et distribution du médicament.....	52
2.5.2	Métabolisme du médicament	53
2.5.3	Élimination du médicament	53
2.6	Propriétés pharmacodynamiques et effets cliniques	54
2.7	Posologie	55
2.8	Voies d'administration	57
2.8.1	Les différentes voies d'administration, temps d'induction et durée d'action	57
2.8.2	La voie sublinguale	58
2.8.3	La voie intra-nasale	59
2.8.4	La voie intra-rectale.....	60
2.8.5	La voie orale	60
2.8.6	La voie intraveineuse.....	61
2.9	Effets indésirables	62

2.9.1	Surdosage	63
2.9.2	Effet paradoxal	64
2.9.3	Le flumazénil ou Anexate®	65
2.10	Interactions médicamenteuses	66
2.11	Commercialisation.....	68
2.11.1	Buccolam®	68
2.11.2	Hypnovel®	69
2.11.3	Versed®	69
2.11.4	Génériques du midazolam.....	69
2.12	Le midazolam en association avec une autre médication	70
2.12.1	Midazolam-Kétamine	70
2.12.2	Midazolam-Hydroxyzine.....	74
2.12.3	Midazolam-MEOPA	75
2.13	Le midazolam, une alternative à l'Anesthésie Générale ?	76
3	ETUDE AU CHU DE TOULOUSE, SERVICE PEDIATRIQUE	78
3.1	Objectifs	78
3.2	Protocole de l'intervention(85).....	78
3.3	Matériel et méthode	81
3.3.1	Population	81
3.3.2	Méthode.....	82
3.3.3	Recueil et traitement des données	82
3.3.4	Analyse des données	84
3.4	Résultats	84

3.4.1	Description de l'échantillon.....	84
3.4.2	Etude des données manquantes.....	85
3.4.3	Analyse des échecs.....	86
3.4.4	Mise en relation des différentes variables analysées avec les échecs.....	87
3.4.4.1	La coopération initiale sans midazolam.....	87
3.4.4.2	Le motif de sédation.....	88
3.4.4.3	La voie d'administration.....	89
3.4.4.4	Le MEOPA.....	89
3.4.4.5	Les soins réalisés et l'anxiété.....	90
3.4.4.6	La somnolence.....	91
3.5	Discussion.....	92
3.6	Conclusion.....	93
CONCLUSION.....		94
DEFINITIONS – ANNEXES.....		95
BIBLIOGRAPHIE.....		101

INTRODUCTION

L'anxiété est un trouble du comportement qui amène le jeune patient au refus du soin dentaire et plus tard à l'évitement des soins. Elle est une barrière universelle dont résulte l'échec thérapeutique. Cette peur que le jeune patient peut ressentir lors de sa visite chez le dentiste interfère dans la relation de soin, dans cette relation interhumaine entre le soignant et le soigné. La crainte de l'enfant doit être maîtrisée par le praticien afin qu'un confort s'installe et qu'elle ne gêne pas à la sécurité des soins.

Lever cette anxiété, c'est retrouver un enfant coopératif en phase avec son praticien. La sédation permet le contrôle de l'anxiété. L'indication de la sédation consciente par midazolam est posée après échec des méthodes d'analgésie (anesthésie locale) et d'anxiolyse (techniques comportementales, prémédication par hydroxyzine, inhalation de MEOPA), ou d'emblée chez le patient très jeune pour un soin ponctuel. C'est une méthode strictement hospitalière.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU de TOULOUSE pour illustrer le taux de succès du midazolam, dans le but d'amener les praticiens actuels et les futurs chirurgiens-dentistes à penser à cette alternative.

1 SEDATION – ANALGESIE

1.1 Interaction douleur-anxiété

La douleur et l'anxiété sont deux paramètres essentiels agissant dans la relation de soins entre le praticien et l'enfant.

Ces deux notions sont différentes mais sans cesse en interaction. En effet, l'anxiété interfère avec la douleur en abaissant son seuil de tolérance (1). L'anxiété apparaît lors de l'attente d'une douleur. La perception douloureuse est alors augmentée. Gérer l'anxiété revient alors à gérer une partie de la douleur du patient

De plus, le tempérament et l'anxiété de l'enfant sont des facteurs influençant la mémoire de la douleur. Lorsque le tempérament de l'enfant est qualifié de riche en émotions et que son anxiété semble élevée, l'enfant présente une distorsion négative du souvenir douloureux. La cotation du niveau de douleur sera plus importante dans son souvenir que lors de la séance de soin. Cette distorsion négative provoquera une séance prochaine plus difficile dans la gestion de la douleur puisque le seuil de tolérance de celle-ci sera abaissé.(2)

Le praticien se doit de distinguer ces deux notions et d'évaluer le niveau de chacune d'entre elles pour mettre en place la technique d'analgésie et la technique sédatrice appropriée au patient.

1.1.1 Définitions

1.1.1.1 Douleur :

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

La douleur est une notion aux composantes physiologiques et émotionnelles.(1)

En odontologie pédiatrique la douleur est généralement aiguë, rarement chronique. Elle se présente comme un signal d'alarme, c'est une douleur protectrice de l'organe face à une lésion tissulaire.

On parle donc de douleur dans un contexte lésionnel où par exemple l'enfant se plaint d'une dent présentant une carie para-pulpaire, l'inflammation pulpaire générant un signal d'alarme se traduisant par une douleur.

La définition de l'OMS mentionne aussi la notion d' « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable ». La mémoire lors du vécu douloureux entre en jeu. La mémoire peut être une mémoire implicite (1) qui se traduit par une hyper-vigilance de la blouse blanche, des odeurs... Le 2^{ème} type de mémoire est une mémoire explicite (1) en lien avec l'expérience personnelle et les acquisitions cognitives lors de l'expérience du jeune patient. La douleur peut malheureusement être perçue par l'enfant durant le soin. L'enfant va alors associer le soin dentaire à une expérience douloureuse menant alors à une anticipation de la douleur et une anxiété naissante.

La douleur peut être différemment exprimée en fonction de l'âge du patient (1) même si, selon les enfants, certains peuvent sur-exprimer la douleur et d'autres l'intérioriser complètement. A 2 ans la douleur se traduit comme un sentiment de punition accompagné par la peur, la phobie et la colère. A cet âge une incompréhension de la douleur est associée au soin, le soignant tenant le rôle du méchant. A l'âge scolaire, la douleur engendre un sentiment de persécution et parfois l'enfant se sent responsable de sa douleur et devient inconsolable. Enfin à l'adolescence, la douleur est la conséquence d'une atteinte de l'image et le doute s'installe quand le patient est en recherche d'identité personnelle.

1.1.1.2 Anxiété :

L'anxiété est un état de trouble psychique, s'accompagnant parfois de phénomènes physiques causé par le sentiment de l'imminence d'un événement fâcheux ou dangereux. (3) Cette peur est un comportement protecteur face à un danger, une situation inconnue (première consultation) ou connue (expérience douloureuse passée).(1)

Le schéma ci-dessous de Ducher (4) permet d'expliquer et de comprendre l'évolution de l'anxiété soit vers sa résolution soit vers une aggravation menant à une crise ou une attaque de panique.

Un stimulus de n'importe quelle nature (situation ou événement auditif, olfactif, visuel, cognitif) entraîne une pensée automatique génératrice de souci ou d'angoisse.

Cette anxiété peut se manifester par une réaction physique telle que des sueurs, des vertiges, des crampes, des douleurs abdominales, une oppression thoracique, une hyperventilation associée à un manque d'air, une asthénie... Le patient va alors se focaliser sur ces symptômes et peut les interpréter de différentes façons. Suite à une interprétation positive le patient se calme, se rassure, son niveau d'anxiété diminue voire disparaît.

Face à une interprétation négative, un mécanisme de renforcement des signes physiques se met en place et peut aboutir à l'installation d'un trouble anxieux généralisé.

Si l'interprétation s'avère catastrophique, l'anxiété mènera à une véritable attaque de panique. La répétition ou l'appréhension de ses attaques peut engendrer un trouble panique.

Parfois le stimulus n'est même pas présent. Une anticipation de la peur de ce stimulus peut provoquer une crise d'anxiété.

Le cabinet dentaire peut être générateur de stimuli auditifs (bruits des instruments rotatifs, de l'aspiration), visuels (blouse blanche, fauteuil, plateau technique), olfactifs (eugénol), cognitifs (peur due à une expérience passée douloureuse chez le dentiste). Souvent, nous sommes face à cette anxiété d'anticipation. Avant même d'avoir réalisé un acte, le patient est tendu, angoissé et manifeste des signes de douleurs intenses.

Chaque individu présente une interprétation de l'anxiété qui lui est propre, fonction de son passé et de ses antécédents de vie et pathologiques. Ces cognitions et sensations de la personne au moment de la crise jouent un rôle primordial dans son évolution. Ses pensées cognitives peuvent mettre un terme aux boucles de rétroaction continue et ainsi éviter l'amplification de la crise voire l'atténuer et la faire disparaître.

La connaissance de ce schéma par le chirurgien-dentiste lui permet de déceler rapidement les signes de l'anxiété chez l'enfant et de mettre en place des stratégies thérapeutiques d'anxiolyse. Détourner l'attention dans la phase de focalisation, utiliser des techniques de relaxation et de contrôle respiratoire sont des moyens de restructuration cognitive tant au niveau des pensées automatiques qu'au niveau du processus interprétatif.

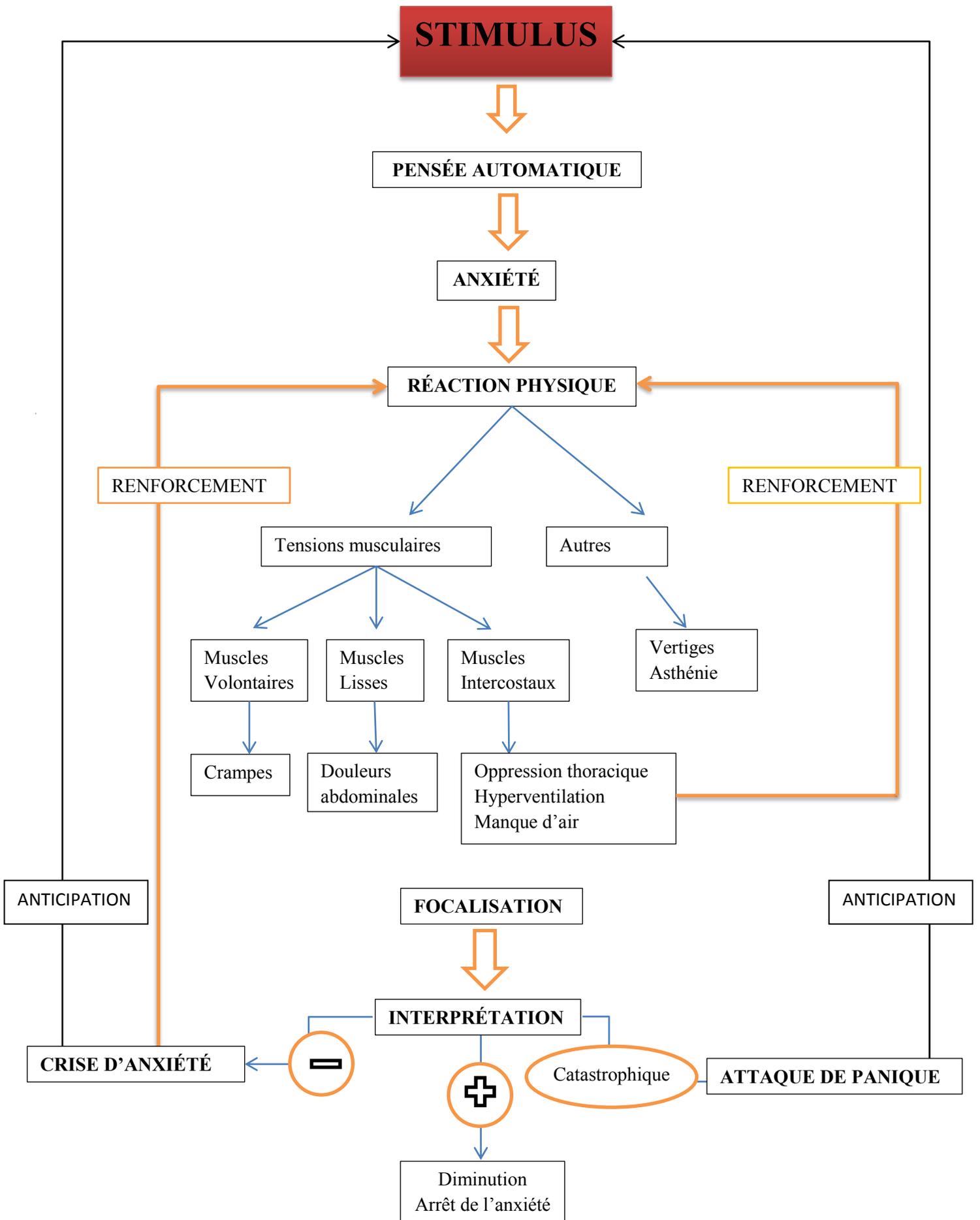


Figure 1 : Schéma général de l'anxiété (Ducher, 2011) (3)

De façon plus spécifique chez l'enfant, on peut définir 3 types d'anxiété en fonction de l'âge (1). Tout d'abord, **l'anxiété de séparation avec sa mère** atteint un pic à l'âge de 18 mois et redescend progressivement. Mais dans une situation comme au cabinet dentaire, elle peut réapparaître ; on observe alors une régression qui entraîne chez l'enfant une irritabilité générale jusqu'à la crise de rage. L'enfant se comporte comme un enfant d'âge inférieur. Ensuite, **l'anxiété d'anticipation** est souvent liée à la peur de la perte de contrôle face à une situation inconnue qu'est le cabinet dentaire. Ce manque de contrôle chez des enfants craignant l'inconnu amène des angoisses fréquentes.(5) L'anxiété d'anticipation peut aussi être liée à la mémorisation de la douleur ou au transfert des peurs dentaires par les parents. Elle entraîne une verbalisation des craintes explicitement ou des cris, des accès de colère, des tremblements de froid ou des réactions de cramponnements et d'agitation. Enfin, **l'anxiété existentielle** durant l'adolescence engendre un sentiment de dépersonnalisation et de déréalisation. L'adolescent recherche la signification de sa propre vie et sa capacité à faire des choix. L'apparence est essentielle et son mal-être se traduira par des maladies comme l'anorexie, des maux de tête et des maux de ventre fonctionnels.

1.1.2 Évaluation

1.1.2.1 Évaluations de la douleur

La douleur peut devenir un objet de communication et d'expression.(1) Pour aider le praticien à donner une réponse adaptée au mal-être de l'enfant, celui-ci se tournera vers des moyens d'évaluation quantitatifs du niveau de douleur ressentie.

1.1.2.1.1 Auto-évaluation

L'auto-évaluation est bien entendu l'échelle à privilégier chez un enfant apte à analyser son propre ressenti. Elle sera choisie chez un enfant ayant la capacité de comprendre ce qu'on lui demande. Notre patient pourra exprimer de façon fiable l'intensité de la douleur ressentie à partir de 6 ans. Entre 4 et 6 ans cette évaluation subjective peut être tentée mais il est préférable de coupler deux types d'auto-évaluation pour s'assurer de la fiabilité de son évaluation.(6) L'auto-évaluation est une aide pour le praticien qui va avoir une meilleure compréhension du vécu du jeune patient durant le soin.

Echelle visuelle analogique ou EVA :

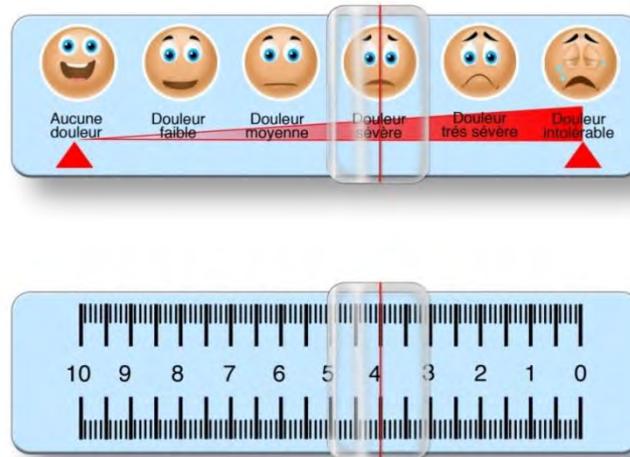


Figure 2 : Recto-verso de la réglette utilisée pour l'EVA

Cette méthode est actuellement très utilisée par les praticiens. L'enfant peut déplacer le curseur sur la réglette en fonction de son ressenti. Le praticien lit au verso le chiffre associé et ainsi peut quantifier la souffrance de l'enfant de 0 à 10 (7).

Echelle des visages de Wonk et Baker :

Le petit patient, dès l'âge de 2 ans, serait capable de montrer le visage qui lui correspond.

Les visages vont de « pas mal du tout » à « très très mal ».

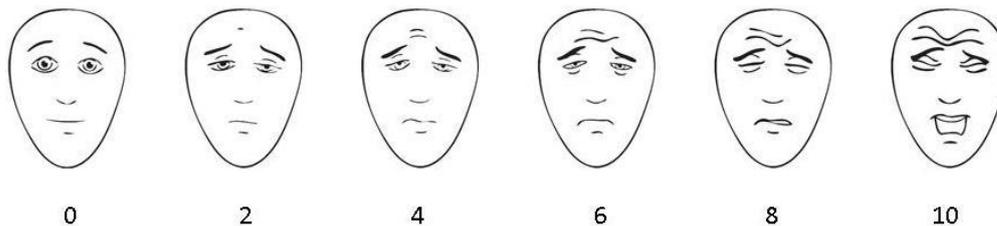


Figure 3 : Echelle des visages présentée à l'enfant

Le visage 0 correspond à « aucune douleur », le 2 à « douleur faible », le 4 à « douleur moyenne », le 6 à « douleur sévère », le 8 à « douleur très sévère » et le 10 à « douleur intolérable ».

Cependant cette échelle amène le tout jeune à faire appel à ses émotions face aux différents visages. Cette composante émotionnelle forte remet en question la validité de cette échelle.(6)

Echelle verbale simple :

Le patient doit qualifier sa douleur de « absente, faible, modérée ou sévère ». Le vocabulaire est adapté en fonction de l'âge du patient et de son développement cognitif et l'évaluateur s'aide de ses mains pour faire comprendre les différents niveaux de douleur.(7)

Echelle numérique :

Cette échelle peut être pratiquée chez l'enfant dès 8-10 ans (6). Le positionnement du curseur correspond à un niveau numérique. Le petit patient attribue une note à sa douleur entre 0 (« aucune douleur ») et 10 (« douleur très très forte »). Cependant l'enfant peut savoir compter sans avoir compris la notion quantitative des chiffres.(8) Cette échelle doit alors être utilisée avec prudence ou doit être complétée par une autre.

Poker chip tool ou méthode visuelle analogique avec jetons (CNI) :

On demande au petit patient de prendre « un jeton s'il a un peu mal et tous les jetons s'il a très mal ». Chaque jeton représente « un morceau de mal ».(8)



Figure 4 : Proposition de jetons à l'enfant pour quantifier sa douleur

1.1.2.1.2 Hétéro-évaluation

Les mesures d'observation comportementale de la douleur sont précieuses lorsque l'enfant n'est pas capable d'analyser sa propre douleur. C'est le cas chez des enfants trop jeunes ou présentant un handicap cognitif. L'hétéro évaluation peut alors être confiée au parent accompagnant ou au praticien. Elle peut être utilisée aussi en complément de l'auto-évaluation, comme par exemple en cas de doute chez un enfant de moins de 6 ans lors d'une auto-évaluation.(8)

Echelle FLACC (face, legs, activity, cry, consolability) :

Cette échelle d'observation comportementale a été créée pour évaluer la douleur de l'enfant dès sa naissance(6). Elle serait très utile dans l'évaluation de la douleur notamment chez le patient handicapé.(8)

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – [Items modifiés écrits en italique entre crochets]

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date					
		Heure					
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou dupé]</i> 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé : expressions d'effroi ou de panique]</i>						
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu <i>[trépidations occasionnelles]</i> 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trépidations ou sursauts permanents]</i>						
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[moyennement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) : respiration superficielle saccadée, soupirs intermittents]</i> 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) : retient sa respiration, halète ou inspire profondément : respiration saccadée importante]</i>						
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i> 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>						
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à reconforter <i>[repusse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>						
SCORE TOTAL							
OBSERVATIONS							

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Centre-translation par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Figure 5 : Echelle FLACC

CHEOPS (children's hospital of eastern ontario pain scale) :

Cette échelle analyse le retentissement quotidien de la douleur. Le soignant observe comment l'enfant bouge, mange, boit, parle, se distrait, dort... C'est une échelle utilisée dans le secteur hospitalier pour évaluer la douleur post-opératoire et le début des douleurs aiguës (6). Elle serait utile pour les enfants de 1 à 7 ans.(7)

Echelle comportementale : échelle d'Alder-Hey :

C'est une nouvelle échelle conçue spécialement pour évaluer la douleur aux urgences pédiatriques. Elle comprend 5 items cotés de 0 à 2 : pleurs ou plaintes, expressions du visage, posture (gestes de protection, contractures), mouvement (agitation ou immobilité), pâleur. Le score total est donc sur 10.(9)

Questionnaire de la douleur dentaire d'après Versloot, 2004 :

Cette méthode d'évaluation est efficace lorsque l'enfant ne peut s'exprimer de manière autonome. En observant l'enfant (jeune enfant ou enfant handicapé) la famille ou l'entourage peut détecter un comportement qui amènerait à penser que l'enfant souffre.(6)

Les items à noter sont les suivants :

1. Problème lors du brossage des dents supérieures
2. Problème lors du brossage des dents inférieures
3. Refuse les aliments agréables
4. Mord sur les molaires seulement
5. Ne mâche que d'un côté
6. Problèmes de mastication
7. Garde dans les joues au lieu de mâcher
8. Crie pendant les repas

1.1.2.2 Evaluations de l'anxiété

1.1.2.2.1 Auto-évaluation

La crainte subjective du patient est bien plus importante que les connaissances objectives de la peur des soins dentaires. Le ressenti du patient, cette anxiété subjective, doit être respectée par le praticien.

Différents questionnaires permettent d'aider le dentiste à évaluer l'anxiété du patient. Cependant les échelles telles que l'Echelle MDAS : Modified Dental Anxiety Scale (annexe 1) (10), l'Echelle DFS : The Dental Fear Survey (annexe 2) (11), et l'Echelle SFQS : The Short Dental Fear Question (SDFQ) and Clinical Classification of Patient's Fear (annexe 3) (12) ne sont pas adaptés aux enfants. Des outils plus simples de compréhension doivent être proposés aux enfants pour qu'ils puissent exprimer leur niveau d'anxiété.

Echelle visuelle analogique (EVA) :

Cette technique simple permet au jeune patient de donner un score à son niveau d'anxiété. Il choisit donc un chiffre de 0 à 10 : 0 correspond à «pas de trouble, pas d'anxiété, pas d'opposition», 10 à «totalement troublé, excessivement anxieux, totalement opposant». Lorsque le score dépasse 7, il est important d'aborder la question avec l'enfant et le parent pour trouver une solution.(13)

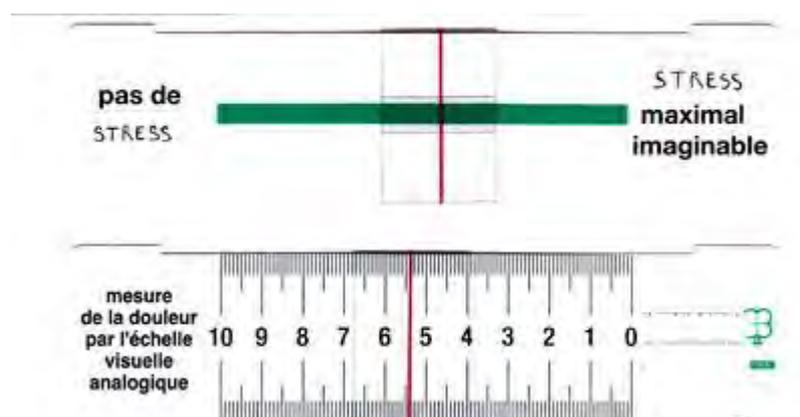


Figure 6 : Recto-verso de la règle proposée à l'enfant pour évaluer son stress

Echelle d'anxiété dentaire adaptée de l'échelle de Corah :

Le praticien pose plusieurs questions à l'enfant afin d'évaluer son niveau d'anxiété. Le jeune enfant doit alors avoir la capacité de comprendre les questions du praticien : (14)

- Ce matin au réveil, tu t'es souvenu que tu allais chez le dentiste aujourd'hui, comment étais-tu ? Réponse : score de 0 à 10

- Comment es-tu dans la salle d'attente ? Réponse : score de 0 à 10

- Que ressens-tu, assis sur le fauteuil et prêt à être examiné ? Réponse : score de 0 à 10

- Les soins de tes dents vont commencer. Que ressens-tu lorsque le dentiste tient la turbine dans sa main ? Réponse : score de 0 à 10

0 = pas inquiet, ni effrayé

10 = inquiet et effrayé

1.1.2.2.2 Hétéro-évaluation

En général elle ne fait que compléter l'auto-évaluation bien plus intéressante puisque le ressenti de l'anxiété est une notion subjective, et donc seul celui qui la perçoit peut la juger. Mais dans certains cas où l'enfant ne peut communiquer avec le praticien (enfant trop jeune, troubles psycho-moteurs...) l'hétéro-évaluation est un outil intéressant à notre disposition.

Elle est basée sur ***l'observation***. L'observation (14) commence en analysant le comportement de l'enfant en salle d'attente (est-il près de ses parents, pleure-t-il, joue-t-il ?), puis en allant dans la salle de soins (est-il fier d'aller vers le cabinet et marche-t-il seul ? le parent le traîne-t-il ou doit-il le porter?), et enfin à l'intérieur du cabinet (monte-t-il seul sur le fauteuil ? Garde-t-il un contact visuel avec le praticien ?).

Des échelles pour évaluer le comportement de l'enfant aident le praticien à scorer l'anxiété du patient :

Echelle de Frankl : c'est une échelle simple qui amène à un score noté de 0 à 3 pour quantifier le niveau d'anxiété de l'enfant.(14)

0 : Comportement définitivement négatif : refuse le traitement, crie avec force, s'oppose aux soins,

1 : Comportement négatif : peu disposé à accepter les soins. Certains signes d'opposition existent mais ne sont pas forcément déclarés (air maussade, renfrogné),

2 : Comportement positif : accepte le traitement avec réserve. Il est prudent mais suit les directives du praticien,

3 : Comportement définitivement positif : bons rapports avec le praticien, intéressé par le traitement. Il rit souvent et semble apprécier la visite.

Echelle de Venham (10) : c'est une échelle précise et très utilisée dans les études cliniques.

Score 0 : Détendu, souriant, ouvert, capable de converser, meilleures conditions de travail possibles. Adopte le comportement voulu par le dentiste spontanément ou dès qu'on le lui demande. Bras et pieds en position de repos. Attentif

Score 1 : Mal à l'aise, préoccupé. Pendant une manœuvre stressante, peut protester brièvement et rapidement. Les mains restent baissées ou sont partiellement levées pour signaler l'inconfort. Elles sont parfois crispées. Expression faciale tendue. Pâleurs, sueurs. Respiration parfois retenue. Capable de bien coopérer avec le dentiste. Regards furtifs sur l'environnement.

Score 2 : Tendue. Le ton de la voix, les questions et les réponses traduisent l'anxiété. Pendant une manœuvre stressante, protestations verbales, pleurs (discrets), mains tendues et levées, mais sans trop gêner le dentiste. Pâleurs, sueurs. Inquiet de tout nouvel événement. Le patient obéit encore lorsqu'on lui demande de coopérer. La continuité thérapeutique est préservée. Cherche un contact corporel rassurant (main, épaule).

Score 3 : Réticent à accepter la situation thérapeutique, a du mal à évaluer le danger. Protestations énergiques mais sans commune mesure avec le danger ou exprimées bien avant le danger, pleurs. Pâleur, sueurs. Utilise les mains pour essayer de bloquer les gestes du dentiste. Mouvements d'évitement. Parvient à faire face à la situation, avec beaucoup de réticence. La séance se déroule avec difficultés. Accepte le maintien des mains

Score 4 : Très perturbé par l'anxiété et incapable d'évaluer la situation. Pleurs véhéments sans rapport avec le traitement, cris. Importantes contorsions nécessitant parfois une contention. Le patient peut encore être accessible à la communication verbale mais après beaucoup d'efforts et de réticence pour une maîtrise relative. La séance est régulièrement interrompue par les protestations.

Score 5 : Totalement déconnecté de la réalité du danger. Pleure à grands cris, se débat avec énergie. Le praticien et l'entourage ne contrôlent plus l'enfant. Inaccessible à la communication verbale. Quel que soit l'âge, présente des réactions primitives de fuites : tente activement de s'échapper. Contention indispensable.

Echelle de Houpt : l'échelle de Houpt est une analyse rétrospective du comportement de l'enfant (des pleurs, de la coopération, de l'appréhension et de l'attention, et enfin de l'éveil) à travers un enregistrement vidéo. Cette échelle est souvent utilisée dans les études.(14)

1.2 Techniques de sédation

1.2.1 Définition

La sédation relative a pour but de diminuer l'inconfort de l'enfant en diminuant les réponses psychologiques négatives associées à la douleur et au stress et en entraînant parfois une amnésie du geste technique (1).

Le patient est dans une situation confortable, il est calme et coopérant. La sédation permet la réalisation des objectifs thérapeutiques, de promouvoir une éducation thérapeutique, d'avoir un enfant à l'écoute capable de s'engager dans une relation de confiance avec son praticien.(15)

La sédation est adaptée à chaque patient. On commence en général par des options thérapeutiques peu invasives non médicamenteuses puis on se tourne vers des options pharmacologiques lorsque ces dernières ont échouées.(16)

Il existe différents niveaux de sédation selon l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (17) : une sédation minimale ou anxiolyse, une sédation modérée ou sédation consciente, une sédation profonde et une anesthésie générale.

1.2.1.1 Sédation minimale ou anxiolyse

On recherche un enfant apaisé, coopérant, répondant normalement à la stimulation verbale. Les voies aériennes sont non affectées ainsi que la ventilation spontanée et la fonction cardiovasculaire. La sortie de la sédation se fait par une évaluation de la réponse du patient, comme en témoignent l'expression du visage, la tension musculaire, la verbalisation, la fréquence respiratoire, etc.

Ce type d'anxiolyse peut être obtenu avec l'hydroxyzine et le diazépam.

1.2.1.2 Sédation modérée ou sédation consciente

On cherche à ce que l'enfant ait une réponse appropriée à la stimulation verbale ou tactile (le réflexe de retrait à partir d'un stimulus douloureux n'étant pas une réponse ciblée). Les voies aériennes ne nécessitent pas d'intervention : la ventilation spontanée est adéquate ; la fonction cardiovasculaire est habituellement maintenue. La sortie de la sédation se fait par une évaluation de la réponse du patient, comme en témoignent la fréquence cardiaque, le rythme, la saturation en oxygène, la capacité à tolérer la procédure, la diaphorèse (hypersudation), la réponse à des stimuli. Un monitoring est réalisé pendant et après la sédation.

On retrouve dans cette classe de sédation consciente modérée l'utilisation du MEOPA et du midazolam.

Pour ces deux types de sédation, un antagoniste n'est généralement pas nécessaire mais il faut cependant qu'il soit à portée de main.

En Grande Bretagne la définition de « sédation consciente » validée par the General Dental Council, the Standing Dental Advisory Committee, the National Dental Advisory Committee and the Dental Sedation est la suivante : «La sédation consciente est une technique dans laquelle l'utilisation d'un médicament, ou d'une drogue, produit un état de dépression du système nerveux central permettant de réaliser le traitement à effectuer, mais au cours de laquelle la communication est maintenue et la modification de l'état d'esprit du patient est telle que le patient répond à la commande pendant toute la période de sédation.»(18) Le petit patient est donc sédaté par la prise de médicament sédatif ou anesthésique mais il est capable de coopérer avec le dentiste et de répondre aux commandes verbales.(19)

1.2.1.3 Echelle de sédation

L'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une échelle de sédation afin de sensibiliser tout praticien à surveiller son patient. Elle a pour objectif le confort et la sécurité du patient lors de pratiques sédatives. Elle se décompose en plusieurs niveaux. Le niveau 1 ne doit en général pas être dépassé (20) :

S0 : Pas de sédation, patient bien éveillé

S1 : Patient somnolent, stimuable verbalement

S2 : Patient somnolent, stimuable tactilement

S3 : Patient non réveillable, comateux

Cette échelle de sédation est une échelle subjective. Le niveau attribué au patient dépend de l'observation du praticien.

Une échelle objective existe pour mesurer l'effet hypnotique de l'agent sédatif. Le Bispectral Index System (BIS) est une assistance informatique qui mesure de façon objective la sédation et permet d'établir ainsi une meilleure corrélation entre l'encéphalogramme et le comportement du patient. Le BIS attribue une valeur à l'état hypnotique du patient. Une valeur de 100 représente un état d'éveil et 0 un état de non activité du cerveau. Sous anesthésie générale le BIS indique une valeur de 40 à 60, de 61 à 70 dans le cas de sédation profonde, 71 à 90 pour une sédation modérée et enfin une valeur supérieure à 90 correspond à un patient éveillé.

Le BIS permet ainsi une sécurité et une sûreté de la sédation pour le patient. Il est d'autant plus justifié que le patient est jeune : un patient n'ayant pas atteint l'âge de 6 ans et particulièrement vulnérable aux risques respiratoires que peut entraîner la sédation et peut facilement tomber dans une sédation profonde involontaire. Bien que le BIS soit un indicateur du niveau de conscience, il n'est pas sensible au mécanisme du MEOPA puisqu'il indique un état d'éveil (valeur supérieure à 90) lorsque le gaz est inhalé seul sans prémédication sédatrice.(21)

1.2.2 Techniques non médicamenteuses

1.2.2.1 La communication et les techniques comportementales

Le visuel est important (5). Les vêtements choisis par l'équipe de soin devraient être plutôt colorés en bannissant la blouse blanche qui rappelle trop aux enfants l'hôpital. Il a été prouvé que les couleurs influencent significativement les émotions de l'enfant. Des couleurs comme le bleu ou le jaune réduiraient l'anxiété de l'enfant et le mèneraient vers une attitude positive.(22) Le cabinet peut être aménagé pour les enfants avec en visuel un environnement enfantin composé de dessins, de peluches lors du soin.

La communication peut être verbale ou non verbale. Les stimuli verbaux représentent 30% du message. Il faut donc faire appel à la paraphrase, à la reformulation du discours pour renforcer le message. Les stimuli non verbaux représentent 70% du message. Le regard, la mimique, le sourire, l'intonation, la posture, l'attitude positive du praticien et de l'équipe de soin, la gestuelle, le positionnement de l'individu dans l'espace sont des composantes essentielles de la communication.(13)

Les enfants utilisent essentiellement une communication non verbale, basée sur le langage corporel où les stimuli tactiles sont importants. De plus ils ne comprennent pas tous les mots et donc un sourire, un ton de voix calme sont des éléments essentiels à la communication.(5) Lors de la communication verbale le praticien se concentrera sur le choix des mots et des images pour décrire ses gestes.

La confiance entre l'enfant et le dentiste est primordiale. La communication est la base de la confiance. Elle amène un confort psychologique dans la relation de soins. Ce bien-être ressenti par le patient et le praticien permet une efficacité thérapeutique. En effet une relation basée sur la confiance entre le praticien, l'enfant et l'accompagnant amène à la tolérance des soins. La confiance et le bien-être installés permettent d'éviter l'anxiété que le patient pouvait ressentir avant le dialogue entre lui et son praticien.

L'empathie est une attitude qui consiste pour le soignant à éprouver ce que ressent le patient sans que ses propres émotions n'interfèrent avec celles du patient. C'est un soutien pour le patient, il se sent reconnu dans sa souffrance et sa pathologie. Ainsi le jeune patient se sentira libre de s'exprimer et la communication avec le praticien en sera facilitée. L'empathie comprend quatre composantes : une composante émotionnelle (le praticien ressent de façon subjective l'état psychologique du patient), une composante éthique (altruisme dans la relation), une composante cognitive (le praticien se doit objectivement d'identifier et de comprendre les sentiments de l'individu) et une composante comportementale (c'est le comportement du praticien qui doit montrer sa compréhension et la communiquer au patient).(23)

Le Tell-Show-Do : Cette méthode introduite par Addelston en 1959 consiste à expliquer au jeune patient ce que l'on va faire en adaptant le vocabulaire à son âge, à faire une démonstration hors de sa bouche pour qu'il voit et comprenne, et enfin à réaliser le geste expliqué. On diminue ainsi l'anxiété d'anticipation en éliminant la notion d'inconnu.(5)

Le renforcement positif : Il s'agit d'encourager le petit patient lorsque son comportement est adapté au soin et permet sa réalisation. L'encouragement se réalise par des louanges orales, des gestes et des expressions au niveau d'un praticien fier de son petit patient ou par des récompenses en fin de séance.(5)

Le renforcement de contrôle : La perte de contrôle est un des facteurs déclencheurs de l'anxiété chez l'enfant. Cette technique amène l'enfant à participer au soin et à contrôler la progression de celui-ci comme par exemple lorsqu'il lève la main pour demander au praticien d'arrêter le soin ou l'injection de l'anesthésique.(5)

La technique de désensibilisation : C'est une méthode qui consiste à une exposition graduelle de l'enfant au milieu de la dentisterie. Les séances sont courtes en commençant par des traitements peu invasifs. L'enfant va progressivement s'habituer au milieu, prendre confiance et accepter le traitement.

La distraction amène le patient à se focaliser et à se concentrer sur autre chose et ainsi à modifier son comportement initial. Cette stratégie comportementale permet au petit patient de faire face à un stress. La distraction audio-visuelle regroupe les jeux-vidéos, la télévision ou la vision d'un film, d'un dessin animé, l'écoute de musique ou d'histoire audio durant l'examen dentaire. Sur les enfants ce type de distraction semble réellement efficace. Une distraction audio apparaît comme significativement efficace pour diminuer l'angoisse et la douleur chez les enfants.(24) De plus, ceux-ci redemandent à écouter de la musique lors des prochaines visites.(25) Cependant l'aide audio-visuelle est plus performante qu'une simple aide audio pour diminuer le niveau d'anxiété de l'enfant (26)(27), les lunettes virtuelles par exemple diminuent significativement l'anxiété et la perception de la douleur.(28) On peut considérer la technique de distraction comme une bonne stratégie de gestion de l'anxiété chez l'enfant puisqu'il a été prouvé que le bruit notamment en cabinet dentaire est un des premiers facteurs anxigènes chez les jeunes patients.(29)

La technique du modèle : L'enfant regarde un autre enfant où le soin se passe bien, ou le patient est décontracté et coopératif. Il le prend pour modèle et répète ce qu'il a vu. Cette technique fonctionne pour des enfants entre 3 et 5 ans. Le choix du modèle est important. D'après une étude le modèle de la mère amène à des résultats satisfaisants pour la technique de modélisation.(30)

La thérapie cognitive comportementale (TCC) (31) est un traitement psychologique court comportant 1 à 20 séances. Ces séances peuvent être réalisées chez l'enfant avec l'aide de ses parents. La TCC est composée d'une première séance avec l'analyse du comportement ou de sa conceptualisation, d'une psychoéducation, de l'enseignement des mécanismes de l'anxiété et du but de la thérapie. Ensuite la deuxième séance est une formulation par le patient des diverses situations de traitement dentaire qui le rendent phobique, une sorte de listing des conditions où le patient est exposé à la peur.

Les séances suivantes sont individualisées avec une mise en exposition du patient par film ou in vivo face à des dentistes et des psychologues. Enfin le thérapeute amène le patient à une restructuration cognitive, et lui enseigne des techniques d'affirmation de soi, le tout complété par des exercices de relaxation, de contrôle de la respiration pouvant être réalisés ensuite seul à domicile. En se concentrant sur leur phobie et leur peur durant les séances de TCC le patient gère son anxiété et peut recevoir un traitement dentaire.

1.2.2.2 La relaxation

- ***Objectifs et indications de la relaxation :***

La relaxation est une méthode indiquée chez l'enfant en proie à un état anxieux. La seule contre-indication à cette méthode est l'insuffisance cognitive du patient (enfant trop jeune ou déficience mentale).

La relaxation a pour objectif de diminuer la fréquence cardio-respiratoire et donc de contrer la tachycardie et la tachypnée induites par l'anxiété. Cette méthode recherche aussi la décontraction neuromusculaire jusqu'à l'obtention de la détente, d'un « tonus de repos ». Enfin elle a pour but la structuration du schéma corporel et une nouvelle perception de son image.(32)

- ***La relaxation à travers la relation à l'autre***

La conduite du praticien au fauteuil est essentielle. Il se doit de choisir ses mots (ex : « un peu d'inconfort » à la place de « douleur »), de parler avec une voix monotone, calme et apaisante. Ses actions doivent être rassurantes comme par exemple appliquer un anesthésique topique et expliquer que cela permet d'engourdir la zone avant l'anesthésie.

Il doit détecter en observant le patient les manifestations d'anxiété comme par exemple, un patient s'accrochant aux accoudoirs du fauteuil ou croisant les jambes. Puis le praticien conseille et incite le patient à des techniques de relaxation en utilisant le conditionnel présent avec « pourrait ». Des termes comme « peut-être », « probablement » sont utilisés pour amener la suggestion et éviter une résistance de la part du patient.(33)

- ***La relaxation par respiration abdominale :***

Cette méthode ne peut être appliquée que chez un enfant coopératif et d'un âge assez avancé car elle demande de la concentration.

On propose au patient de penser à chaque partie de son corps et de se concentrer sur les muscles contractés. On lui conseille de les détendre et de sentir son corps s'enfoncer dans le fauteuil petit à petit. Pour aider à la détente, on peut lui demander de se focaliser sur sa respiration abdominale, de sentir le souffle au fond de ses poumons et d'explorer ces sensations subtiles et légèrement différentes au début, pendant et en fin de respiration et entre chaque respiration. L'esprit doit se focaliser sur l'inspiration et l'expiration propre du sujet. Cette technique amène à la méditation, certaines pensées et sensations surviennent, il faut alors se reconcentrer sur les respirations et la tranquillité s'ensuit.(33)

- ***La relaxation par ambiance musicale :***

Le cabinet dentaire est source de nuisances sonores (instruments rotatifs, aspirations, téléphone...). Les patients les ressentent comme une agression et leur niveau d'anxiété augmente. C'est une des raisons qui font qu'en 2006, 43% des dentistes utilisent la musique comme moyen de détente dans leur cabinet.(34) Voici quelques exemples de radio propices à la relaxation : Relax FM, Marginal FM, Lifegate Radio, ZenRadio, FIP.(35)

- ***La relaxation par aromathérapie :***

L'aromathérapie se définit comme une « thérapeutique par ingestion, massage du corps ou inhalation d'huiles essentielles végétales ou d'essences aromatiques. (L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie, traitement des maladies par des produits dérivés des plantes.) »(36) C'est l'art de soigner par les huiles essentielles.

Par diffusion atmosphérique, l'arôme agit sur notre système nerveux central via les récepteurs olfactifs et modifie nos émotions.

Au cabinet dentaire, on peut jouer sur l'odorat, en créant une odeur ambiante par la diffusion d'huile essentielle. Il a été prouvé dans des études que l'exposition des patients à l'odeur d'orange ou de lavande avait un effet relaxant.(37)(38)

1.2.2.3 L'hypnose

L'hypnose est un état de conscience modifiée (selon Hartland) qui s'installe par le phénomène de suggestion et de relaxation (selon Erickson).(39) L'hypnose est une méthode d'anxiolyse utilisée en chirurgie dentaire par des praticiens formés à cette pratique. Une interaction se met en place entre l'hypnotiseur et le petit patient. Cette interaction existe lorsque le praticien entre dans le monde de l'enfant. Il doit chercher à connaître ce qu'aime l'enfant, ses musiques, ses dessins animés, ses activités, ses rêves.

- ***Une méthode centrée sur la personne***

Selon Erickson, le patient est au centre de la thérapie. Erickson amène ainsi une dimension humaniste à l'hypnose, celle-ci est fondée à partir du sujet. L'observation du patient est essentielle, chaque individu est unique. Dans l'approche éricksonnienne, le praticien guide son hypnose en fonction du ressenti, des sentiments, des émotions et des souvenirs du patient. Le thérapeute rejoint le patient dans son vécu, son monde intérieur et ses croyances. L'hypnose est un accompagnement qui permet alors une collaboration et un jeu relationnel entre les deux protagonistes. Le praticien s'adapte à la singularité de l'individu. Le raisonnement est sensoriel avec un patient centré sur son monde intérieur et son écosystème.(40)

- ***Induction hypnotique***

La technique de l'hypnose commence généralement par l'induction. L'induction consiste à focaliser le patient sur un exercice, comme celui des mains magnétisées. Le patient prend une profonde inspiration, ferme les yeux et place ses mains devant lui l'une contre l'autre, doigt contre doigt. Le praticien par son discours lui demande progressivement de tenir de plus en plus fermement les mains l'une contre l'autre jusqu'à ne plus pouvoir les décoller, comme si elles ne formaient qu'un seul bloc. Puis progressivement il va suggérer au patient de les décoller l'une de l'autre. Suite à l'induction, le patient intègre un état de calme et de relaxation.(39)

- ***L'hypnose par l'imaginaire***

D'après la formation « Hypnoteeth », l'hypnose chez l'enfant fait appel à sa sensorialité dès le plus jeune âge, puis à son imagination à partir de 2 ans et enfin à son raisonnement à partir de 7 ans.

De 0 à 2 ans le praticien va stimuler l'enfant de manière tactile, en le caressant ou le berçant ; de manière auditive en lui faisant écouter la musique qu'il aime ; de manière visuelle en focalisant l'attention de l'enfant sur des objets qui bougent, des couleurs qui changent ; ou de manière participative en lui faisant tenir une peluche, une poupée. A partir de 2 ans le praticien peut raconter des histoires, des contes et faire appel à l'imaginaire de l'enfant pour le « sortir » du cabinet dentaire. A partir de 7 ans l'enfant peut faire appel à son raisonnement. On peut donc lui proposer de « faire un jeu » et ainsi de mobiliser ses ressources. A partir de 7 ans l'enfant pratique souvent une activité, il est donc facile de le focaliser sur son loisir préféré.

Le praticien focalise ainsi l'enfant selon l'âge sur un élément qui détourne son attention de son ressenti et de ses émotions (peur, stress, douleur). Notre petit patient se concentre sur une pensée suggérée par l'hypnotiseur qui l'isole du monde extérieur, il est « comme dans la lune » ou dans un rêve. Le patient est dans un état entre veille et sommeil.(41) C'est la méthode du « recadrage ». En remplaçant les mots techniques (injection, digues) par des termes inoffensifs du langage commun (stylo magique, parapluie,...), le praticien fait appel à l'imaginaire de l'enfant et lui offre une autre réalité du cabinet dentaire. On observe chez le petit patient un changement de comportement cognitif, émotionnel et de son point de vue sur la situation. Les faits ne changent pas seule leur perception. Cette méthode est opposée à la méthode du « tell show do »(39)

L'hypnose agit sur la douleur et l'anxiété. Ceci est aujourd'hui prouvé grâce à la neuro-imagerie fonctionnelle qui nous montre que sous hypnose certaines zones cérébrales sont activées et que des connexions nerveuses sont modifiées.(42) L'hypnose est une technique de sédation qui présente une réelle efficacité physiologique.

1.2.3 Techniques médicamenteuses

Les techniques médicamenteuses sont une aide supplémentaire au praticien pour réaliser des soins dentaires chez des patients difficiles. Elles ne remplacent pas les différentes méthodes de gestion du comportement. Les techniques médicamenteuses sont utilisées en association avec l'approche comportementale.(15)

Avant de prescrire un anxiolytique, il faut tenir compte des traitements quotidiens du patient pouvant interférer avec une médication (psychotropes, sédatifs, anti-épileptiques).

1.2.3.1 L'hydroxyzine

L'hydroxyzine est un antihistaminique utilisé seulement pour ses effets sédatifs et anti-émétiques en prémédication sédatrice odontologique.(43)

D'après le Vidal 2015, l'hydroxyzine, Atarax® ou Théralène®, est une molécule faiblement anxiolytique. C'est un antihistaminique anticholinergique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques. L'hydroxyzine est indiquée pour des manifestations mineures de l'anxiété. Il est conseillé de l'absorber une heure avant le rendez-vous avec une dose de 1mg/kg soit 0.5ml/kg. En effet la forme galénique en sirop est plus adaptée aux enfants de moins de 6 ans (risque de fausse route sous forme de comprimé).

L'hydroxyzine est aussi indiquée en prémédication de l'anesthésie générale et dans le traitement symptomatique de l'urticaire.

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide. D'après le protocole CLUD (44) du CHU de Toulouse, son efficacité maximale per os apparaît 30min après la fin de l'administration. Le pic plasmatique est obtenu 2h après la prise per os. Sa métabolisation est hépatique et son élimination rénale. La demi-vie varie en fonction de l'âge (de 4h à 1 an, de 11h à 14 ans). Ses effets cliniques apparaissent donc assez tard mais la durée d'action est assez longue et permet donc de longs soins dentaires.(43)

Ses contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du médicament, à l'un de ses métabolites
- Liées à l'effet anticholinergique : risque de glaucome par fermeture d'angle, risque de rétention urinaire liée à un trouble uréthro-prostatique
- Patient souffrant de porphyrie
- Patient présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les jeunes enfants particulièrement sensibles aux effets sur le SNC (notamment convulsions) et en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Il faut aussi être prudent chez des patients dont l'arythmie cardiaque est connue et chez des patients présentant des troubles cognitifs ou un syndrome confusionnel.

Les effets indésirables rapportés sont les suivants : somnolence, céphalées, fatigue, sécheresse buccale, réactions cutanées, manifestations allergiques, effets psychiatriques (confusion), effets neurologiques (vertiges, tremblements, convulsions, dyskinésies), effets ophtalmologiques (troubles de l'accommodation), effets cardiovasculaires, affections hépatobiliaires, effets gastro-intestinaux (constipation), effets urologiques (rétentions urinaires).

1.2.3.2 Le Diazépam

D'après le Vidal 2015, le diazépam ou Valium® est une benzodiazépine qui induit une relaxation musculaire douce et dispose de propriétés anti-convulsivantes. De plus, cette molécule possède des propriétés anxiolytique, sédative, hypnotique, amnésiante. Son action est centrale et agoniste spécifique d'un récepteur modulant l'ouverture du canal Cl⁻ au niveau du système nerveux central.

Le Valium® est indiqué dans le traitement de toute manifestation d'anxiété sévère et/ou invalidante. Il est aussi indiqué en prévention et dans le traitement du délirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. Enfin chez l'enfant il prévient des convulsions fébriles.

L'utilisation du diazépam chez l'enfant doit rester exceptionnelle. Il reste indiqué en psychiatrie lors de forte angoisses et dosé à 0.5mg/kg/jour sur une durée n'excédant pas 8 à 12 semaines. Plus encore que chez l'adulte, la durée du traitement sera la plus brève possible et le rapport bénéfice/risque sera évalué rigoureusement.

Comme plusieurs études le démontrent, le diazépam peut être indiqué en odontologie pour une sédation ponctuelle pour la réalisation de soins dentaire chez le jeune enfant non coopérant ou l'enfant handicapé.(45)(46)

La dose alors recommandée est de 0.15 à 0.5mg/kg. Le diazépam par voie orale est efficace au bout de 30 à 45 min et dure pendant 4 à 6h.(45) En effet, sa concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 30min à 1h30 de l'ingestion. Le diazépam est relativement soluble dans les lipides et insoluble dans l'eau, et lors de sa prise orale, sa disponibilité est d'environ 100%.(36) Sa demi-vie d'élimination est de **32-47h**. Sa métabolisation est hépatique, son élimination urinaire.

Ses contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère, aigue ou chronique
- Myasthénie

D'après la littérature, le diazépam est communément utilisé en sédation en odontologie pédiatrique car il présente une large marge de sécurité du fait notamment du peu d'effets secondaires rapportés en utilisation ponctuelle. Si des effets indésirables surviennent, la somnolence et l'ataxie sont les plus souvent rencontrées.(45)

Cependant, d'après le Vidal les effets indésirables possibles peuvent être neuropsychiatriques tels que des troubles du comportement (irritabilité, agressivité, agitation, modification de la conscience), une amnésie antérograde, une dépendance physique et psychique, des sensations d'ébriété, une ataxie, des céphalées, une confusion, une baisse de la vigilance. Il a aussi été rapporté des éruptions cutanées, une hypotonie musculaire, une asthénie, une diplopie.

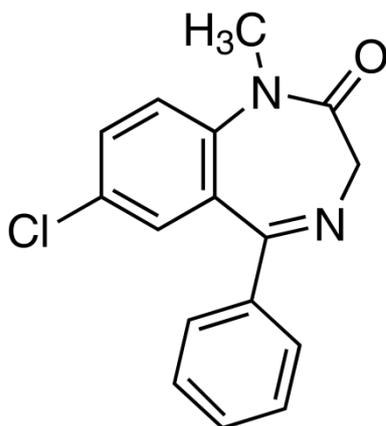


Figure 7 : Structure moléculaire du Diazépam

1.2.3.3 Le MEOPA

Le MEOPA ou Mélange Équimolaire d'Oxygène et Protoxyde d'Azote possède une AMM qui, depuis le 30 novembre 2009 permet de l'utiliser en cabinet dentaire de ville en plus du milieu hospitalier. Ce gaz médicinal comprimé est un analgésique non morphinique, oxygénateur sanguin et sédatif.(47)

Outre son effet analgésique et antihyperalgésique (action sur les récepteurs NMDA), il présente un effet sédatif.(48) Rappelons que la sédation reste consciente et modérée. Tout type de jeune patient anxieux ou handicapé peut bénéficier du MEOPA mais une coopération minimale doit être présente : l'enfant doit accepter de ventiler dans le masque nasal ou naso-buccal (Figure 2). Le MEOPA n'est pas contre-indiqué pour les patients diabétiques (équilibrés), les patients épileptiques et asthmatiques, les patients atteints d'affections cardiovasculaires de type angor, insuffisances cardiaques, troubles du rythme, antécédents d'infarctus du myocarde, hypertendus, et pour les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral puisqu'ils bénéficient de l'effet relaxant de la sédation, et d'apport en oxygène qui minimise le risque de crise.(49) (50)



Figure 8 : Petite fille acceptant le masque naso-buccal

Le matériel (50) comprend une bouteille de MEOPA, (Antasol[®]135, Sol France ; Entonox[®]135, Linde Healthcare ; Kalinox[®]170, Air Liquide Santé France ; Oxynox[®]135, Air Products SAS), un masque naso-buccal à usage unique, de morphologie adaptée au patient (Eco Mask-Intersurgical[®]) relié à la bouteille par un circuit flexible d'administration-évacuation (Intersurgical[®]) dans lequel transite le mélange, et d'un filtre anti-bactérien à usage unique qui sépare le masque du circuit (Clear-Guard Midi, Intersurgical[®]). Les locaux doivent être adaptés et ventilés. Le stockage de la bouteille est un lieu dont la température est supérieure à 0°C (sinon risque d'hypoxie car dissociation des 2 gaz sous 0°C).(51)

Il n'y a pas de posologie à proprement parlé. La ventilation spontanée de l'enfant détermine le débit d'administration. L'auto-administration est à privilégier pour une meilleure coopération. Une surveillance continue du patient est obligatoire (présence d'une tierce personne recommandée). L'inhalation ne doit pas durer plus de 60min et son efficacité maximale se manifeste au bout de 3 minutes. L'état de conscience initial doit être retrouvé dès l'arrêt de l'inhalation sans effet de rémanence. Le patient reste 5min au fauteuil après l'arrêt des soins avant de s'en aller.(51)

Les principaux effets indésirables selon l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament) sont les suivants : « Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement et disparaissent généralement dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange : paresthésies, approfondissement de la sédation, modification des perceptions sensorielles, mouvements anormaux survenus le plus souvent dans un contexte d'hyperventilation, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, agitation, angoisse, euphorie, rêves. »(52) De plus, l'ANSM préconise l'arrêt de la sédation si une perte de contact verbal se produit avec l'enfant.

Les contre-indications sont les suivantes : patients nécessitant une ventilation en oxygène pur, hypertension intracrânienne, toute altération de l'état de conscience empêchant la coopération du patient, traumatisme crânien, pneumothorax non drainé, bulles d'emphysème, embolie gazeuse, accident de plongée, distension gazeuse abdominale, hypertension artérielle pulmonaire, patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois, déficit connu et non substitué en vitamine B₁₂, anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquées. Des précautions doivent être prises pour des patients sous médicaments à action centrale (opiacés, benzodiazépines et autres psychotropes). Un risque de potentialisation existe. (51)

De bons résultats sont visibles avec le MEOPA cependant il peut avoir quelques limites. En effet, un enfant de moins de 3 ans perçoit un effet sédatif limité voire inexistant (51) dû à l'immaturité des récepteurs.(49) De plus, le praticien peut être confronté à un enfant qui refuse le masque. Le masque peut apparaître comme un élément anxiogène (53) (sensation de claustrophobie). La distraction vidéo peut être une solution pour une meilleure acceptation du masque.(54) Enfin, cette technique a un coût et l'équipe soignante doit avoir suivi une formation spécifique au MEOPA.

1.2.3.4 Le Midazolam

Comme le diazépam (cf ci-dessus) le midazolam est une benzodiazépine aux propriétés sédatives et hypnotiques. Le midazolam présente donc le même mécanisme d'action que le diazépam et leurs effets cliniques sont semblables.(45) La sédation par voie orale avec le midazolam est sensiblement égale à celle obtenue avec du diazépam per os (46) à ceci près que le midazolam ne produit pas de sédation prolongée.(53)

Le midazolam actuellement gagne en popularité face au diazépam. Le midazolam induit une meilleure anxiolyse accompagnée d'une amnésie.(46) D'après une étude publiée en 2005 dans le journal *Pediatric dentistry*, le midazolam - comme le diazépam - est un agent sédatif efficace et sécuritaire, mais lors d'une agitation élevée comme par exemple lors d'étapes telles que le temps de l'anesthésie locale, le midazolam régule le comportement de l'enfant plus efficacement que le diazépam.(45) Le patient est détendu pendant le temps de travail et ne gardera aucun souvenir de cette séance avec le midazolam.(49)

2 LE MIDAZOLAM EN ODONTOLOGIE

Dans le domaine de l'odontologie, cette benzodiazépine est utilisée dans une indication de sédation pour lutter contre l'anxiété. Actuellement le midazolam est la benzodiazépine de choix utilisée en pédiatrie. En France actuellement, le contexte médico-légal contraint l'usage du midazolam au cadre hospitalier (liste I) (55), alors que la molécule est couramment utilisée en cabinet dentaire dans les pays scandinaves, anglo-saxons et en Allemagne depuis plusieurs années.(14)(56)

2.1 Rappels sur les benzodiazépines

2.1.1 Le midazolam parmi les benzodiazépines

Le midazolam est un sédatif hypno-inducteur faisant partie de la famille des benzodiazépines.(57) Il est aussi utilisé en tant qu'anti-épileptique pour ses propriétés anti-convulsivantes (Buccolam®).

Les benzodiazépines sont des tranquillisants appartenant aux psycholeptiques. Elles présentent toutes des propriétés anxiolytiques, hypnotiques mais aussi sédatives, amnésiantes, anti-convulsivantes et myorelaxantes mais à des degrés différents.(58) Les dénominations communes internationales comportent toutes le même suffixe «azépam».

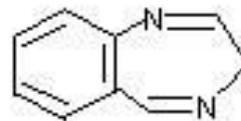
Dans le tableau suivant extrait de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) nous retrouvons la place du midazolam parmi les différentes benzodiazépines. Il faut noter que le tableau présente une erreur, l'Hypnovel® et le Versed® ne devraient pas y figurer, leur commercialisation n'est plus d'actualité. Seul le midazolam solution injectable en tant que générique des laboratoires Accord Healthcare France SAS, Aguetant, Mylan ou Panpharma existe d'après le e-Vidal.

Tableau I : benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prézépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Puctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcosep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
<p>demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate</p>				

2.1.2 Structure chimique des benzodiazépines et métabolisme

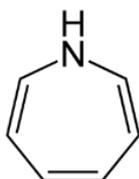
La structure de base de la benzodiazépine ressemble à :



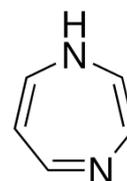
Rappelons qu'un cycle azépine est un cycle benzène (C₆H₆) où un atome d'azote remplace un atome de carbone. Le terme diazépine signifie donc que deux atomes de carbone sont remplacés par deux atomes d'azote. Les benzodiazépines hypnotiques (dont le midazolam) appartiennent au groupe des benzodiazépines 1-4. Mais il existe des benzodiazépines 1-5 et 2-3.



Cycle benzène



Cycle azépine



Cycle 1,4-diazépine

Enfin le terme de benzo signifie qu'un cycle benzène se rajoute sur notre cycle diazépine.

Les différentes benzodiazépines présentent ce squelette de base, leurs chaînes latérales (représentées par R) leur conférant les propriétés spécifiques à chacune.

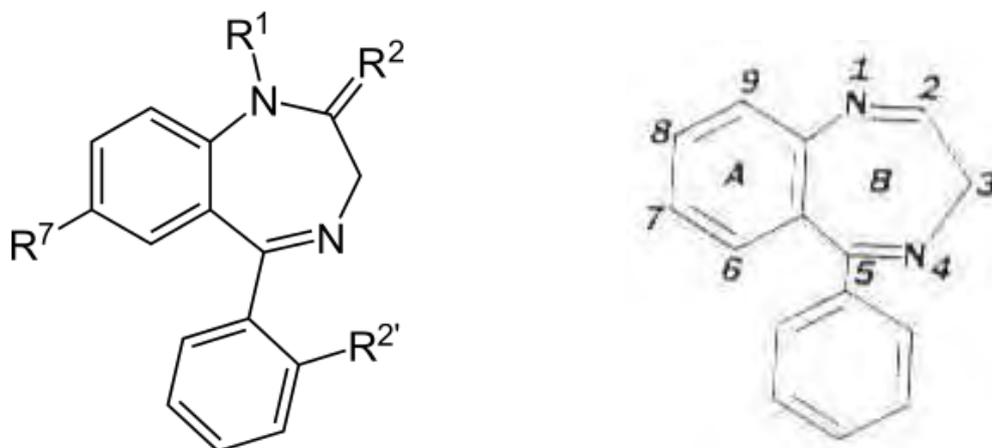


Figure 9 : Squelette de base d'une benzodiazépine

Une substitution en 7 est la position la plus favorable pour augmenter l'activité de la molécule. La puissance et l'activité de la molécule seront fonction de l'électronégativité du substituant (R7) : $\text{CF}_3 > \text{NO}_2$ (activité anxiolytique) $> \text{Br} > \text{Cl}$ (activité hypnotique) $> \text{OCH}_3 > \text{R}$
 Un cycle benzénique en 5 et une substitution en ortho avec Cl ou F (R2') augmentent l'activité de la molécule (groupe attracteur d'électrons). La substitution en 1 (R1) augmente l'alkylation. Celle en 3, par OH, augmente la polarité soit sa glucuroconjugaison et donc l'élimination de la benzodiazépine est plus rapide.

Leur **métabolisme*** est hépatique par oxydation*(réaction de phase I) et par glucuroconjugaison*(réaction de phase II). Les métabolites des benzodiazépines issus de ces réactions peuvent être plus ou moins actifs en fonction des molécules.

2.1.3 Mécanisme d'action des benzodiazépines

Leur action est centrale, elles dépriment le système nerveux autonome. Lorsque la benzodiazépine se fixe sur son site de liaison, c'est-à-dire au complexe accepteur du GABA du récepteur GABA-A, elle favorise la liaison du GABA à son récepteur en modifiant la conformation de celui-ci (Figure 10).(5) C'est une modulation allostérique. La transmission GABAergique est potentialisée. Le GABA ou acide γ -amino-butérique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC) et diminue donc l'activité d'aires cérébrales corticales et limbiques (hippocampe, septum, amygdale).(59) 40% des neurones comportent le récepteur GABA-A. Une fois la benzodiazépine liée à la sous-unité du récepteur correspondant à son site de fixation, on observe alors une hyperpolarisation cellulaire par ouverture des canaux chlore et donc par le passage de ses ions Cl^- . Le potentiel du neurone s'éloigne de son seuil d'activation, ce qui inhibe le SNC.

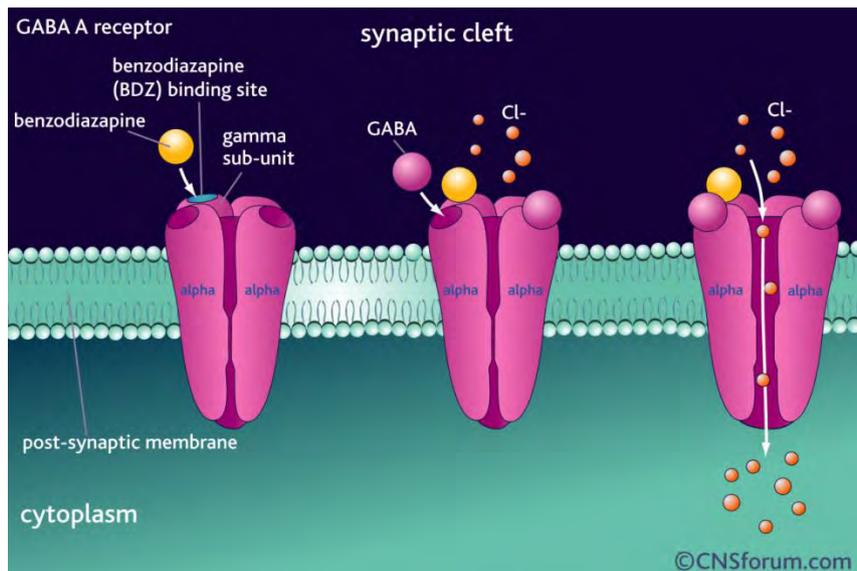


Figure 10 : Transformation allostérique du GABA A receptor suite à la fixation de la benzodiazépine (60)

Actuellement 18 types de récepteurs GABA-A sont connus. Le récepteur aux benzodiazépines nécessite une sous-unité α et une sous-unité γ . In vivo le récepteur GABA-A est constitué de **sous-unités α , β , γ** . La sous-unité α est le site primaire de liaison de la benzodiazépine. Elle va déterminer la pharmacodynamie et la réponse biologique de celle-ci. Six sous-unités α existent. La sous-unité **α -1** par exemple contribue aux propriétés de **sédation**, d'**anti-convulsion** et d'**amnésie antérograde**. La sous-unité **α -2**, elle, joue un rôle dans l'**anxiolyse**. Ainsi par l'existence d'une multitude de sous-unité α , et par leur combinaison avec des sous-unités β et γ , un large spectre d'effets pharmacologiques peut survenir.(59)

2.1.4 Effets cliniques des benzodiazépines

En fonction de la situation anatomique de son récepteur, la benzodiazépine entraîne un signe clinique particulier. Les **effets sédatifs** sont dus à l'activation des récepteurs GABA du tronc cérébral qui provoquent une inhibition des voies ascendantes vers le cortex cérébral. L'**ataxie** et l'**effet amnésiant** sont causés par l'activation des récepteurs GABA du cervelet, de l'hippocampe et des aires frontales du cerveau (prosencephale). Elles amènent aussi par leur action à une diminution de l'absorption des catécholamines* dans certaines zones du cerveau, à une réduction du métabolisme de la 5-hydroxytryptamine* dans le cortex, et à une modification de la disponibilité de l'acétylcholine* dans le cerveau.(59)

Elles provoquent ainsi une diminution de la pression artérielle et du rythme cardiaque (des précautions sont à prendre envers les patients hypovolémiques), une diminution du réflexe protecteur des voies aériennes, et elles augmentent le travail ventilatoire (des précautions sont à prendre envers les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'une myopathie ou d'une myasthénie) (58). Ainsi ces dépresseurs du système nerveux central entraînent **calme, somnolence et endormissement**.(61)

Leur antagoniste est le **flumazénil**, il est spécifique et compétitif. Il permet de contrer les effets sédatifs, d'anxiolyse et de dépression respiratoire (plus difficile cependant). Sa durée d'action est de 50 min. Cependant, un risque de voir réapparaître les effets existe puisque son délai d'action est bien plus court que celui de la benzodiazépine.(58)

2.2 Structure moléculaire du midazolam et propriétés physicochimiques

Fryer et Walser en 1976 synthétisent pour la première fois une benzodiazépine soluble dans l'eau : le midazolam. C'est la première fois qu'une benzodiazépine est créée pour un usage principal en anesthésiologie.(62)

Différentes propriétés le distinguent d'une benzodiazépine classique (63). C'est une imidazodiazépine d'action courte de par une demi-vie adéquate. Elle a été commercialisée au Royaume Uni en 1984 et reçoit son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France en **1986** (Hypnovel®). (21)

Le midazolam ou 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H-imidazo [1,5-a] [1-4] benzodiazépine de formule chimique ($C_{18}H_{13}ClFN_3$) possède des propriétés particulières : il est basique, stable en milieu aqueux, sa biotransformation est rapide et il présente une courte durée d'action.



Figure 11 : Structure moléculaire du midazolam

Au niveau de son noyau imidazobenzodiazépine, l'azote en position 2 lui permet de former avec des composés acides des sels hydrosolubles.(64) En effet le cycle imidazole par son azote ayant un pKa de 6.15 +/- 0.1 apporte une **basicité** au midazolam. Dans un milieu aqueux à 37°C et à un pH de 7.4 (conditions physiologiques in vivo), le chlorhydrate de midazolam en solution aqueuse présente 100% de cycles fermés. Il est donc extrêmement **lipophile**, peu soluble dans l'eau, stable en milieu aqueux et bien toléré pour des injections. Ainsi la **rapidité d'absorption** par le tractus gastro-intestinal si l'administration est per os ou directement par les tissus cérébraux si l'administration est intraveineuse, lui confère une particularité essentielle par rapport aux autres benzodiazépines.

Le groupement méthyle est rapidement oxydé par les enzymes hépatiques donnant le principal métabolite actif : l' α -hydroxymidazolam. Le midazolam a donc une **biotransformation rapide** et une **durée d'action brève**.

Enfin, le cycle imidazole et le chlore augmentent l'**affinité** au récepteur des benzodiazépines.

2.3 Indications

Il faut savoir que le midazolam est utilisé avant tout en anesthésiologie (cause de sa création). Il est indiqué en prémédication avant l'induction de l'anesthésie ou lors de l'induction. On l'utilise aussi en sédation anesthésique en association avec d'autres agents anesthésiques et analgésiques.(60) Il est aussi présent en unité de soins intensifs pour améliorer la sédation.(55)

L'indication du midazolam en odontologie ou chirurgie orale se présente lorsque l'on recherche une sédation de courte durée en absence d'anesthésie.(57) L'indication entre dans le cadre d'une sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.(64) Le patient garde ses capacités ventilatoires et reste coopérant. C'est le plus souvent un patient phobique, très jeune (15) ou présentant un retard psycho-moteur (45). Le patient est dans une situation où il ne répond pas aux techniques comportementales et d'anxiolyse (hydroxyzine, MEOPA seul). L'indication du midazolam est posée si et seulement si le centre médical possède tout le matériel d'urgence nécessaire pour une éventuelle réanimation.

2.4 Contre-indications

Les contre-indications à l'administration du midazolam sont peu nombreuses.

Les contre-indications absolues sont l'insuffisance respiratoire sévère ou la dépression respiratoire aiguë, ainsi que l'hypersensibilité aux benzodiazépines ou à un autre composant du produit (55)(64). La myasthénie et un âge inférieur à 6 mois s'ajoutent aux contre-indications absolues.(14)

Les jeunes patients étant affectés par une maladie aiguë, une pathologie neuromusculaire, une dysfonction hépatique ou rénale ou par un syndrome d'apnée du sommeil, sont des enfants qui présentent un risque d'effets indésirables plus important. Ce sont donc des contre-indications relatives.(14)

2.5 Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du médicament (l'action de l'organisme sur le médicament), se décline en plusieurs étapes. A partir d'une dose donnée et suite aux étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, l'organisme retient une certaine concentration du médicament amenant à des effets cliniques.

2.5.1 Absorption et distribution du médicament

L'absorption est définie par les différentes étapes que le médicament traverse pour que depuis le site d'administration, il se retrouve dans la circulation systémique.

L'absorption est fonction de la voie d'administration. La biodisponibilité* du médicament sera variable et en corrélation avec la voie d'administration (cf 2.7 voie d'administration). En effet l'effet de premier passage intestinal et hépatique a pour conséquence une biodisponibilité plus faible. Ainsi son temps d'induction est relativement court et en relation avec la voie d'administration.(3)

La distribution est la répartition du produit administré dans la circulation générale. Le principe actif va se lier aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Cette liaison est réversible. Une molécule liée peut redevenir libre, les molécules liées constituent en sorte une réserve de médicaments. Mais seule la forme non liée ou dite aussi libre peut atteindre son site d'action et être active.

La quantité de midazolam dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas significative et son passage est lent. De plus, de faibles quantités de midazolam sont retrouvées dans le lait maternel. Par contre, le midazolam passe la barrière placentaire.(64)

La distribution du midazolam est étendue puisqu'il est stable en milieu aqueux et lipophile. Indépendamment de la dose ou de la concentration, dans le compartiment vasculaire, 96% à 97% de la molécule de midazolam sont liés aux protéines plasmatiques (ce qui est sensiblement égal aux autres benzodiazépines). Le midazolam présente alors une **demi-vie de distribution** se situant entre **4 et 18 minutes**.(63) Le midazolam est une benzodiazépine à action immédiate.(2)

2.5.2 Métabolisme du médicament

Le midazolam subit un métabolisme au niveau des microsomes hépatiques dépendant au moins de 3 cytochromes P450.

La principale enzyme intervenant dans la biotransformation du midazolam au niveau hépatique est l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Le médicament est alors biotransformé presque entièrement.(64) L'exposition de l'organisme au médicament ou au métabolite peut varier si un phénomène d'induction ou d'inhibition survient durant la réaction, une adaptation de la dose peut alors être nécessaire. Les produits inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 sont les suivants (63) : les antifongiques azolés, les antibiotiques de la famille des macrolides, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, le jus de pamplemousse et de raisin, les anti-protéases du VIH. Cependant l'inhibition du CYP3A4 a peu de conséquence sur les effets cliniques mais la durée d'action du midazolam est prolongée.

Suite à la réaction de phase I, la molécule de midazolam présente une modification de structure. Celle-ci est hydroxylée en α -hydroxy-1-midazolam urinaire ou plasmatique (12% de la molécule mère). Accessoirement le 4-hydroxymidazolam et le α , 4-dihydroxymidazolam sont présents en très faible quantité, respectivement 3% et 1%. Le métabolite principal a une demi-vie courte (inférieure à 1h) et rentre donc rapidement dans la réaction de phase II qu'est la glucuroconjugaison.(63)

Suite à la réaction de phase II, les métabolites de la réaction de phase I sont glucuroconjugués et éliminés par voie rénale sous forme inactive.

2.5.3 Elimination du médicament

L'élimination du midazolam est urinaire à 60-80%.(64) L'unité fonctionnelle du rein, le néphron, mène à l'excrétion du médicament par une filtration via le glomérule, une sécrétion (active) via le tube contourné proximal et une réabsorption (passive) via le tube contourné distal.

La clairance* du midazolam est élevée (4). La clairance plasmatique varie de 5,8 à 9,0 mL/min/kg chez les sujets sains. La demi-vie du midazolam et de ses métabolites est courte entre 1,5 à 2,5h (43) voire 3,5 h (6), ce qui est une particularité du midazolam puisqu'en général les benzodiazépines ont une demi-vie très longue (20 à 40h en fonction de la molécule) (4). Cependant celle-ci peut être allongée chez les nouveau-nés (immaturité du foie et réduction de la clairance plasmatique), les patients obèses (augmentation du volume de distribution), les patients insuffisants hépatiques (dysfonctionnement de l'organe d'élimination) (57) et chez les patients ayant un insuffisance cardiaque. Grâce à sa demi-vie d'élimination plasmatique courte, l'effet pharmacologique ne dure pas dans le temps. 5 à 6 h après administration d'une dose, le midazolam n'est plus détectable dans la circulation sanguine.(63) Ainsi une hospitalisation de jour est suffisante.

2.6 Propriétés pharmacodynamiques et effets cliniques

La pharmacodynamie se définit comme l'action du médicament sur l'organisme.

Le midazolam appartient à la classe pharmacothérapeutique des hypnotiques et sédatifs dérivés des benzodiazépines.(64)

Le midazolam va agir comme un potentialisateur de la transmission GABAergique ce qui inhibe la transmission du flux nerveux (cf 2.1 Rappels sur les benzodiazépines).

Les effets cliniques du midazolam sont fonction de sa concentration plasmatique, leur relation est linéaire (58)(63). Il présente des propriétés **hypnotiques, sédatives intenses, amnésiantes, anxiolytiques** mais aussi **anti-convulsivantes** et **myorelaxantes** (55)(43)(65). L'**amnésie antérograde** est d'un niveau bien plus important par rapport aux autres benzodiazépines.(65) Bien que non prévisible, elle est recherchée en chirurgie orale pour éviter le mauvais souvenir de certains actes considérés comme désagréables voire traumatisants par le patient (63).L'amnésie est de courte durée et le patient ne se souvient plus des évènements lorsque le midazolam atteint son activité maximale.(64) Le jeune patient est donc moins anxieux et plus coopérants aux visites suivantes.(14) Cette amnésie concerne la plupart des patients (50 à 80% d'entre eux) lors d'une prise per os de midazolam.(53)

Il est important de rappeler que le midazolam ne présente aucune propriété analgésique et qu'il doit donc être systématiquement accompagné d'une anesthésie locale.(66)

2.7 Posologie

La posologie pour une sédation vigile est fonction de la voie d'administration.

- **Administration intra-veineuse :**

Pour adapter au mieux la profondeur de sédation un bolus initial est administré ; au bout de 2 minutes l'effet sédatif est évalué. S'il est insuffisant, une dose supplémentaire peut être administrée selon la **méthode de titration** (augmentation croissante par petit palier) jusqu'à obtenir le niveau de sédation recherché. Chez les enfants de moins de 5 ans, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Chez l'adulte ou l'enfant à partir de 12 ans une dose au-dessus de 5mg ne semble pas nécessaire.(64)

	Dose initiale	Dose totale pouvant être nécessaire	Dose maximale à ne pas dépasser
De 6 mois à 5 ans	0.05 à 0.1 mg/kg	0.6 mg/kg	6 mg
De 6 à 12 ans	0.025 à 0.05 mg/kg	0.4 mg/kg	10 mg
A partir de 12 ans	2 à 2.5 mg	3.5 à 5 mg	Pas de dose max indiquée

- **Administration intra-rectale :**

La posologie recommandée pour une administration intra-rectale est comprise entre 0.3 et 0.5 mg/kg. Contrairement à la voie intraveineuse, la dose totale est administrée en 1 seul temps et l'administration répétée doit être évitée.(64)

- **Administration per os :**

Le dosage recommandé en odontologie pédiatrique est de 0.25mg/kg à 1mg/kg avec une dose maximale en une prise de 20mg.(45)(67) Selon Bayardo, une posologie de 0.5mg/kg est suffisante.(15)

La sédation est fonction de la dose administrée. Dans une étude récente (Somri and al. 2012), les groupes ayant reçu 0.75mg/kg et 1mg/kg présentaient un niveau de sédation plus élevé que celui à 0.5mg/kg.(68) De même, dans l'étude de Özen and al. (2012) la sédation était meilleure avec 0.75mg/kg per os qu'avec 0.5mg/kg per os. Les dentistes ont donc une certaine marge de manœuvre pour doser le midazolam afin d'obtenir une sédation adaptée aux caractéristiques comportementales du patient.(21)

- **Administration intra-nasale :**

Cette voie d'administration n'est pas considérée par le Vidal. Cependant nous la retrouvons dans beaucoup d'études récentes.

Les dosages relevés varient de 0.25 mg/kg à 0.4 mg/kg. (69)(70)(71)(66) Le midazolam intranasal est administré à l'aide d'une seringue en goutte à goutte ou via un spray ou pulvérisateur. D'après les observations de Wood, les temps de récupération sont très disparates car la dose administrée peut varier de façon significative. Le dosage précis n'est pas réalisable dans cette technique lorsque le conditionnement du midazolam est trop concentré. (72)

- **Administration en intra-musculaire :**

Bien que très rarement utilisée, la posologie recommandée pour cette voie d'administration est comprise entre 0.05 mg/kg et 0.15 mg/kg. (64)

2.8 Voies d'administration

Il n'existe pas de consensus sur la voie d'administration idéale. Chaque voie d'administration possède ses avantages et ses inconvénients. Le choix de celle-ci doit être réfléchi en fonction du cas et de la situation clinique.(65)

2.8.1 Les différentes voies d'administration, temps d'induction et durée d'action

La **voie orale** amène à une diminution de l'anxiété au bout de 30 à 90min, avec une durée d'action de 45 (45) à 120min (72). La **voie sublinguale** et la **voie veineuse** agissent respectivement à 10min et 2min après administration avec des durées d'action respectives de 30min et 45min.(73) La **voie rectale**, quant à elle, possède un délai d'action de 5 à 20min selon les études avec une durée d'action d'environ 60min (14)(72). Par **voie nasale**, le pic de concentration maximal est atteint en 10min.(14)(65) Le temps d'induction est compris entre 5 et 15 min et sa durée d'action est courte, entre 40 et 60 min.(69) Enfin la **voie intramusculaire** étant trop douloureuse, elle ne sera pas pratiquée en pédiatrie.(14)

Le schéma ci-dessous nous aide à comparer les différentes voies d'administration. Pour une simplification de lecture, seul le temps d'induction le plus élevé a été représenté.

Per os : Voie orale
 IR : Voie rectale
 IN : Voie nasale
 SubL : Voie sublinguale
 IV : Voie intraveineuse

Le trait plein sur le schéma ci-dessous représente la durée d'action du midazolam, s'il devient vide cela signifie que sa durée d'action peut se prolonger jusqu'à la fin du trait vide.

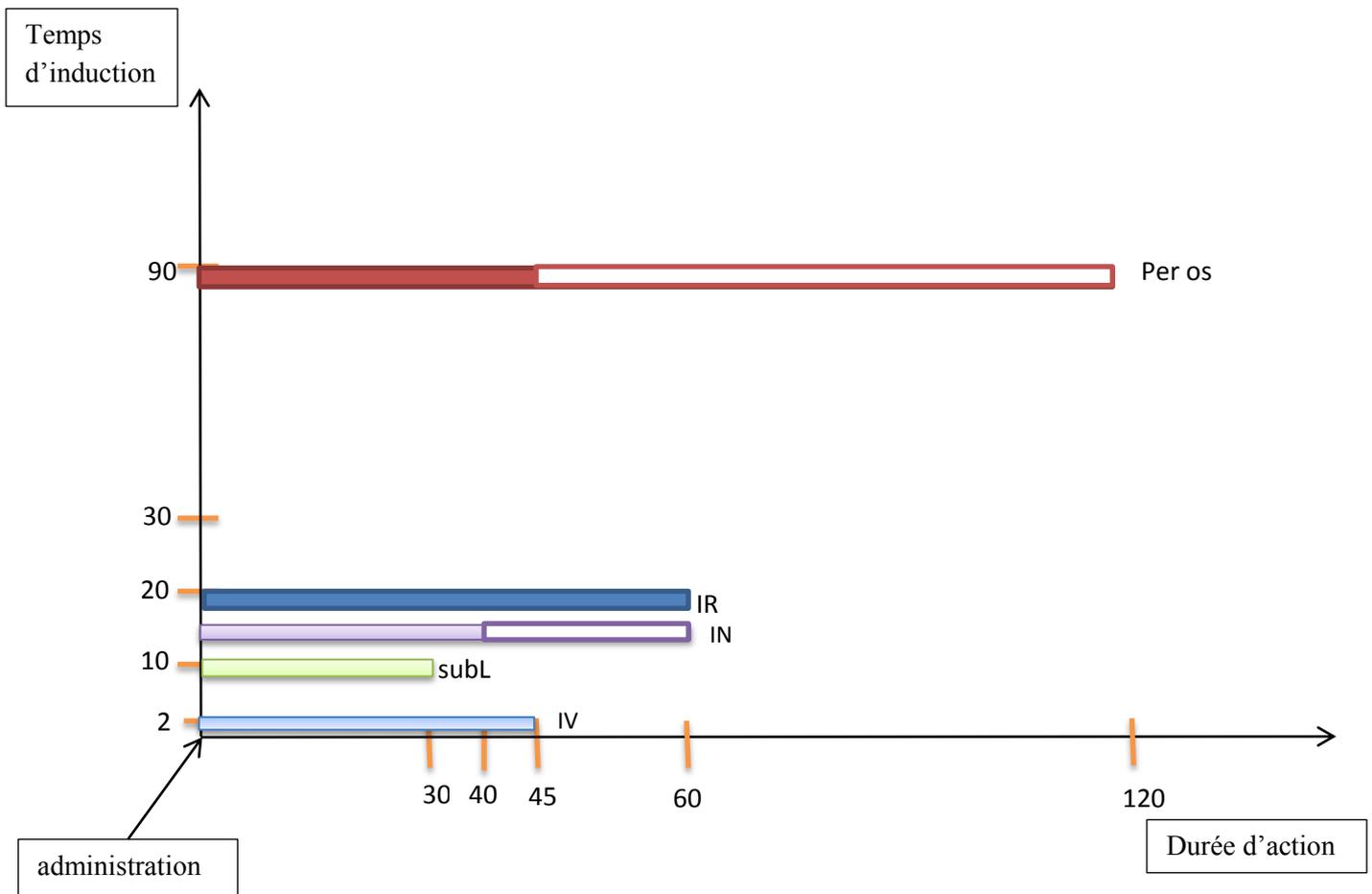


Figure 12 : Comparaison des temps d'induction, de la durée d'action des différentes voies d'administration

2.8.2 La voie sublinguale

La voie sublinguale est plus rapide et plus intéressante pour une sédation consciente immédiate en ambulatoire. La biodisponibilité élevée s'explique par un premier passage hépatique évité.(74) Le médicament est directement dans la circulation générale. Cependant, la voie sublinguale est plus aléatoire que la voie intra-rectale car certains enfants ont des difficultés à garder le médicament sous la langue sans l'avaler.

2.8.3 La voie intra-nasale

On retrouve dans plusieurs études que cette voie est délaissée car la solution appliquée en spray ou sous forme de gouttes présente un caractère irritant et conduit l'enfant à ne pas absorber toute la dose.(2) L'enfant peut avaler la solution ou éternuer. De plus lors d'une infection respiratoire, l'épaisseur de mucus nasal entraîne une malabsorption de la solution.(66) Une sensation de brûlure, de picotements au niveau des muqueuses nasales peut aussi survenir.(21)(15)(72) La solution entrainerait une inflammation des muqueuses nasales jusqu'à 1 heure après l'administration. Enfin, le goût amer n'est pas apprécié par les patients lorsque la solution s'écoule par le naso-pharynx dans la cavité buccale.(69) Cependant, ceci pourrait être évité si le volume de la solution intra-nasale est moindre. Seulement quelques gouttes de solution dosées à une concentration plus élevée se révèlent suffisantes.(71)

Beaucoup d'études actuelles la préconisent par rapport à la voie per os, où l'enfant avec le stress présente des difficultés à déglutir, et par rapport à la voie intraveineuse, où la pose du cathéter semble compliquée pour les jeunes enfants.(66) Selon certains auteurs, la voie intra-nasale est une voie non invasive, sûre, avec une absorption directe de l'agent sédatif dans la circulation sanguine grâce à la muqueuse nasale fortement vascularisée. L'absorption directe permet d'éviter le passage hépatique et l'estomac, sa biodisponibilité est donc optimale, son délai d'action rapide. L'absorption est donc similaire à la voie intraveineuse sans être accompagné d'une injection douloureuse.(65)(70)(71) Cette rapidité d'absorption est aussi liée au fait que les molécules sédatives atteignent rapidement le liquide céphalo-rachidien car le nerf olfactif amène une communication directe vers l'espace sous-arachnoïdien.(71)

A l'aide d'une seringue sans aiguille, il est facile d'administrer en intra-nasal le midazolam chez des enfants un minimum coopérants.(21) La facilité d'administration réside aussi dans le fait que des conditions extrêmes de stérilité ne sont pas recherchées.(71) L'acceptation de la solution sédatif intra-nasale peut être améliorée comme le propose Ghajari par l'application de 1mL de 2% de lidocaïne avec 0.25mg/kg d'atropine.(65) La voie intranasale avec du midazolam serait donc une voie d'administration facile, tolérée et dont la durée d'action est courte. Cette voie d'administration est rentable. Elle pourrait être applicable en cabinet dentaire.

Le patient rentrerait à domicile en sécurité (66) car la tendance à la somnolence serait moins élevée que lors d'une administration per os et la récupération plus rapide(21).

2.8.4 La voie intra-rectale

La voie intra-rectale est une voie d'administration facile, indolore et peu effrayante pour les plus petits, les patients non coopérants ou présentant une déficience. En effet, 70% à 76% des enfants de moins de 5 ans acceptent cette voie d'administration qui ne dépend pas de la coopération de l'enfant et du risque d'expectoration.(72)

La voie intra-rectale a pour avantage de permettre un meilleur contrôle de la dose administrée que par une voie per os ou sublinguale.(14) En effet l'absorption rectale ne dépend pas du système digestif, du contenu de l'estomac et de la vidange gastrique qui peut être diminuée en état de stress. Cependant les excréments de l'intestin peuvent perturber son absorption et amener à un rejet.(72)

Comme tout acte, il faut avoir le consentement des parents qui pourraient s'opposer pour des raisons culturelles à l'administration intra-rectale.(14)(72)

2.8.5 La voie orale

La prise per os du midazolam amène à une attente plus longue avant de commencer les soins puisque le pic de concentration maximal dans la circulation est atteint à partir de 30 minutes après la prise. La durée d'action est ensuite courte. De part ces propriétés et une biodisponibilité du midazolam moins importante, le niveau de sédation est plus aléatoire par la voie per os que par une autre voie d'administration.(14) L'absorption est propre à chaque patient (vidange gastrique, premier passage hépatique), le taux d'absorption de la molécule est peu fiable. Le temps entre l'ingestion et le début des effets cliniques est donc long et variable.(65)(71) D'après Ghajari and al. (2015) qui ont étudié l'association midazolam (0.5mg/kg) - kétamine (10mg/kg), le plus haut niveau de sédation a été atteint au bout de 40min voire 60min.(65) Et, une fois le midazolam administré, le praticien ne peut pas facilement contrôler le niveau de sédation.(67)

De plus, le goût est désagréable, amer, la solution doit être donnée sur un sucre ou avec du sirop de paracétamol.(14)(67) En effet l'anxiété de l'enfant et le goût du médicament le conduisent à une moindre coopération.

L'enfant risque de s'opposer à avaler la solution et la recrachera.(72)(53) Si l'enfant refuse le sirop, avec autorisation parentale, il est possible de le lui administrer à l'aide d'une seringue à l'arrière de la bouche, ce qui déclenche le réflexe de déglutition.(67)

Cependant certains articles préconisent la voie orale et la définissent comme la plus facile et la plus rentable.(43)

2.8.6 La voie intraveineuse

La voie veineuse a l'avantage de pouvoir administrer la dose exacte dont le patient a besoin, et donc de « régler » la sédation de façon plus précise, grâce à la méthode de titration. De plus, en cas de besoin, une réversion rapide est possible par administration de l'antagoniste qu'est le flumazénil.(14)

Vu le délai d'induction et la durée d'action, elle apparaît aussi comme une voie efficace ; cependant la vue de l'aiguille et de la canule peuvent être source d'anxiété et d'échec.(75) Le midazolam par voie intraveineuse procure en effet un degré d'anxiolyse plus important que par voie orale et un meilleur comportement pendant le soin, malgré la voie d'administration plus invasive.(46)

La récupération est rapide. Cependant les effets secondaires sont plus importants en cas d'injection trop rapide (dépression du SNC, désaturation en O₂). Les méthodes de titration doivent donc être respectées.(14)

La voie d'administration idéale n'existe pas pour une sédation consciente au midazolam chez l'enfant. Le seul but recherché est une sédation vigile de qualité qui est dépendante de l'état de santé du patient et des modalités d'administration telles que la voie d'administration, la vitesse d'administration et la dose administrée.(64)

2.9 Effets indésirables

Les effets indésirables (55)(64), bien que **rarement observés** et de **fréquence inconnue**, sont multiples et justifient l'utilisation du midazolam dans un contexte strictement hospitalier.

Suite à une **réaction d'hypersensibilité** au midazolam, le médicament peut entraîner rash cutané, urticaire, prurit voire un choc anaphylactique.

Au niveau **respiratoire** (14), une dépression respiratoire peut survenir, ainsi qu'une dyspnée, une apnée, des spasmes laryngés, un hoquet dus à une diminution du contrôle des voies aériennes pouvant à l'arrêt respiratoire. Le midazolam augmente la résistance nasale conduisant parfois à l'obstruction.(76) Ces effets secondaires sur la ventilation peuvent persister 2 heures après administration. Une désaturation en oxygène est observée quelle que soit la voie d'administration du midazolam. Le risque d'effets secondaires ventilatoires, mettant en jeu le pronostic vital, est augmenté avec une voie d'administration intraveineuse lorsque l'injection est trop rapide la dose trop importante. L'augmentation de la dose lors de réadministration de midazolam intraveineux peut entraîner la mort par asphyxie.(77)

Au niveau **cardiaque** une dépression cardiaque (contractilité myocardique déprimée), une hypotension, une bradycardie, un trouble du rythme cardiaque peuvent survenir.

Au niveau **gastro-intestinal**, des nausées, des vomissements, une constipation et une sécheresse buccale ont été rapportés. D'après Bahetwar, les nausées et les vomissements ne surviennent qu'en post-opératoire, ne gênant donc pas le déroulement des soins. De plus elles semblent présentes surtout lorsque les parents ne respectent pas les conseils pré-opératoires et le jeûne préconisé.(71)

Les effets indésirables du midazolam peuvent aussi agir au niveau du **système nerveux central** même si ceux-ci restent exceptionnels (14) et entraîner des troubles du comportement : sédation prolongée et post-opératoire, diminution de la vigilance, somnolence, céphalée, vertiges, ataxie, amnésie antérograde (effet indésirable souhaitable !). Ces effets sont directement fonction de la dose administrée.

D'autres effets sur le SNC peuvent être observés tels qu'une confusion, une désorientation, une euphorie ou une dysphorie, des hallucinations, des troubles visuels (conséquence de l'effet relaxant sur les muscles oculaires) et des réactions paradoxales (agitations, mouvements involontaires, hyperactivité, excitation, accès de violence et d'agressivité). La somnolence et la diplopie sont les effets les plus rapportés dans les études.(67)

Enfin le surdosage entraîne des effets indésirables (cf 2.9.1. Surdosage) : somnolence, confusion mentale, dépression cardio-respiratoire, jusqu'au coma qui ne dure en général que quelques heures.

Selon l'Autorisation de Mise sur le Marché, le midazolam « est à administrer en milieu hospitalier lorsque des équipements de réanimation appropriés à l'âge sont disponibles ».

2.9.1 Surdosage

Des effets secondaires (63)(7) suite à un surdosage peuvent être observés lorsque la demi-vie d'élimination est augmentée. Le risque de surdosage est augmenté lorsque le midazolam est administré à une population particulière. La pharmacocinétique des métabolites des benzodiazépines peut être modifiée en fonction de l'état général du patient et mener à un excès de sédation.

Les **personnes âgées** ont un métabolisme enzymatique diminué et un système nerveux plus sensible aux benzodiazépines. Ainsi ces patients (8) peuvent ressentir des effets indésirables tels que la somnolence, l'ataxie (démarche titubante), la confusion mentale, l'altération du jugement et l'amnésie antérograde («perte de mémoire concernant les faits qui sont survenus après l'absorption d'une benzodiazépine»).

L'insuffisant cardiaque présente un débit sanguin plus lent et donc une diminution de la perfusion hépatique. Le midazolam est métabolisé plus lentement et par conséquent éliminé aussi plus lentement.

L'insuffisant hépatique (cirrhose ou atteinte de la fonction hépatique) présente une synthèse d'enzymes (CYP450) altérée, ainsi que la synthèse altérée de protéines plasmatiques telles que l'albumine. La concentration de midazolam sera alors plus élevée car il sera métabolisé moins vite. La clairance métabolique est diminuée.

De plus, la proportion de médicament non lié aux protéines plasmatiques sera plus importante et donc un surdosage peut se manifester.

Chez le **patient obèse**, par une augmentation de la proportion de tissu graisseux, le volume de distribution du midazolam est augmenté puisque celui-ci présente une distribution lipophile. Un ajustement de la dose est nécessaire.

Chez l'**insuffisant rénal**, de par un manque de la fonction d'excrétion rénale, le taux d' α -hydroxymidazolam conjugué est augmenté et serait à l'origine d'une sédation prolongée.

Lorsque le midazolam a été pris en voie orale, un traitement avec du **charbon activé** peut être envisagé après protection des voies aériennes chez le patient somnolent. Si le midazolam a été pris dans le cadre d'une ingestion mixte (ce qui n'est pas le cas en sédation consciente) un **lavage gastrique** est réalisé. Enfin lors d'une dépression sévère du SNC, le **flumazénil** est un antagoniste spécifique qui permet de palier le surdosage en entrant en compétition avec le midazolam au niveau de ses récepteurs.(64)

2.9.2 Effet paradoxal

Suite à l'injection de midazolam, un effet paradoxal(78) peut survenir dans de rares cas avant, pendant ou après l'intervention.

L'effet paradoxal se traduit par des réponses irrationnelles ou absentes, une perte de loquacité, toute communication avec le patient semble interrompue. L'apparition de mouvements brusques de façon spontanée ou en réponse à un faible stimulus accompagne aussi l'effet paradoxal. Le patient présente une agitation, des signes d'énervement, de colère et de violence physique. Il devient difficile à contenir. Selon Hall et Zisook, la réaction serait la succession de 3 stades : une dépression (pleurs), un trouble du comportement et enfin un comportement avec hostilité, agressivité et rage (59). Cette réaction dure de 1h à 2h. Le praticien ne peut rien faire si ce n'est de rassurer le patient, et de le contenir pour prévenir de blessures éventuelles. L'oxymétrie est normale ; seule la tension artérielle augmente avec l'agitation.

Les mouvements brusques sous midazolam ne sont pas toujours dus à un effet paradoxal. Il se peut que ces patients soient en hypoxie ou en hypercapnie ou présentent une obstruction à la ventilation.

Dans ce cas, le champ opératoire doit être relevé pour faciliter la ventilation nasale et ainsi la personne se calme. Ils peuvent être dus aussi à un surdosage en anesthésie locale. Dans ce cas, des mouvements à type de frissons surviennent en début d'intervention.

Lorsque le diagnostic d'effet paradoxal est posé, le flumazénil, de la classe pharmacothérapeutique de l'antidote, antagoniste de la benzodiazépine doit être administré pour recouvrer le calme et poursuivre l'intervention. Le praticien ne doit pas s'obstiner à réinjecter du midazolam dans l'espoir de rétablir une sédation.

Aujourd'hui le flumazénil est une solution face à ce comportement puisqu'il antagonise l'effet sédatif et l'effet paradoxal agressif. Mais le flumazénil ne lève pas l'effet d'amnésie que la benzodiazépine fournit. C'est un autre effet bénéfique. Le patient ne gardera aucun souvenir de ses réactions violentes.

2.9.3 Le flumazénil ou Anexate®

L'idée de l'utilisation de flumazénil pour contrer l'effet de la benzodiazépine fut pour la première fois pensée par Rodrigo et fut commercialisé en 1987 sous le nom de spécialité d'Anexate®.(59)

Selon Robin et Trieger (2002) (58), la dose administrée de flumazénil en intraveineux serait de 0.1-0.2mg. L'effet du flumazénil est titré en utilisant la même dose 1 minute après. La dose maximale recommandée est de 1 mg toutes les 20 minutes. Le début de l'effet est observé au bout de 1 à 3 minutes après administration et l'effet maximal à 6 minutes.

Une étude (79) réalisée par Misaki and al., à Tokyo, en 1997, évalue le moment optimal pour administrer le flumazénil et étudie la survenue d'effets secondaires liés à son administration. Il en ressort qu'après injection du flumazénil, les auteurs observent un état de somnolence pour 3 patients d'un groupe de 24 patients dont l'intervention dentaire dure moins de 30min et pour 1 patient d'un groupe de 22 patients dont l'opération dure entre 31 et 60min. Ceci est considéré comme un symptôme de «**resédation**». Cet effet est dû au fait que la demi-vie du flumazénil (50min) est plus courte que celle du midazolam (60 à 90min). Donc l'effet du flumazénil disparaît et l'effet du midazolam réapparaît. Ainsi pour un retour des patients en toute sécurité à la maison, l'injection de flumazénil doit être réalisée au moins une heure après l'injection de midazolam.

La surveillance des patients après injection du flumazénil est donc essentielle pour leur sécurité car le flumazénil **ne réinstaura pas la fonction d'équilibre**.(80)

Ensuite, parfois, des **agitations, des nausées, et des vomissements** surviennent après administration du flumazénil. Exceptionnellement, ces effets d'agitation, d'excitabilité, et de maux de tête résultent d'un soudain réveil de la sédation.

Enfin il est possible d'observer une **somnolence** persistante et durable, résolue seulement le jour suivant. Ce patient ne réagit pas au traitement du flumazénil. Il peut donc exister exceptionnellement une résistance au flumazénil.

De plus cette étude rappelle que le flumazénil ne devrait pas être utilisé chez des patients aux troubles psychiques ou sous psychotropes car une compétition s'installe entre le flumazénil et les psychotropes. Le flumazénil peut alors antagoniser les effets de ces médicaments ou il peut se produire une réaction anormale du flumazénil.

Le flumazénil semble être un médicament prometteur pour renverser la sédation du midazolam. 5 à 15 minutes après l'administration du flumazénil les patients sont plus alertes que s'ils n'en avaient pas pris et donc plus autonomes à domicile.(81)

2.10 Interactions médicamenteuses

Les effets indésirables peuvent survenir aussi lors d'interactions médicamenteuses. Celles-ci apparaissent lorsque le midazolam est pris de façon concomitante avec un dépresseur du système nerveux central ou un médicament de type opioïde.(45)

Le midazolam est un médicament qui présente des interactions avec d'autres molécules : les macrolides (érythromycine), la clonidine, le kétoconazole, les inhibiteurs calciques, les hypnotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antihistaminiques, les opioïdes et avec le jus de pamplemousse.(14)

D'après le Vidal : Les médicaments à utiliser avec précaution durant la sédation sous midazolam sont les suivants :

ASSOCIATION			
CONTRE-INDIQUEE	DECONSEILLEE	A PRENDRE EN COMPTE	PRECAUTION D'EMPLOI
Ombitasvir associé au paritaprévir (contre hépatite C)	Alcool éthylique (boissons, excipients) Oxybate de sodium (neuro-sédatif) Rifampicine (antibiotique) Crizotinib (anti-cancéreux) Idélalisib (utilisé en hématologie)	Ritonavir (anti-rétroviral) Roxithromycine (antibiotique) Barbituriques (dépresseur du SNC) Buprénorphine (morphinique) Morphiniques Clozapine (anti-psychotique) Médicaments sédatifs Anticonvulsivant inducteurs enzymatiques Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Antifongiques azolés Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir Télaprévir (contre hépatite C) Clarithromycine (antibiotique) Diltiazem (contre HTA et angor) Erythromycine (antibiotique) Millepertuis (contre la dépression légère) Vérapamil (contre HTA) Stiripentol (anti-épileptique)

La prise concomitante de certains médicaments avec le midazolam peut amener à une **majoration de la dépression centrale** (Alcool, Oxybate de sodium, Médicaments sédatifs) et à une **majoration de la sédation** (Ombitasvir-paritaprévir, Idélalisib, Vérapamil, Stiripentol, Erythromycine, Diltiazem, Clarithromycine, Télaprévir, Inhibiteurs des protéases boostés par le Ritonavir, Antifongiques azolés). Celle-ci peut se retrouver légèrement lors de la prise concomitante de Roxithromycine. Cet effet est dû à une **augmentation de la concentration** plasmatique du midazolam par diminution du métabolisme hépatique.

Au contraire, certains médicaments provoquent une **diminution de la concentration** plasmatique de midazolam (**Millepertuis**, **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques**) par augmentation du métabolisme hépatique, jusqu'à parfois une **absence totale d'effets** du midazolam (**Rifampicine**).

De plus, une **majoration des effets indésirables** peut survenir lors de la prise de certaines molécules (**Inhibiteurs puissants du CYP3A4**, **Ritonavir**). Ceci pouvant provoquer une dépression respiratoire (**Barbituriques**, **Morphiniques**, **Buprénorphine**) voire même un arrêt cardio-respiratoire (**Clozapine**).

Enfin, le **crizotinib** entraîne un risque de **majoration de la toxicité** (diminution du métabolisme et/ou augmentation de la biodisponibilité).

2.11 Commercialisation

2.11.1 Buccolam®



Couleur de l'étiquette	Tranche d'âge	Dose de midazolam
Jaune	3 mois à < 1 an*	2,5 mg
Bleu	1 an à < 5 ans	5 mg
Mauve	5 ans à < 10 ans	7,5 mg
Orange	10 ans à < 18 ans	10 mg

* Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier, afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

Figure 13 : Le Buccolam® est commercialisé par les laboratoires VIROPHARMA.

Le Buccolam® est un médicament à base de midazolam prescrit en pédiatrie et en neurologie comme anti-épileptique. Il est sur la liste I et a la possibilité d'être délivré en officine. Son autorisation de mise sur le marché date de septembre 2011.

Il est indiqué dans le traitement des **crises convulsives aiguës prolongées** chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. La solution est administrée par voie buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue et si possible la moitié de la dose d'un côté de la bouche et l'autre moitié de l'autre. La boîte de 4 seringues coute 86,11 euros TTC.

2.11.2 Hypnovel®

Arrêt de commercialisation en décembre 2012

Il était produit par le laboratoire ROCHE.

2.11.3 Versed®

Arrêt de commercialisation en avril 2013

Il était produit par le laboratoire ROCHE.

2.11.4 Génériques du midazolam

Les laboratoires suivants produisent actuellement le midazolam :

- Laboratoire ACCORD HEALTH CARE FRANCE SAS
- Laboratoire AGUETTANT
- Laboratoire MYLAN
- Laboratoire PANPHARMA



Figure 14 : Ampoules de midazolam (5mg/ml) des laboratoires MYLAN

Seule la forme galénique d'une solution injectable est commercialisée en France. Les ampoules contiennent des doses de chlorhydrate de midazolam de 1mg/ml ou de 5mg/ml.

2.12 Le midazolam en association avec une autre médication

L'association de différentes molécules sédatives a pour but d'améliorer la sédation dans des cas où le temps de traitement est long ou lors de patients difficiles.(69) En effet il n'existe pas de consensus sur l'utilisation d'une unique molécule sédatrice idéale puisque chaque agent sédatif possède des inconvénients.(82) Par association de sédatifs, un niveau maximum de sédation peut être obtenu tant que les effets indésirables sont contrôlés. Ces techniques de combinaison de médication devraient être limitées à certains centres hospitaliers qui sont entièrement équipés et où un anesthésiste est présent.(43)

2.12.1 Midazolam-Kétamine

- ***Généralités***

La kétamine est un inhibiteur du glutamate. Dérivée de la phencyclidine, elle se lie à son récepteur. Cet antagoniste non compétitif bloque l'activité des NMDA-récepteurs (canaux Ca^{2+}) et provoque un état de catalepsie : effets sédatifs, analgésiques, et amnésie (83)(65).

La kétamine est fiable et indiquée en cas de sédation vigile puisqu'elle maintient le tonus musculaire et assure une respiration spontanée en gardant les réflexes de protection des voies aériennes.(83)

- ***Dosage et voie d'administration***

La kétamine s'utilise sous forme d'ampoule de 5ml contenant 50mg soit 10mg/ml ou de 5 ml contenant 250 mg soit 50 mg/ml.

La dose optimale indiquée lorsque la kétamine est associée au midazolam (0.2-0.75mg/kg) est comprise entre 3-10mg/kg.(65)

Si la kétamine fait l'objet d'une **prise orale**, elle sera métabolisée par le foie par NDE-méthylation et hydroxylation.(83) Sa biodisponibilité découlant d'une faible absorption sera de 16% du fait d'un métabolisme important.(71) Ses métabolites conjugués seront excrétés par voie urinaire. Sa demi-vie d'élimination rénale est de 2.5h.(83) Par **voie parentérale** (essentiellement veineuse, les voies intra-musculaire et sous-cutanées étant citées de manière anecdotique) la biodisponibilité de la kétamine atteint 93%.(71) Cependant c'est par ces voies que les effets indésirables sont les plus présents car dus à une assimilation trop rapide de la molécule au niveau cérébral.(83)

- ***Des effets indésirables maîtrisés***

La kétamine seule provoque de surprenants et effrayants effets secondaires. Les praticiens sont donc réticents à l'utiliser seule. Ces effets indésirables sont moins présents lors d'une combinaison de celle-ci avec un autre agent sédatif grâce à une diminution de sa dose.(83)

Ainsi lors d'une sédation consciente, il est nécessaire de la combiner avec une benzodiazépine afin de réduire les **effets psychomimétiques** (délires, illusions, cauchemars, état de transe).(83)(84) En effet, des effets indésirables tels que des hallucinations peuvent être ressentis par le patient mais n'interfèrent pas avec la réalisation des soins.(82)

La kétamine peut aussi entraîner une **augmentation** significative mais transitoire de la **pression sanguine, de la fréquence et du débit cardiaque** par stimulation du système nerveux sympathique.(82)(83) Cet effet peut être modulé par la prise concomitante de benzodiazépine, d'opioïdes ou par inhalation d'anesthésique.

Des nausées et des vomissements sont également rapportés en effets indésirables.(83)

Enfin, le dosage de la kétamine peut être considérablement baissé par la prise concomitante d'une benzodiazépine. Ainsi la combinaison midazolam-kétamine fournit un effet sédatif suffisant à un moindre dosage,(19) elle améliore l'effet sédatif du midazolam sans supprimer le réflexe de protection des voies aériennes supérieures (84). De plus, la kétamine amène un effet analgésique à la différence du midazolam.(66)(19)(84)

- **Fiabilité et efficacité**

Selon Bahetwar and al (2011) le taux de succès sous midazolam seul s'élève à 69% contre 89% lors d'une administration de kétamine seule et 84% lors d'une administration concomitante de kétamine et midazolam. Cette étude comprend 45 patients de 2 à 6 ans (ASA1) non coopérants face à des techniques comportementales classiques et devaient être alors reconduits vers une anesthésie générale. Chaque patient bénéficie de 3 séances de soins : une sous midazolam **intra-nasal** dosé à 0.3mg/kg, une sous kétamine en administration intra-nasale dosé à 6mg/kg et enfin une séance sous la combinaison de midazolam (0.2mg/kg) et de kétamine (4mg/kg) en administration intra-nasale. Le succès est considéré si et seulement si la réponse au traitement est satisfaisante, la contention physique n'a pas eu lieu, la sédation est adéquate, les paramètres physiologiques varient de moins de 10% des valeurs initiales, le taux de saturation en oxygène égale 90% ou plus et enfin si aucun effet secondaire majeur n'est observé. L'administration intra-nasale de kétamine seule, de midazolam seul ou en association est un moyen efficace et sûr dans le cadre d'une sédation consciente. La kétamine associée au midazolam n'apporterait aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la kétamine seule, mais serait plus efficace que le midazolam seul. (71)

Moreira and al. ont prouvé que le midazolam **per os** (0.5mg/kg) accompagné de la kétamine per os (3mg/kg) chez des enfants de moins de 3 ans permet une gestion du comportement et une coopération plus efficace que la prise seule per os de midazolam (1mg/kg). Ceci permet donc des séances plus longues et la réalisation d'un plus grand nombre de soins en une seule séance.(84)

Roelofse and al. concluent également à une efficacité de la sédation par midazolam et kétamine associée. Parmi 100 enfants âgés de 2 à 7ans, une étude comparative randomisée en double aveugle est réalisée en administrant par voie orale une combinaison de midazolam (0.35mg/kg) - kétamine (5mg/kg) ou de triméprazine (3mg/kg) - méthadone (0.2mg/kg). 94% des patients ayant reçu l'association midazolam-kétamine ont pour résultat une bonne voire très bonne efficacité de la sédation. De plus il a été observé chez 88% d'entre eux, l'absence de mouvement pouvant interférer avec les soins (contre 52% chez les enfants bénéficiant de la triméprazine-méthadone) et 86% ne pleurent pas ou très peu (contre 46% dans l'autre groupe).

D'après une étude récente (2015) de Ghajari and al. , cette association (kétamine 10mg/kg – midazolam 0.5mg/kg) serait plus efficace en voie d'administration intra-nasale que per os. Ghajari propose une étude en double aveugle où 23 enfants âgés de 3 à 6 ans bénéficient de 2 séances similaires au niveau des soins, l'une sous midazolam-kétamine per os et l'autre sous midazolam-kétamine intra-nasal, à chaque fois accompagnée de MEOPA. La réduction des cris et des mouvements durant le traitement serait significativement améliorée lors d'une prise intra-nasale que lors d'une prise per os. La sédation suite à une administration intra-nasale, mesurée grâce à l'échelle de Houpt, apparaîtrait au bout de 15 min (40min en per os) et serait significativement plus satisfaisante lors des premières 15 minutes du traitement et durant l'anesthésie locale. Cependant le temps de récupération après une voie intra-nasale serait plus long, 2h30min contre 1h en per os.(65)

Pour les jeunes patients difficiles, une combinaison midazolam-kétamine paraît être une solution thérapeutique efficace, améliorant la sédation et l'analgésie tout en diminuant le dosage de la benzodiazépine et de la kétamine tout en restant dans des conditions de sécurité.

2.12.2 Midazolam-Hydroxyzine

L'hydroxyzine administrée avec le midazolam a pour but d'améliorer l'effet sédatif de celui-ci. On cherche une sédation plus profonde et prolongée qu'avec le midazolam seul. Le temps de travail du praticien est alors allongé.(43)

De plus rappelons que l'hydroxyzine est un anti-émétique. L'association de ces deux médications permet donc aussi de prévenir les nausées et les vomissements pendant le traitement. C'est par cette étude en 2014 de Ghajari and al. qu'il a été démontré, chez 16 enfants de 2 à 6 ans, que la prise orale de midazolam (0.5mg/kg) associé à l'hydroxyzine (1mg/kg) est significativement plus efficace que la prise orale d'hydrate de chloral (50mg/kg). L'hydrate de chloral, en Iran, selon Ghajari est considéré comme un hypnotique, analgésique et sédatif facilement absorbé, sûr et efficace, utilisé depuis longtemps par les praticiens en odontologie en prémédication, associé à l'hydroxyzine (1mg/kg). De plus l'association midazolam-hydroxyzine per os amène à une sédation plus rapide que le midazolam seul per os (au bout de 20min).(44) Notons, qu'en France l'hydrate de chloral ne possède pas d'AMM (effet mutagène et cancérigène prouvé). Cependant l'ANSM précise qu'en dose unique et ponctuelle, son utilisation en prémédication d'examen complémentaires (Imagerie par Résonance Magnétique, Scanner, Exploration Fonctionnelle Respiratoire) reste justifié. Il n'est pas utilisé en odontologie.

Lima and al. en 2003 (85) ont évalué l'efficacité du midazolam seul (1mg/kg) face à la combinaison midazolam (0.75mg/kg)-hydroxyzine (2mg/kg). 11 jeunes patients dont l'âge est inférieur à 5 ans ont bénéficié d'une séance de soins sous placebo, sous midazolam seul ou sous midazolam-kétamine. 37 séances de sédatations ont pu être réalisées. Il ressort de l'étude que sous midazolam-hydroxyzine, seulement 30.8% des cas ont reçu une sédation efficace et l'effet secondaire de somnolence est plus présent que dans les 2 autres groupes. Sous midazolam seul, la sédation est efficace dans 77% des cas. L'association de l'hydroxyzine (2mg/kg) au midazolam (0.75mg/kg) n'apporte donc aucun avantage face à une sédation au midazolam dosé à 1mg/kg.

On observe donc d'après ces deux études que l'apport du midazolam à l'hydroxyzine est un avantage dans la sédation, mais que l'hydroxyzine ajoutée au midazolam n'améliorerait pas la prise en charge sédatrice chez l'enfant.

2.12.3 Midazolam-MEOPA

L'inhalation du MEOPA engendre chez l'enfant des effets anxiolytiques et analgésiques légers. Il potentialiserait l'effet sédatif des benzodiazépines.

Comparé au midazolam (per os, 0.6mg/kg) seul, le midazolam (per os, 0.6mg/kg) associé au MEOPA apporte un confort dans le soin pour le patient et pour le praticien.

En effet la différence est significative lorsqu'on évalue le contrôle des mouvements et les pleurs (échelle de Houpt) lors d'étapes clés et stressantes de la séance comme lors de l'anesthésie locale ou de la mise en œuvre de la restauration. Par contre il n'y a pas de différence significative lorsqu'on analyse le comportement global de l'enfant sous midazolam per os seul et sous midazolam oral accompagné de MEOPA.(53)

Enfin, l'association MEOPA-midazolam est intéressante dans la population pédiatrique préscolaire (4 à 6 ans). Du fait d'une faible tolérance du masque et de l'efficacité relative du gaz à cet âge, le midazolam est une sédation utile améliorant l'effet du MEOPA. En effet d'après Özen B. and al, le taux de succès de la sédation midazolam (0,20mg/kg) intra-nasal-MEOPA s'élève à 87% (sur un effectif de 60 patients). Aucun des jeunes patients n'a refusé le masque lorsqu'ils ont reçu une prémédication intranasale de midazolam. Le taux de succès est aussi élevé (79% pour 60 patients au total) pour une sédation per os de midazolam (0,75mg/kg) associé au MEOPA. Le groupe de patients (60 patients) recevant seulement du MEOPA obtient un taux de succès de seulement 55%. La différence entre les groupes midazolam-MEOPA et le groupe MEOPA seul est significative.(21)

2.13 Le midazolam, une alternative à l'Anesthésie Générale ?

Plusieurs études confirment que l'utilisation du midazolam en odontologie pédiatrique représente une technique efficace.

Le midazolam **intra-rectal** (0.4mg/kg) associé à l'inhalation de MEOPA et à un système anesthésique à injection contrôlée (C-CLAD) est considéré comme efficace, pour la réalisation d'un traitement dentaire chez les enfants non coopératifs. Sur 219 patients, 92% d'entre eux ont reçu le traitement prévu, avec 87% des enfants ayant un comportement évalué comme bon à excellent.(72) En 2010, en Grande-Bretagne 100 patients qui ne pouvaient être soignés sous anesthésie générale, ont pu bénéficier du midazolam par voie **intra-nasale** associé au MEOPA. Ce fut un succès avec 96% des traitements terminés. Seul l'acceptation du midazolam en intra-nasal par les enfants est mitigée.(69) Des associations plus complexes, des techniques de sédation vigile plus pointues à base de midazolam sont retrouvées dans la littérature. En Grande-Bretagne (2011), l'équipe de Darren Hand, propose une sédation consciente par administration **intra-veineuse** de midazolam et de fentanyl (analgésique opioïde puissant) associés à une inhalation de MEOPA et de sévoflurane (gaz anesthésique). Grâce à cette technique 98% des patients (soit 262 patients) ont pu être traités sans perte de contact verbal. Seuls 5 patients n'ont pas toléré cette technique et ont été reconduits vers une anesthésie générale.(86) D'après Lourenço-Matharu et Roberts la sédation consciente par midazolam per os (0.5mg/kg) est une alternative à l'anesthésie générale. 379 patients sur 510 soit dans 76% de l'échantillon, il a été observé un comportement défini de « très bon à excellent » sous midazolam, ce qui prouve son efficacité.(67) La voie d'administration n'influencerait pas l'efficacité du midazolam.

Cependant, la sédation consciente (SC) ne peut pas se substituer à l'anesthésie générale (AG). La sédation consciente sous midazolam est une technique où l'on observe une saturation en oxygène plus basse que lors d'une AG et l'obligation de réaliser le traitement dans un temps plus court. En effet, on ne peut réadministrer une dose intraveineuse de midazolam pour prolonger la sédation car cela entraînerait une dépression respiratoire voire une asphyxie avec un pronostic vital en jeu.

La SC est donc indiquée pour des soins ponctuels (quelques caries, gestes chirurgicaux faciles comme la freinectomie, des extractions ponctuelles). Lorsque la quantité de soins est trop importante, il est préférable de passer par une AG. Le confort du praticien est amélioré (ainsi que la qualité de ses soins) puisque le temps de travail est augmenté sans gêne comportementale de la part du patient. Tous les soins sont alors réalisés sous AG alors qu'il aurait fallu plusieurs séances de midazolam en SC.(77)

L'anesthésie générale est une solution thérapeutique envisagée coûteuse et lourdes de risques. Les indications doivent être posées après analyse de tous les paramètres de la balance bénéfices-risques(6) liées à l'état général du petit patient :

- Trouble du comportement lié à l'âge ou à une déficience
- Lourdeur et /ou durée du geste chirurgical (limitation d'ouverture buccale importante ou réflexe nauséeux prononcé associé à un état infectieux locorégional
- Contre-indication à l'anesthésie locale (confirmée par un allergologue)

L'AG sera donc indiquée si la nécessité d'une mise en état buccal lourde avant une thérapeutique médico-chirurgicale spécifique est pressante.

3 ETUDE AU CHU DE TOULOUSE, SERVICE PEDIATRIQUE

L'indication d'une sédation consciente par midazolam est posée soit en première intention, du fait du jeune âge ou d'un retard psycho-moteur, soit en deuxième intention, lorsque la coopération de notre jeune patient est insuffisante malgré les tentatives de sédation précédentes (approche psycho-comportementale accompagnée de soins sous MEOPA avec ou sans prise d'hydroxyzine). Le midazolam est considéré comme une alternative à l'anesthésie générale pour des gestes ponctuels et brefs. En effet une séance de sédation par midazolam est moins coûteuse qu'une anesthésie générale et moins invasive pour notre jeune patient.

Cette sédation consciente est une pratique exclusivement hospitalière. Notre étude se déroule donc au CHU de TOULOUSE à l'hôpital des enfants de PURPAN.

3.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de mesurer rétrospectivement le taux de succès du midazolam lors des séances de soin réalisées par 3 praticiens différents au sein du service d'odontologie pédiatrique de TOULOUSE durant les années 2014 et 2015. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des différents facteurs sur la réussite du traitement sous midazolam.

Notre enquête est donc une étude épidémiologique évaluative qui mesure l'efficacité d'une intervention. Cette enquête d'observation est une étude monocentrique de cohorte. Elle permet de mettre en association un facteur, une donnée relevée dans le dossier médical du patient avec la réussite ou l'échec de la sédation. Notre étude a donc pour objectif une description et une recherche étiologique.

3.2 Protocole de l'intervention

L'intervention de sédation consciente (87) ne peut être réalisée qu'après obtention du consentement par les parents ou le tuteur de l'enfant. Notre étude montre une moyenne de 99 jours d'attente entre la pose de l'indication de prémédication au midazolam et la réalisation du soin.

Ce type de soin est réalisé en l'absence de consultation anesthésique pré-opératoire (sauf pathologie associée sévère) et sans anesthésiste présent durant le soin (seulement joignable et disponible en cas de besoin). Une hospitalisation de jour est indiquée pour l'administration du midazolam et la surveillance post-opératoire ; l'enfant est convoqué dans le service 1 heure avant le soin et repart 1h30 à 2h après l'administration. Il doit être à jeun de 4 heures pour les solides et 2 heures pour les liquides.

Le midazolam non dilué est administré le plus souvent par voie intra-rectale étant donné l'âge des enfants (Figure 17). Les voies per os et intraveineuse sont réservées aux plus grands (à partir de 10 ans environ. La même forme galénique (1mg/mL ou 5mg/mL) est utilisable pour les 3 voies d'administration (Figure 15).

Par **voie intraveineuse**, l'injection est lente et dure 30 secondes minimum. L'efficacité maximale est obtenue au bout de 5 minutes. Elle est réalisée par des infirmiers anesthésistes diplômés d'état (IADE).

Si la **voie orale** est choisie, la solution de midazolam est appliquée sur un morceau de sucre. Son efficacité maximale est alors atteinte 30 minutes après l'administration.

Enfin la solution de midazolam peut être administrée par **voie intra-rectale** à l'aide d'une canule et son efficacité maximale est alors atteinte à environ 15 minutes après la fin de l'administration.(44) La durée d'action du midazolam est d'environ de 2h mais la sédation suffisante pour les soins ne dure pas plus de 30 minutes. L'administration par voie rectale est privilégiée au CHU de Toulouse de par la pharmacocinétique du midazolam et le moindre risque de surdosage.

Les **voies intramusculaires** et **sous-cutanées** sont exclues du fait de trop nombreuses variations interindividuelles et de la douleur à l'injection.



Figure 15: Ampoule de midazolam destinée aux différentes voies d'administration, dosée à 5mg/mL.

En moyenne, une à 2 ampoule(s) de midazolam est nécessaire chez l'enfant.



Figure 16 : Prélèvement du chlorhydrate de midazolam par l'infirmière



Figure 17 : Canule en place sur la seringue pour une injection intra-rectale

La posologie du midazolam est de 0.4 mg/kg per os et en intra-rectal. Lors d'une administration intraveineuse, la dose est contrôlée par méthode de titration. Pour un enfant âgé de 6 mois à 5 ans, la posologie recommandée est de 0.05 à 0,1 mg/kg, la dose totale restant inférieure à 6mg. Pour un enfant de 6 à 12 ans on administre une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg, la dose totale restant inférieure à 10 mg.

Un couplage des méthodes d'analgésie et de sédation est en général pratiqué. Le midazolam est associé dans la plupart des cas à une inhalation de MEOPA pour améliorer l'anxiolyse et l'analgésie et par une anesthésie locale afin d'inhiber les influx nerveux de la douleur.

L'inhalation de MEOPA ne doit pas excéder 60 minutes ; au bout de 3 minutes d'inhalation le MEOPA fournit son efficacité maximale.(44)

La surveillance est uniquement clinique et se réalise pendant le soin et après le soin (hospitalisation de jour et retour à domicile). Le praticien évalue l'effet anxiolytique et l'effet sédatif à l'aide de l'échelle de sédation de l'OMS. De plus il reste vigilant dans la détection d'une fréquence respiratoire anormale, d'une cyanose et d'effets indésirables éventuels (allergies, effet paradoxal). Bien que rares, si ceux-ci apparaissent l'administration de midazolam doit être stoppée immédiatement et un médecin doit être prévenu. Si une somnolence excessive et une dépression respiratoire se manifestent, le jeune patient doit être placé sous oxygène et fortement stimulé en attendant d'utiliser le Flumazénil.

Suite aux soins, une période de récupération de 1 à 2 heures est nécessaire à l'enfant pour retrouver un état de conscience vigile. Enfin l'accompagnement et la surveillance à la maison sont recommandés, ainsi que la détection d'éventuels effets secondaires comme des nausées, des vomissements, une confusion, une agitation... L'enfant a la possibilité de manger après l'intervention mais toute activité physique est interdite.

3.3 Matériel et méthode

3.3.1 Population

L'étude se déroule au service d'odontologie pédiatrique de Toulouse, à l'hôpital des enfants de PURPAN. Les sujets inclus sont les patients ayant bénéficié de soins dentaires sous midazolam, quelles que soient les pathologies associées. Les soins ont été délivrés par 3 praticiennes, le Dr Sophie BONAL, le Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN et le Dr Sarah SOUBIELLE, sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014.

Ont été exclus les patients pour lesquels les données du dossier médical n'étaient pas disponibles.

Notre enquête comprend 228 patients. Certains patients ont bénéficié de plusieurs interventions sous midazolam. Notre étude analyse 309 consultations sous midazolam.

La population cible (sur laquelle nous voulons étendre nos résultats) est la suivante : tout patient présentant un échec de sédation et donc de soins dentaires sous approche comportementale et sous MEOPA (+/- hydroxyzine).

La population source (population dont l'échantillon est extrait) est la suivante : tout patient ayant bénéficié de soins dentaires sous midazolam au CHU de TOULOUSE délivrés par 3 praticiennes, le Dr Sophie BONAL, le Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN et le Dr Sarah SOUBIELLE, sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014.

3.3.2 Méthode

Les comptes rendus opératoires saisis par les Drs BONAL, NOIRRIT et SOUBIELLE ont été étudiés de manière rétrospective.

3.3.3 Recueil et traitement des données

Pour chaque patient il a été relevé, quand les informations étaient présentes dans le dossier médical, les données suivantes : sexe, âge, condition de réalisation des soins durant la séance précédente, motif de la sédation, diagnostic, date de la consultation précédent l'intervention, date de la consultation sous midazolam, numéro d'ordre de la séance sous midazolam, voie d'administration du midazolam, inhalation de MEOPA durant la séance, soins réalisés, type de soins conservateurs réalisés, secteur traité, nombre de dents traitées, score de Venham avant le midazolam, score de Venham sous midazolam, somnolence, échec de soins, et type de la prochaine séance.

Les motifs de sédation pouvaient être les suivants : un niveau d'anxiété trop élevé (voire une phobie dentaire), un âge inférieur à 36 mois ou un handicap mental empêchant une réflexion raisonnée de la gestion de l'anxiété.

Nous relevons durant la séance sans midazolam si l'enfant a permis un soin partiel ou seulement un examen clinique ou s'il a refusé toute approche du praticien.

Les diagnostics ont été regroupés en plusieurs catégories :

- La première catégorie concerne un diagnostic de caries, de nécrose et de cellulite. Les parulies entrent aussi dans cette catégorie.
- La deuxième catégorie répertorie les diagnostics de MIH (Hypominéralisation molaire et incisive),
- La troisième catégorie diagnostique regroupe les troubles de l'odontogénèse, l'amélogénèse et la dentinogénèse imparfaite (2 cas seulement dans cette étude).
- Les divers traumatismes (fracture, luxation, expulsion...) sont considérés comme une 4^{ème} catégorie.
- Les affections des tissus de soutien de la dent tels que les gingivites sont regroupés dans la 5^{ème} catégorie diagnostique.
- Et enfin les anomalies d'éruption (retards d'exfoliation, l'encombrement dentaire, les malpositions et les dents ectopiques) représentent la 6^{ème} et dernière catégorie diagnostique.

Les différentes voies d'administration considérées dans cette enquête sont les voies intra-rectale, per os et intraveineuse.

Les différents soins réalisés et dissociés dans cette étude sont la pulpotomie, la pulpectomie, les soins conservateurs et les avulsions. Il a aussi été précisé et recueilli quels types de soins conservateurs ont été réalisés : un CVI, un amalgame, une coiffe ou un strip crown, un composite, un détartrage ou polissage, une obturation endodontique.

Ont été considérés comme échec de sédation les patients dont le niveau d'anxiété amène à une impossibilité pour le praticien de réaliser le soin, ou lorsque le soin est partiellement réalisé entraînant la non satisfaction du praticien. Enfin un patient devant subir une anesthésie générale est considéré comme un cas d'échec de sédation sous midazolam.

Il faut noter que les données étant recueillies de façon rétrospective, certaines informations n'étaient pas retrouvées dans le dossier patient et n'ont pu être recensées dans l'étude. Elles ont été mentionnées comme données manquantes.

3.3.4 Analyse des données

Dans chacune des variables, la proportion de données manquantes a été recherchée afin de savoir si le recueil des données était entièrement exploitable.

Le taux global de données manquantes est de 16.64% (837 données manquantes sur 5029 recueillies). Celles-ci sont particulièrement importantes lorsque l'on veut analyser le niveau d'anxiété des enfants pendant la séance précédent celle sous midazolam. Le score de Venham de cette séance n'est que trop peu renseigné. Seules 18 données sont renseignées. Il est alors décidé que cette variable ne sera pas exploitée dans les résultats.

De nombreuses données manquantes concernent le score de Venham durant la séance de midazolam. En effet celui-ci est rarement renseigné par le praticien sur le compte rendu opératoire. C'est donc en relevant les notes et remarques sur le comportement de l'enfant que j'ai pu en déduire si le score de Venham était supérieur ou inférieur à 3 durant l'intervention sous midazolam. J'ai ainsi considéré que toute mention d'un enfant difficile, de pleurs, de cris, de hurlements, d'une agitation importante, d'un enfant qui se débat, n'ouvre pas la bouche et/ou qui nécessite une contention entraîne la notation d'un score de Venham supérieur ou égal à 3. Un score de Venham strictement inférieur à 3 correspond aux enfants calmes et coopérants.

Les données exploitables ont fait l'objet de calcul de prévalence (pourcentage associé). Dans un second temps, l'association entre un facteur et un évènement a été évaluée à l'aide de l'odds ratio dans le cadre de tests de Fisher. Ainsi la p -value et l'intervalle de confiance connus, nous pouvons généraliser les résultats et savoir s'ils sont significatifs.

3.4 Résultats

3.4.1 Description de l'échantillon

L'échantillon est constitué de l'ensemble des patients soignés sous midazolam par les Drs Sophie BONAL, Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN et Sarah SOUBIELLE, sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014.

Nous avons inclus 228 patients au total, dont 130 garçons et 98 filles.

30% de ces enfants étaient âgés de moins de 5 ans. 77 patients ont bénéficié de plus d'une séance de midazolam. Chacune des séances est considérée comme indépendante, l'effectif des séances s'élève alors à 309.

3.4.2 Etude des données manquantes

Les variables suivantes : sexe, âge, motif de la sédation, diagnostic, soins réalisés ne présentent pas de données manquantes. La date de la séance de midazolam est systématiquement renseignée, cependant la date de la consultation précédant cette séance n'a pu être trouvée dans 5.79% des cas. Ces patients ont pu être adressés par d'autres praticiens dans un cadre de traumatisme ou après dépistage dans un centre pour personnes handicapées. L'échec présente une seule donnée manquante sur 309.

Les soins réalisés durant la séance précédant la séance sous midazolam sont renseignés dans 90.83 %, le numéro d'ordre de la séance de midazolam dans 98.38%, la prise de MEOPA dans 86,08%, la voie d'administration dans 96,13%, le type de soins conservateur réalisé dans 93,36%, le secteur traité dans 99,05%, le nombre de dents traitées dans 98,53%, le score Venham sans midazolam dans 5,88%, le score Venham sous midazolam dans 28,75%, le score Venham sous midazolam déduit (strictement supérieur ou inférieur à 3) par les commentaires laissés par la praticienne dans 77.70%, la somnolence dans 89,84% et enfin la prochaine séance est indiquée dans 71,61%.

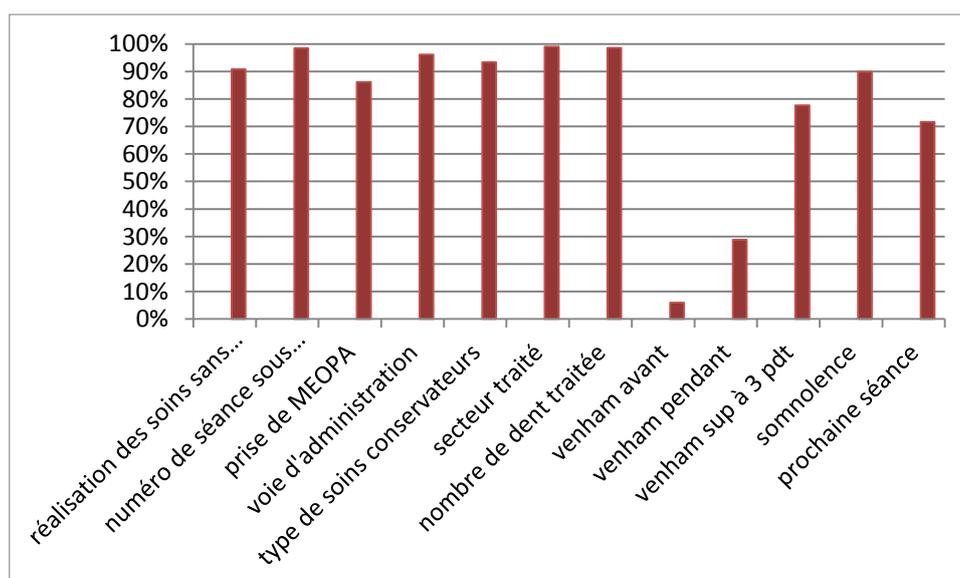


Figure 18 : Taux de remplissage du dossier pour différents paramètres

Les données indiquant le score Venham précis avant le midazolam et sous midazolam ne seront pas exploitables à des fins statistiques car elles sont trop peu nombreuses pour être représentatives.

3.4.3 Analyse des échecs

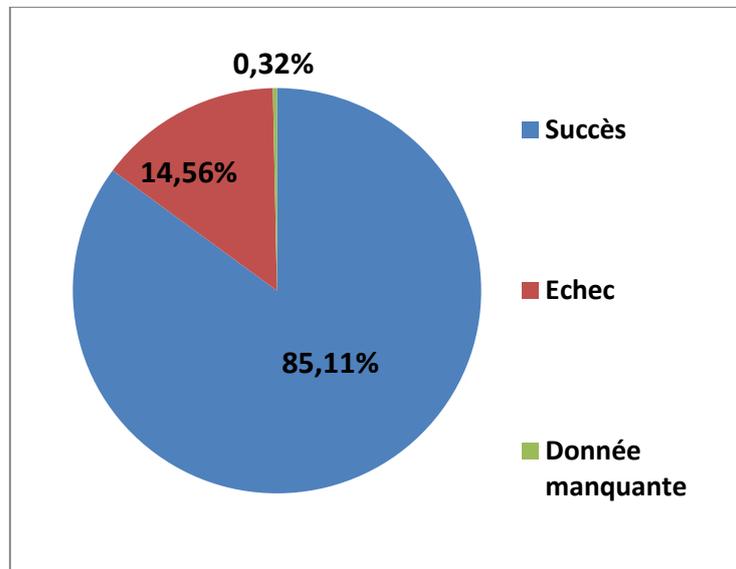


Figure 19 : Le taux de succès de soins sous midazolam

Le taux d'échec de soins sous midazolam concerne 14,56% des patients soit 45 patients sur 309.

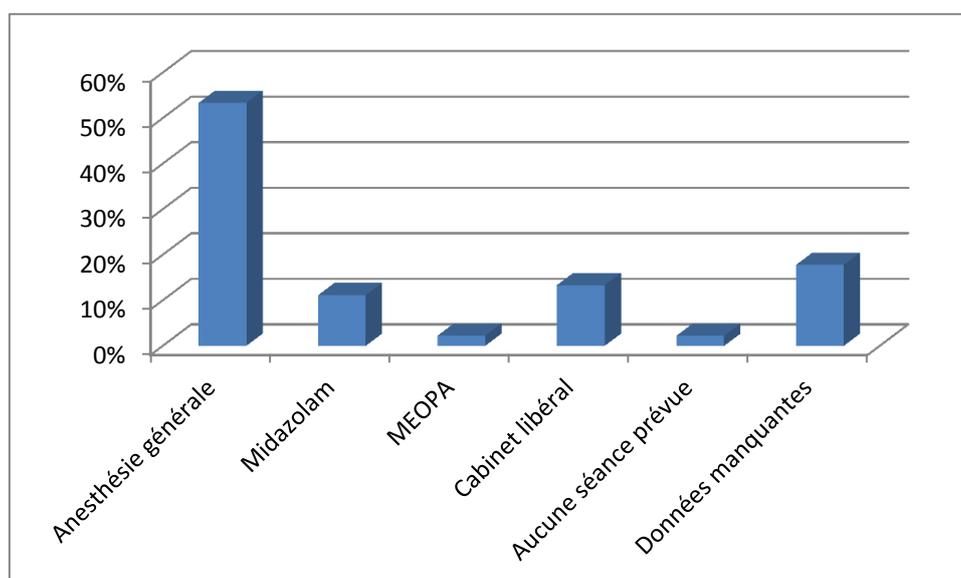


Figure 20 : Avenir des patients après un échec de soin sous midazolam

La plupart des patients confrontés à un échec sont adressés sous anesthésie générale. Cependant l'anesthésie générale n'est pas systématique. Cette option thérapeutique doit être amenée avec prudence puisque un risque de morbidité et de mortalité existe. Une évaluation du rapport bénéfice/risque s'impose (HAS 2005) ainsi qu'une analyse des indications liées à l'état général du patient et celles liées à l'intervention. (cf 2.13)

3.4.4 Mise en relation des différentes variables analysées avec les échecs

3.4.4.1 La coopération initiale sans midazolam

L'indication d'une séance de midazolam se pose lors d'une consultation précédente, généralement réalisée sous MEOPA. Durant cette consultation, le soin n'a pas pu être réalisé et le niveau de coopération de l'enfant est variable. Dans une majorité des cas, un examen clinique est possible en gagnant la confiance de l'enfant par des techniques comportementales, mais la tentative de soin échoue.

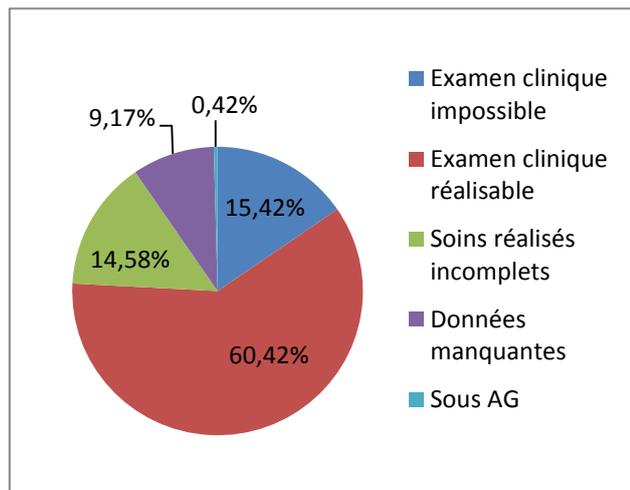


Figure 21 : Proportions de la coopération des patients durant la séance précédant la séance sous midazolam

Nous pouvons conclure que si nous n’obtenons aucune coopération durant la première consultation (refus d’entrée dans le cabinet, refus de s’installer sur le fauteuil, refus de l’introduction d’instruments dans la cavité buccale) le petit patient a 1.49 fois plus de risque d’échec de sédation sous midazolam qu’un patient un peu plus coopérant (qui ne refuse pas l’examen clinique voire accepte en partie le soin). Cependant la valeur de cet odds ratio est non significative.(intervalle de confiance : [0.53 et 3.81]).

3.4.4.2 Le motif de sédation

Notre échantillon comprend 218 patients victimes de phobie dentaire ou de forte anxiété, 61 petits patients présentant un handicap cognitif et 30 enfants âgés de moins de 3 ans.

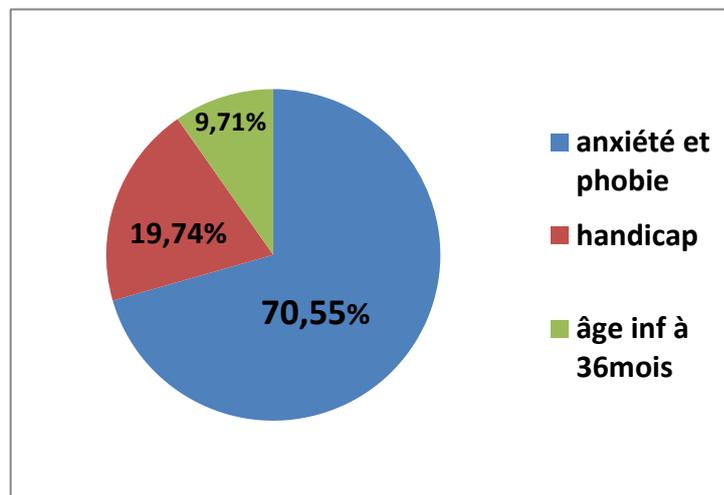


Figure 22 : Proportion des motifs de sédation durant notre enquête

D’après le calcul de l’odds ratio, le taux d’échec n’est pas augmenté ni réduit si le jeune patient présente un handicap. Il n’y a pas d’association entre ce facteur et l’échec du traitement sous midazolam (intervalle de confiance à 95% : [0.4 ; 2.32]). En revanche, au sein de la population de moins de 36 mois, le taux de succès est maximal, le midazolam a été efficace pour l’ensemble de ces petits patients (p -value=0.012).

3.4.4.3 La voie d'administration

Dans notre étude, 3 voies d'administration différentes existent : la voie intra-rectale à 83,23%, la plus couramment utilisée, la voie per os à 7,41% et la voie intraveineuse à 4,48%.

L'odds ratio d'échec lorsque le midazolam est administré par voie intraveineuse s'élève à 0,77 avec un intervalle de confiance à 95% de [0.08 ; 3.53]. Dans notre étude la voie intraveineuse ne peut être associée de façon systématique et significative à un facteur évitant l'échec de soins sous midazolam. Il en est de même avec la voie per os où l'odds ratio est de 0.26 avec un intervalle de confiance de [0.0062 ; 1.7326].

3.4.4.4 Le MEOPA

Dans 77,02 % des cas, l'inhalation de MEOPA accompagne la sédation vigile sous midazolam.

L'odds ratio sous MEOPA est de 0.77 avec un intervalle de confiance compris entre [0.24 ; 3.29]. De plus le tableau ci-dessous permet de réaliser qu'il n'y a pas de différence significative entre un taux de succès sous MEOPA et un taux de succès sans MEOPA : seulement 2.55 points les sépare.

	n	% succès
MEOPA +	238	88.26%
MEOPA -	28	85.71%

Nous ne pouvons pas généraliser le résultat et dire que l'inhalation de MEOPA durant la séance sous midazolam est un facteur de protection aidant le patient à une meilleure acceptation du soin sous midazolam.

3.4.4.5 Les soins réalisés et l'anxiété

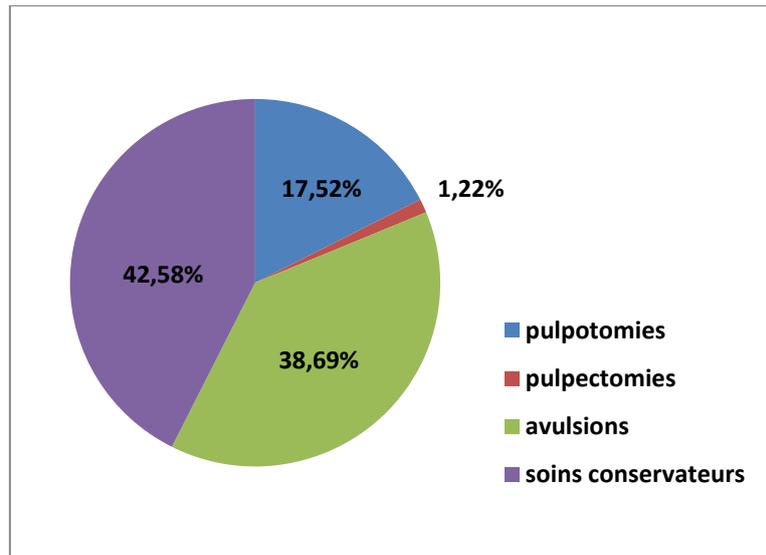


Figure 23 : Proportions des différents soins réalisés aux cours des séances sous midazolam.

Divers soins sont réalisés durant les séances sous midazolam : soins conservateurs, avulsions, pulpotomies et pulpectomies. Parmi les soins conservateurs, la majorité sont réalisés à l'aide de CVI (Ciments de Verre Ionomère) (45,50%) et à l'aide d'amalgame (22,27%). Les coiffes ou strip crown sont réalisées dans 7,58% des cas, les composites, les obturations et les soins temporaires (à base d'IRM®, de biodentine, de CaOH) dans respectivement 1,45%, 0,97% et 1,45% des cas. Un détartrage ou polissage est réalisé dans 5,34% des cas. Les soins sont réalisés à la mandibule dans 54,63% des cas et au maxillaire dans 44,42%.

Le calcul de l'odds ratio traduisant le risque d'échec lors d'une avulsion donne une valeur de 0,46 avec un intervalle de confiance de [0.24 ; 0.883] et une *p*-value de 0.0161. L'avulsion est associée au taux de succès de la réalisation du soin sous midazolam. On peut penser que l'acte d'avulsion est plus facile à concrétiser malgré un patient réfractaire et anxieux qu'un soin. C'est pourquoi nous calculons parmi les succès le risque d'avoir un enfant dont le score d'anxiété est supérieur à 3 durant l'acte d'avulsion. Nous obtenons un résultat égal à 0.7265 (odds ratio) avec un intervalle de confiance à 95% de [0.356 ; 1.47]. Donc la probabilité d'un état anxieux chez les enfants lors de soins conservateurs, de pulpotomie et de pulpectomie est non significativement plus élevée que lors d'avulsion.

Cette différence de score de Venham (non significative mais existante) peut, peut-être, s'expliquer par l'utilisation d'instruments rotatifs et par la durée de l'acte qui est souvent supérieure lors de soins conservateurs.

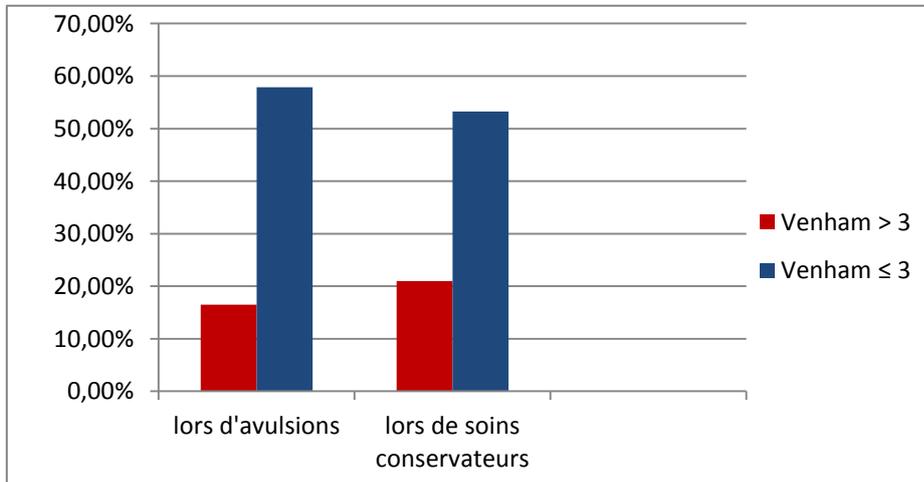


Figure 24 : Proportion du niveau d'anxiété parmi les succès en fonction de l'acte

3.4.4.6 La somnolence

La somnolence est un effet indésirable du midazolam qui a été observée dans 5,71% des cas. Elle peut être due à une dose surévaluée ou à un enfant dont le métabolisme du midazolam est moindre. Il faut noter que la somnolence n'est pas un facteur de réussite systématique. En effet parmi nos cas de somnolence, 2 petits patients présentaient un score Venham supérieur à 3, compliquant donc la réalisation des soins. Un patient peut donc être somnolent et agité. Enfin, 1 patient n'a pu être soigné malgré sa somnolence.

3.5 Discussion

Notre étude comporte certains biais.

Tout d'abord notre enquête fait appel à l'analyse rétrospective des dossiers patients de plusieurs praticiens. L'interprétation du comportement de l'enfant est subjective à chacun, ce qui peut comporter un biais dans l'attribution par exemple des scores Venham. Mais ce biais est accepté car l'étude de dossiers patients de plusieurs praticiens nous permet d'augmenter le nombre de données et d'apporter une valeur statistique quantitative plus importante.

De plus, notre enquête a pour but secondaire de déterminer les étiologies des échecs de sédation sous midazolam. Or, l'origine de l'anxiété dentaire est multifactorielle et notre enquête ne considère pas les caractéristiques personnelles (caractère, tempérament, peur générale) et les facteurs environnementaux (environnement social et familial) de l'enfant.

Pour compléter cette étude, il faudrait s'interroger sur l'environnement socio-économique de l'enfant. Quelle place l'enfant a-t-il dans la société, dans sa famille ? Quelle relation entretient-il avec ses parents ? Quel est le niveau social de sa famille, de ses parents (revenus, emplois, logement) ? Il faudrait aussi savoir si durant la séance l'accompagnant (père, mère) est aidant et accorde sa confiance au praticien. A-t-il une attitude participative ou au contraire le parent est-il anxieux, face à l'enfant ? L'alliance thérapeutique enfant-parent-praticien est essentielle pour la réussite des soins et est omise dans cette étude.

De plus, une différence devrait être faite entre le comportement dentaire et la peur dentaire. Ces deux états sont liés puisque la peur influence le comportement mais chacun possède ses propres facteurs. En effet la peur dentaire se manifeste surtout au premier rendez-vous, les visites suivantes influencent plutôt le comportement dentaire. On observerait de 7 à 14 ans une peur dentaire qui diminue et un comportement dentaire qui se bonifie.(88)

Enfin notre étude se résume à une dose de midazolam systématique pour tout patient. Au CHU de Toulouse on attribue 0.4mg/kg per os et par voie rectale ; en intraveineux on administre une dose de charge puis on augmente par titration en fonction du degré de sédation obtenue. Or, une étude démontre que des échecs de sédation au midazolam per os à 0.5mg/kg peuvent devenir un succès en augmentant la dose à 0.75mg/kg.(70)

3.6 Conclusion

Basée sur les preuves de cette enquête, le midazolam semble être une médication sédatrice fiable et efficace dans 85% des cas.

On peut ajouter que la sédation sous midazolam est significativement plus efficace chez le très jeune enfant d'âge inférieur à 36 mois. De plus, l'acte d'avulsion est significativement lié au taux de succès par rapport à un acte utilisant les instruments rotatifs ou ultrasonique.

Ce type de sédation est simple d'usage mais il faut rester dans un domaine de sécurité maximale (sans dépression respiratoire, avec une durée limitée de la sédation) ; les doses administrées restent donc encadrées. C'est pourquoi cette alternative à l'anesthésie générale doit être effectuée en hospitalisation de jour, par une équipe de soins ayant reçu une formation appropriée sur la sédation consciente. Cependant notre étude met en avant un long délai d'attente pour une prise en charge hospitalière sous midazolam. Celui-ci de plus de 3 mois en moyenne semble difficilement acceptable...

CONCLUSION

Le midazolam se présente actuellement comme la molécule de choix pour une sédation vigile de dernier recours. C'est une alternative thérapeutique à l'anesthésie générale efficace et sûre. La marge de sécurité du midazolam est suffisamment large pour une sédation sans perte de connaissance. L'enfant conserve tout contact verbal avec le praticien et garde l'autonomie de ses capacités ventilatoires. La posologie et la voie d'administration sont adaptées à l'âge et à l'état de santé du petit patient. Bien que peu d'effets indésirables soient rapportés, les plus communément cités sont la somnolence, l'amnésie antérograde – souhaitable !, des troubles de la vision (diplopie), des nausées et des vomissements. Notre étude confirme le succès de cette méthode de sédation.

Cependant en France, l'AMM préconise une sédation sous midazolam réalisable uniquement en structure hospitalière lorsque les équipements de réanimation adaptés à l'âge du patient sont disponibles. A ce jour, toutes les spécialités du midazolam indiquées pour une sédation vigile sont arrêtées à la commercialisation (en dehors du Buccolam). Seuls les génériques sous forme de solution injectable (ampoule) sont disponibles en pharmacie hospitalière exclusivement. Les voies d'administration per os, intra rectale et nasale ne possèdent pas d'AMM mais peuvent être justifiées par des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques intéressantes. L'AFSSAPS reconnaît en 2012 que « de nombreuses études ont récemment été menées pour la sédation lors de soins dentaires (...) *et que* des chirurgiens-dentistes souhaitent également avoir recours au midazolam pour des soins dentaires en cabinet libéral. »

Une évolution de la réglementation dans l'usage du midazolam est souhaitable pour une meilleure prise en charge de l'anxiété en cabinet dentaire. L'usage du midazolam en cabinet libéral permettrait de désengorger les services pédiatriques hospitaliers en limitant les anesthésies générales et de soulager le patient plus rapidement. Mais la sécurité doit primer sur le confort du soin.

le président du jury
F. Vaupe


La directrice de thèse
E. NOÏRËT-ESCLASSAN


DEFINITIONS – ANNEXES

Acétylcholine : neurotransmetteur jouant un rôle dans le système nerveux central sur l'apprentissage et la mémoire et au niveau du système nerveux autonome sur les fonctions musculaires et végétatives.

Biodisponibilité : C'est la fraction de la dose de médicament administré qui parvient à la circulation générale et la vitesse avec laquelle il y parvient.

Catécholamines : neurotransmetteurs tels que l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine... agissant lors du stress.

Clairance : La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme à débarrasser un fluide (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée. La clairance est physiologiquement plus faible chez le jeune enfant (dont le foie et le rein sont encore immatures) et chez la personne âgée.

Isoenzyme : enzymes présentant une séquence d'acides aminés différente d'une autre enzyme mais catalysant la même réaction chimique. CYP450 majoritaire dans le foie = CYP3A4 isoenzyme de CYP450.

Métabolisme : transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique. Cette transformation peut avoir lieu dans différents tissus comme le foie, les poumons, le rein, l'intestin ...

Réaction de glucuroconjugaison : la plus fréquente des conjugaisons de phase II (groupements fonctionnels issus des réactions de phase I conjugués). Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé.

Réaction d'oxydation : majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les cytochromes P450. C'est une réaction de phase I.

5-hydroxytryptamine : ou sérotonine, neurotransmetteur = régulation de fonctions telles que la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou le contrôle moteur.

Annexe 1 : Modified Dental Anxiety Scale : en français

POURRIEZ-VOUS NOUS DIRE VOTRE NIVEAU D'ANXIÉTÉ, SI C'EST LE CAS, LORS DE VOTRE VISITE CHEZ LE DENTISTE ?

VEUILLEZ INDIQUER EN NOTANT 'X' DANS LA CASE APPROPRIÉE

Si vous devez rendre visite à votre dentiste pour un TRAITEMENT DEMAIN, comment vous sentez-vous ?

- Pas anxieux
- Légèrement anxieux
- Assez anxieux
- Très anxieux
- Extrêmement anxieux

Si vous êtes assis dans la SALLE D'ATTENTE (en attente de votre traitement), comment vous sentez-vous ?

- Pas anxieux
- Légèrement anxieux
- Assez anxieux
- Très anxieux
- Extrêmement anxieux

Si l'on est sur le point de vous FRAISER UNE DENT, comment vous sentez-vous?

- Pas anxieux
- Légèrement anxieux
- Assez anxieux
- Très anxieux
- Extrêmement anxieux

Si l'on est sur le point de vous DÉTARTRE ET DE VOUS POLIR LES DENTS, comment vous sentez-vous ?

- Pas anxieux
- Légèrement anxieux
- Assez anxieux
- Très anxieux
- Extrêmement anxieux

Si vous êtes sur le point de recevoir une INJECTION ANESTHESIQUE LOCALE dans votre gencive, au-dessus d'une dent supérieure à l'arrière, comment vous sentez-vous?

- Pas anxieux
- Légèrement anxieux
- Assez anxieux
- Très anxieux
- Extrêmement anxieux

Instructions pour la notation (supprimer la section ci-dessous avant de copier pour l'utilisation par les patients)

L'échelle d'anxiété dentale modifiée. Chaque élément est noté de la manière suivante :

Pas anxieux=1

Légèrement anxieux=2

Assez anxieux=3

Très anxieux=4

Extrêmement anxieux=5

Annexe 2 : The Dental Fear Survey (DFS) : en français

- Veuillez entourer aux questions suivantes 1, 2, 3, 4 ou 5.

1 = jamais

2 = une fois ou deux

3 = quelques fois

4 = souvent

5 = presque à chaque fois

1. La peur du dentiste vous rebute-t-elle à prendre rendez-vous?

1 2 3 4 5

2. Avez-vous déjà annulé un rendez-vous (voire ne pas se présenter au rendez vous) par peur des soins dentaires?

1 2 3 4 5

Quand vous bénéficiez de soins dentaires:

3. Mes muscles se tendent ...

1 2 3 4 5

4. Ma fréquence respiratoire augmente ...

1 2 3 4 5

5. Je transpire ...

1 2 3 4 5

6. Je me sens nauséuse et et j'ai mal à l'estomac ...

1 2 3 4 5

7. Mon cœur bat plus vite ...

1 2 3 4 5

- Voici une liste des choses et des situations que beaucoup de gens mentionnent comme étant la cause d'anxiété ou de peur. S' il vous plaît noter quelle est l'intensité de la peur, de l'anxiété que chacun de ces évènements vous provoque. Utilisez le numéro 1-5, à partir de l'échelle suivante. (Si cela peut aider, essayez de vous imaginer dans chacune de ces situations et décrivez ce que sera votre réaction.)

1 = pas du tout (aucune crainte)

2 = un peu

3 = quelques peu

4 = beaucoup

5 = extrêmement

8. Prendre rendez-vous pour la dentisterie ...

1 2 3 4 5

9. En approchant le bureau du dentiste ...

1 2 3 4 5

10. En voyant dans la salle d'attente ...

1 2 3 4 5

11. En étant assis dans le fauteuil dentaire ...

1 2 3 4 5

12. En sentant « l'odeur du dentiste » ...

1 2 3 4 5

13. En voyant le dentiste à pied dans ...

1 2 3 4 5

14. En voyant l'aiguille anesthésique ...

1 2 3 4 5

15. Pendant l'injection ...

1 2 3 4 5

16. En voyant la fraise ...

1 2 3 4 5

17. En entendant la fraise ...

1 2 3 4 5

18. En sentant les vibrations de la turbine ...

1 2 3 4 5

19. Pendant le nettoyage de vos dents ...

1 2 3 4 5

20. En considérant l'ensemble des critères, comment avez-vous peur des soins dentaires?

1 2 3 4 5

Annexe 3 : The Short Dental Fear Question (SDFQ) and Clinical Classification of Patient's Fear : en français

Lors de la dernière visite chez le dentiste, comment êtes-vous venu?

1. J'étais totalement détendu pendant le traitement. ("Détendu")
2. J'étais nerveux, mais, néanmoins, le traitement a été effectué avec succès. ("Un peu peur")
3. J'étais nerveux, le traitement a pu être effectué de justesse («Modérément peur")
4. J'étais tellement nerveux que :
 - a) Le traitement a été difficile. ("Traumatisé")
 - b) Le traitement n'a pas été réussi. ("Traumatisé")
 - c) J'ai raté mon rendez-vous. ("Traumatisé")

BIBLIOGRAPHIE

1. Olikow M. Douleur et anxiété : prise en charge chez les enfants et adolescents. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine buccale, 28-720-K-10, 2011.
2. Rocha EM and al. Anxiety influences children's memory for procedural pain. Pain Res Manag J Can Pain Soc. juin 2009;14(3):233.
3. Gombert R. La relation de soins en odontologie : quelques situations particulières. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013.
4. Ducher J-L. Un schéma général de l'anxiété. J Thérapie Comport Cogn. sept 2011;21(3):79-83.
5. Gupta A and al. Behaviour management of an anxious child. Stomatol Issued Public Inst Odontol Stud Al. 2014;16(1):3-6.
6. Naulin-Ifi C. Odontologie pédiatrique clinique. Editions CdP. 2011.
7. Gatbois E, Annequin D. Prise en charge de la douleur chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2007;2(3):1-13.
8. Vincent B and al. Évaluation de la douleur de l'enfant. J Pédiatrie Puériculture. déc 2010;23(6):349-57.
9. Echelle Alder Hey, pour évaluer la douleur aux urgences - PEDIADOL Disponible sur: <http://www.pediadol.org/Echelle-Alder-Hey-pour-evaluer-la.html>
10. Hennequin M. and al. French versions of two indices of dental anxiety and patient cooperation. European Cells and Materials Vol.13 Suppl. 1, 2007 (page 38)
11. Gordon D. and al. A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. Journal of Anxiety Disorders 27 (2013) 365-378
12. Jaakkola S. and al. Dental Fear: One Single Clinical Question for Measurement . The Open Dentistry Journal, 2009, 3, 161-166
13. Usson M. Évaluation de l'anxiété de l'enfant face aux soins dentaires et adaptation de la prise en charge Université Claude Bernard Lyon I U.F.R. d'odontologie. 2013.
14. Berthet A and al. Le traitement de la douleur et de l'anxiété chez l'enfant. Quinessence International
15. Bayardo RA and al. Midazolam conscious sedation in 2-4 years old children. Sedación Consciente En Pacientes 2 4 Años Con Midazolam. juill 2012;60(3):367-70.
16. Sharif MO. Dental anxiety: detection and management. J Appl Oral Sci Rev FOB. avr 2010;18(2):i.
17. American Society of Anesthesiologists - Standard of Care Continuum of Depth Sedation Disponible sur: <http://www.asahq.org>

18. McKenna G, Manton S. Pre-operative fasting for intravenous conscious sedation used in dental treatment: are conclusions based on relative risk management or evidence? *Br Dent J.* 23 août 2008;205(4):173-6.
19. Kaviani N. and al. The Efficacy of Two Intravenous Sedative Drugs in Management of Uncooperative Children for Dental Treatments. *J Dent Shirāz Iran.* mars 2015;16(1 Suppl):29-34.
20. Echelle de sedation Disponible sur: <http://www.antalvite.fr>
21. Özen B. and al. Outcomes of moderate sedation in paediatric dental patients. *Aust Dent J.* juin 2012;57(2):144-50.
22. Umamaheshwari N. and al. Child friendly colors in a pediatric dental practice. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* déc 2013;31(4):225-8.
23. Rosenzweig J. Principes de communication patient-praticien dans le cadre d'une approche centrée sur la personne en odontologie. Université Paul sabatier Toulouse III ; 2014.
24. Klassen JA. and al. Music for pain and anxiety in children undergoing medical procedures: a systematic review of randomized controlled trials. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc.* avr 2008;8(2):117-28.
25. Singh D. Stress Reduction through Audio Distraction in Anxious Pediatric Dental Patients: An Adjunctive Clinical Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2014 Sep-Dec; 7(3): 149–152.
26. Kaur R. and al. Comparative evaluation of the effectiveness of audio and audiovisual distraction aids in the management of anxious pediatric dental patients. 9-Jul-2015
27. Prabhakar AR. and al. A comparison between audio and audiovisual distraction techniques in managing anxious pediatric dental patients. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* déc 2007;25(4):177-82.
28. Asl Aminabadi N. and al. The Impact of Virtual Reality Distraction on Pain and Anxiety during Dental Treatment in 4-6 Year-Old Children: a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2012;6(4):117-24.
29. Muppa R. and al. Comparison of anxiety levels associated with noise in the dental clinic among children of age group 6-15 years. *Noise Health.* juin 2013;15(64):190-3.
30. Farhat-McHayleh N. and al. Techniques for managing behaviour in pediatric dentistry: comparative study of live modelling and tell-show-do based on children's heart rates during treatment. *J Can Dent Assoc.* mai 2009;75(4):283.
31. Shahnava S. and al. Children and parents' experiences of cognitive behavioral therapy for dental anxiety – a qualitative study. *Int J Paediatr Dent.* 1 sept 2015;25(5):317-26.
32. Thoret-Rebuffé N. and al. Thérapies de relaxation chez l'enfant. *EMC - Psychiatr.* janv 2007;4(4):1-5.
33. Lovas J.G. and al. Rapid relaxation-Practical management of preoperative anxiety. *Clinical Practice* June 2007, Vol. 73, No. 5

34. Goubaux F. Anxiété au cabinet dentaire et impact de la sédation au MEOPA : Présentation des cas traités au service d'odontologie pédiatrique de centre de soins de Nancy 2006. Université Henri Poincaré Nancy I. 2006.
35. Quelle Musique Pour le Cabinet Dentaire? The Dentalist French doctor. 2014. Disponible sur: <http://thedentalist.fr/quelle-musique-pour-le-cabinet-dentaire/>
36. Définitions : aromathérapie - Dictionnaire de français Larousse.
37. Lehrner J. and al. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patient. *Physiology & Behavior* 71 (2000) 83 ±86
38. Armfield JM, Heaton LJ. Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review. *Aust Dent J.* 1 déc 2013;58(4):390-407.
39. Peretz B. and al. Using Elements of Hypnosis Prior To or During Pediatric Dental Treatment. *Pediatr Dent.* 1 févr 2013;35(1):33-6.
40. Sebille N. L'hypnose : technique thérapeutique dans la prise en charge de l'anxiété en pratique odontologique. Université de Nantes 2007.
41. Guiglion L. Outils thérapeutiques dans la prise en charge de l'anxiété au cabinet dentaire : Le MEOPA et L'Hypnose. Université Nice-Sophia Antipolis. 2012.
42. Bernard F. and al. L'hypnose et le traitement non médicamenteux de la douleur. *Oxymag.* mars 2014;27(135):14-6.
43. Ghajari MF and al. Sedative Effect of Oral Midazolam/Hydroxyzine versus Chloral Hydrate/Hydroxyzine on 2-6 Year-Old Uncooperative Dental Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Dent Tehran Univ Med Sci.* janv 2014;11(1):93-9.
44. Demaziere V, Quintard M, Olivier M. Protocole CLUD des Hopitaux de TOULOUSE. groupe douleur induite CLUD; 2009.
45. Pisalchaiyong T. and al. Comparison of the Effectiveness of Oral Diazepam and Midazolam for the Sedation of Autistic Patients During Dental Treatment. *Pediatr Dent.* 5 juin 2005;27(3):198-206.
46. Tyagi P. and al. Sedative effects of Oral Midazolam, Intravenous Midazolam and Oral Diazepam in the Dental Treatment of Children. *J Clin Pediatr Dent.* avr 2013;38(3):301-5.
47. Comité technique pharmacovigilance. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
48. Olivier M. Entonox, l'analgésie alliée à l'anxiolyse. In: Elsevier Masson SAS. 2008.
49. Gauthier H. Utilisation de la sédation consciente par inhalation de MEOPA dans un service d'odontologie polyvalente (Etude rétrospective sur 5 ans) 2011 Nancy Université Henri Poincaré.
50. Berthet A. and al. Sédation consciente et anesthésie locale chez l'enfant. *L'information dentaire* n° 9 - 2 mars 2010
51. Résumé Caractéristiques du Produit Oxynox.

52. Fiche PGR-P MEOPA - AFSSAPS MEOPA plan gestion risques. Disponible sur: <http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr>
53. Al-Zahrani AM. and al. Comparison of oral midazolam with a combination of oral midazolam and nitrous oxide-oxygen inhalation in the effectiveness of dental sedation for young children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* mars 2009;27(1):9-16.
54. Al-Namankany A. and al. Video modelling for reducing anxiety related to the use of nasal masks place it for inhalation sedation: a randomised clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* févr 2015;16(1):13-8.
55. Guide pratique des médicaments Maloine 33ème édition 2014. Dorosz. D. Vital Durand, C. Le Jeune.
56. Scheer A, Keller P. Apport de la sédation intraveineuse sous midazolam en chirurgie buccale: étude clinique menée à l'Ortenau Kilinikum de Kiehl (Allemagne). In EDP Sciences; 2012 p. 02001.
57. Bolon M. and al. Suivi thérapeutique pharmacologique du midazolam. Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/61370/resultatrecherche/7>
58. Orliaguet G. Sédation et analgésie en structure d'urgence. Quels sont les propriétés et les inconvénients des produits utilisés ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* avr 2012;31(4):283-94.
59. Robin C, Trieger N. Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature. *Anesth Prog.* 2002;49(4):128-32.
60. Mechanism of action of the benzodiazepines. Disponible sur: https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/drugs_other/drug_benzo
61. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies-Les benzodiazépines-Disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine/fr>.
62. Historique de la benzodiazépine. http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/anesthesia/site/content/v02/020239r00.HTM.
63. Descroix V and al. Le midazolam. 1 ère partie : pharmacologie. *Médecine Buccale Chir Buccale.* nov 2012;18(4):339-45.
64. eVIDAL.
65. Ghajari M.F. and al. Comparison of Oral and Intranasal Midazolam/Ketamine Sedation in 3 – 6-year-old Uncooperative Dental Patients *Dent Res Dent Clin Dent Prospect* 2015; 9(2):61-6566.
66. Abrams R, Morrison JE, Villasenor A, Hencmann D, Da Fonseca M, Mueller W. Safety and effectiveness of intranasal administration of sedative medications (ketamine, midazolam, or sufentanil) for urgent brief pediatric dental procedures. *Anesth Prog.* 1993;40(3):63-6.
67. Lourenço-Matharu L, Roberts GJ. Oral sedation for dental treatment in young children in a hospital setting. *Br Dent J.* 9 oct 2010;209(7):E12-E12.

68. Somri M. and al. Optimising the dose of oral midazolam sedation for dental procedures in children: a prospective, randomised, and controlled study. *Int J Paediatr Dent.* juill 2012;22(4):271-9.
69. Wood M. The safety and efficacy of intranasal midazolam sedation combined with inhalation sedation with nitrous oxide and oxygen in paediatric dental patients as an alternative to general anaesthesia. *SAAD Dig.* janv 2010;26:12-22.
70. Johnson E. and al. The Physiologic and Behavioral Effects of Oral and Intranasal Midazolam in Pediatric Dental Patients. *Pediatr Dent.* 5 juin 2010;32(3):229-38.
71. Bahetwar SK. and al. A Comparative Evaluation of Intranasal Midazolam, Ketamine and their Combination for Sedation of Young Uncooperative Pediatric Dental Patients: A Triple Blind Randomized Crossover Trial. *J Clin Pediatr Dent.* juill 2011;35(4):415-20.
72. Ashkenazi M, Baniel A. Success rate of IR midazolam sedation in combination with C-CLAD in pediatric dental patients-a prospective observational study. *PeerJ.* 2014;2:e254.
73. Orliaguet G. Sédation et analgésie en structure d'urgence. Quels sont les propriétés et les inconvénients des produits utilisés ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* avr 2012;31(4):283-9473.
74. Wilson K.E. and al. Comparison of transmucosal midazolam with inhalation sedation for dental extractions in children. A randomized, cross-over, clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51 : 1062–1067
75. Collado V. and al. Conscious Sedation Procedures Using Intravenous Midazolam for Dental Care in Patients with Different Cognitive Profiles: A Prospective Study of Effectiveness and Safety. Glogauer M, éditeur. *PLoS ONE.* 5 août 2013;8(8):e71240.
76. Oshima T. and al. Flumazenil antagonizes midazolam-induced airway narrowing during nasal breathing in humans. *Br J Anaesth.* mai 1999;82(5):698-702.
77. Silay E. and al. Could conscious sedation with midazolam for dental procedures be an alternative to general anesthesia? *Niger J Clin Pract.* juin 2013;16(2):211-5.
78. Rodrigo CR. Flumazenil reverses paradoxical reaction with midazolam. *Anesth Prog.* avr 1991;38(2):65-8.
79. Misaki T. and al. Timing and side effects of flumazenil for dental outpatients receiving intravenous sedation with midazolam. *Anesth Prog.* 1997;44(4):127-31.
80. Maeda S. and al Effect of Flumazenil on Disturbance of Equilibrium Function Induced by Midazolam. *Anesth Prog.* 2008 Fall; 55(3): 73–77.
81. Clark MS. and al. Reversal of central benzodiazepine effects by intravenous flumazenil. *Anesth Prog.* févr 1991;38(1):12-6.
82. Roelofse JA. and al. A double blind randomized comparison of oral trimeprazine-methadone and ketamine-midazolam for sedation of pediatric dental patients for oral surgical procedures. *Anesth Prog.* 1998;45(1):3-11.
83. Gazal G. and al. Pain and anxiety management for pediatric dental procedures using various combinations of sedative drugs : a review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2014 ; 1319-0164

84. Moreira TA and al. Combined oral midazolam-ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* mai 2013;23(3):207-15.
85. Lima AR de A. and al. A randomized, controlled, crossover trial of oral midazolam and hydroxyzine for pediatric dental sedation. *Pesqui Odontológica Bras Braz Oral Res.* sept 2003;17(3):206-11.
86. Hand D. and al. Advanced Paediatric Conscious Sedation: An Alternative to Dental General Anaesthetic in the Uk. *SAAD Dig.* janv 2011;27:24-9.
87. CHU de TOULOUSE. Protocole d'utilisation du midazolam 1mg/ml, dans le cadre de la prévention de la douleur induite.
88. Suprabha BS. and al. Child dental fear and behavior: the role of environmental factors in a hospital cohort. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* juin 2011;29(2):95-101.
89. Peretz B. and al. A Comparison of Two Different Dosages of Oral Midazolam in the Same Pediatric Dental Patients. *Pediatr Dent.* 5 juin 2014;36(3):228-32.

NOM : SUDRES Marie

Thèse : 2016-TOU-3004

TITRE : LA SEDATION PAR MIDAZOLAM, ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE TOULOUSE, SERVICE D'ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

RESUME EN FRANÇAIS : Le midazolam est une benzodiazépine utilisée actuellement en sédation consciente afin de lutter contre l'anxiété en odontologie pédiatrique. De par ses propriétés pharmacologiques, ses effets cliniques (dont l'amnésie antérograde) et ses rares effets indésirables, elle se présente comme une molécule sûre et efficace en sédation vigile.

Le but de ce travail est de mettre en avant les bénéfices du midazolam à travers la littérature et par une étude rétrospective réalisée au CHU de TOULOUSE. Nous avons évalué le taux de succès de cette sédation à partir de l'analyse de 309 séances de soin d'odontologie pédiatrique sous midazolam, durant deux années (2013 et 2014). Le taux de succès s'élève à 85,11%. Cette étude et permet de confirmer la fiabilité du midazolam contre l'anxiété dentaire chez l'enfant.

TITRE EN ANGLAIS : Midazolam Conscious sedation with midazolam in pediatric dentistry, a retrospective study in at Hospital of Toulouse's Hospital.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE DENTAIRE

MOTS CLES : Midazolam, sédation consciente, pédodontie

INTITULE OU ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

3, Chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTRICE DE THESE : Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle