

MONOGRAPHIE

SEPTANEST SP

(chlorhydrate d'articaine 4 % avec épinéphrine 1:100 000 (sous forme de bitartrate) pour
INJECTION)

SEPTANEST N

(chlorhydrate d'articaine 4 % avec épinéphrine 1:200 000 (sous forme de bitartrate) pour
INJECTION)

Anesthésique local à usage dentaire

Septodont
58 rue du Pont de Creteil
Saint Maur des Fosses
Paris, France
94100

Date de préparation : 12/06

Date de révision : 26 juin, 2007

Numéro de contrôle : 109504 et 109505

NOM DU MÉDICAMENT

Septanest N

(chlorhydrate d'articaine 4 % avec épinéphrine 1:200 000 (sous forme de bitartrate) pour INJECTION)

Septanest SP

(chlorhydrate d'articaine 4 % avec épinéphrine 1:100 000 (sous forme de bitartrate) pour INJECTION)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anesthésique local à usage dentaire

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Septanest est un anesthésique qui agit en bloquant de façon réversible la transmission des sensations douloureuses. Septanest abaisse la conduction nerveuse en diminuant l'entrée de l'ion sodium au cours du potentiel d'action. L'épinéphrine est un vasoconstricteur ajouté à Septanest pour ralentir son passage dans la circulation sanguine et donc assurer le maintien prolongé d'une concentration active dans les tissus. L'anesthésie est obtenue rapidement (en 1 à 3 minutes) et dure de 45 à 75 minutes par cartouche.

Injectée dans la bouche par voie sous-muqueuse avec une solution contenant de l'épinéphrine à 1:200 000, le pic de concentration sanguine de l'articaine est atteint environ 17 minutes après l'injection. La demi-vie d'élimination est très brève : environ 25 minutes. L'articaine est excrétée principalement dans l'urine avec une élimination totale de 76 % et 89 % après, respectivement, une administration intramusculaire et une administration par voie intraveineuse. Deux métabolites non identifiés de l'articaine sont détectés dans l'urine après injection intramusculaire, représentant 87 % et 2 % de la dose administrée. Aucun métabolite n'a été détecté dans le sang après administration intraveineuse.

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

Septanest est indiquée pour une anesthésie par infiltration et une anesthésie par bloc nerveux en médecine dentaire. Cela inclut les anesthésies dentaires locales ou locorégionales convenant à des interventions telles que : extractions simples sans complications, extractions multiples, extraction de dents incluses, fraisages, résections apicales, ablation de kystes, alvéolectomies, préparation de cavités, biopulpectomie et chirurgie maxillo-faciale. Septanest convient également aux interventions muco-gingivales et autres procédures chirurgicales sur l'os quand il est nécessaire d'obtenir une ischémie et une analgésie de longues durées.

CONTRE-INDICATIONS

Septanestest contre-indiquée chez les patients ayant une allergie connue aux anesthésiques dentaires. Septanest est également contre-indiquée chez les patients ayant une infection à

proximité du site d'injection prévu, un choc sévère, une tachycardie paroxystique, une arythmie fréquente, une maladie neurologique, une hypertension sévère ou chez des patients asthmatiques qui pourraient présenter des réactions allergiques avec bronchospasme déclenchés par les sulfites.

Dans la mesure où Septanest contient de l'épinéphrine, il y a lieu de faire preuve de prudence comme avec tout vasoconstricteur.

MISES EN GARDE

Septanest, comme tous les autres anesthésiques locaux, peut produire une méthémoglobinémie. Les signes cliniques de la méthémoglobinémie sont la cyanose du lit des ongles et des lèvres, une fatigue et de la faiblesse. Si la méthémoglobinémie ne répond pas à l'administration d'oxygène, l'administration intraveineuse de bleu de méthylène à la dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel sur une période de 5 minutes est recommandée.

Septanest contient des sulfites qui peuvent causer ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

L'injection intravasculaire est formellement contre-indiquée : il est donc impératif de s'assurer que l'aiguille utilisée pour l'injection n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

Des réactions toxiques peuvent se produire en cas de surdosage ou d'injection intraveineuse accidentelle.

L'American Heart Association a fait les recommandations suivantes concernant l'utilisation des anesthésiques locaux avec vasoconstricteur chez des patients ayant une maladie ischémique : « Les agents vasoconstricteurs ne doivent être utilisés dans des solutions d'anesthésiques locaux en pratique dentaire que lorsqu'il est évident que la durée de la procédure sera raccourcie ou que l'analgésie sera plus profonde. Quand un vasoconstricteur est indiqué, il faut apporter un soin extrême à éviter une injection intravasculaire. La quantité minimum possible de vasoconstricteur doit être utilisée. » (Kaplan E.L. [éditeur]. Cardiovascular disease in dental practice. Dallas, 1986, American Heart Association.

PRÉCAUTIONS

Généralités

À chaque fois qu'un anesthésique local est utilisé, des médicaments anticonvulsivants (benzodiazépines ou barbituriques sous forme injectable), des myorelaxants, de l'atropine et des vasopresseurs, du matériel de réanimation (en particulier une source d'oxygène) permettant une ventilation artificielle doivent être disponibles. L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent du choix de la bonne dose, d'une technique correcte, de précautions appropriées et de la préparation pour répondre aux urgences éventuelles. Septanest doit être administrée avec prudence chez les personnes ayant des allergies (ou sensibilités) connues ou suspectées aux anesthésiques locaux de type amide.

Les précautions suivantes s'appliquent à tous les anesthésiques : Éviter une injection dans une zone présentant une inflammation ou une infection. Les injections doivent toujours être faites lentement en aspirant fréquemment afin de vérifier l'absence d'injection intravasculaire. La

posologie la plus basse (volume et concentration) produisant le résultat souhaité doit être utilisée pour éviter des concentrations plasmatiques élevées et des effets secondaires systémiques graves. La posologie véritable et la posologie maximum doivent être individualisées en fonction de l'âge, de la taille et de l'état physique du patient, ainsi que de la vitesse prévisible d'absorption systémique au niveau du site d'injection. L'absorption est plus importante dans les tissus très vascularisés que dans les autres régions. Éviter une prémédication excessive par des sédatifs, tranquillisants et agents antiémétiques, en particulier chez les jeunes enfants et les patients âgés.

Patients souffrant de pathologies et maladies particulières

Chez les patients ayant une maladie vasculaire périphérique ou nécessitant une injection dans des zones à la vascularisation limitée, l'utilisation d'un anesthésique local contenant un vasoconstricteur ne doit être faite qu'avec prudence.

Compte tenu de la présence d'épinéphrine, Septanest n'est pas conseillée chez les patients diabétiques.

Il est fortement recommandé de questionner le patient pour connaître ses antécédents, son traitement actuel et d'éventuels antécédents allergiques. Des réactions de type allergique, incluant nausées, diarrhée, respiration sifflante, crises d'asthme aigu, altération de la conscience ou état de choc, peuvent survenir chez des patients ayant un asthme bronchique en raison d'une hypersensibilité aux sulfites contenus dans la solution.

Utilisation au cours de la grossesse

L'innocuité de l'utilisation des anesthésiques locaux au cours de la grossesse avant le travail n'a pas été déterminée pour ce qui concerne la survenue d'effets indésirables sur le développement fœtal. L'intérêt de l'administration de ces médicaments à des femmes enceintes doit être soigneusement évalué.

Utilisation chez les enfants

L'utilisation de Septanest n'est pas recommandée chez des enfants âgés de moins de 4 ans. (Voir **Posologie et administration**.)

Interactions médicamenteuses

Chez des patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou des antidépresseurs tricycliques, il y a lieu de faire preuve d'une extrême prudence lors de l'utilisation de solutions contenant un vasoconstricteur (tel que l'épinéphrine), car il peut en résulter une hypertension prolongée.

Une utilisation concomitante ou suivant immédiatement l'administration de chloroforme, halothane, cyclopropane, trichloroéthylène ou anesthésiques apparentés peut sensibiliser le cœur à l'épinéphrine et provoquer des troubles du rythme cardiaque liés à la dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions à Septanest sont caractéristiques des anesthésiques locaux de type amide.

Les réactions indésirables déclenchées par ce groupe de médicaments sont habituellement fonction de la dose et peuvent être la conséquence de concentrations plasmatiques élevées dues à une administration intravasculaire accidentelle, à un surdosage ou à une absorption rapide à partir du point d'injection, mais aussi à une moindre tolérance du patient, une idiosyncrasie ou une hypersensibilité.

Des concentrations plasmatiques élevées d'anesthésiques affectent le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire. Habituellement, les concentrations plasmatiques élevées du médicament entraînent des effets stimulants sur le SNC qui se manifestent par les symptômes suivants : anxiété, appréhension, agitation, nervosité, désorientation, état confusionnel, vertige, vision floue, tremblements, secousses musculaires, tremblement et crises convulsives; ils sont suivis par une dépression du SNC qui se traduit par une somnolence, une perte de connaissance et un arrêt respiratoire. Des nausées, vomissements, frissons, myosis et des acouphènes peuvent également survenir.

Les effets indésirables cardiovasculaires sont des effets de type dépressif, des troubles du rythme cardiaque, une hypotension, un collapsus cardiovasculaire, un arrêt cardiaque et une tachypnée, puis une bradypnée pouvant conduire à une apnée.

Les réactions allergiques peuvent se manifester sous forme de réactions dermatologiques (œdème, urticaire) et d'autres symptômes d'allergie.

Des paresthésies persistantes des lèvres, de la langue et des muqueuses de la bouche ont été signalées avec le chlorhydrate d'articaine, disparaissant de façon lente, incomplète ou ne disparaissant pas. Ces événements de pharmacovigilance ont été signalés principalement après des blocs nerveux du maxillaire inférieur, impliquant le nerf trijumeau et ses branches.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Le type de la réaction toxique est imprévisible et dépend de facteurs tels que la posologie, la vitesse d'absorption et l'état clinique du patient. Deux types de réactions entraînant une stimulation et/ou une dépression du cortex central et de la moelle épinière peuvent être la conséquence d'une absorption systémique.

Les symptômes d'apparition lente après surdosage incluent une stimulation conduisant à de la nervosité, des vertiges, une vision floue, des nausées, des tremblements, des convulsions, une hypotension, une dépression cardiovasculaire et un arrêt respiratoire.

Des symptômes d'apparition rapide après surdosage incluent une dépression conduisant principalement à un arrêt respiratoire, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Dans la mesure où les symptômes de l'arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement et avec peu de signes prémonitoires, un traitement doit être facilement disponible.

Traitement

Les effets toxiques nécessitent un traitement symptomatique; il n'y a pas de traitement curatif spécifique :

- 1) Pour tous les symptômes : assurer et maintenir la liberté des voies aériennes du patient, administrer de l'oxygène.
- 2) Dépression circulatoire : réanimer immédiatement avec de l'oxygène et administrer un vasopresseur par voie intraveineuse afin de maintenir la pression artérielle. Un massage cardiaque ou une stimulation cardiaque externe est indiqué en cas de survenue d'un arrêt cardiaque.
- 3) Dans le cas de convulsions ne répondant pas à la réanimation respiratoire, l'administration de médicaments de type curares est indiquée : par exemple, chlorure de succinylcholine, 40 mg par voie intraveineuse, ou des barbituriques à durée d'action ultracourte comme le thiopental à raison de 30 à 50 mg par minute. Considérant que les barbituriques peuvent provoquer une dépression respiratoire, le chlorure de succinylcholine est préféré. Les relaxants musculaires et barbituriques IV ne doivent être administrés que par des personnes ayant l'habitude de les utiliser.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Septanest N (articaïne 4 % avec épinéphrine 1:200 000 [sous forme de bitartrate] INJECTION)

Septanest SP (articaïne 4 % avec épinéphrine 1:100 000 [sous forme de bitartrate] INJECTION)

Comme pour tous les anesthésiques locaux, la posologie varie et est fonction de la zone à anesthésier, la vascularisation des tissus, le nombre de branches nerveuses segmentaires à bloquer, la tolérance individuelle et la technique d'anesthésie.

Adultes

- Pour la plupart des interventions courantes, une infiltration de 1,7 mL de Septanest suffit. Dans tous les cas, l'injection doit être administrée lentement (environ 1 mL/min).
- Pour une infiltration du septum interdentaire, une dose de 0,3 à 0,5 mL est indiquée et habituellement suffisante.

Ne pas dépasser l'équivalent de 7 mg de chlorhydrate d'articaïne par kilogramme de poids corporel, ce qui correspond pour un patient pesant 60 kg à 6 cartouches standard de 1,7 mL. La durée de l'anesthésie permettant la réalisation d'une intervention avec Septanest N peut atteindre 45 minutes. La durée de l'anesthésie permettant la réalisation d'une intervention avec Septanest SP peut atteindre 75 minutes. La posologie la plus basse nécessaire à l'obtention d'une anesthésie efficace doit être utilisée.

Tableau 1

<i>Procédure</i>	<i>Septanest N et Septanest SP</i>	
	<i>Volume (mL)</i>	<i>Dose totale (mg)</i>
Infiltration	0,5 à 2,5	20 à 100
Bloc nerveux	0,5 à 3,4	20 à 136
Chirurgie de la bouche	1 à 5,1	40 à 204

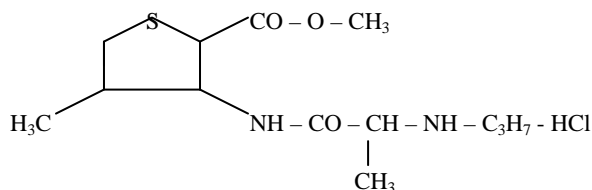
Enfants

L'utilisation de Septanest N et de SeptanestSP n'est pas recommandée chez des enfants âgés de moins de 4 ans. La quantité à injecter doit être déterminée en fonction de l'âge de l'enfant et de l'importance de l'intervention. Ne pas dépasser l'équivalent de 7 mg de chlorhydrate d'articaine par kilogramme de poids corporel.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Formule développée :



Nom chimique : Méthyl 4-méthyl-3-[2-(propylamino)-propionamido]-thiophène-2-carboxylate chlorhydrate

Formule moléculaire : C₁₃H₂₀N₂O₃S. HCl

Poids moléculaire : 320,84

Description Le chlorhydrate d'articaine est une poudre cristalline blanche, fine, inodore, avec un point de fusion de 177 à 178 °C, soluble dans l'eau et dans l'éthanol, et légèrement soluble dans le chloroforme.

Composition par mL

Septanest N

Chlorhydrate d'articaïne	0,40 mg
Bitartrate d'épinéphrine (adrénaline bitartrate)	0,009 mg
équivalent d'épinéphrine base de	0,005 mg
Chlorure de sodium	1,60 mg
Métabisulfite de sodium (antioxydant)	0,50 mg
Eau pour injections q.s. pour	1,0 mL

Formulée sans parahydroxybenzoates

Septanest SP

Chlorhydrate d'articaïne	0,40 mg
Bitartrate d'épinéphrine (adrénaline bitartrate)	0,018 mg
équivalent d'épinéphrine base de.....	0,010 mg
Chlorure de sodium	1,60 mg
Métabisulfite de sodium (antioxydant)	0,50 mg
Eau pour injections q.s. pour	1,0 mL

Formulée sans parahydroxybenzoates

Stabilité et recommandations pour la conservation

Conserver entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATIONS DISPONIBLES

- Septanest N : Le chlorhydrate d'articaïne 4 % avec épinéphrine 1:200 000 est disponible en cartouches de verre de 1,7 mL, boîte de 50 cartouches.
- Septanest SP : Le chlorhydrate d'articaïne 4 % avec épinéphrine 1:100 000 est disponible en cartouches de verre de 1,7 mL, boîte de 50 cartouches.

PHARMACOLOGIE

Études chez l'animal

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'articaïne a été étudiée sur des cochons nains après administration par voie IV et IM d'articaïne marquée au ³⁵S.

L'articaïne et ses métabolites ont été principalement éliminés dans l'urine et leur excrétion a été rapide. Après 12 heures, 64 % de la radioactivité administrée par voie intraveineuse et 71 % de la radioactivité administrée par voie intramusculaire avaient été éliminés dans l'urine. Après 48 heures, la radioactivité éliminée dans l'urine représentait respectivement 80 % et

82 % de la dose administrée par injection intraveineuse et intramusculaire. L'élimination dans les fèces était comprise entre 8 % et 12 % après administration intraveineuse et intramusculaire.

Propriétés pharmacodynamiques

L'articaine, à la dose de 0,1 à 1 mM, a supprimé les potentiels d'action et a réduit la conductance sodium dans les fibres C non myélinisées du nerf vague dorsal du lapin, produisant un effet anesthésique local.

L'anesthésie de conduction induite par l'articaine (à la dose de 0,05 à 0,5 %) a été comparée à celle des autres anesthésiques locaux (lidocaïne et procaïne aux doses de 0,05 à 0,5 %) sur le nerf sciatique d'une grenouille décapitée. L'articaine a démontré une efficacité supérieure à celle de la lidocaïne ou de la procaïne, respectivement de l'ordre de 1,5 et 1,9.

Chez les chats recevant de l'articaine et de la lidocaïne, les deux anesthésiques ont eu un effet inotrope négatif sur le cœur au cours de la contraction isovolumentrique.

L'administration d'anesthésiques locaux (articaine, procaïne et lidocaïne) à des chats a abaissé leur pression artérielle. L'effet hypotenseur a été d'autant plus marqué que la vitesse d'injection augmentait.

Chez le chat, un état de choc peut être produit par l'administration de vératrine, d'histamine ou d'acétylcholine. L'injection intraveineuse d'articaine (10 mg/kg pendant 2 minutes) quarante minutes avant l'injection de vératrine a été capable d'empêcher la chute brutale de la pression artérielle provoquée par la vératrine. Toutefois, l'articaine ne modifie pas l'action hypotensive de l'histamine ou de l'acétylcholine.

L'articaine a eu des effets antispasmodiques sur les contractions des fibres musculaires lisses des anses intestinales du cobaye induites par du chlorure de baryum, du carbachol et de l'histamine.

L'administration intrapéritonéale d'articaine au rat ou au chat n'a pas induit de méthémoglobinémie. La prilocaïne a induit une méthémoglobinémie chez le chat, mais pas chez le rat.

Études chez l'homme

Pharmacocinétique

Des volontaires en bonne santé ont reçu 240 mg d'articaine avec de l'épinéphrine 1:200 000 par injection sous-muqueuse et intramusculaire. Après l'injection sous-muqueuse, le pic de concentration plasmatique moyenne a été atteint en $1,17 \pm 2,5$ minutes. Le pic de concentration plasmatique après injection intramusculaire a été comparable à $0,91 \pm 0,21$ µg/mL mais il a été atteint plus lentement en $26,2 \pm 4,1$ minutes. La demi-vie d'élimination a été courte : 25 et 40 minutes après, respectivement, une administration par voie orale et par voie intramusculaire. Après 3 heures, les taux plasmatiques d'articaine non métabolisée étaient inférieurs au seuil de détection. L'articaine est excrétée principalement dans l'urine avec une élimination totale de 76 % et 89 % après, respectivement, une administration intramusculaire et une administration par voie intraveineuse. La valeur de la

clairance plasmatique de l'articaine détectée dans l'urine après injection intramusculaire représente 87 % et 2 % de la dose administrée. Aucun métabolite n'a été détecté dans le sang après administration intraveineuse.

Propriétés pharmacodynamiques

L'étude de l'articaine combinée à différentes concentrations d'épinéphrine a été menée pour l'analgésie dentaire chez des volontaires en bonne santé. Des concentrations d'articaine entre 2 et 4 % associées à 3,3 à 10 µg/mL d'épinéphrine ont produit une excellente analgésie durant entre 40 et 62 minutes. L'articaine administrée sans épinéphrine n'a pas produit d'anesthésie fiable.

Chez cinquante patients devant subir l'extraction de dents de sagesse incluses, le chlorhydrate d'articaine avec de l'épinéphrine 1:200 000 a produit une anesthésie fiable chez la majorité des patients avec une durée d'anesthésie comprise entre 17 et 29 minutes. Dans un autre essai clinique, le chlorhydrate d'articaine avec épinéphrine 1:100 000 a produit des résultats similaires.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité aiguë sur les souris, rats, lapins et chiens, ainsi que les études de toxicité infra-chronique chez les rats et chiens ont été réalisées avec l'articaine. Des études de la tolérance locale ont été réalisées sur des lapins et des chiens après administration sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, sous-durale et péridurale. Des tests allergiques cutanés maximisés ont été réalisés pour évaluer les effets allergéniques et sensibilisants après application intradermique et sous-cutanée au cobaye.

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë ont été menées sur les souris, les rats, les lapins et les chiens; l'articaine a été également administrée par voie parentérale et administration orale chez le rat.

La symptomatologie peut être caractérisée par un tremblement, des vertiges, des convulsions tonico-cloniques apparaissant au cours de l'injection. La durée et l'intensité de ces manifestations sont dose-dépendantes et s'estompent en cinq à dix minutes pour des doses faibles. À l'autopsie, un œdème pulmonaire a été noté chez les rats. Chez le rat, les symptômes ont été identiques après administration par voie orale, mais ont varié dans le temps. Un résumé des niveaux de DL₅₀ pour les rats, lapins et chiens est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2

<i>Espèce</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>% sol.</i>	<i>DL₅₀ mg/kg</i>
Rat	I.V.	4	23,2 (22,1 à 24,3)
	I.M.	3	278 (260 à 298)
	P.O.	4	978 (868 à 1102)
Lapin	I.V.	15	19,6 (18,6 à 20,7)
	I.M.	3	20,6 (18,6 à 22,8)
Chien	I.V.	15	Dose tolérée max. 50

	I.M.	25	Dose létale min. 56 Dose tolérée max. 100 Dose létale min. 160
--	------	----	--

Une dose élevée d'articaine 4 % sans épinéphrine a été étudiée sur des souris Swiss. Des doses de 0 mg/kg, 100 mg/kg à 500 mg/kg diluées dans 12,5 mL de sérum physiologique ont été administrées à cinq souris mâles et cinq souris femelles. Les doses létales calculées aux différents taux sont énumérées dans le tableau 3.

Tableau 3

<i>Articaïne 4 %</i>	<i>Souris mâles</i>	<i>Souris femelles</i>
DL 0	263	360
DL 5		380
DL 16		400
DL 50	> 500	440 (490 à 404)
DL 84		460
DL 95		475
DL 100	> 500	500

La DL₅₀ pour la dose de 500 mg/kg n'a pas pu être calculée dans la mesure où la mortalité maximum observée chez les animaux mâles a été de 40 %.

Toxicité infra-chronique

Rat

Par voie intramusculaire, l'articaine a été administrée sous forme de solution aqueuse à 3 % à des groupes de 10 rats mâles et de 10 rates à des posologies de 0, 25, 50 et 100 mg/kg/jour. Le médicament a été administré à raison de 5 jours sur 7 pendant 5 semaines.

Par voie intraveineuse, le médicament a été administré sous forme de solution aqueuse à 0,3 % à des doses de 0, 3, 6 et 12 mg/kg/jour, 5 jours sur 7 pendant 5 semaines. La vitesse d'injection était de 6 mL/min.

La mortalité est apparue à la dose de 50 mg/kg par voie intramusculaire et a atteint 80 pour cent à la dose de 100 mg/kg.

À la dose de 12 mg/kg/jour par voie IV, le médicament a entraîné des signes d'intolérance; toutefois, à une dose plus faible, aucune anomalie clinique ou biologique n'a été observée.

À l'examen histologique, des lésions avec hématomes ont été observées au niveau du site de l'injection intramusculaire; ces lésions se sont parfois infectées. Il n'y a pas eu de nécrose ou de lésions des nerfs contigus. Une dose de 100 mg/kg a entraîné une hypertrophie des surrénales chez les mâles.

L'articaine administrée par voie intramusculaire a été bien tolérée chez le rat jusqu'à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 5 semaines; administrée par voie IV, elle a été bien tolérée jusqu'à une dose de 6 mg/kg/jour.

Chien

Une solution d'articaïne à 3 % a été administrée par voie intramusculaire à raison de 25 et 50 mg/kg/jour, et par voie intraveineuse à raison de 5 et 10 mg/kg/jour à une vitesse de 12 mL/min tous les jours pendant 30 jours à des groupes de trois chiens, mâles et femelles dans chaque groupe, avec 2 animaux dans un groupe témoin.

Des signes de toxicité aiguë sont apparus à la dose de 50 mg/kg/jour administrée par voie IM. Ils apparaissaient au moment de l'injection et avaient disparu après 45 minutes.

Les symptômes ont persisté de façon irrégulière tout au long de l'étude et la vitesse d'administration du médicament affectait leur survenue. Cela a été constaté quand une injection intraveineuse rapide a été suivie de convulsions et de signes de collapsus.

En conclusion, cette étude a révélé que des doses de 25 mg/kg/jour administrées par voie IM ou 10 mg/kg/jour administrées par voie IV pendant 30 jours étaient tolérées par les chiens.

Les expérimentations de toxicité infra-chronique ont démontré que, 30 à 35 jours après administration IM ou IV, les symptômes étaient comparables à ceux de la toxicité aiguë. Sur le plan qualitatif, la toxicité infra-chronique a été également identique dans les deux espèces considérées.

Tolérance locale

Des études sur la tolérance locale ont été menées sur des lapins avec des solutions d'articaïne à 6 % sans vasoconstricteur, ou avec épinéphrine (2 % mg) ou avec de la norépinéphrine (4,8 % mg). Ces solutions ont été administrées par voie sous-cutanée, IM ou IV. La tolérance veineuse a été uniformément bonne. L'injection par la voie intramusculaire ou sous-cutanée a provoqué un certain degré de nécrose autour du site d'injection, mais ces lésions ont guéri spontanément dans les deux jours. Les préparations d'articaïne utilisées ont été jugées tolérables considérant que des injections de solutions de NaCl (0,9 %) avaient provoqué quelques lésions aux sites d'injection.

La tolérance à l'anesthésie péridurale a été étudiée chez le chien beagle : 5 mL de solution d'articaïne à 2 % contenant 2 mg % d'épinéphrine ont été injectés dans l'espace lombosacré. L'examen histologique du site d'injection a montré que la solution était bien tolérée.

La tolérance à une administration sous-durale a été observée chez des chiens après administration de 200 mg d'articaïne dans 4 mL de LCR et 200 mg d'articaïne dans 5 mL de LCR contenant de l'épinéphrine 1:200 000 dans le trou occipital, par voie sous-occipitale. Deux autres chiens ont reçu des injections de lidocaïne et deux autres chiens ont reçu des injections de sérum physiologique dans les mêmes conditions. L'examen histologique n'a pas révélé l'existence de lésions médullaires ou méningées chez un seul de ces animaux.

Des études sur la tolérance médullaire et méningée ont été menées chez dix chiens beagles (5 mâles et 5 femelles) qui avaient reçu des injections sous-occipitales. Les doses d'articaïne administrées ont pu atteindre 200 mg par animal et ont été administrées avec de l'épinéphrine à 1:200 000. Ces doses étaient diluées dans 4 ou 5 mL de LCR obtenu précédemment par aspiration. Les animaux ont été mis sous respiration artificielle.

Une partie des animaux a été sacrifiée au bout de un à deux jours après l'injection (un animal témoin et deux animaux ayant reçu le médicament) et les animaux restants (un animal témoin et quatre animaux ayant reçu le médicament) ont été sacrifiés huit jours après l'injection. Dans tous les cas, des échantillons de tissus du bulbe rachidien et de la colonne cervicale ont été prélevés à l'autopsie.

Aucune lésion induite par l'articaïne n'a été observée sur les coupes de moelle ou de méninges.

Tératologie

Les études de tératogénicité de l'articaïne ont été menées sur le rat, le lapin et le chat après administration intraveineuse et chez le chat après administration sous-cutanée.

Rat

La dose a été administrée du 7^e au 16^e jour de la gestation à des groupes de 20 animaux, à des doses de 0, 0,8, 4 et 20 mg/kg/jour dans 5 mL/kg par voie intraveineuse. Les animaux ont été sacrifiés après césarienne au 21^e jour.

L'examen des mères et des fœtus de rats a été mené de façon standard. Bien que la dose de 20 mg/kg/jour ait été toxique pour les rates gravides, le développement des fœtus a été normal.

Lapin (n = 10 par dose)

Des groupes de 10 lapins ont reçu des doses de 0, 0,8, 3,2 et 12,5 mg/kg/jour du 7^e au 19^e jour de gestation. Aucune anomalie maternelle n'a été observée. Les fœtus prélevés au jour étaient normaux.

Références

- 1) AHFS Drug Information 91. Local Anesthetics, parenteral, general statement, American Society of Hospital Pharmacists, 1991, p. 1944-1947.
- 2) Baeder C., Bahr H., Benoir W., Doerr B.J., Engelbart K., Hergott J., Kramer M., Schutz E., Schultes E., Scholz J., Sprigmen F.R. et Wolf G.L. Untersuchungen zur Vertraglichkeit von Carticaine, einem neuen Lokalanästhetikum. *Prakt Ansth*, 1975, vol. 9, p. 147-152.
- 3) Borchard R. et Drouin H. Carticaine : action of the local anesthetic on myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmac*, 1980, vol. 62, p. 73-79.
- 4) Borchard U., Greeff K. et Hafner D. Quantitative evaluation of cardioactive drugs using computer analysis of the ventricular pressure curve during isovolumetric contraction. *Basic Res Cardiol*, 1980, vol. 75, p. 378-389.
- 5) Den Hertog A. The effect of carticaine on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharm*, 1974, vol. 26, p. 175-178.
- 6) Hofer H., Eberi R. et Altmann H. Pharmakokinetische Untersuchungen mit 35S-markiertem Carticaine. *Prakt Ansth*, 1974, vol. 9, p. 157-161.
- 7) Kirch W., Kitteringham N., Lambers G., Hadju P. et Ohnhaus E.E. Die Klinische Pharmakokinetik von Articain nach intraoraler und intramuskularer Applikation. *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 1983, vol. 93, p. 714-719.
- 8) Muschaweck R. et Rippel R. Ein neues Lokalanästhetikum (Carticain) aus der Thiophenreihe. *Prakt Ansth*, 1974, vol. 9, p. 135-146.
- 9) Étude n° 870975. Study of toxicity after single sub-cutaneous injection into the Swiss mouse with articaine 4% without epinephrine.
- 10) USPDI. Drug information for the health care professional. Anesthetics (parenteral-local). USPDI, 11^e édition, 1991, p. 205-211.
- 11) Vaillant J.M. A Randomized comparative single blind study between Septanest N (RD 16/9) (Septodont) and Alphacaine SP (SPAD). 1988. Données sur fichier chez Spécialités Septodont.
- 12) Vaillant J.M. A Randomized comparative single blind study between Septanest N (RD 16/8) (Septodont) and Alphacaine SP (SPAD). 1988. Données sur fichier chez Spécialités Septodont.
- 13) Winther J.E. et Patirupanusara B. Evaluation of carticaine – a new local analgesic. *Int J oral Surg*, 1974, vol. 3, p. 422-427.
- 14) Compendium of Pharmaceuticals and Specialities, 26^e édition, 1991, sous la direction de C.M.E. Krogh, Association des pharmaciens du Canada.