

Pharmacologie du système nerveux

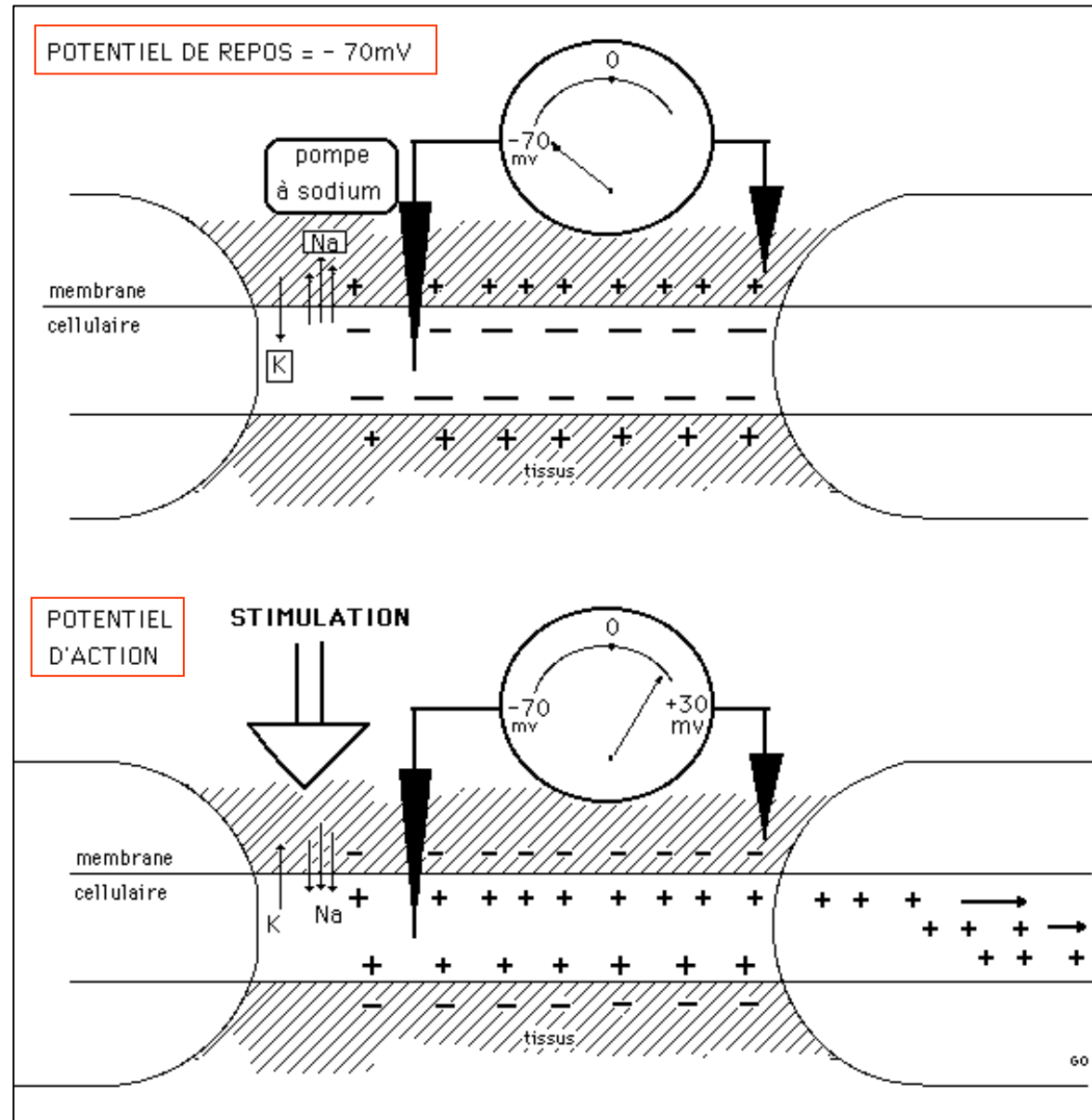
Chapitre 7

Les anesthésiques locaux

RAPPEL

Rappels concernant la conduction nerveuse :

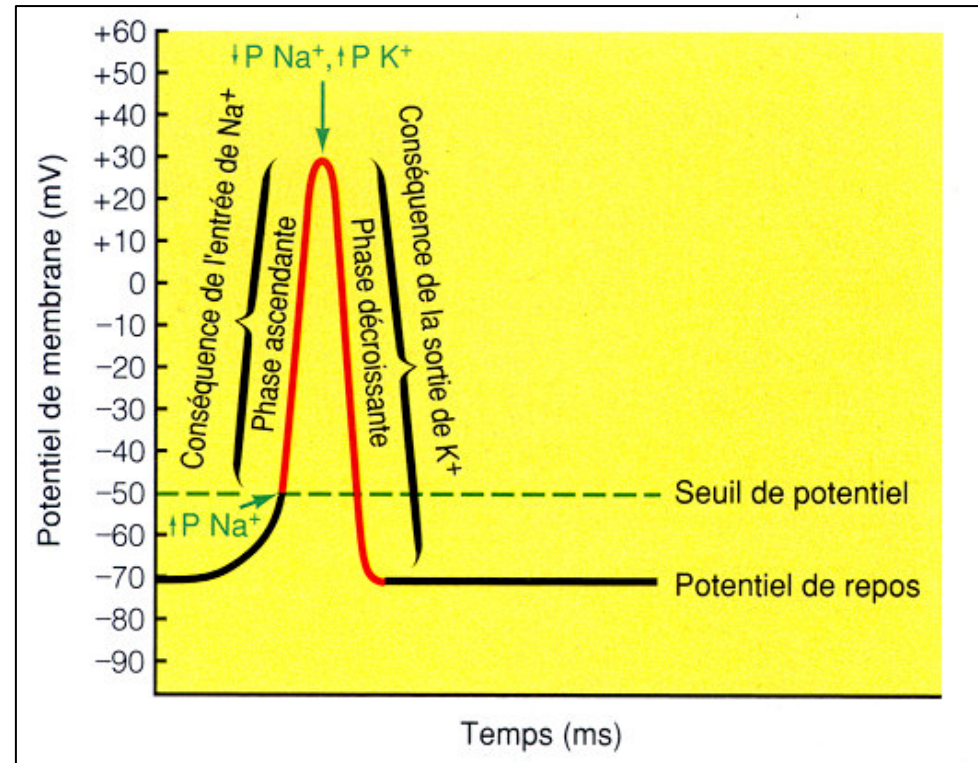
Potentiel d'Action =
variation transitoire et
cyclique de la différence de
potentiel transmembranaire
déclenchée par une
dépolarisation initiale de la
membrane neuronale.



RAPPEL

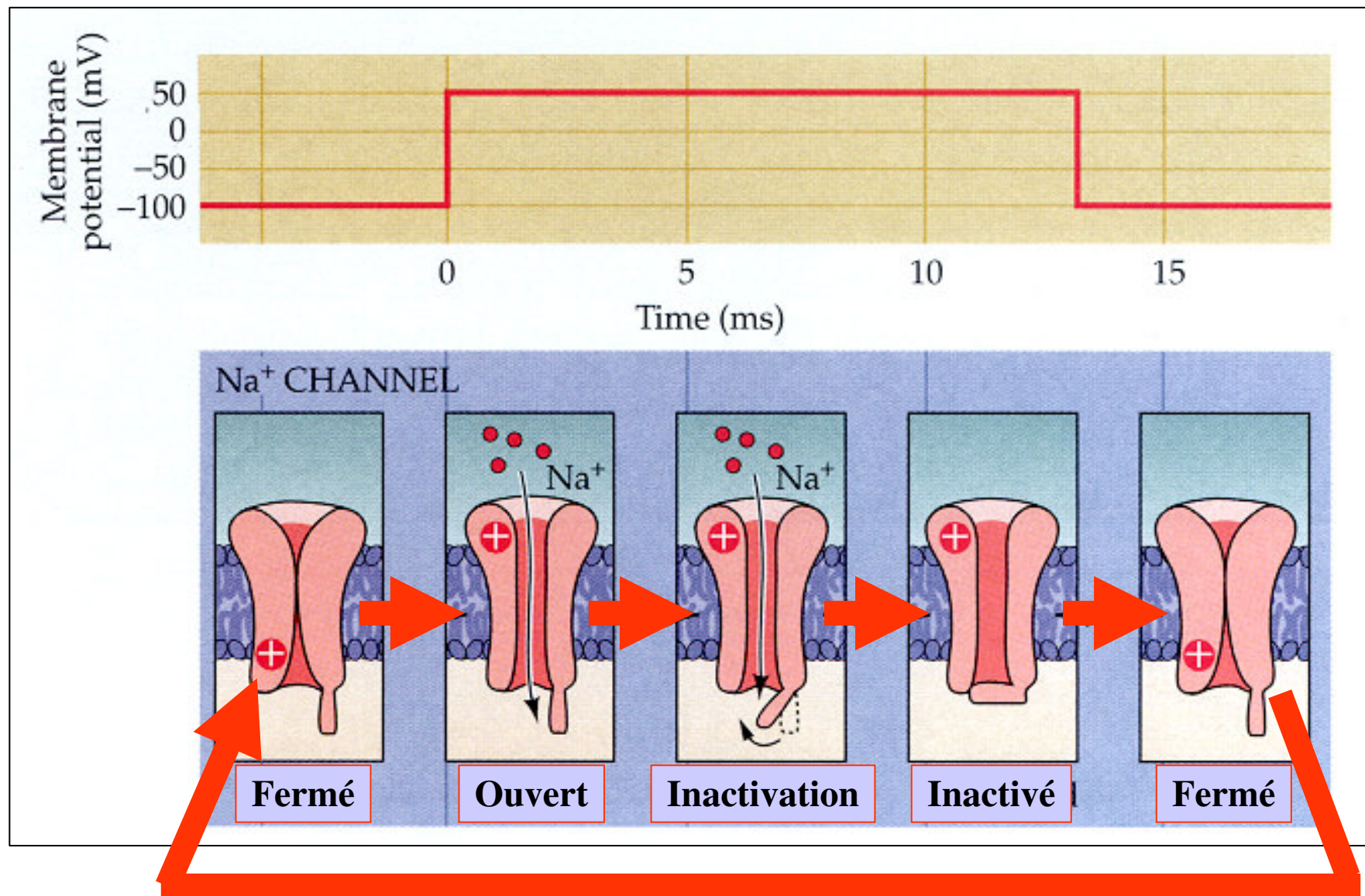
Rappels concernant la conduction nerveuse :

Le potentiel d'action est dû à des mouvements ioniques passifs transmembranaires :
courant entrant de Na^+
dépolérisation membrane
suivie d'un courant sortant de K^+ d'intensité comparable permettant la repolarisation de la membrane.



- Durée totale : 1 ms
- Variations de la propagation :
 - Vitesse : selon le diamètre de la fibre (large = rapide)
 - Mode : fibre myélinisées = conduction saltatoire

Potentiel d'action : implication du canal sodique

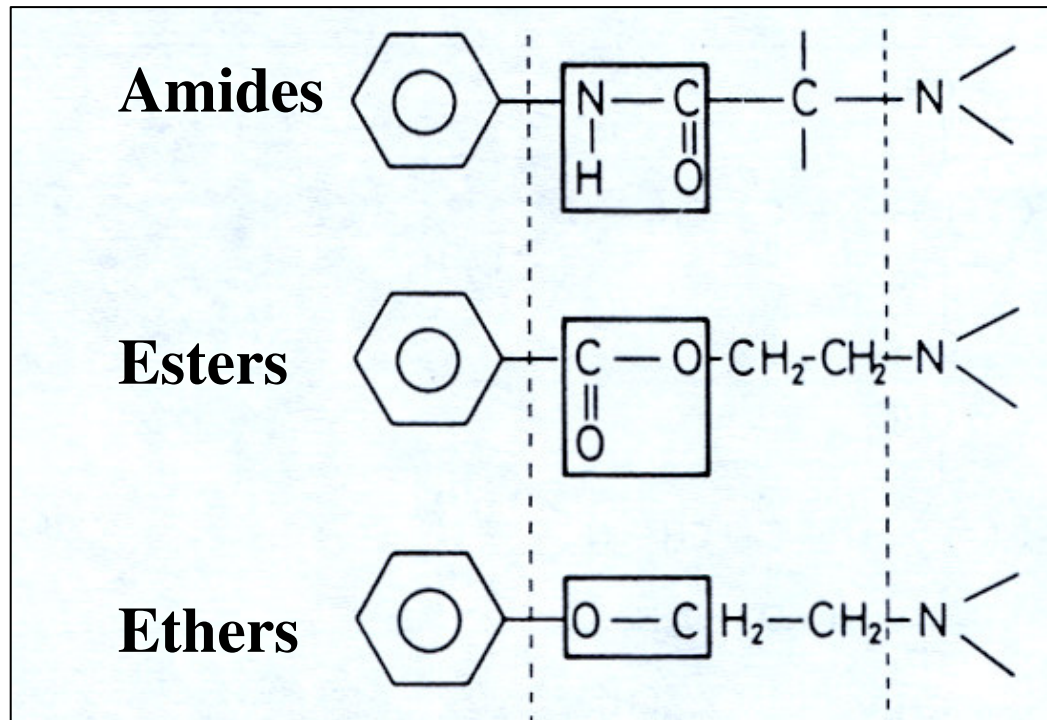


Les types de fibres nerveuses

Type de fibres	Fonction	Diamètre en μm	Myélinisation	Vitesse de conduction (ms)	Sensibilité aux anesthésiques locaux
Type A α	Proprioceptives Motrices	12-20	++	70-120	+
β	Toucher; pression	5-12	++	30-70	++
γ	Motrices des fuseaux neuro-musculaires	3-6	++	15-30	++
δ	Douleur*, sensibilité thermique	2-5	++	12-30	+++
Type B	Fibres préganglionnaires du système nerveux végétatif	< 3	+	3-15	++++
Type C (racine dorsale)	Douleur*	0.4-1.2	0	0.5-2.3	++++
Fibres sympathiques postganglionnaires		0.3-1.3	0	0.7-2.7	++++

- La douleur est conduite au travers de fibres fines (fibres C et fibres A delta)
- Les anesthésique locaux atteignent plus facilement ces fibres de faible diamètre

Anesthésiques locaux : chimie



**Pôle
lipophile**

**Chaîne
intermédiaire**

**Amine (pôle
hydrophile)**

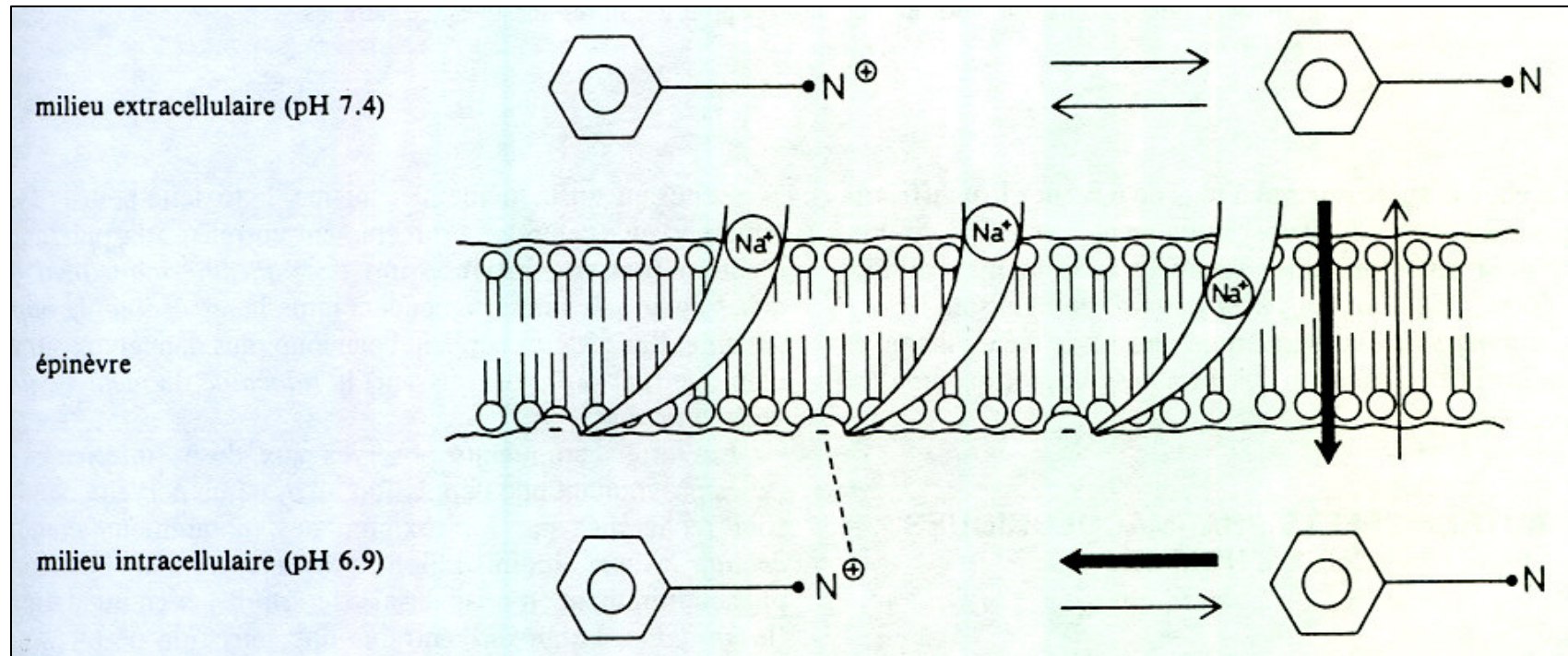
liposolubilité

propriétés acide/base

Anesthésiques locaux : influence du pKa sur l'activité

- La plupart des composés ont un pKa proche de 7,5.
 - Dans le milieu extracellulaire, la forme non ionisée est en équilibre avec la forme ionisée
- $$\log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$
- La forme non-ionisée peut diffuser dans la cellule neuronale
 - Dans le milieu intracellulaire, le pH est plutôt acide, la forme ionisée prédomine. Le composé acquiert ainsi ses propriétés pharmacologiques et ne peut rediffuser hors de la cellule
 - La vitesse d'installation de l'effet est liée à la liposolubilité et au pKa.
 - La durée de l'effet est liée à la liposolubilité et à son affinité pour les protéines.

Anesthésiques locaux : influence du pKa sur l'activité

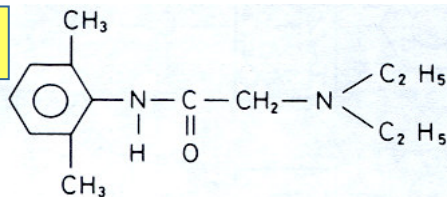


Les solutions d'anesthésique locaux sont parfois saturées en CO₂ afin d'acidifier le contenu. Le CO₂ diffuse rapidement dans l'espace intracellulaire.

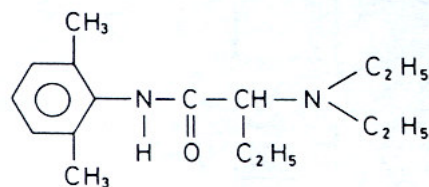
Anesthésiques locaux : Structure chimique et puissance

AMIDES

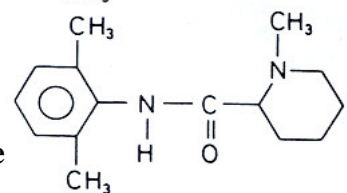
Lidocaïne



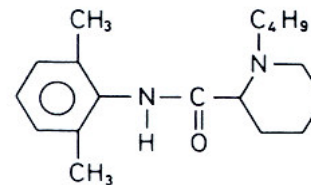
Etidocaïne



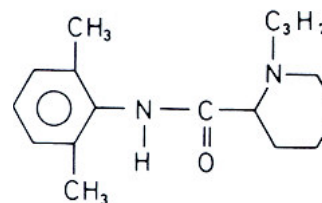
Mépivacaïne



Bupivacaïne



Ropivacaïne

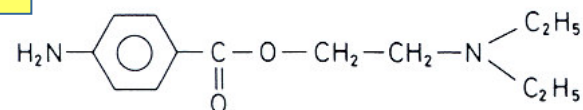


<u>Composé :</u>	<u>Act. rel.</u>	<u>pKa :</u>	<u>Durée :</u>
Lidocaïne	4	7.8	moy.
Etidocaïne	16	7.7	long.
Mépivacaïne	2	7.6	moy.
Bupivacaïne	16	8.1	long.
Ropivacaïne	16	8.1	long.
Procaïne	1	8.9	court.
Tétracaïne	16	8.5	long.

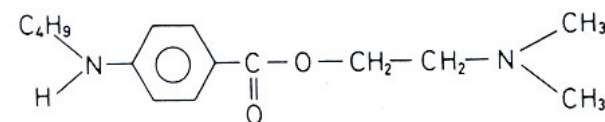
↑ proportionnel ↑

ESTERS

Procaïne



Tétracaïne



Anesthésiques locaux : pharmacodynamie

- Les anesthésiques locaux sont des bloqueurs des canaux sodium voltage dépendants. Ils agissent sous leur forme ionisée. Ils se fixent au sein du canal lors de son ouverture (use-dependent blocking)
- Les anesthésiques locaux ne modifient pas la valeur du potentiel de repos mais freinent le courant entrant de Na^+ par obstruction du canal sodium (bloquent la dépolarisation). Pas d'entrée de Na^+ , pas de transmission de l'influx, donc pas de douleur.
- Les anesthésiques locaux diminuent l'excitabilité neuronale en
 - diminuant la vitesse de dépolarisation
 - allongeant la durée de la période réfractaire
- Aucune spécificité théorique : concerne les fibres sensorielles et motrices, autonomes... Mais les fibres les plus fines sont plus sensibles.
- Au sein d'un nerf, les fibres externes sont à visée proximale (premières concernées).

Anesthésiques locaux : pharmacocinétique

Résorption :

Variable selon la vascularisation et selon le type de fibre nerveuses

La diffusion est diminuée par addition d'un vasoconstricteur (adrénaline).

L'adrénaline diminue la toxicité et augmente la durée d'action

	Concentration (%)	Sans adrénaline	Avec adrénaline 1/200.000 ^e
procaïne	0.5	20	56
lidocaïne	1	128	416
mépivacaïne	0.5	108	240
prilocaïne	1	99	289
bupivacaïne	0.25	199	429

Métabolisme :

Immédiat pour les esters (par les pseudocholinestérases plasmatiques)

Plus lent pour les amides (amidases hépatiques)

Anesthésiques locaux : effets systémiques indésirables

Observés en cas de résorption importante

1. Nerveux :

- faibles doses : somnolence, étourdissement
- doses moyennes : excitation (par action sur cortex inhibiteur)
(*effet recherché par les toxicomanes*)
- dose élevées : dépression de l'activité nerveuse

2. Cardiovasculaires :

- faibles doses : antiarythmique
+ vasoconstriction
- doses élevées : dépression de l'activité cardiaque, bradycardie
+ vasodilatation

Note : la cocaïne provoque également une vasoconstriction par inhibition de recapture adrénergique

Anesthésiques locaux : Effets indésirables

3. Réactions allergiques :

souvent liées à divers dérivés d'acides p-aminobenzoïques dérivant du métabolisme des composés 'Esters'...

... plus rares pour les amides.

- Manifestations générales : anaphylaxie
- Manifestations cutanées : érythème, eczéma, éruptions

Parfois des réactions croisées entre différents esters (ou entre les différentes amides), mais pas entre esters/amides

Anesthésiques locaux : Usages

Anesthésie de contact :

- Application sur la peau, muqueuses, conjonctive,...
- Dose et nature du composé influencent la latence, l'intensité et la durée.

Durée d'action courte : procaïne, chlorprocaïne
Durée d'action moyenne : lidocaïne, mépivacaïne
Durée d'action longue : tétracaïne, bupivacaïne

Applications

- *dermatologique*
- *buccopharyngée*
- *ophtalmique*
- *nasale*
- *otique*
- *uro-génitale*

Anesthésie par infiltration :

- EXTRA vasculaire !
- Intradermiques, intramuqueuses

Anesthésie par injection intravasculaire (sous garrot)

Blocs de nerf périphérique (dans le plexus)

Anesthésie péridurale et spinale

Chapitre 7 en résumé :

Le choix des anesthésiques locaux

Esters

Benzocaïne
Oxybuprocaïne
Procaïne
Proxymétacaïne
Tétracaïne

Amides

Articaïne
Bupivacaïne
Lévobupivacaïne
Lidocaïne
Mépivacaïne
Prilocaine
Ropivacaïne