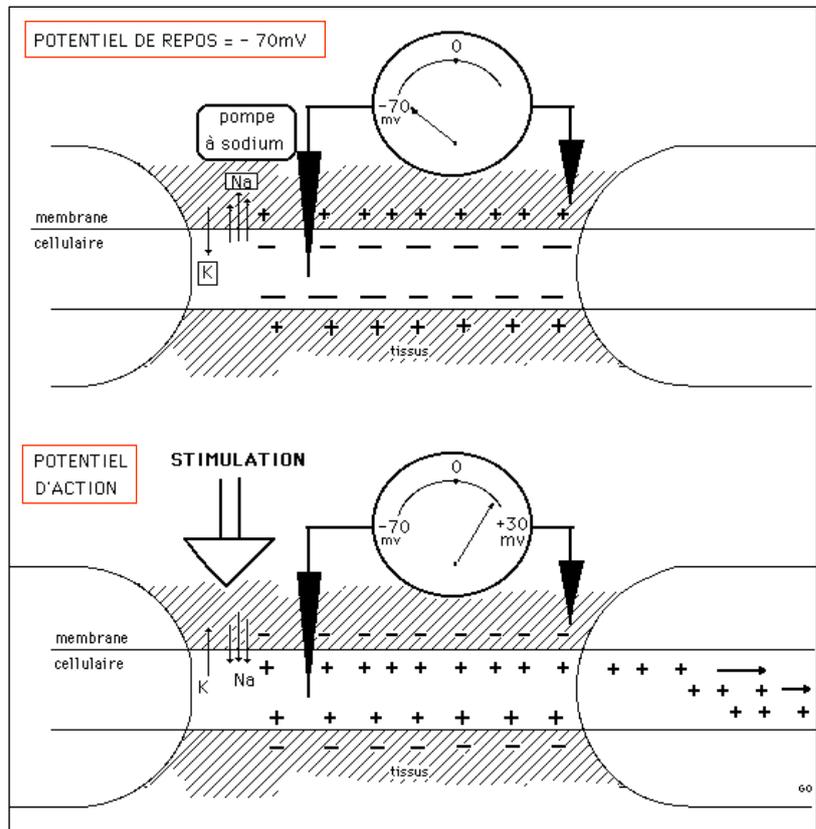


Les anesthésiques locaux

RAPPEL

Rappels concernant la conduction nerveuse :

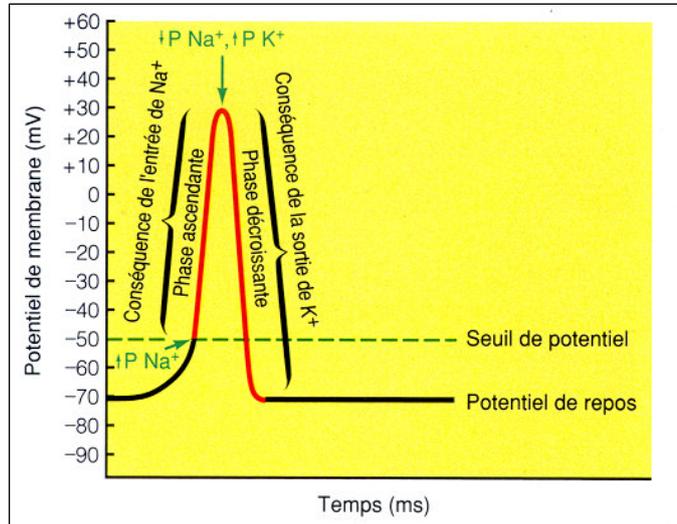
Potentiel d'Action = variation transitoire et cyclique de la différence de potentiel transmembranaire déclenchée par une dépolarisation initiale de la membrane neuronale.



RAPPEL

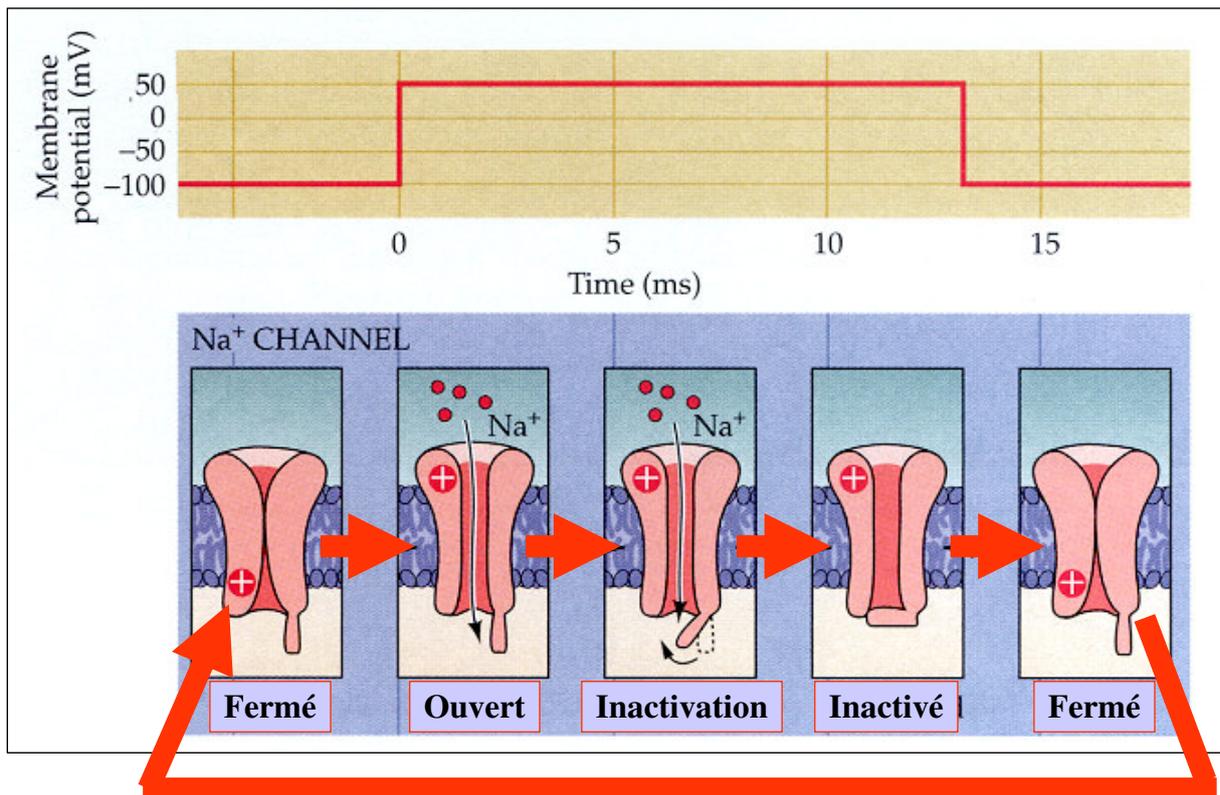
Rappels concernant la conduction nerveuse :

Le potentiel d'action est dû à des mouvements ioniques passifs transmembranaires :
 courant entrant de Na^+
 dépolarisation 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

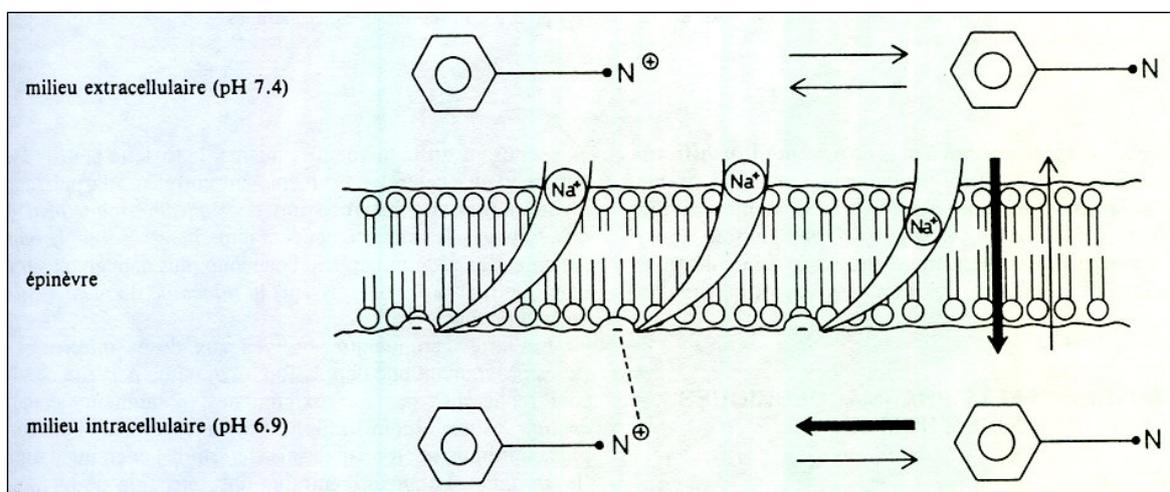


Anesthésiques locaux : influence du pKa sur l'activité

- 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
- 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.

$$\log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

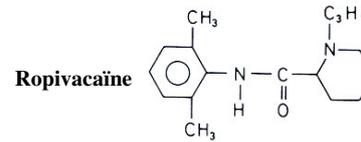
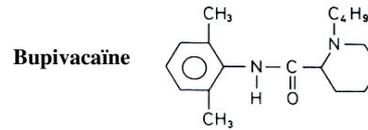
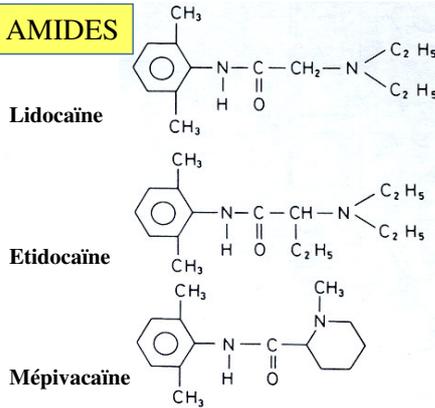
Anesthésiques locaux : influence du pKa sur l'activité



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

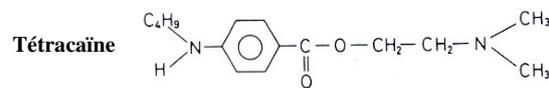
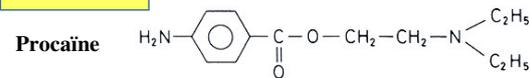
AMIDES



Composé :	Act. rel.	pKa :	Durée :
Lidocaïne	4	7.8	moy.
Etidocaïne	16	7.7	long.
Mépipivacaïne	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



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*
procaïne	0.5	20	56
lidocaïne	1	128	416
mépipacaïne	0.5	108	240
prilocaïne	1	99	289
bupivacaïne	0.25	199	429

Métabolisme :

Immédiat pour les esters (par les pseudochoolinestérases 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