

Pharmacologie du système nerveux

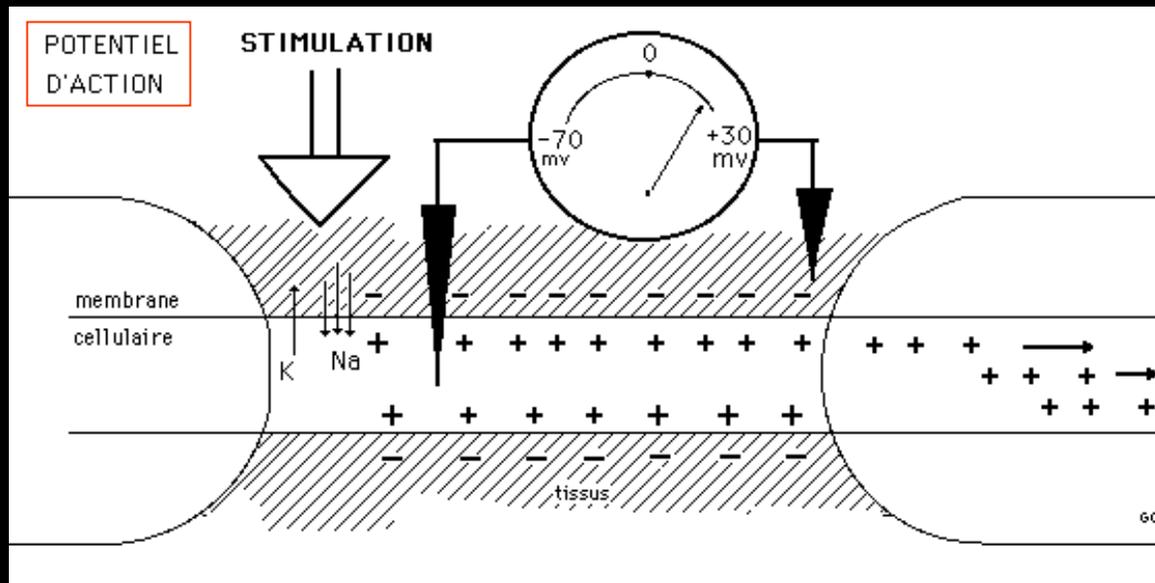
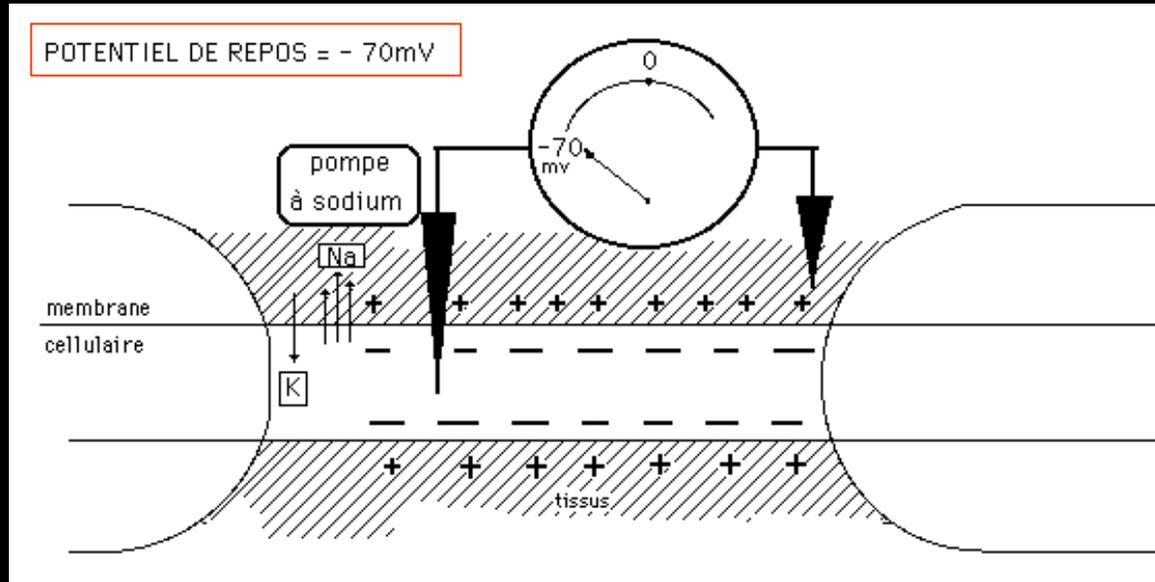
Chapitre 6

Les anesthésiques locaux

RAPPEL

Rappels concernant la conduction nerveuse :

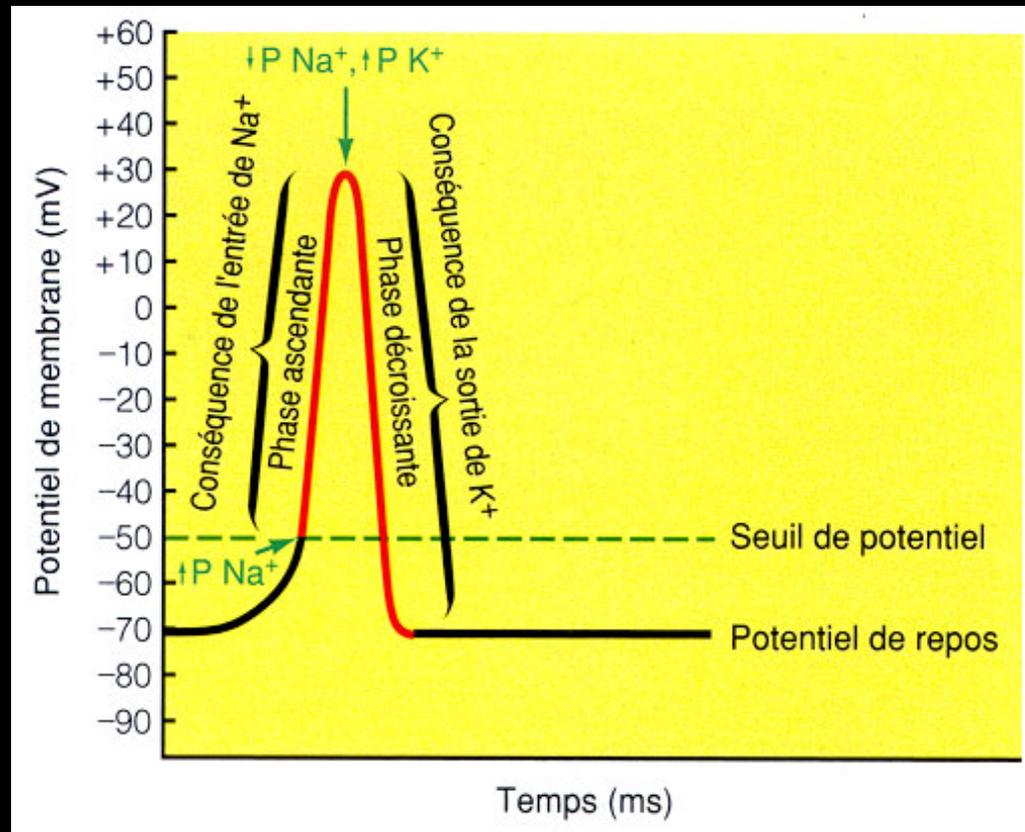
Potentiel d'Action = variation transitoire et cyclique de la différence de potentiel transmembranaire déclenchée par une dépolarisation initiale de la membrane neuronale.



RAPPEL

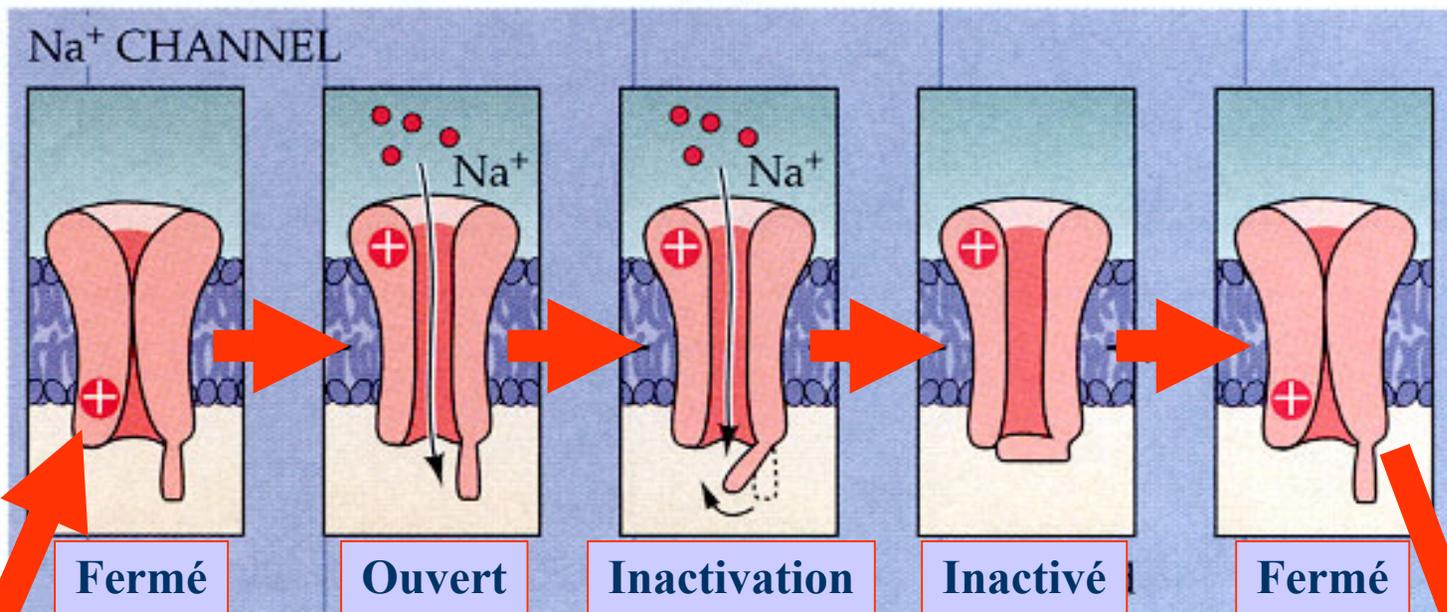
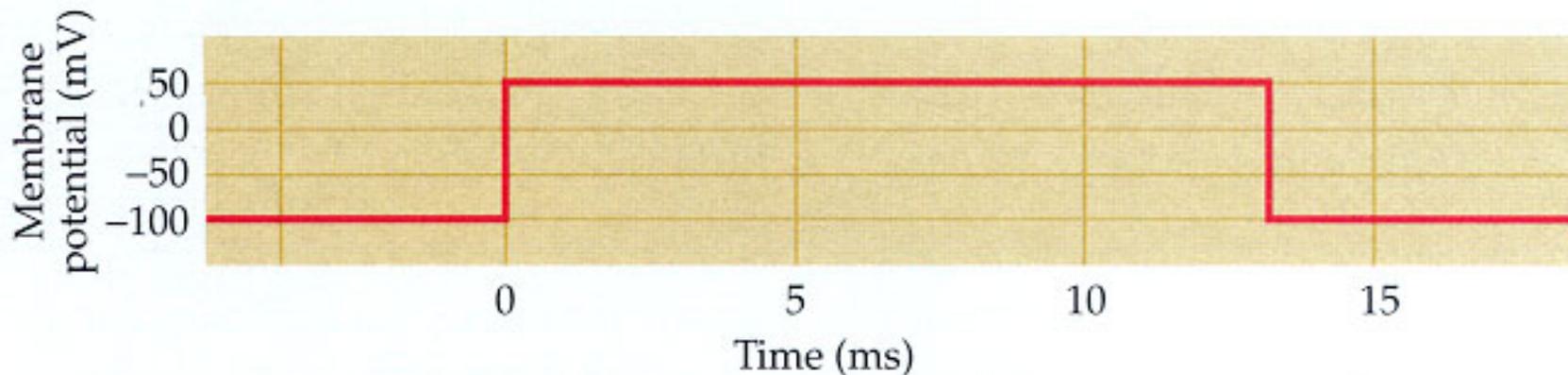
Rappels concernant la conduction nerveuse :

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

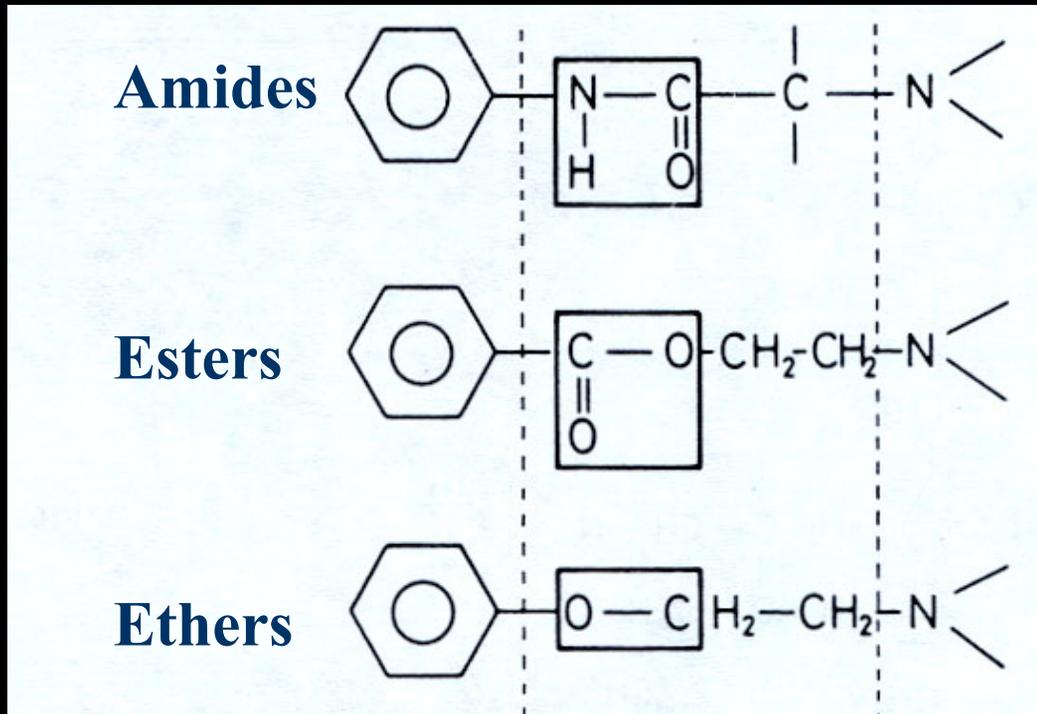


Les types de fibres nerveuses

| 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 → **liposolubilité**

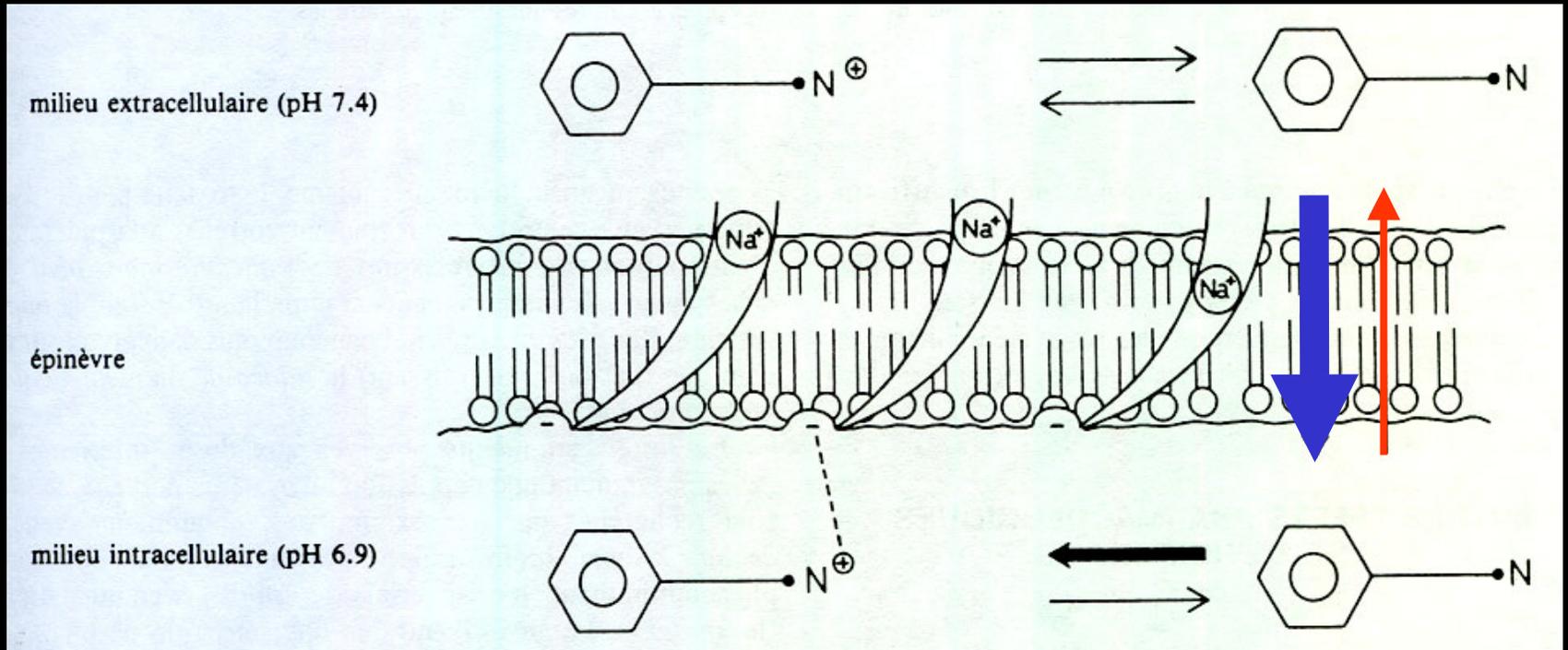
Chaîne intermédiaire

Amine (pôle hydrophile) → **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

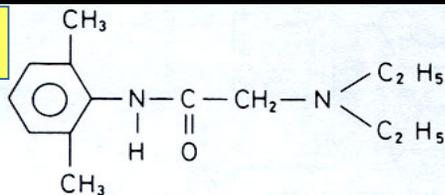


Les solutions d'anesthésique locaux sont parfois saturées en CO₂ afin d'acidifier le contenu. Le CO₂ diffuse rapidement dans l'espace intracellulaire.

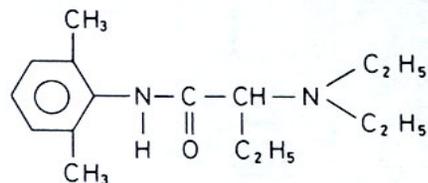
Anesthésiques locaux : Structure chimique et puissance

AMIDES

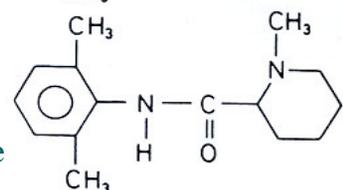
Lidocaïne



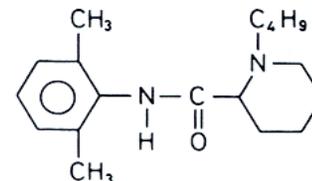
Etidocaïne



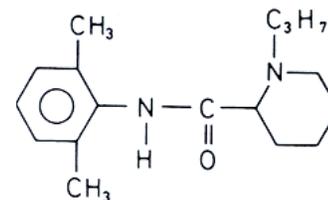
Mépipacaïne



Bupivacaïne



Ropivacaïne

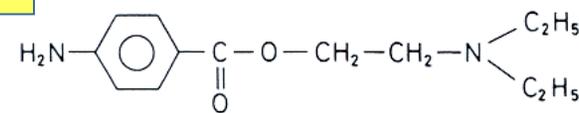


| <u>Composé :</u> | <u>Act. rel.</u> | <u>pKa :</u> | <u>Durée :</u> |
|------------------|------------------|--------------|----------------|
| Lidocaïne | 4 | 7.8 | moy. |
| Etidocaïne | 16 | 7.7 | long. |
| Mépipacaïne | 2 | 7.6 | moy. |
| Bupivacaïne | 16 | 8.1 | long. |
| Ropivacaïne | 16 | 8.1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

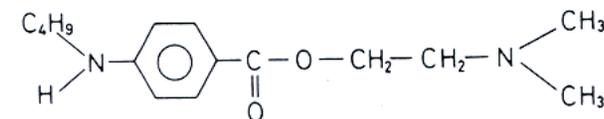
↑ proportionnel ↑

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* |
|-------------|-------------------|-----------------|----------------------------|
| 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 pseudo-cholinestérases plasmatiques)
Plus lent pour les amides (amidases hépatiques)

Anesthésiques locaux : effets systémiques indésirables

Observés en cas de résorption importante

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

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 adrénérgique

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 6 en résumé :

Le choix des anesthésiques locaux

Esters

Benzocaïne
Oxybuprocaïne
Procaïne
Proxymétacaïne
Tétracaïne

Amides

Articaïne
Bupivacaïne
Lévobupivacaïne
Lidocaïne
Mépivacaïne
Prilocaine
Ropivacaïne