Pharmacologie des Anesthésiques Locaux

Module d'anesthésiologie 3ème année chirurgie dentaire

I.MIADI
Maitre assistant en Anesthésie-Réanimation

Anesthésiques Locaux utilisés en anesthésie

Cocaïne (Freud et Koller)		1884
Prilocaïne	EMLA° (5%)	1960
Etidocaïne	DURANEST°	
Lidocaïne	XYLOCAINE° EMLA° (5%)	1944
Mépivacaïne	CARBOCAINE°	1957
Bupivacaïne	MARCAINE°	1963
Ropivacaïne	NAROPEINE°	1996
L-Bupivacaïne (chirocaïne)	CHIROCAINE°	2009

DÉFINITION

Médicaments qui inhibent

momentanément

la conduction nerveuse axonale des fibres sonsorielles, motrices et autonomes.

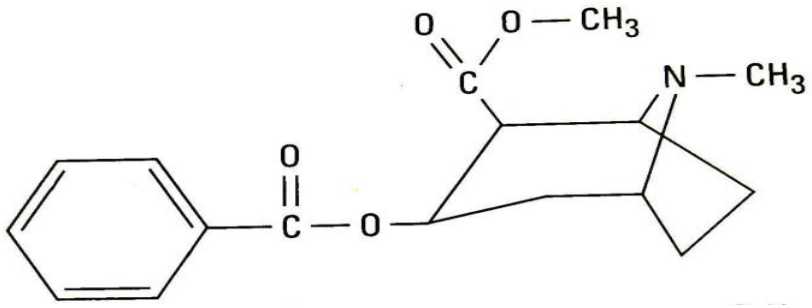
HISTORIQUE

- Koller, en 1884, s'instille de la cocaïne dans le sac conjonctival.
- En 1885, Halstead utilise de la cocaïne pour faire des blocs périphériques.
- Bier décrit la rachi-anesthésie en 1898.

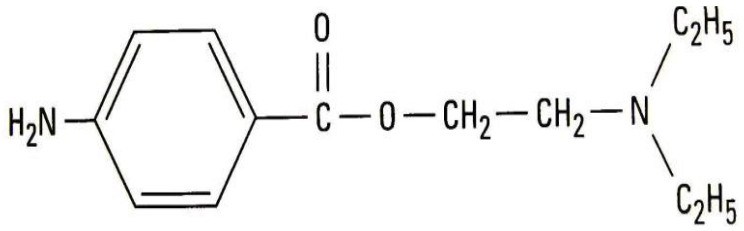
HISTORIQUE

- Cocaïne 1860
- Procaïne 1905
- Lidocaïne 1943
- Prilocaïne 1960
- Bupivacaïne 1963

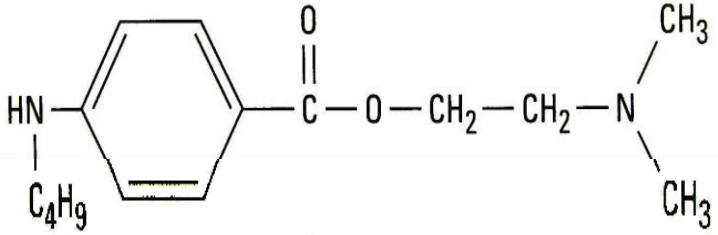
STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES



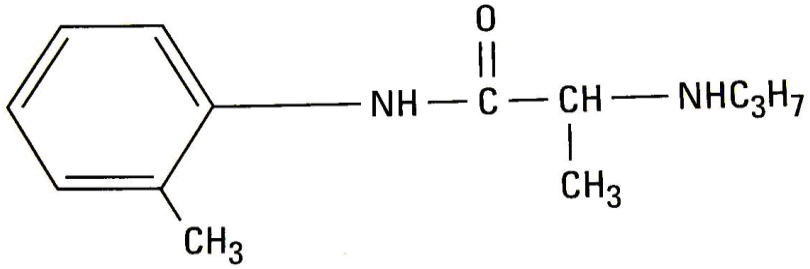
Cocaïne



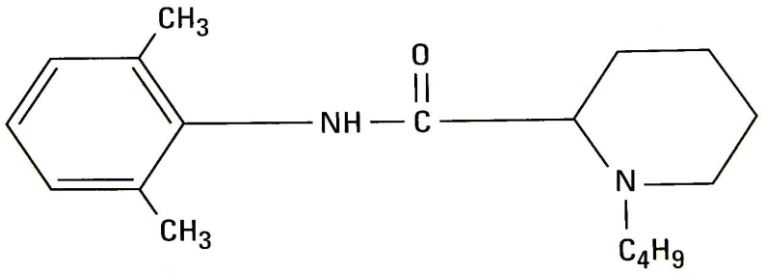
Procaïne



Tetracaïne



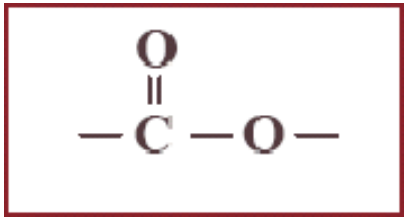
Prilocaïne



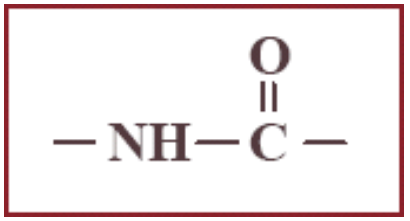
Ropivacaïne

STRUCTURES CHIMIQUES

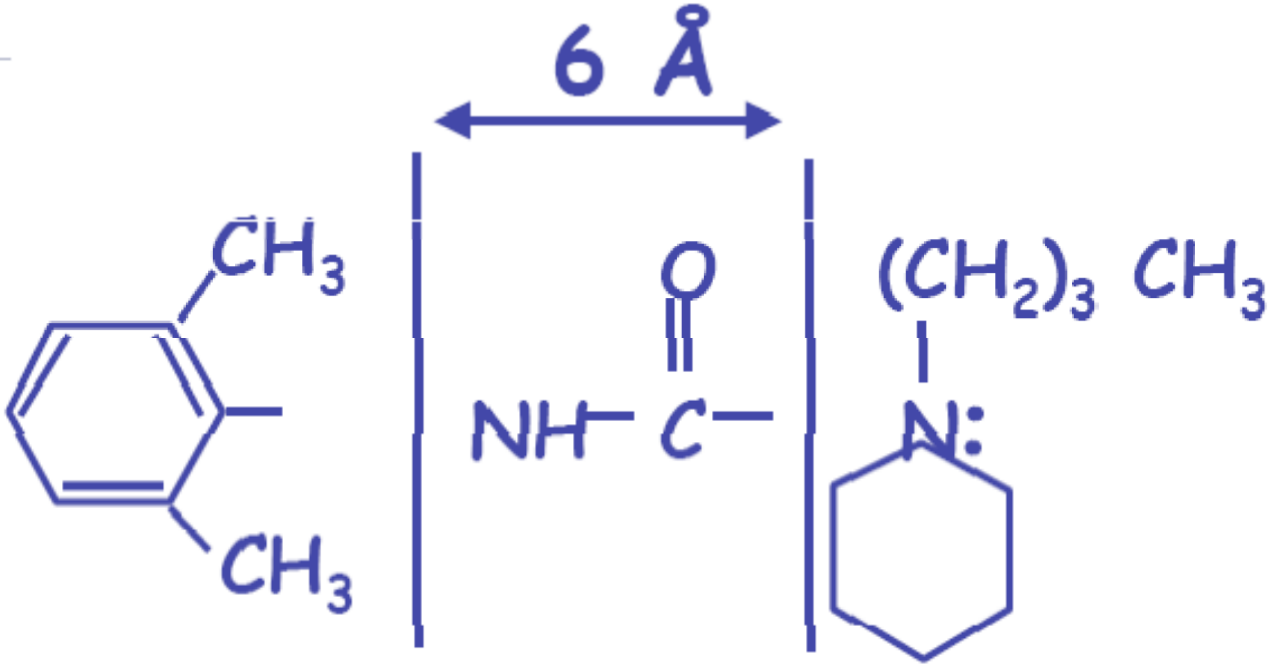
- **Classification de Löfgren**
  - Amino-ester



  - Amino-amide



Exemple : Bupivacaïne



parti

partie hydrophile

Ester ou Amide

- **Résidu hydrophile (amine tertiaire)**

  détermine la puissance
  durée d'action

- **Ce groupement est capital**

  permet la traversée des membranes biologiques.

Propriétés Physico-Chimiques

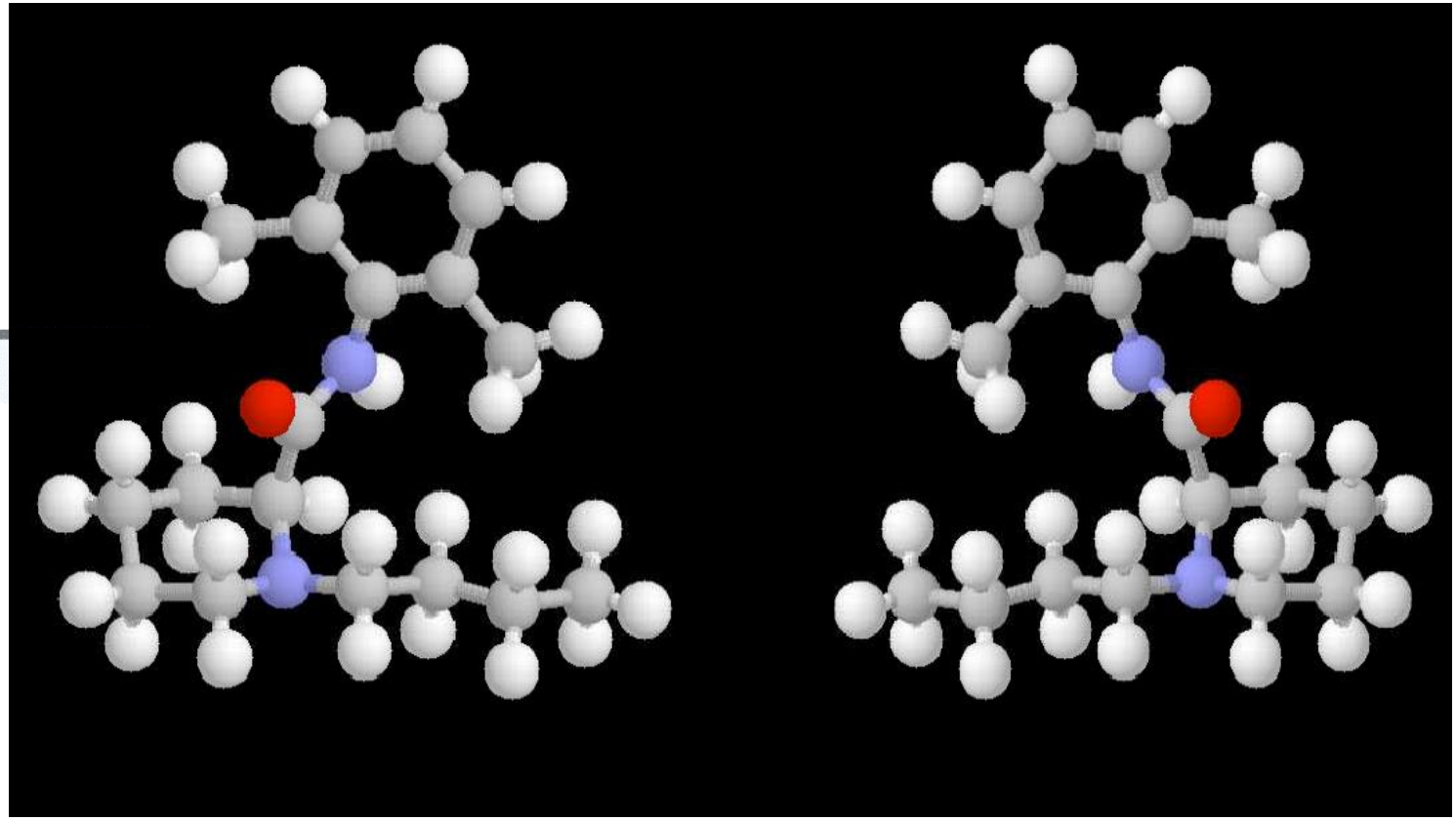
Molécules	PM	pKa	Coefficient de partage	Fixation Protéique	Délai d'action	Durée d'action	Puissance
ESTERS							
Procaine	236	8,9	0,02	6%	Long	1h-1h30	0,5
Chloroprocaine	271	8,7	0,14	?	Court	1h	1
Tétracaine	264	8,5	4,1	80%	Long	3-4h	4
AMIDES							
Lidocaine	234	7,9	2,9	65%	Court	1h30-2h	1
Prilocaine	220	7,9	0,9	55%	Court	1h30-2h	1
Mepivacaine	246	7,6	0,8	75%	Court	2-3h	1
Bupivacaine	288	8,1	27,5	95%	Moyen	3h-3h30	4
Etidocaine	276	7,7	141	95%	Court	3h-4h	4
Ropivacaine	274	8,1	6,1	94%	Moyen	2h30-3h	3,3

Chiralité = Stéréospécificité

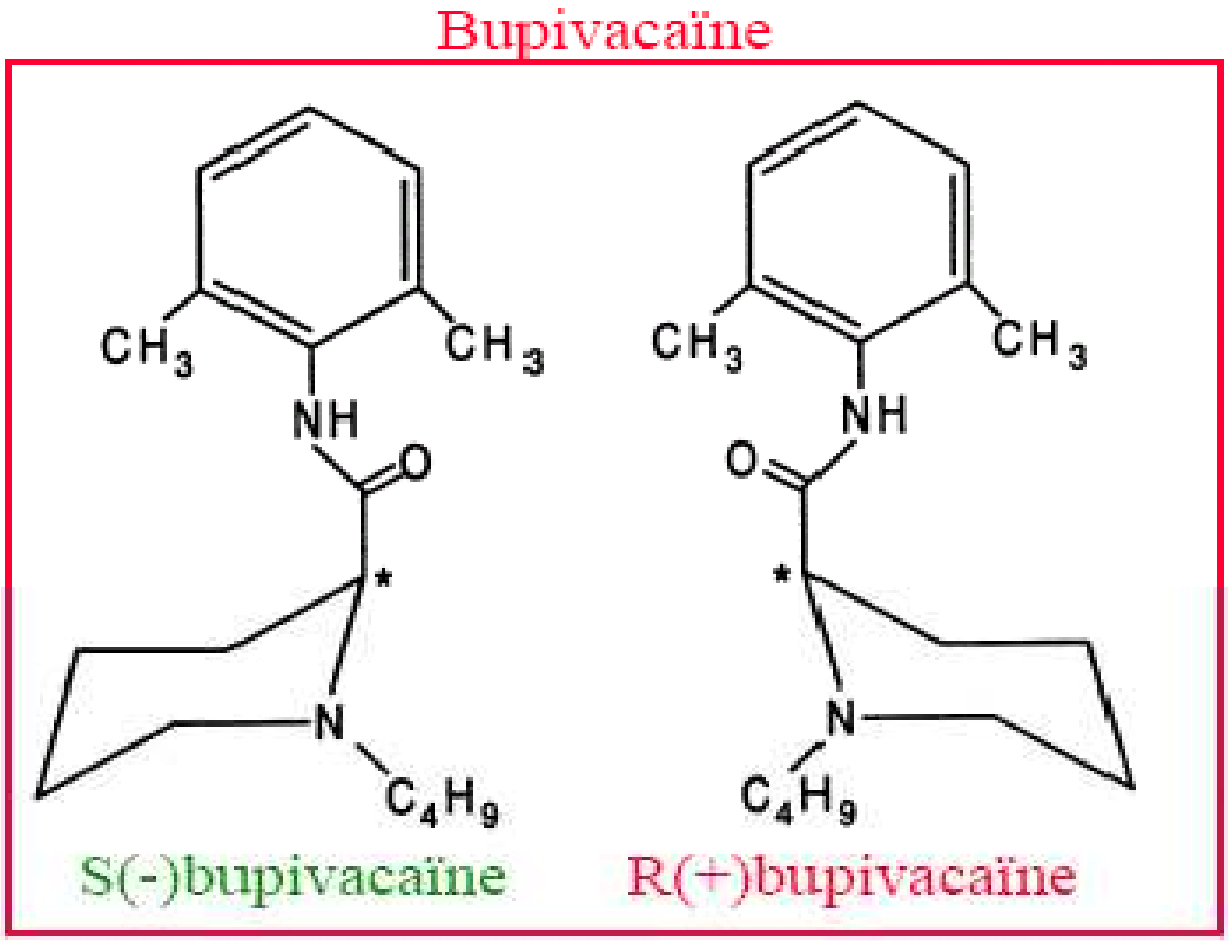
- Carbone assymétrique :
- 2 isomères optiques dextro et levogyres
  - Lidocaïne = non
  - Mepivacaïne, ropivacaïne, Bupivacaine = oui

moindre toxicité cardiaque et neurologique de la L-bupivacaïne/ forme racémique

Exemple : Bupivacaïne



Stéréospécificité



Durée et toxicité des isomères

Agent	Durée	Toxicité
Étidocaïne	S = R	S = R
Mépivacaïne	S > R	S = R
Bupivacaïne	S > R	S < R
Ropivacaïne	S > R	S < R

Action à l'échelon Cellulaire et Moléculaire

Multiples actions

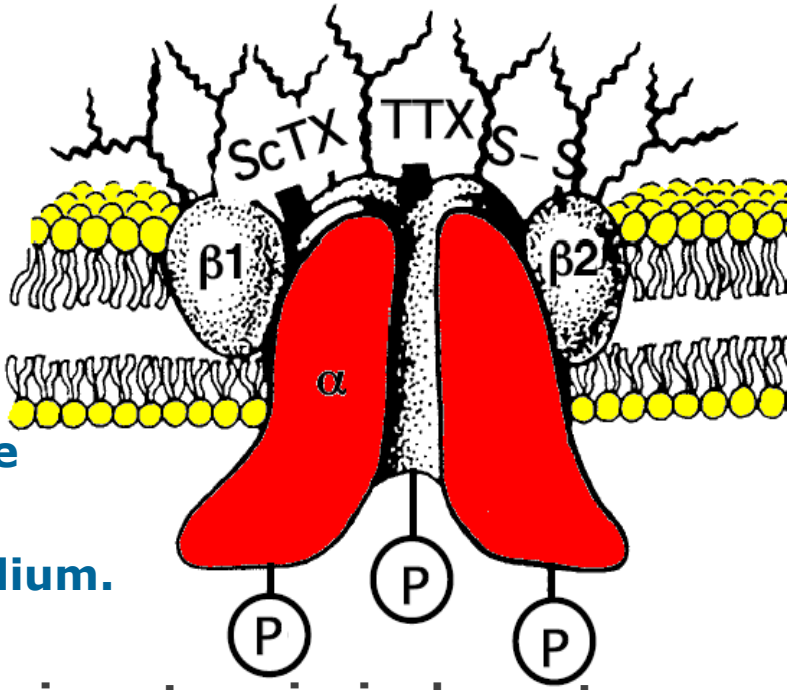
- **Action sur les membranes excitables**
- **le canal sodique et les autres canaux**
- **Les anesthésiques locaux bloquent le potentiel d'action nerveux et cardiaque.**
- **Il ne modifient pratiquement pas le potentiel de repos**

(pas d'effet stabilisant de membrane)

Canal sodique rapide

- **initie le potentiel d'action.**
- **voltage dépendant : son activation dépend de la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane cellulaire**

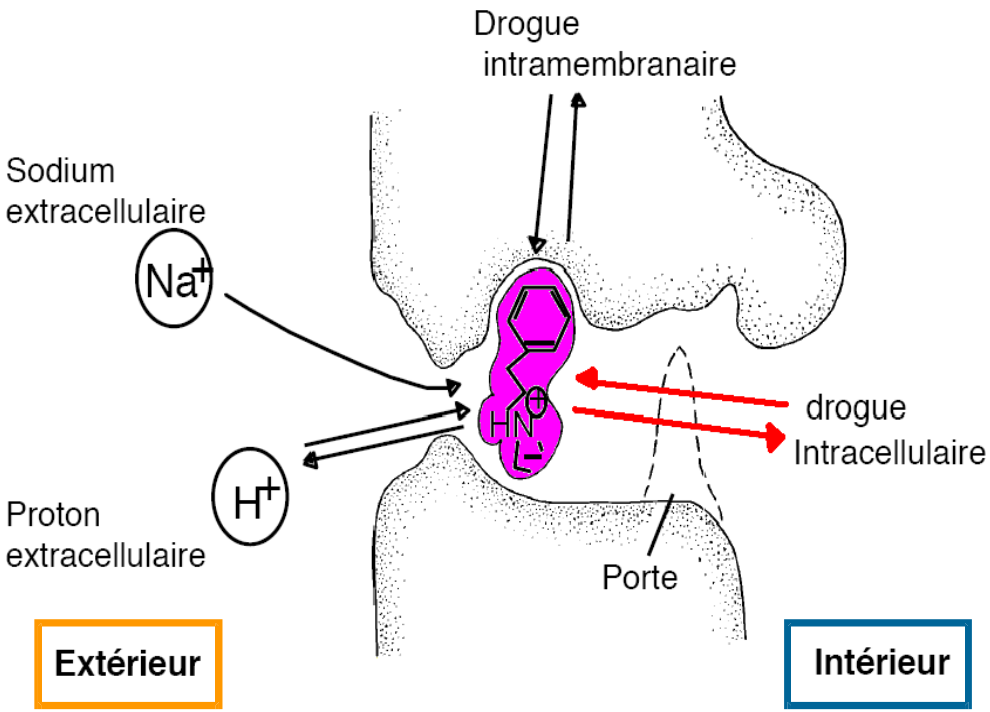
- **A partir d'une certaine valeur de dépolarisation (potentiel interne peu négatif), les ions Na^+ font irruption dans la cellule et le potentiel d'action s'amorce tout seul.**



Chaînes α : le pore dans lequel se fixent les anesthésiques locaux, empêchant l'entrée des ions sodium.

Les anesthésiques locaux agissent principalement par l'intérieur de la cellule : les AL traversent la membrane et agissent par voie cytoplasmique.

Rapports entre la membrane phospholipidique, les ions, et les anesthésiques locaux



Récepteur modulé : Les AL se fixent plus fortement au récepteur dans son état ouvert ou inactivé; ainsi, les AL restent piégés dans le pore, ce qui entraîne un renforcement du bloc lorsque la fréquence de dépolarisation augmente

Déterminants de l'extraction hépatique

- **Lidocaïne**:
  - Extraction hépatique ~ 65 %

    Son métabolisme dépend surtout du débit cardiaque.

    Cependant, la clairance intrinsèque diminue un peu avec le temps.
- **Bupivacaïne, ropivacaïne**:
  - Extraction hépatique ~ 30 %

    Le métabolisme dépendent principalement des capacités des microsomes.

    L'insuffisance hépatocellulaire pose peu de problèmes (les troubles de l'hémostase majeurs contre-indiquent l'ALR.)
- **Mépivacaïne**:
  - intermédiaire.

Elimination des Esters

- Pseudocholinestérases : hydrolyse plasma, GR, foie
- Métabolites inactifs, peu toxiques
- Risque accidents toxiques en cas de déficit en pseudocholinestérase : tétracaïne (longue durée action)

Elimination

des Amides

– Hépatique : cytochrome P_{450}

– Dérivés hydrophiles éliminés par le rein

amino-amides

- La pharmacocinétique de la bupivacaïne et la ropivacaïne n'est pas affectée par les altérations de la fonction rénale.
- En cas d'insuffisance rénale terminale, il est décrit des concentrations plasmatiques totales plus élevées associées à une élévation de la glycoprotéine alpha-1 acide++++
- Ainsi, en l'absence d'acidose métabolique associée, aucun ajustement des doses d'AL n'est nécessaire.

AL et Conduction Nerveuse

- Blocage canaux sodiques rapides des fibres nerveuses +++
  - Conduction nerveuse
- Blocage canaux potassiques
  - Rôle arythmogène
- Blocage canaux calcique, moindre
  - Rôle inotrope négatif ?

AL et Conduction Nerveuse

- Touche dans l'ordre chronologique:
  - Fibres neurovégétatives
  - Fibres sensitives (thermoalgiques, proprioceptives, épicritiques)
  - Puis motrices
- Levée du bloc dans le sens inverse

Durées d'action des anesthésiques locaux en ALR périphérique

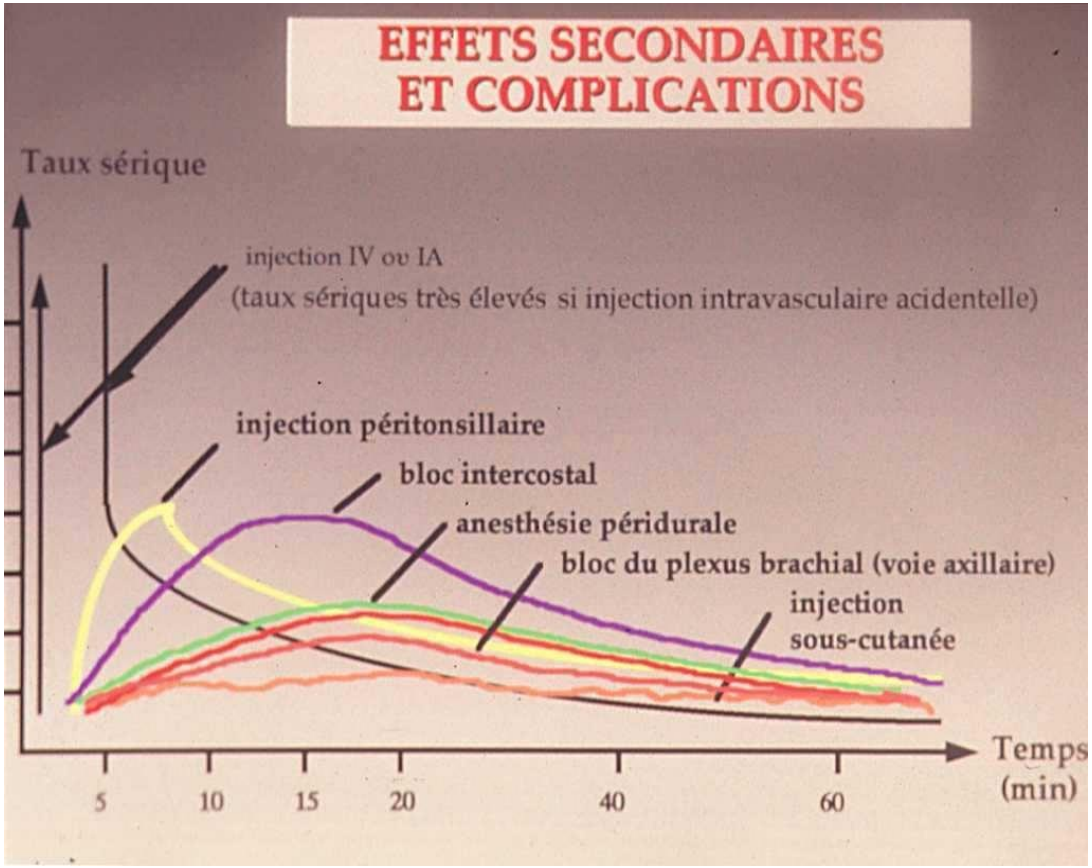
Agent	Bloc sensitif		Bloc moteur		Durée d'action	
	Action initiale (min)	Action complète (min)	Action initiale (min)	Action complète (min)	Sensitif (h)	Moteur (h)
Lidocaïne	6 - 8	18 - 20	8 - 10	20 -30	2	1,5 - 2
Mépivacaïne	7 - 8	19 - 21	10 - 15	20 - 30	2 - 3	3 - 3,5
Bupivacaïne	15 - 20	20 - 30	15 - 20	20 - 35	2 - 3	2,5 - 3,5
Ropivacaïne	10 - 20	15 - 25	10 - 25	25 - 30	2 - 3	2,5 - 3,5

Durée d'action dépend de:

- De l'espace anatomique concerné:
  - Sa vascularisation
  - Sa structure anatomique
  - Son volume

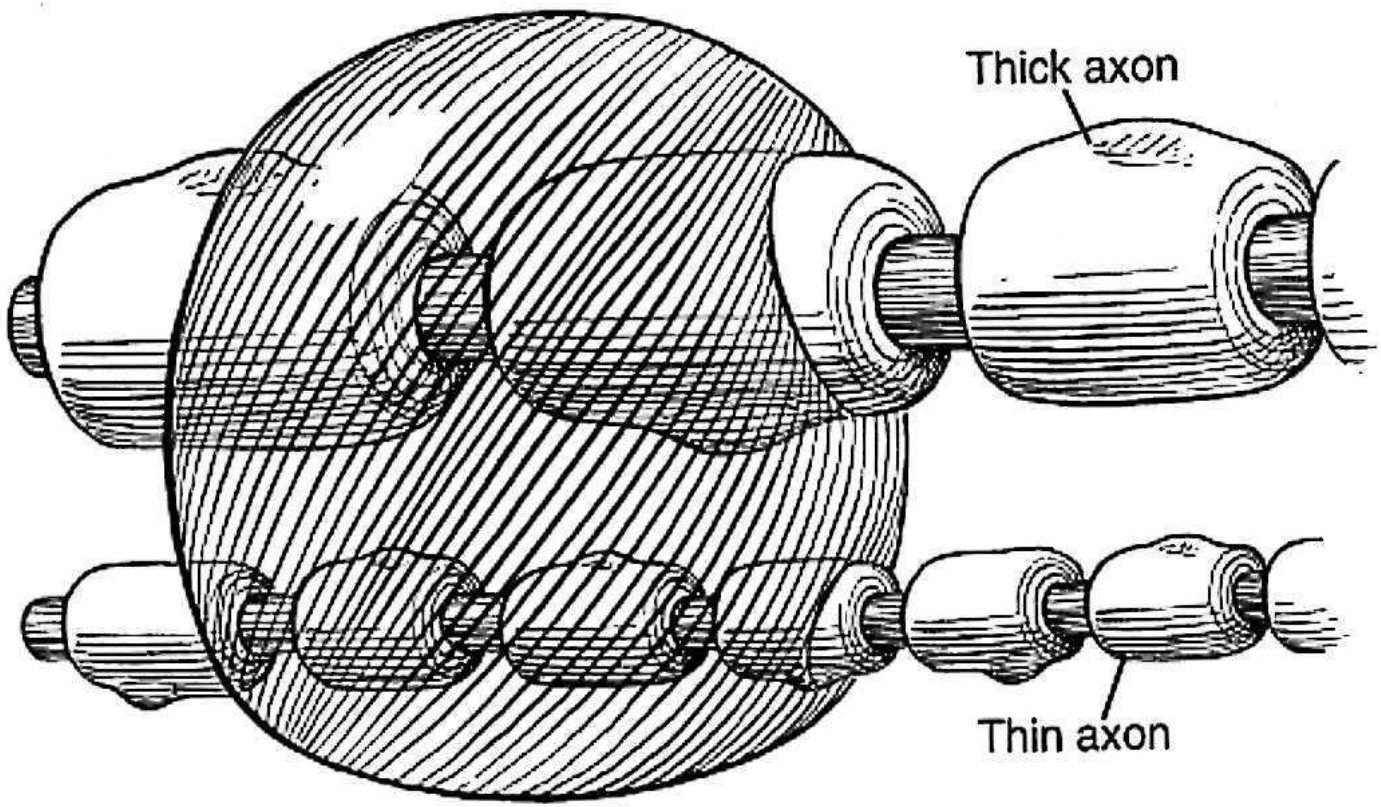
- La quantité d'anesthésique administrée
- La présence d'un vasoconstricteur
- Du type de fibres nerveuses concernées

Durée d'action selon la vascularisation

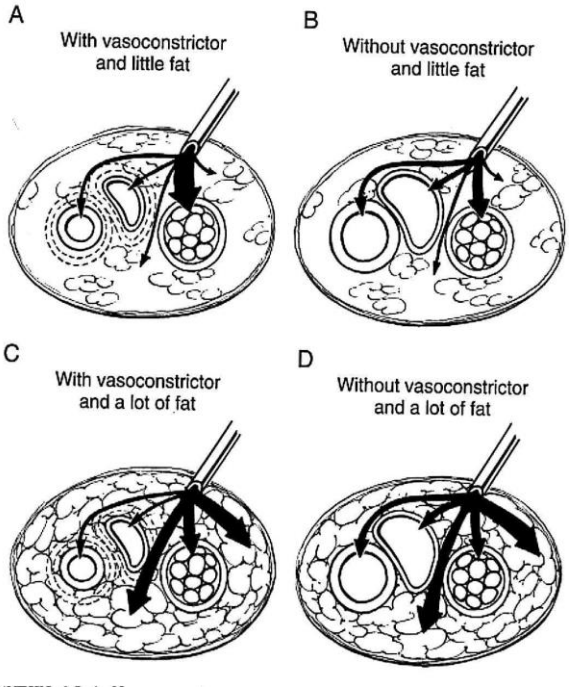


La diffusion des anesthésiques locaux dépend de l'espace concerné

La diffusion des anesthésiques locaux dépend du volume administré (effet volume)



La diffusion des anesthésiques locaux et leur durée d'action dépend de la présence d'un vasoconstricteur



La durée d'action des anesthésiques locaux dépend:

- De l'espace anatomique concerné:
  1. Son volume
  2. Sa vascularisation
  3. Sa structure anatomique

- La quantité administrée
- La présence d'un vasoconstricteur

Action

sur les organes

Système Nerveux Central

- **Bloc des canaux sodiques :**
  - **Anticonvulsivant à faibles doses (Lido < 5 µg/mL)**
- **Proconvulsivant à fortes doses (Lido > 7-10 µg/mL)**
- **Dépression globale, coma, collapsus CV forte dose**
  - **Lidocaine 15-20 µg/ml**
- **Moindre sensibilité du NN**
- **Effet analgésique à faibles doses (diabétiques)**

Système Cardiovasculaire

- **Cardiologues :**

  Antiarythmique de classe I_b

- **Anesthésistes :**

  Toxicité (Albright)

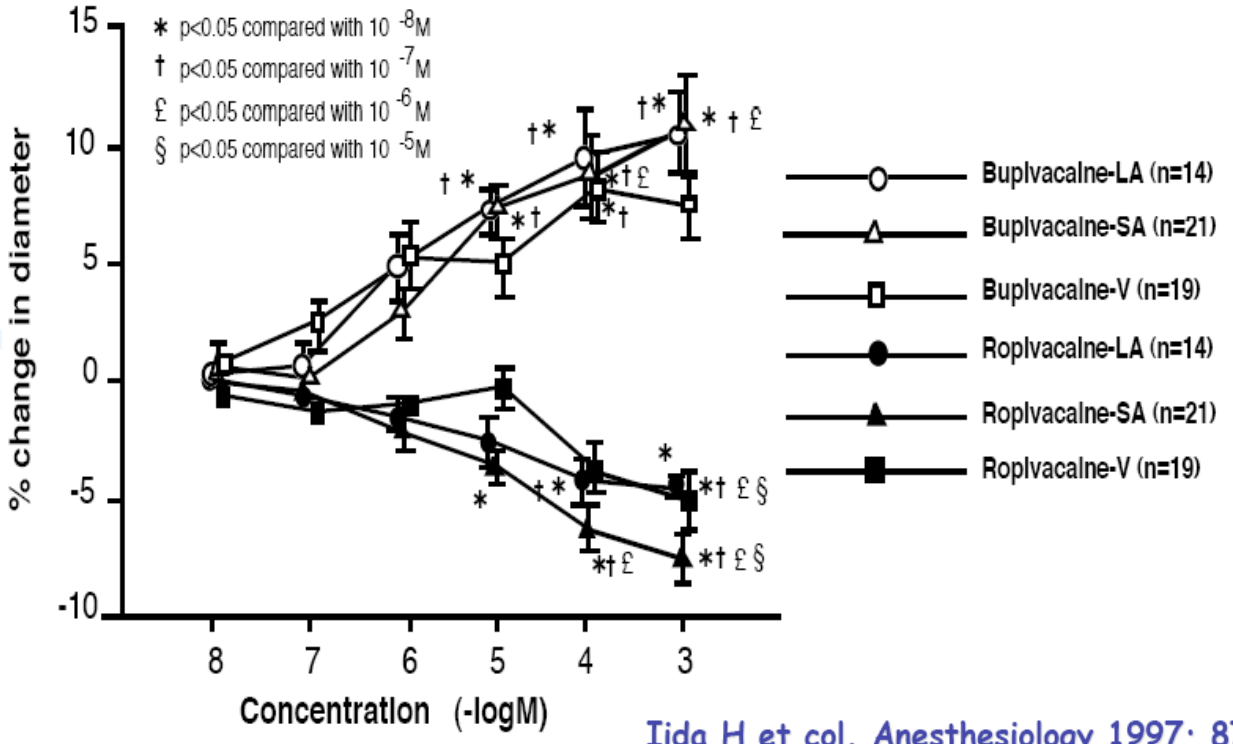
Effets Cardiaques majeurs

- **Sur la conduction (bloc du canal sodique cardiaque) :**
  - **Ralentissement de la conduction ventriculaire.**
  - **Le bloc augmente quand la fréquence augmente (use dependence).**
- **Contractilité**

  Effet à des concentrations peut-être supérieures ???

Effets sur les vaisseaux

- **Vasodilatation pour les mélanges racémiques**
- **Vasoconstriction pour les énantiomères S.**



Iida H et col. Anesthesiology 1997; 87: 75-81.

SEUILS DE TOXICITÉ

	Taux sanguins (µg/mL)	
Médicament	**Toxicité centrale**	**Toxicité cardio circulatoire**
Ropivacaïne	4	10 ?
Bupivacaïne	4,5 - 5,5	5 - 10

Adjuvants

- **Adrénaline**: action vasocontrictrice qui diminue son absorption systémique
  - Inutile avec les énantiomères S (Ropivacaïne)
- **Clonidine**: améliore l ’analgésie mais augmente la sédation et l ’hypotension artérielle

Morphiniques

- Blocs périphériques
  - Effet AL non spécifique
    - diminution excitabilité cellulaire et propagation PA
    - Réduction libération neurotransmetteurs excitateurs (substance P) terminaisons nerveuses
    - Effet central ? Migration opiacés vers cornes postérieures de la moelle
  - Réabsorption sanguine

CONCLUSION

- La connaissance de la pharmacologie est primordiale
- Agent anesthésique local = blocage de la conduction nerveuse axonale des fibres nerveuses

Merci