

DFGSO 3 – UE Pharmacologie

Rationnel pharmacologique de l'utilisation des anesthésiques locaux

Olivier Mathieu

Département de Pharmacologie médicale & Toxicologie

Janvier 2021

Objectifs pédagogiques

Etre capable de :

Décrire la relation structure activité des anesthésiques locaux

Analyser l'influence du pKa sur la cinétique d'anesthésie

Décrire la toxicité attendue des anesthésiques locaux

Expliquer la variabilité de l'effet d'un anesthésique local à partir du rationnel PK/PD de cette classe pharmacologique

Définition :

Anesthésie : **suppression** de la sensibilité

Analgésie : perte de sensibilité à la **douleur**

Différenciel sensitif/moteur :

Sensibilité des nerfs sensitifs > nerfs moteurs :

Deux sites d'action des anesthésiques locaux :

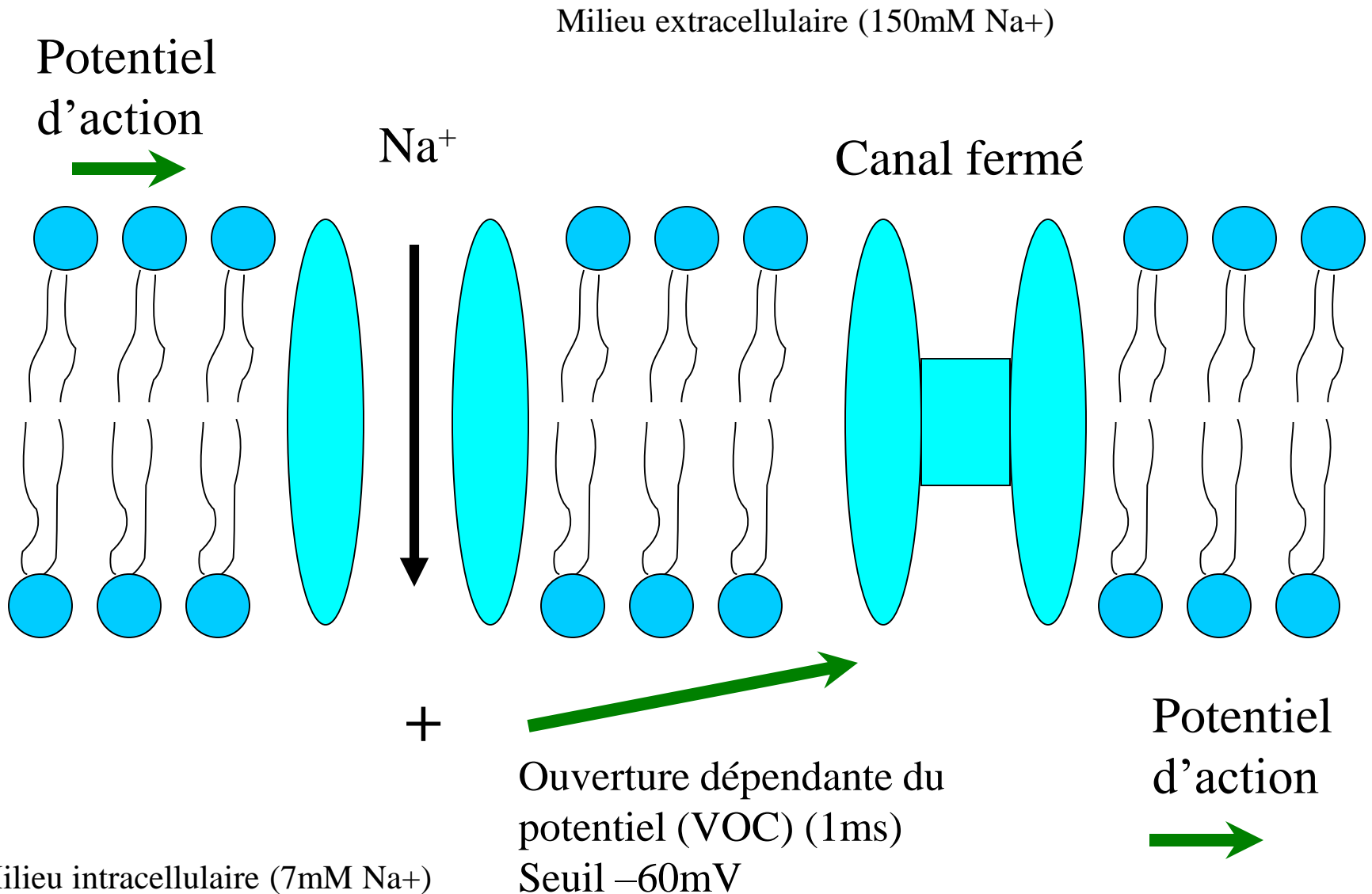
- Dépression de l'excitabilité de la terminaison nerveuse
- Inhibition du processus de conduction

Des molécules et des utilisations variées

	Surface	Infiltration	Bloc Tronculaire	Bloc Plexique	Péridurale	Rachi- anesthésie	Odontologie
Bupivacaïne			+	+	+	+	
L-bupicaïne		+	+	+	+	+	
Lidocaïne	+	+	+	+	+		+ Adrénaline
Mépipacaïne		+	+	+	+		
Ropivacaïne		+	+	+	+	+	
Prilocaine	+						+ Félopressine
Articaïne							+ Adrénaline

Voie IV : lidocaïne non adrénalinée

Principe de la conduction de l'influx nerveux

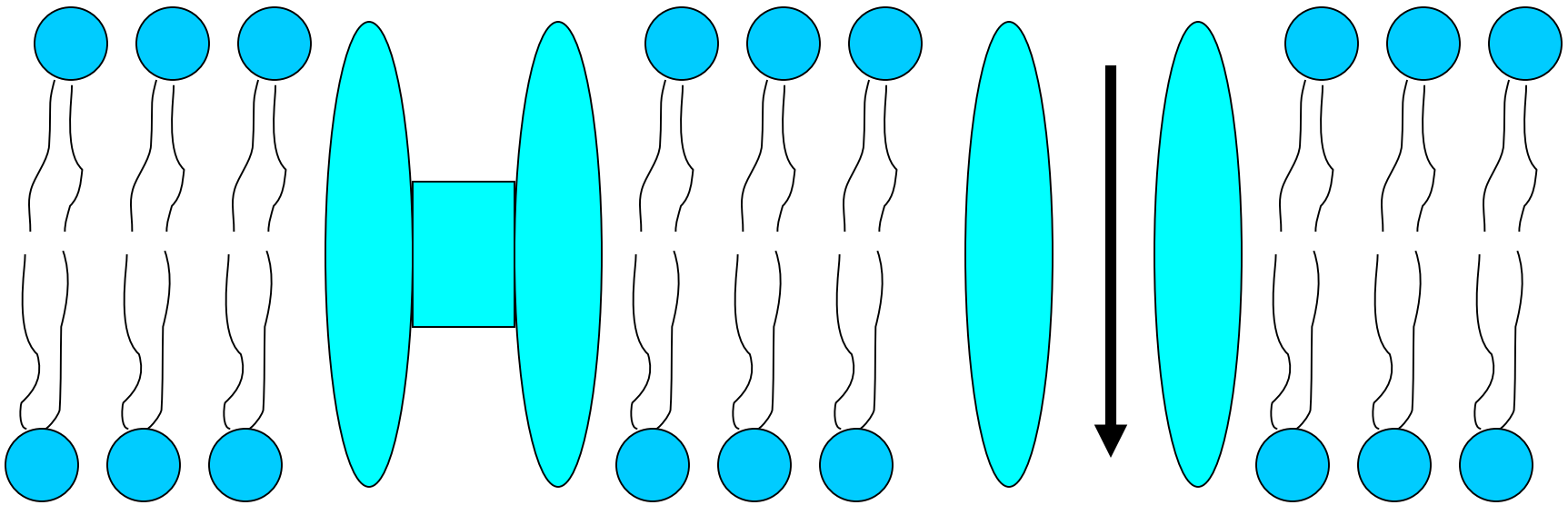


Principe de la conduction de l'influx nerveux

Milieu extracellulaire (150mM Na⁺)

Canal fermé

Na⁺



Période réfractaire

→ Influx unidirectionnel



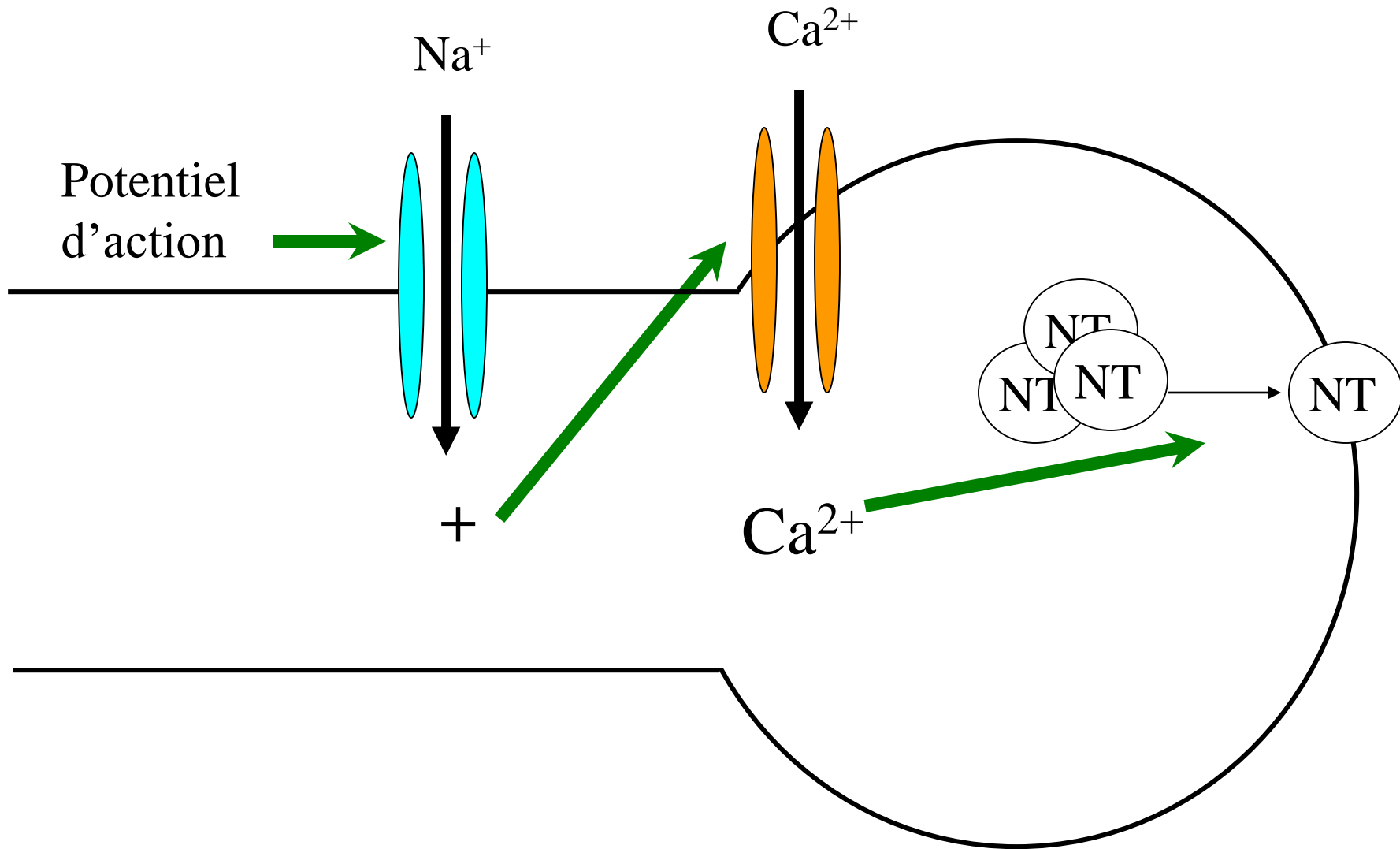
+



Propagation de l'influx nerveux

Milieu intracellulaire (7mM Na⁺)

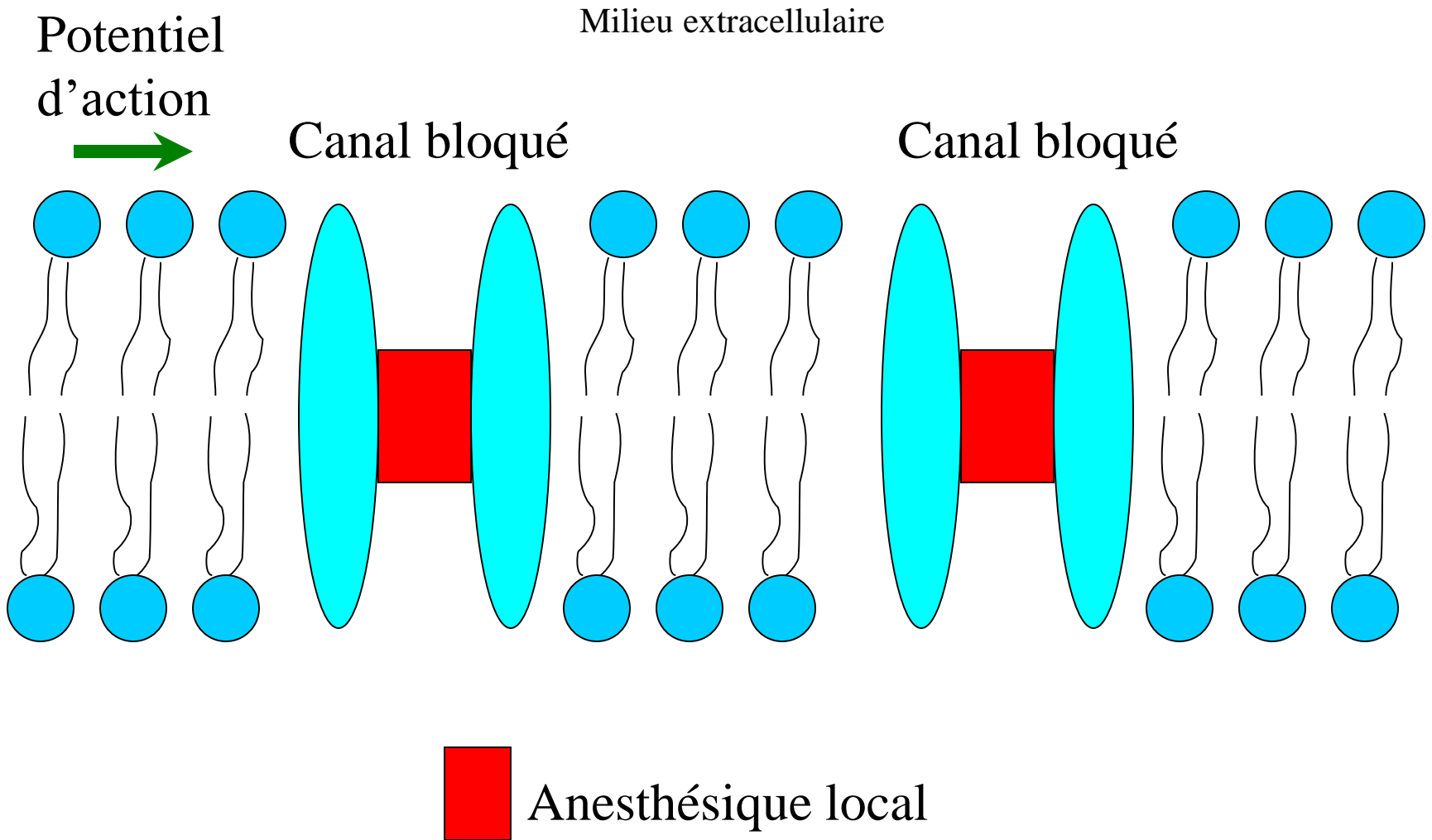
Principe de la conduction de l'influx nerveux



Etape présynaptique

Pharmacodynamie - mécanismes d'action des anesthésiques locaux

Effet stabilisant de membrane



Pharmacodynamie des anesthésiques locaux

Effet stabilisant de membrane

Action sur les canaux $VOCNa^+$:

- Affinité supérieure pour le canal à l'état ouvert ou réfractaire qu'à l'état de repos
- Blocage du canal sur sa face intra cellulaire // arrivée extracellulaire
- Constante d'association/dissociation variable selon les molécules :
 - Le différentiel joue sur la toxicité cardiaque mais pas sur l'efficacité (bupivacaine a un faible K_d , lidocaïne a de fortes K_a et K_d donc la bupivacaine est plus toxique)
 - Liaison stéréospécifique et balance efficacité / toxicité meilleure avec les formes lévogyres (L- ; S-)

Pharmacodynamie des anesthésiques locaux

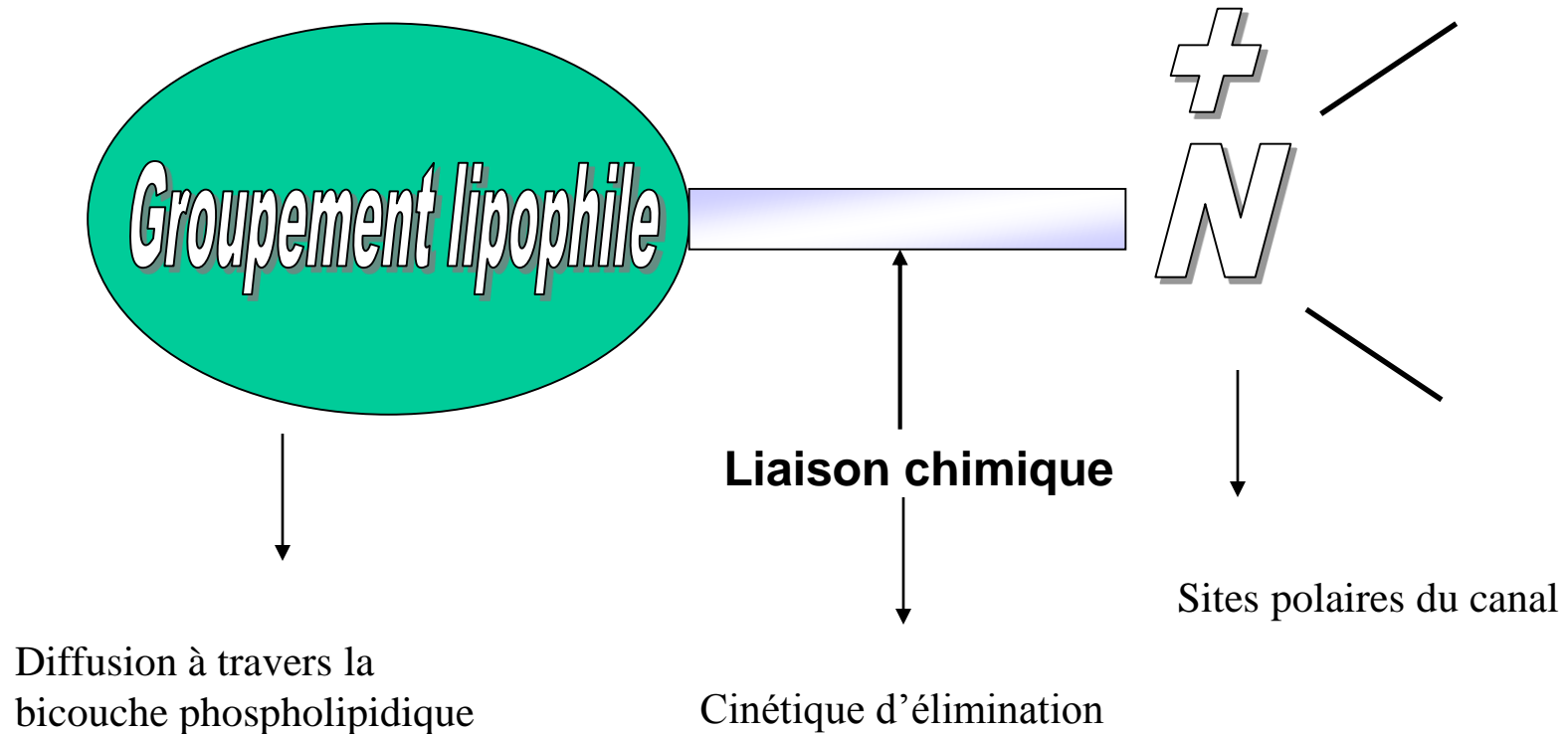
Effet stabilisant de membrane

Autres mécanismes possibles :

- Modification physique de la bicouche et/ou changement de conformation du canal liée à une fluidification, de plus propriétés détergentes probablement responsables des lésions nerveuses irréversibles
- Blocage du courant potassique hyperpolarisant dont le mécanisme d'action moléculaire semble différent du blocage sodique → retard de la réactivation des canaux sodiques
- Action directe sur les canaux calciques type dihydropyridine mais site différent
- Interférences avec la Galphaq Protéine

Propriétés physico-chimiques

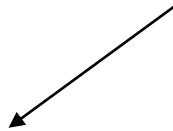
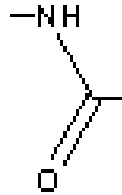
Structure générale des anesthésiques locaux :
Cationiques amphiphiles



Relation structure - activité

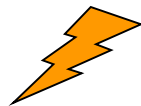
Nature de la liaison chimique :

Lidocaïne

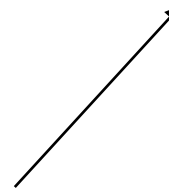
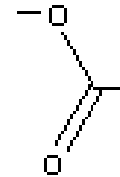


Dérivés du pipécoloxylidide

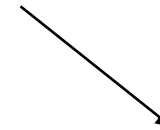
AMIDES



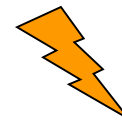
Métabolisme hépatique
→ durée d'action élevée



Cocaïne
(Mélange de Bonain)



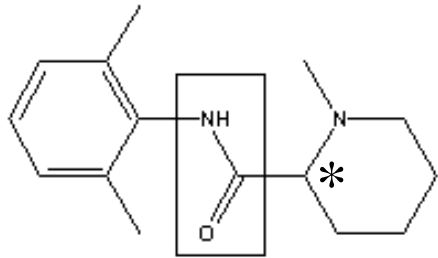
ESTERS



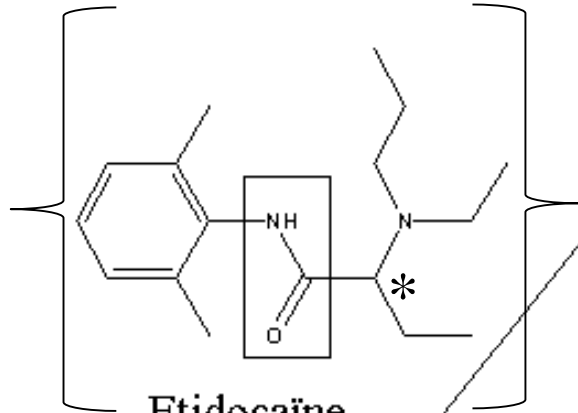
Tétracaïne

Estérases plasmatiques
→ Faible durée d'action/moindre tox

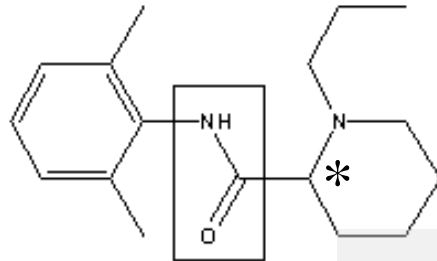
Les molécules utilisées comme anesthésique local
(usage dentaire en grisé)



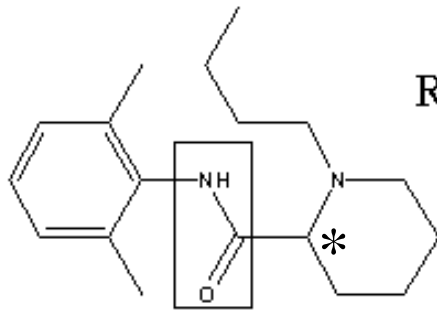
Mépi**vac**aïne



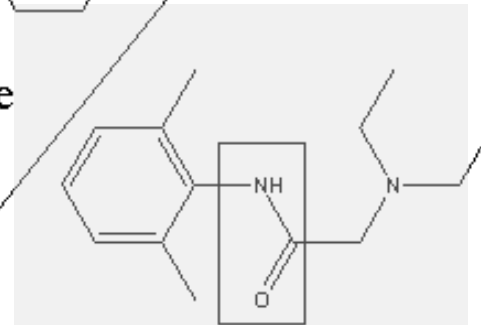
Eti**do**caïne



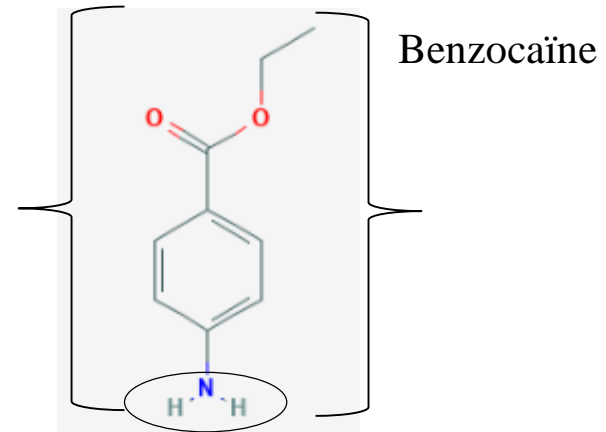
Ropi**vac**aïne



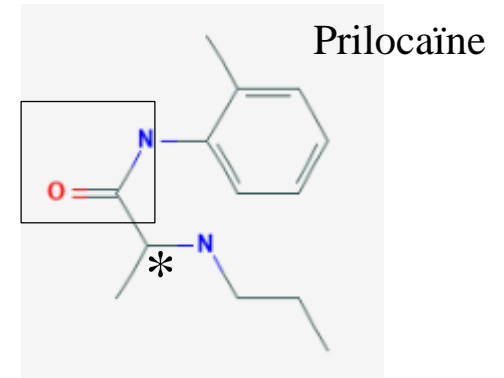
Bupi**vac**aïne



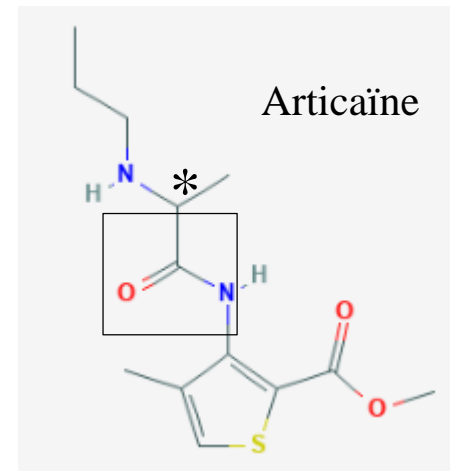
Lido**ca**ïne



Benzoc**ai**ne



Prilo**ca**ïne



Arti**ca**ïne

* **chiralité** {} retrait

Peu de données en dentaire, usage+++

Prilocaine et articaïne : carbone proche de l'azote inhibe la métabolisation hépatique

Mais l'articaïne peut subir l'hydrolyse du carboxyméthyle d'où formation de COO⁻ et perte d'amphiphilie, d'où inactivation

Benzocaïne : éther non ionisable à pH physio, retrait car méthémoglobinisante

Pharmacocinétique

Voie parentérale, parfois muqueuse ou cutanée

Liaison aux protéines plasmatiques :

Les anesthésiques locaux se lient principalement à l' α_1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde sur des sites à haute affinité.

Il existe aussi une liaison de basse affinité à l'albumine humaine et à différentes protéines tissulaires.

Globalement la fraction liée est toujours importante (> 65%) ce qui constitue une forme retard qui augmente la durée d'action de ces composés.

La liaison protéique concerne essentiellement la forme non ionisée, ainsi en situation d'acidose cette liaison chute provoquant une augmentation potentiellement toxique de la fraction libre.

Pharmacocinétique

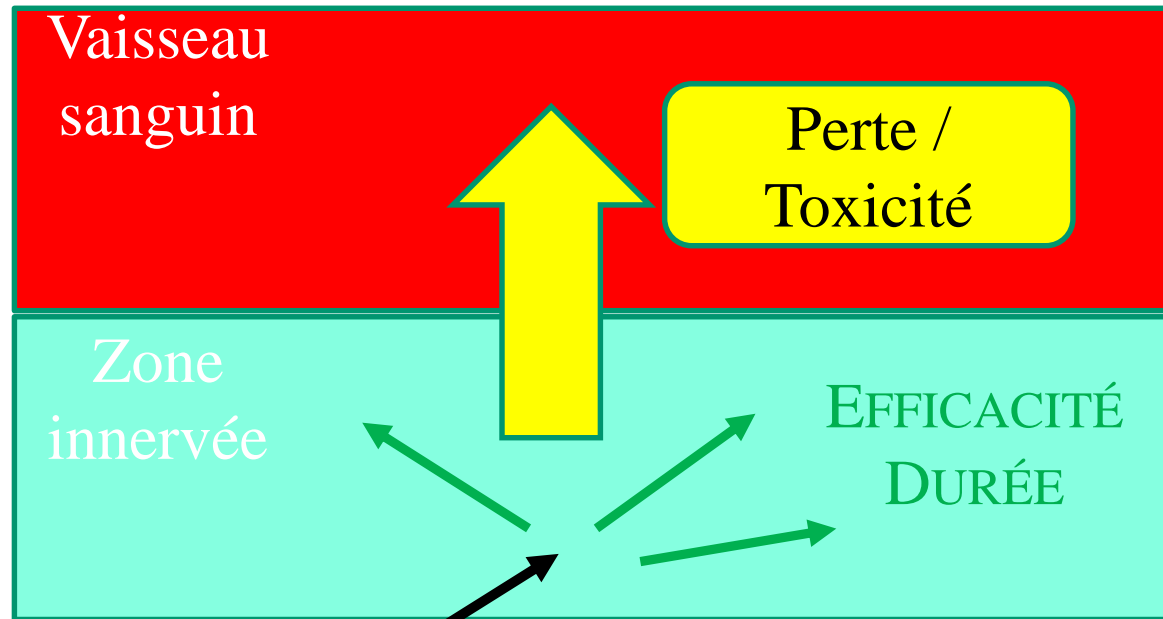
Métabolisme

Le métabolisme hépatique catalysé par des cytochromes P450 est classique avec des hydroxylations, N-déalkylations, méthylations.

Les métabolites intermédiaires plus ou moins actifs sont ensuite conjugués à des acides aminés avant d'être éliminés par voie rénale.

La vitesse de dégradation est également dépendante de la lipophilie des molécules, les plus hydrophiles étant les plus vite dégradées. Faible métabolisme pour articaïne et prilocaïne.

Relation PK/PD

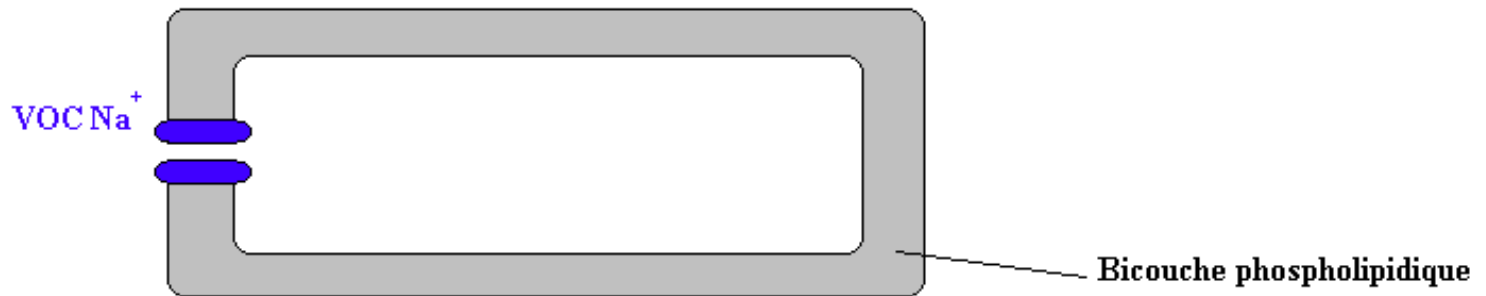
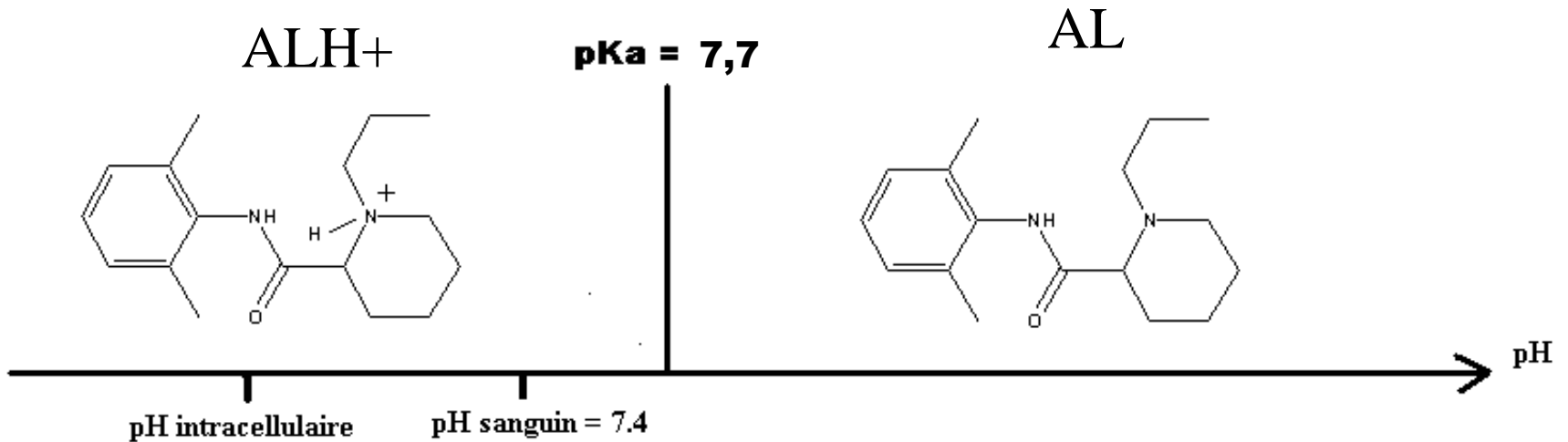


Administration

But : Action rapide et prolongée

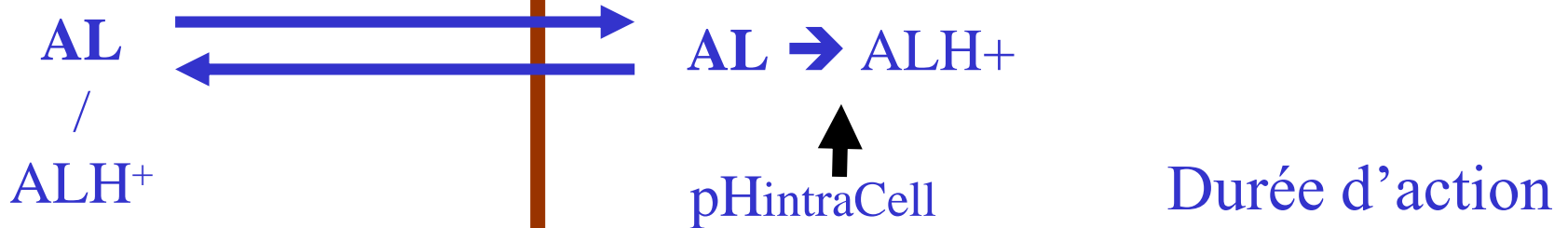
Relation PK/PD

Importance du pKa (lidocaïne)



Connaissance du pKa de la molécule et du pH du milieu \Rightarrow prévision de la résorption :

pH_{extraCell}

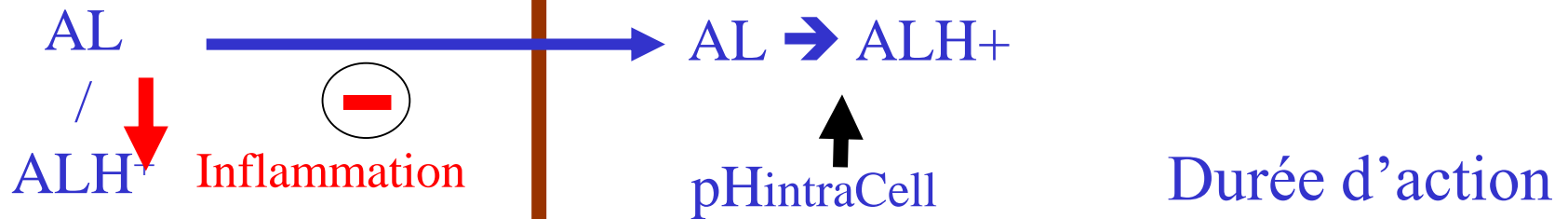


Si AL diffuse alors l'équilibre se rétablit après le déplacement :

- Induction de l'anesthésie : cinétique d'entrée
- Fin de l'anesthésie : cinétique de sortie

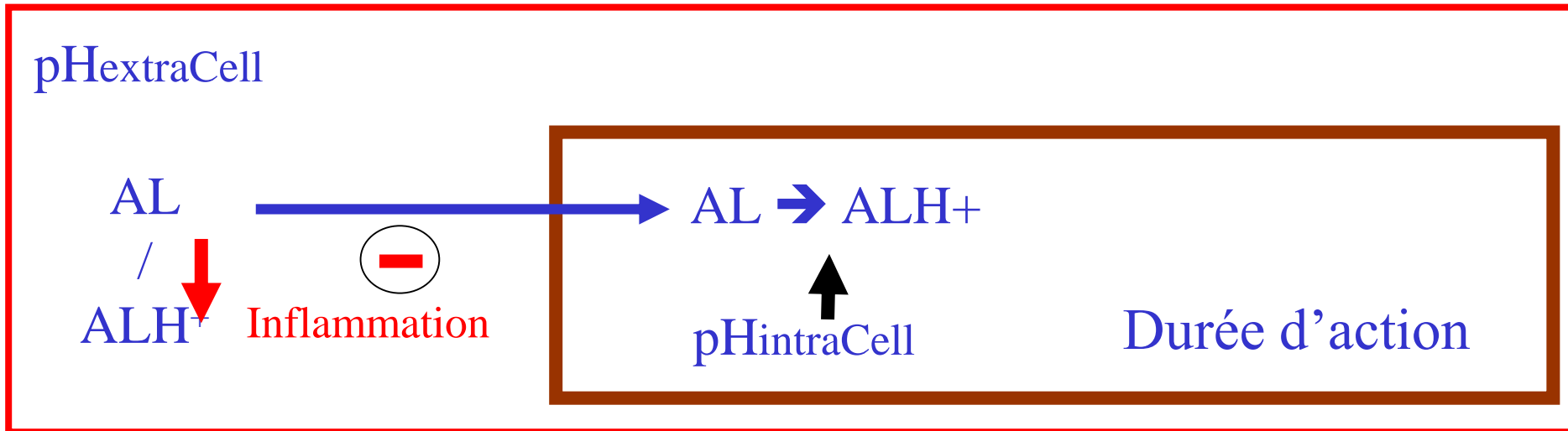
Connaissance du pKa de la molécule et du pH du milieu \Rightarrow prévision de la résorption :

pHextraCell



Tachyphylaxie : l'usage de sels (HCl) provoque une acidification, tamponnée à la première dose mais saturation à la dose suivante d'où acidification (acidose extracellulaire) et perte activité (forme ionisée augmentée), majorée dans espace étroit (LCR).

Connaissance du pKa de la molécule et du pH du milieu \Rightarrow prévision de la résorption :



Mais limites du pouvoir prédictif du pKa
 \Rightarrow tenir compte également du PM, Kp...

Lipophilie

Nécessité de franchir le périneurium (zonula occludentes) = barrière hydrophobe

Idem passage axolemme vers axoplasme

Idem endoneural vers sang (endothélium capillaire non fenestré)

Concentration site d'action = f(entrée endoneural et diffusion sanguine)

➔ Concentration élevée du médicament (augmente vitesse diffusion)

➔ Mais pas trop sinon passage sanguin

➔ Vasoconstricteur pour maintenir gradient (adrénaline) et réduire le sang dans la zone d'intervention mais

+ hyperhémie réactionnelle (+ cardiostimulant),

+ CI anesthésie extrémités.

Relation PK/PD et « puissance »

Agent	Toxicité	Dose max (mg/kg) + adrénaline
Prilocaine	Faible	8
Mépipivacaïne	Faible	7
Lidocaïne	Faible	7
Ropivacaïne	Intermédiaire	4
L-bupivacaïne	Intermédiaire	3
Bupivacaïne	Forte	3

Relation PK/PD, synthèse

Agent	pKa	Coef. partage oct/eau	Rapidité d'action	Durée d'action	Puissance	Liaison protéique
Prilocaine	7,9	25	rapide	Intermédiaire	Intermédiaire	55 %
Mépipvacaine	7,9	21	lente	Intermédiaire	Intermédiaire	77 %
Lidocaine	7,7	43	rapide	Intermédiaire	Intermédiaire	64%
Ropivacaine	8,1	115	lente	longue	Intermédiaire	94 %
L-bupivacaine	8,1	346	lente	longue	Forte	96 %
Bupivacaine	8,1	346	lente	longue	Forte	95 %

Plus le noyau est lipophile et la chaîne longue, plus les concentrations à utiliser sont faibles

Plus le pKa est bas, plus la forme non ionisée est favorisée, plus la diffusion est facilitée, plus le délai d'action est court.

En cas d'inflammation (pH acide), l'ionisation est plus importante et le délai d'action augmente.

Toxicité

La toxicité des anesthésiques locaux est fonction de la molécule, de la dose, de la vitesse d'administration, du site d'injection, du pH sanguin.

Les principaux accidents sont liés à l'administration d'une dose trop forte ou à une injection accidentelle intravasculaire.

Les premiers symptômes sont toujours d'origine nerveuse centrale par blocage des voies centrales inhibitrices puis des voies excitatrices.

On observe ainsi la gradation suivante : paresthésie périorale puis linguale, goût métallique, malaise, diplopie, convulsions, coma, hypoventilation, arrêt respiratoire.

Le traitement consiste à maintenir l'oxygénation, les paramètres cardiovasculaires et à traiter éventuellement par un anticonvulsivant benzodiazépinique.

Toxicité

Secondairement peuvent apparaître des symptômes cardiovasculaires d'abord d'origine sympathique à type tachycardie, puis des arythmies de conduction par toxicité locale avec allongement du segment PQ et du complexe QRS, collapsus, arrêt cardiaque (anti-arythmiques de classe Ib).

La réanimation cardiovasculaire peut-être très difficile dans le cas de la bupivacaine.

L'administration d'amiodarone, de brétylium est classique.

Plus récemment l'utilisation de mélanges lipidiques type Intralipide a fait ses preuves.

Toxicité

Le **risque d'hypersensibilité de type 1** était fréquent pour les esters à métabolites dérivés de l'acide para-aminobenzoïque. Il est plus rare pour les amides mais à ne pas négliger.

Enfin il existe une **toxicité locale** par nécrose muqueuse ou musculaire en cas d'administration prolongée associée à un vasoconstricteur.

Pour mémoire, la cocaïne :

- Anesthésique local → stabilisant de membrane, arythmie
- Inhibiteur recapture
 - noradrénaline : vasoconstricteur, stimulant
 - sérotonine : confiance en soi
 - dopamine : euphorie, récompense
- Risque cardiovasculaire en cas d'addiction

Rapport bénéfice / risque

La réduction des risques est donc multifactorielle :

- choix des produits à marge thérapeutique élevée pour les gestes anesthésiques à fort risque d'injection intravasculaire accidentelle,
- contrôle de l'absence de retour sanguin à l'injection,
- emploi d'une dose test de lidocaïne,
- réduction des posologies par associations synergiques (opiacés, clonidine, adrénaline...).

Variabilité intra-individuelle

Tachyphylaxie

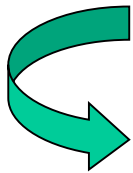
Variabilité inter-individuelle

L'état de **grossesse** augmente la sensibilité et la vulnérabilité à la toxicité cardiaque

L'enfant

Les particularités relatives à l'administration chez l'enfant (1)

- Peu de données pharmacocinétiques
- Immaturité rénale
- Immaturité hépatique :
 - déficit en protéines plasmatiques (orosomucoïde)
 - métabolisme diminué



Elévation de la concentration libre

Les particularités relatives à l'administration chez l'enfant (2)

De plus on majore les doses de 25 à 40 % par rapport à l'adulte du fait :

- d'un volume de distribution augmenté (PK),
- d'une sensibilité pharmacologique plus faible (PD).

Cependant la marge thérapeutique est plus élevée.

Autres anesthésiques locaux

Articaïne (amide) odontologie

Benzocaïne odontologie, proctologie, test allergologique

Butacaïne (adjuv BAL)

Butoforme (exploration muqueuses)

Capsaïcine (ATU Zostrix crème neuropathies, névralgie, post-zona, arthrose)

Chlorobutanol (Bain bouche, ophtalmo)

Cinchocaïne proctologie, test allergologique

(Disopyramide)

Myrtécaïne ORL et local musculo-squelettique

Oxetacaïne susp buv oesogastroduodénale Mutesa

Oxybuprocaïne ORL et ophtalmo

Prilocaine odontologie, proctologie

Quinisocaïne proctologie, prurit piqûre insecte (Quotane)

Tétracaïne ORL, ophtalmo, test allergologique

Cocaïne (non autorisée) avec effet vasoconstricteur

