

Mode d'Action et Toxicité des Anesthésiques Locaux

Jean Xavier Mazoit

Département et laboratoire d'Anesthésie

UPRES EA 3540

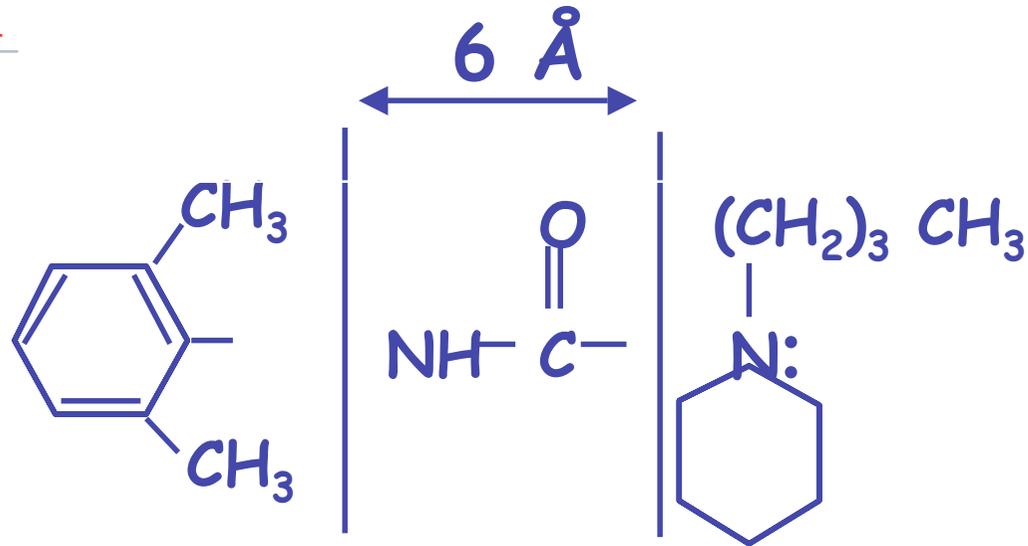
Hôpital et Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre



La molécule

- Structure et Propriétés physico-chimiques.
- Effets au niveau moléculaire et cellulaire.
- Concentrations au site d'action.
- Présence d'un carbone asymétrique:
 - Enantiosélectivité.

Bupivacaine



- Poids Moléculaire : 288 d
- pKa : 8,1 (36°C)
- Coefficient de partage : 560 (36°C)
- Fixation protéique : 95%

Figure précédente.

Les anesthésiques locaux sont de petites molécules qui comportent une partie lipophile (ou hydrophobe selon la nomenclature actuelle) à gauche sur la figure, une chaîne intermédiaire qui détermine le type (ester ou amide) au centre, un résidu hydrophile qui comporte un groupement amine tertiaire à droite. C'est ce résidu hydrophile qui détermine la puissance et la durée d'action.

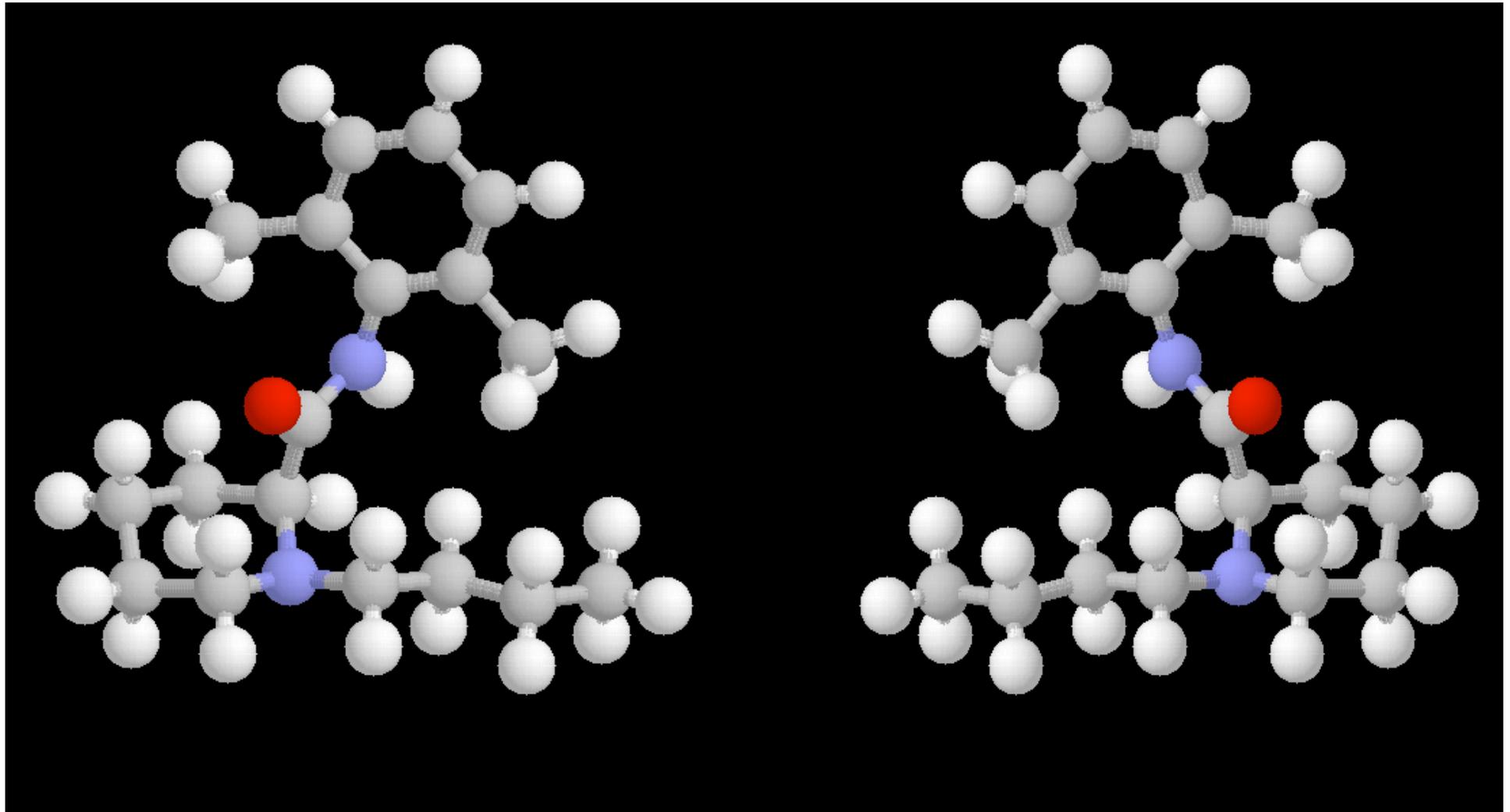
Celles-ci sont fonction de l'encombrement stérique de la molécule, mais surtout du coefficient de partage entre les graisses et l'eau. Le groupement amine tertiaire est capital en ce sens que c'est lui qui permet la traversée des membranes biologiques.

Enantiosélectivité

Certains Als possèdent un carbone asymétrique. Il existe alors deux énantiomères de la même molécule et les deux stéréo-isomères possèdent des propriétés distinctes.

- | | |
|---------------|-----|
| • Lidocaïne | NON |
| • Bupivacaïne | OUI |
| • Mèpivacaïne | OUI |

Bupivacaine



Propriétés physico-chimiques (1)

Agent	Poids moléculaire (Da)	pKa *	Coefficient † de partage	Liaison protéique
<u>Esters</u>				
PROCAINE	236	8.9	1.7	6%
CHLOROPROCAINE	271	9.1	9.0	?
TETRACAINE	264	8.4	4.1	80%
<u>Amides</u>				
LIDOCAINE	234	7.8	2.4	65%
PRILOCAINE	220	8.0	25	55%
MEPIVACAINE	246	7.7	21	75%
BUPIVACAINE	288	8.1	346	95%
ETIDOCAINE	276	7.9	800	95%
ROPIVACAINE	274	8.1	115	94%

* pKa à 37°C.

JX Mazoit Bicêtre

Propriétés physico-chimiques (2)

Agent	Délai d'action	Durée d'action	Puissance †
<u>Esters</u>			
PROCAINE	long	1h	0.5
CHLOROPROCAINE	court	1/2h - 1h	0.5-1
TETRACAINE		3 h - 4 h	4
<u>Amides</u>			
LIDOCAINE	court	1h 30 - 2h	1
PRILOCAINE	court	1h 30 - 2h	1
MEPIVACAINE	court	1h 30 - 2h	1
BUPIVACAINE	intermédiaire	3h - 3h 30	4
ETIDOCAINE	court	3h - 4h	4
ROPIVACAINE	intermédiaire	3h	3.5

† La puissance est relative par rapport à la lidocaïne.

Action à l'échelon Cellulaire et Moléculaire

- Action sur les membranes excitables
- le canal sodique et les autres canaux

Bloc phasique

Les anesthésiques locaux bloquent le potentiel d'action nerveux et cardiaque. Il ne modifient pratiquement pas le potentiel de repos (le soit disant effet stabilisant de membrane traîne encore dans de nombreux traités un peu anciens).

Effets sur les canaux ioniques

Bloc des canaux Na^+ rapides.

Ragsdale et col. Science 1994; 265: 1724.

Mais aussi des canaux K^+ à des concentrations 4-6 fois supérieures.

Courtney BBA 1988; 939: 163, Castle JPET 1990; 256:1038.

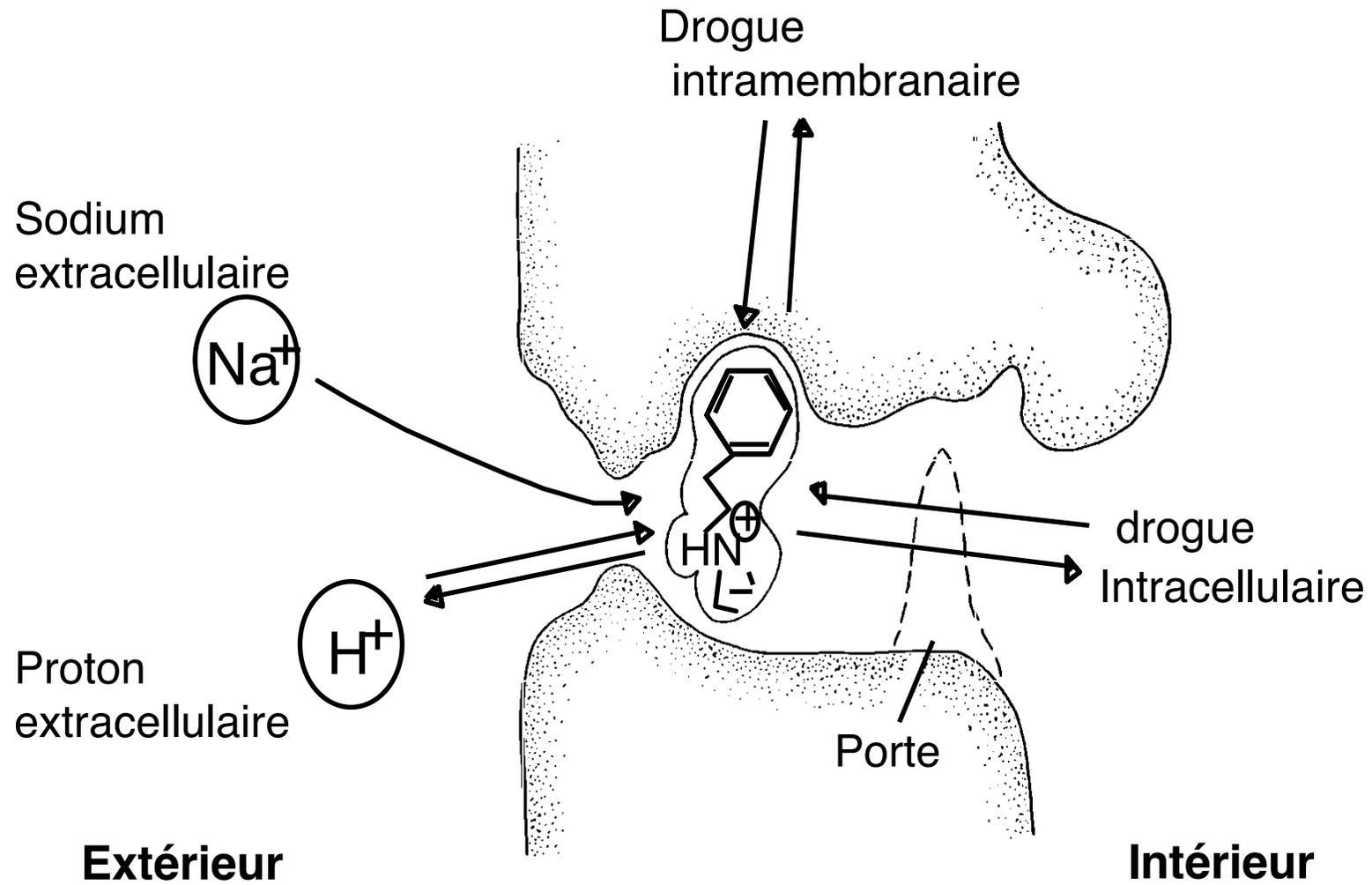
Et des canaux Ca^{++} à des concentrations 6-10 fois supérieures.

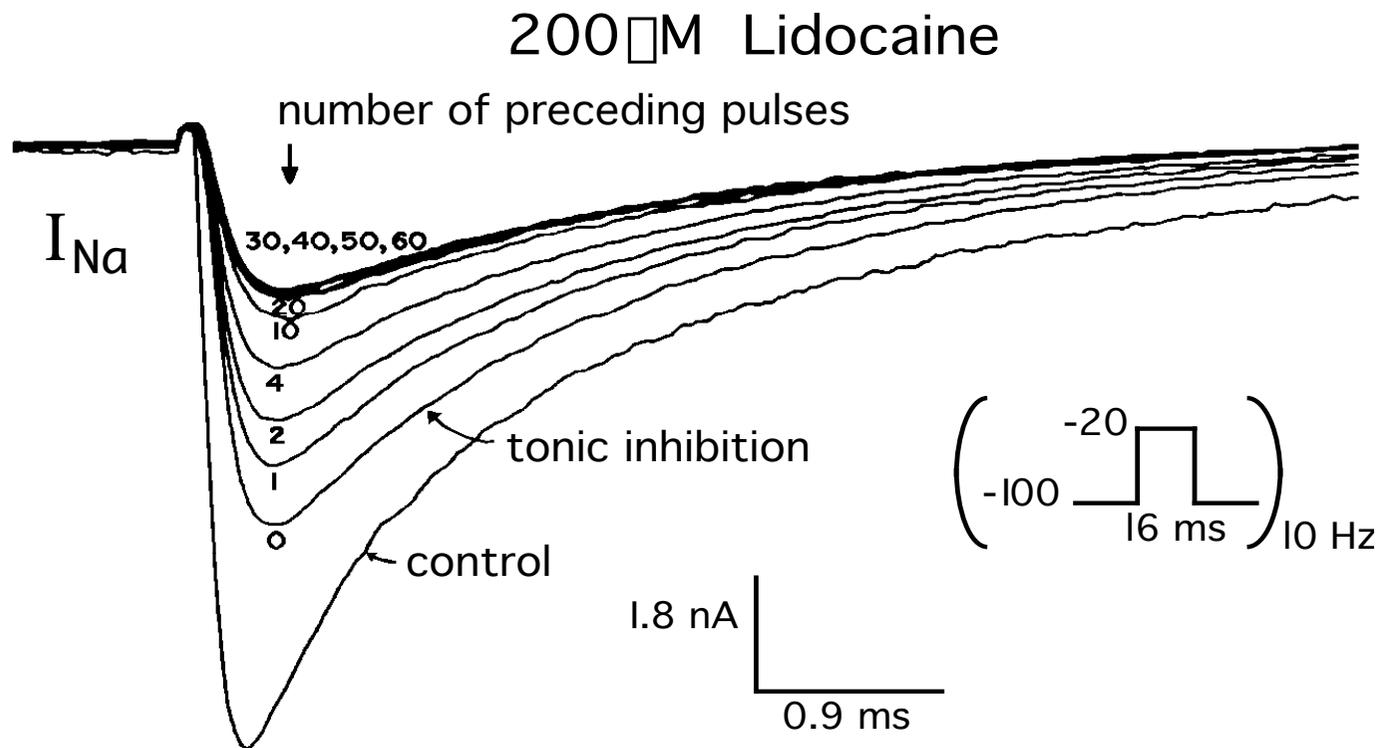
Cayle & Sperelakis JPET 1987; 242: 1001

Figure précédente.

Le canal sodique rapide initie le potentiel d'action. Il est dit voltage dépendant car son activation dépend de la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane cellulaire. A partir d'une certaine valeur de dépolarisation (lorsque le potentiel interne devient peu négatif), les ions Na^+ font irruption dans la cellule et le potentiel d'action s'amorce tout seul. La vue précédente représente les chaînes α qui forment 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 à la différence des toxines marines qui se fixent à l'extérieur (TTX=tétrodotoxine). Il existe des sites de phosphorylation à la face interne, mais ceux-ci ne jouent un rôle important en ce qui concerne l'action des anesthésiques locaux.

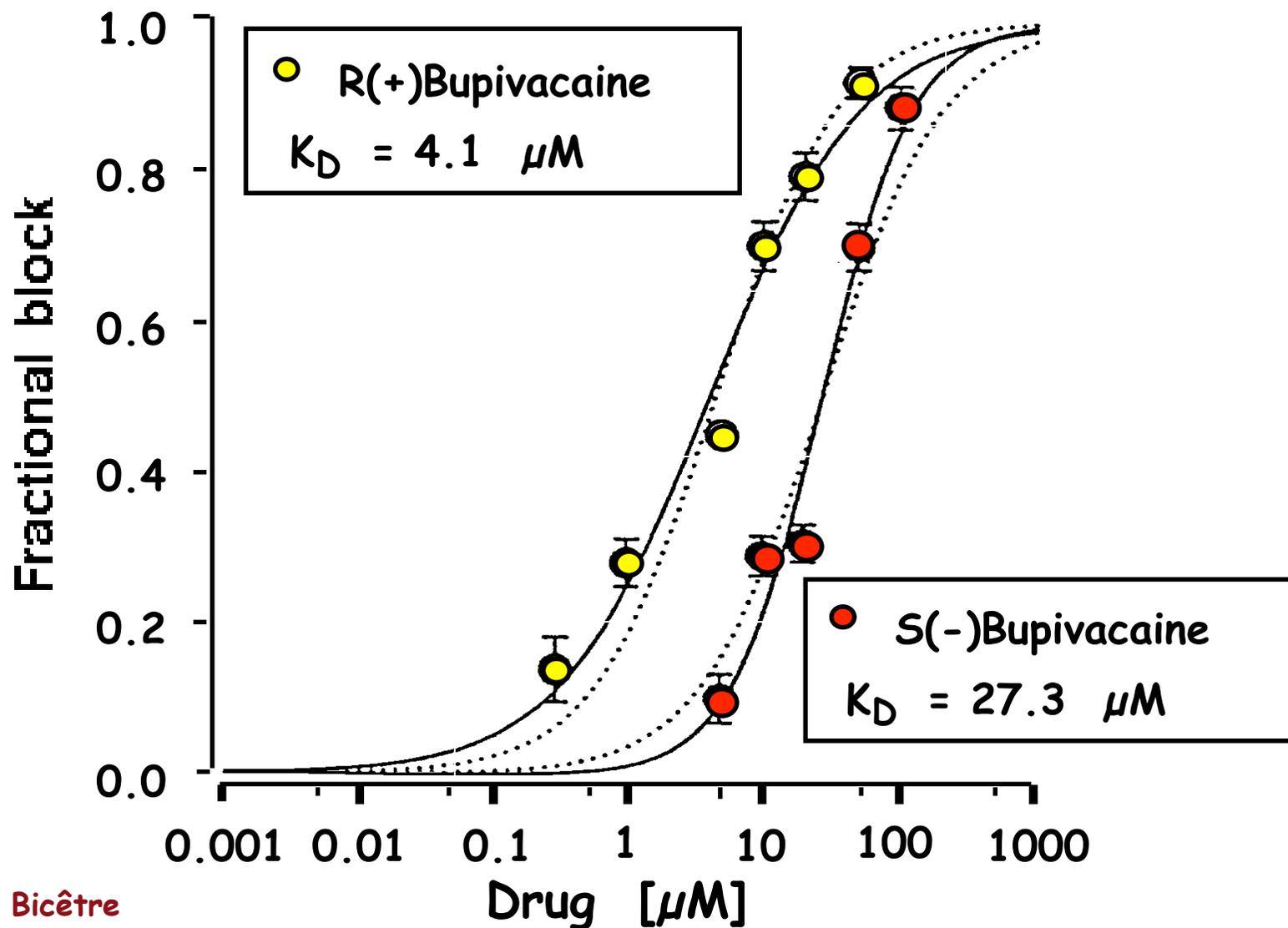
La vue suivante précise les rapports entre la membrane phospholipidique, les ions, et les anesthésiques locaux (il s'agit d'une représentation imagée de la réalité). Les ALs traversent la membrane et agissent principalement par voie cytoplasmique. Une petite partie des molécules (principalement les agents d'action longue) peut accéder par l'intérieur de la membrane. L'équipe de Catterall à Seattle a pu déterminer de façon précise, grâce à des expérimentations sur des chimères, quels acides aminés étaient responsables de la fixation à l'intérieur du pore. La théorie du récepteur modulé veut que les ALs (principalement les agents d'action longue) se fixent plus fortement au récepteur dans son état ouvert ou inactivé; ainsi, les ALs restent piégés dans le pore, ce qui entraîne un renforcement du bloc lorsque la fréquence de dépolarisation rejoint la constante de temps de fixation (cf. diapositive suivante).





Chernoff DM 1990 (PhD thesis)

La "use dependence" ou "rate dependence" ou "frequency dependence". La conduction nerveuse, comme la conduction cardiaque est un phénomène qui se répète avec une fréquence élevée, même au repos. La figure précédente montre une expérience de "voltage clamp" sur un axone géant de calmar, où l'on a mesuré le courant sodique entrant (d'où le sens négatif des courbes), I_{Na} à la suite d'une stimulation. Les courbes successives sont superposées. La courbe "Control" est obtenue sans anesthésique local. La courbe 0 est obtenue en présence de 200 μM de lidocaïne dans la préparation (il s'agit d'une concentration déjà élevée): c'est le bloc tonique. Lorsque l'on stimule l'axone de façon répétée (à 10 fois par seconde), l'intensité du bloc augmente, c'est le bloc phasique qui se superpose au bloc tonique. On obtient un état stable sans que le courant soit totalement aboli. Ce phénomène dû au phénomène de "récepteur modulé" explique les particularités de la toxicité cardiaque des anesthésiques locaux.



Bloc du canal potassique Kv1.5 cardiaque par les énantiomères de la bupivacaïne. La courbe de la figure précédente est représentative d'une relation dose-effet classique. L'échelle de concentration en abscisse est logarithmique. La concentration de bupivacaïne qui diminue de 50 % le courant potassique (ED50 ou K_D si l'on place comme ici au niveau moléculaire) est de 4,1 μM pour l'énantiomère R(+) le plus toxique pour le cœur et de 27,3 μM pour l'énantiomère S(-). La différence est supérieure à 6 fois.

Concentration des solutions utilisées

LIDOCAÏNE

5%	214 mmol/L
2 %	85 mmol/L
1%	43 mmol/L

BUPIVACAÏNE

0,5%	17 mol/L
0,25%	9 mmol/L

Limite des concentration toxiques sanguines

7-8 $\mu\text{g/mL}$

2,5 $\mu\text{g/mL}$

- Les ALs sont des agents peu puissants. Les concentrations utilisées en cliniques sont considérables, surtout quand on pense au volume

Bupivacaïne

0,1 à 0,5 mmol/L → Bloc du canal Na⁺

RACHIANESTHESIE

DOSE = 12,5 mg

Concentration

dans 40 mL de LCR

1,1 mmol/L

dans 60 mL de LCR

0,7 mmol/L

PERIDURALE

DOSE = 100 mg

0,2 à 0,5 mmol/L

0,15 à 0,35 mmol/L

Ce manque de puissance est illustré par le fait que les concentrations périnerveuses nécessaires à l'obtention d'un bloc est d'environ 0,8 mM pour la lidocaïne et d'environ 0,2 mM pour la bupivacaïne. Sur la figure précédente, à gauche est représentée la concentration théorique que l'on observerait si toute la dose injectée (12,5 mg en rachianesthésie) se diluait uniformément dans le LCR. La concentration dans le LCR est bien au dessus de la concentration nécessaire. Ceci est corroboré par le fait que c'est la dose et non la concentration qui détermine le niveau et la durée du bloc en rachianesthésie. A droite, est représentée la concentration estimée dans le LCR après injection périurale (l'anesthésie périurale est essentiellement une rachianesthésie différée). L'adéquation entre concentration estimée et concentration nécessaire est bien meilleure.

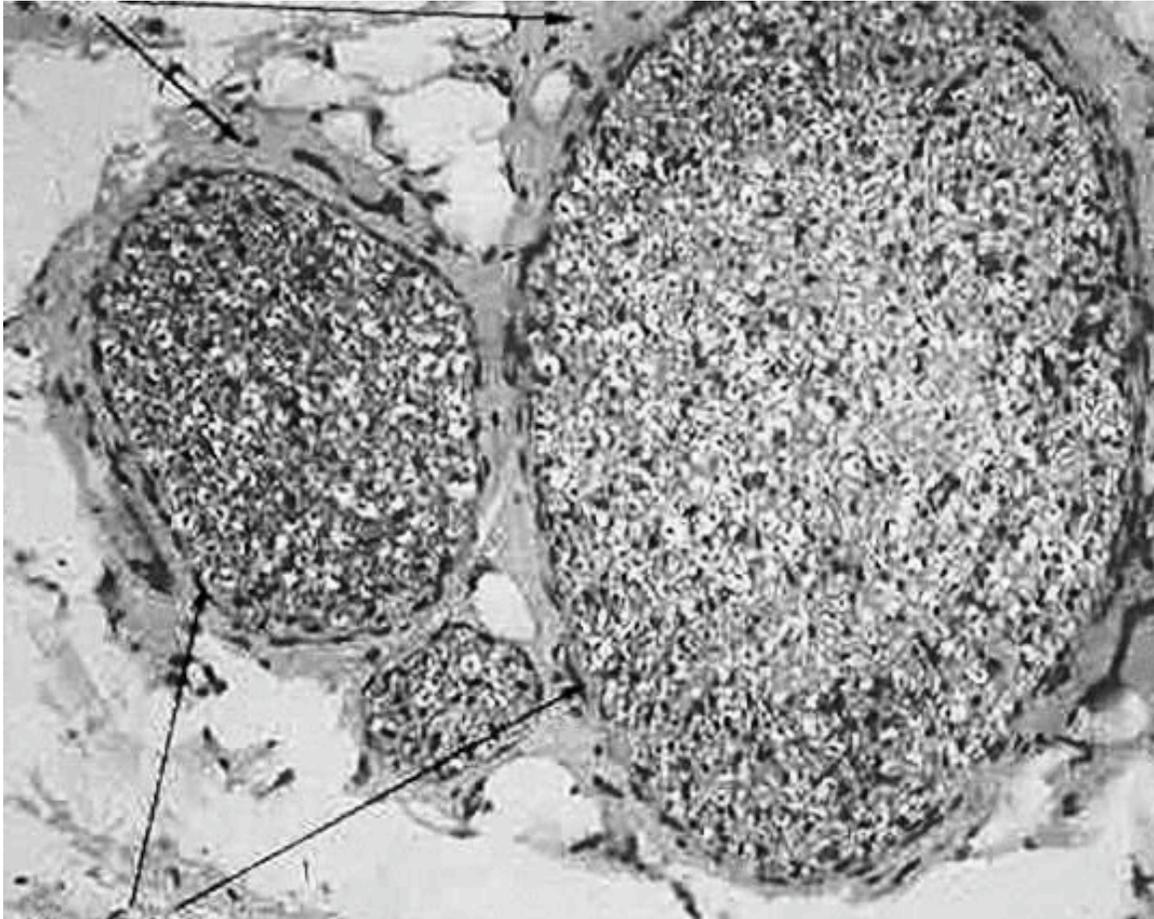
Conduction nerveuse

Les nerfs

- Les nerfs périphériques comportent des fibres efférentes motrices myélinisées et des fibres afférentes dont le corps cellulaire est dans le ganglion spinal*. Ces fibres véhiculent les influx sensitifs, douloureux et proprioceptifs. Il existe des fibres non myélinisées et des fibres myélinisées. Les fibres qui véhiculent les influx douloureux sont principalement de petites fibres myélinisées (fibres A β), mais aussi des fibres non myélinisées (fibres C) qui véhiculent principalement la douleur d'origine viscérale.

* Nous laisserons de côté les paires crâniennes et l'innervation du système nerveux autonome.

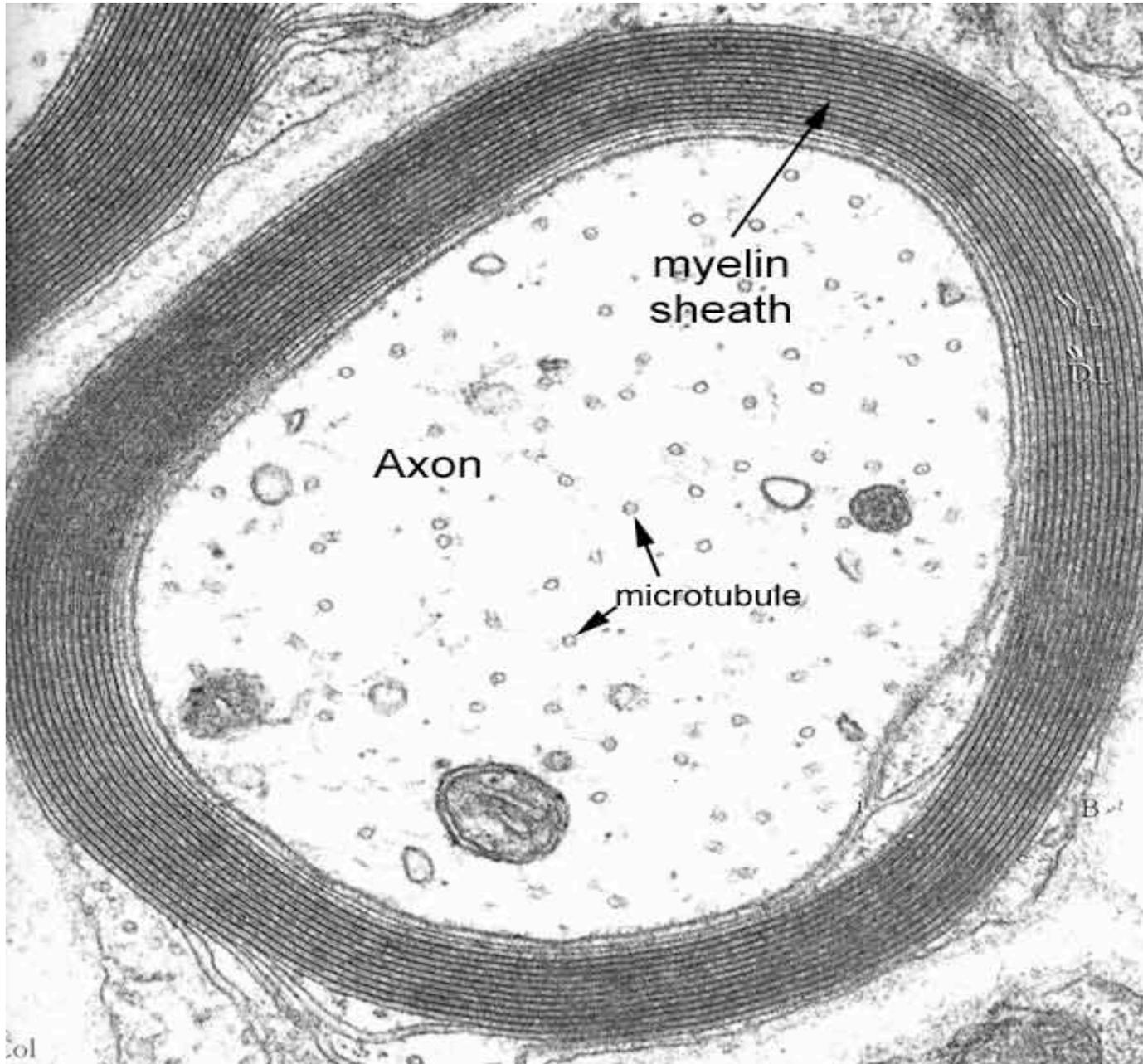
Endoneurium



Perineurium

JX Mazoit Bicêtre

Les nerfs
présentent une
juxtaposition
complexe de fibres
différentes. Le
signal véhiculé doit
être très élaboré
pour que des
interférences ne
se produisent pas.



Les fibres
myélinisées sont
entourées d'une
gaine de myéline
qui se comporte
comme un
isolant.

JX Mazoit Bicêtre

Conduction saltatoire

Direction de l'influx →

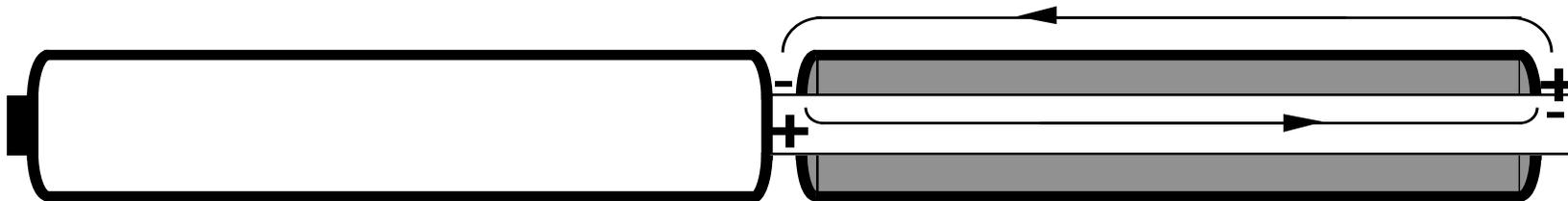
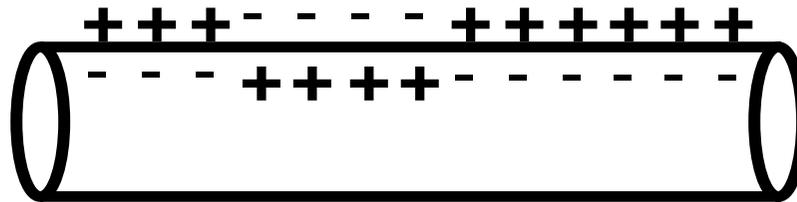
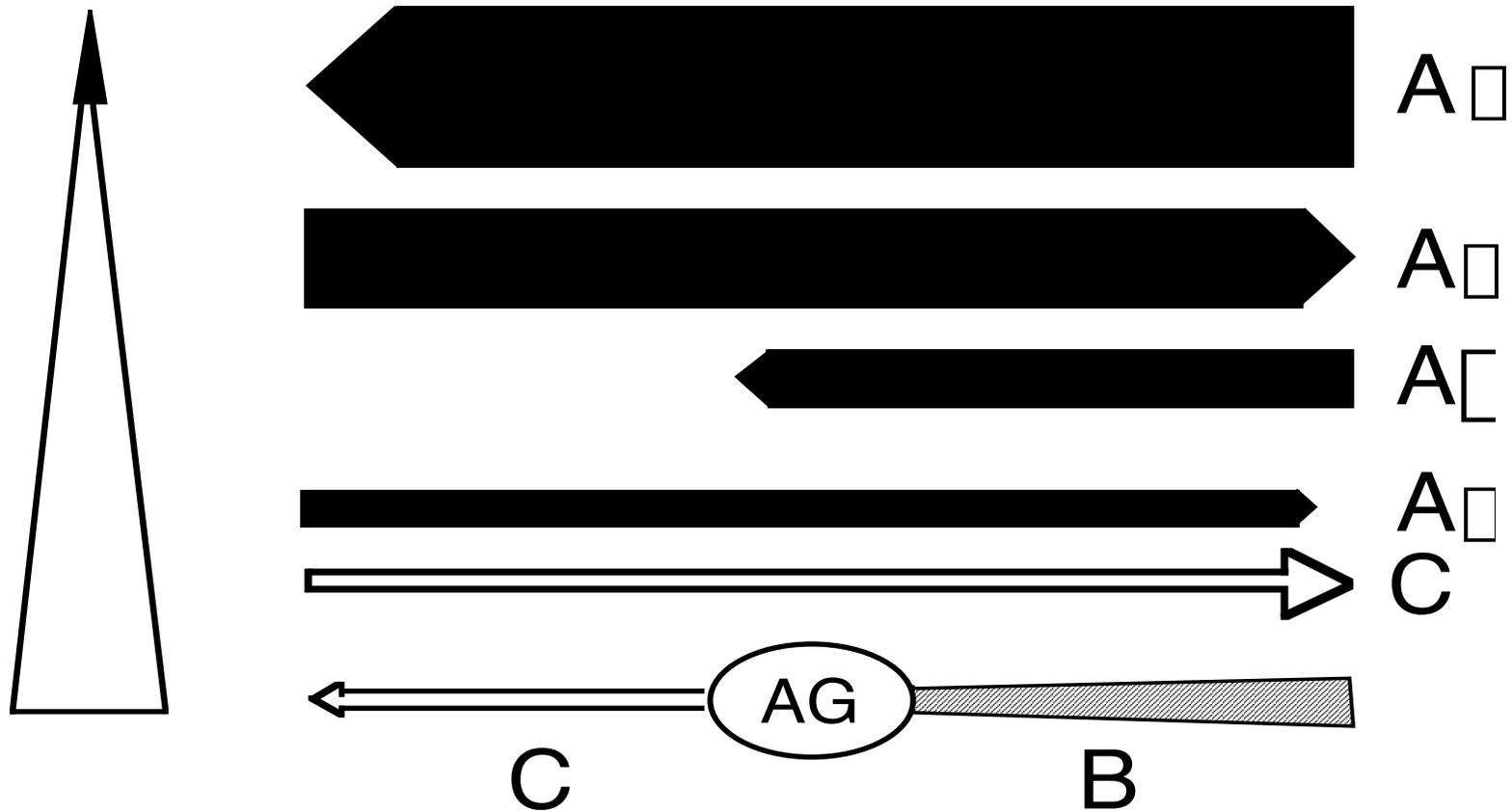


Figure précédente.

La propagation du potentiel d'action se fait par contiguïté au niveau des fibres non myélinisées (en haut sur la figure). Après la phase de dépolarisation, il existe une phase réfractaire qui empêche toute diffusion rétrograde de l'influx. Au niveau des fibres myélinisées (en bas), la propagation est saltatoire: les canaux sodiques sont rassemblés au niveau des nœuds de Ranvier (il en existe environ 200 000 par nœud). Lorsqu'un nœud est dépolarisé, il se crée un champ électrique qui se propage très vite et qui dépolarise jusqu' trois nœuds en avant. Ainsi, les propriétés diélectriques de la gaine de myéline permettent une propagation d'autant plus rapide que les nœuds sont importants et qu'ils sont éloignés les uns des autres. Les fibres nerveuses ont une activité de repos et déchargent en permanence à une fréquence fonction de leur nature. Le signal est représenté par un accroissement de la fréquence de décharge.



Les fibres motrices ($\square \square$) sont les plus myélinisées. Elles possèdent environ trois à quatre nœuds/cm. Les fibres A delta sont les moins myélinisées et les plus fines d'entre elles ont jusqu'à 30 nœuds/cm.

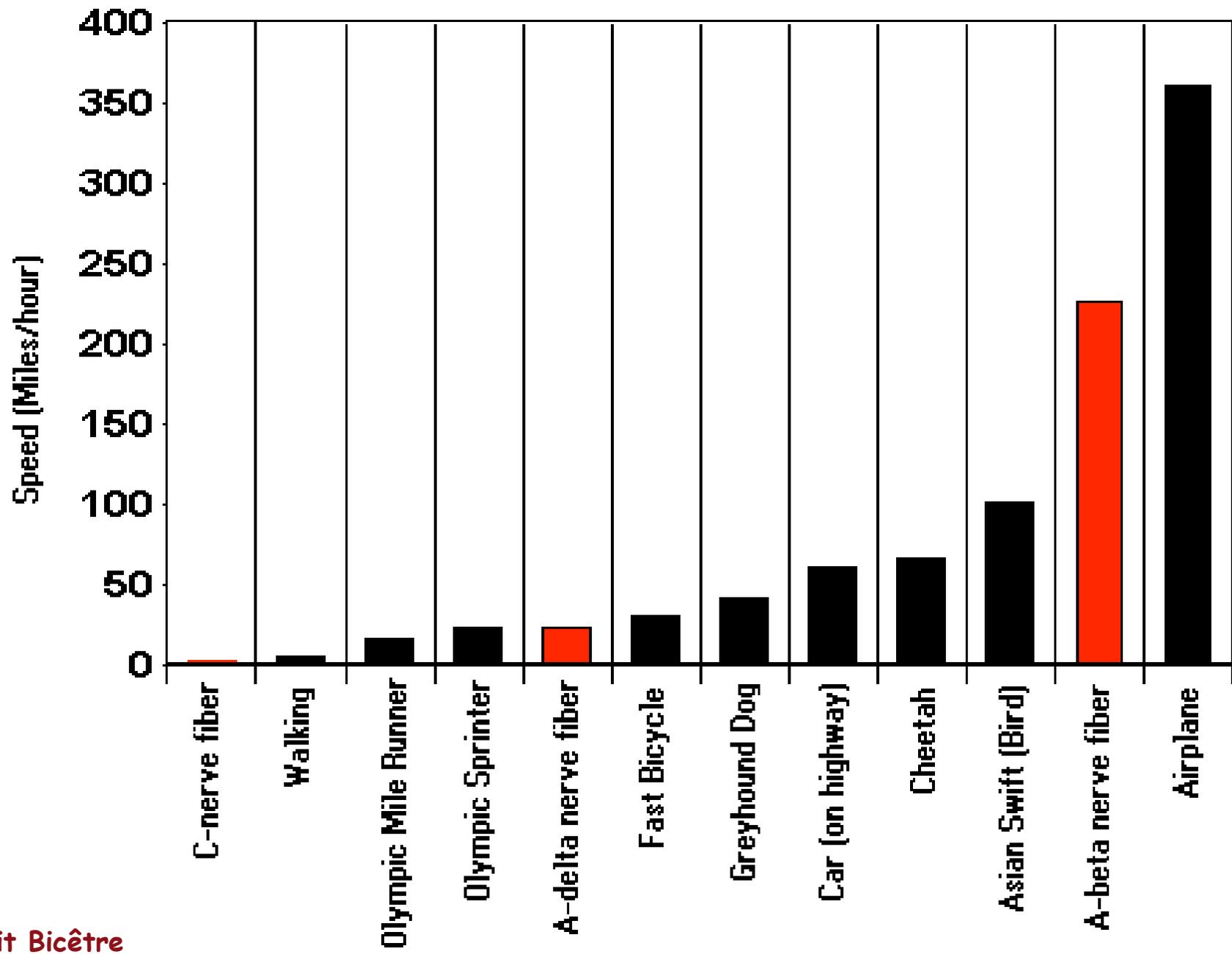
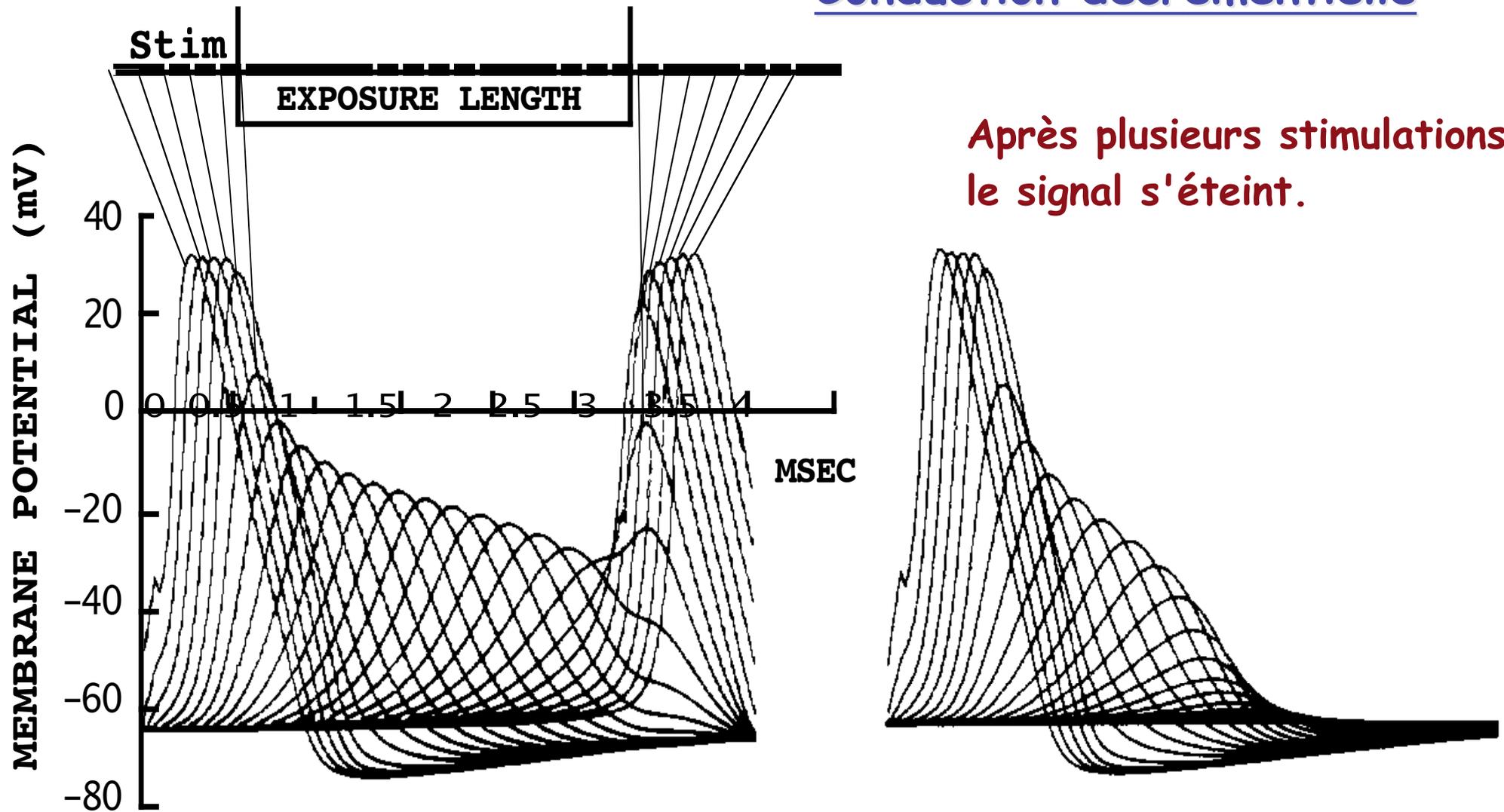


Figure précédente.

Vitesse de transmission selon les fibres. Les fibres A alpha (celles qui sont mises en jeu lorsque vous appuyez sur la pédale de frein), véhiculent l'influx à grande vitesse (environ 100 m/s). Les fibres C qui véhiculent la douleur non précisément systématisée (douleur viscérale) sont beaucoup plus lentes(moins d'un m/s).

Conduction décrémente



Après plusieurs stimulations,
le signal s'éteint.

La figure précédente montre comment le phénomène de renforcement du bloc lié au bloc phasique permet l'interruption de la transmission nerveuse. En haut, à gauche, est représenté un axone dont la partie médiane baigne dans une solution d'anesthésiques local. La fibre est stimulée à la partie gauche, les indentations sur l'axone représentent les nœuds de Ranvier. A chaque nœud, correspond un potentiel d'action (l'échelle à gauche représente le potentiel intracellulaire). Lorsque l'axone entre dans la partie anesthésiée, l'amplitude des potentiels successifs décroît régulièrement, mais, dès la sortie de la zone anesthésiée, le rôle de répétiteur des nœuds s'exerce pleinement, et le signal retrouve son intensité initiale. Après plusieurs stimulations successives, le bloc phasique se surajoute au bloc tonique et le signal s'éteint dans la partie anesthésiée. La conduction nerveuse est ainsi interrompue.

Bloc différentiel

- Le bloc différentiel s'observe principalement au niveau central. Il est caractérisé par une dissociation entre les bloc sympathique, sensitif et moteur. En dehors des phénomènes anatomiques (répartition métamérique spécifique des fibres sympathiques), cette différence est due au fait que le bloc est le résultat d'une action préférentiellement au niveau des racines dans le LRC, mais aussi au niveau de la moelle elle-même. Le nombre de nœuds de Ranvier par unité de longueur est différent selon les fibres. Ainsi, au niveau thoracique, seulement trois à cinq nœuds seront baignés pour les fibres motrices, ce qui explique le niveau plus faible et la durée plus courte du bloc moteur comparé aux autres types de bloc (cf. figure suivante).

• Dissociation

- Nature:
 - BLOC sympathique, sensitif, moteur
- dans le temps.
- en intensité.

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique

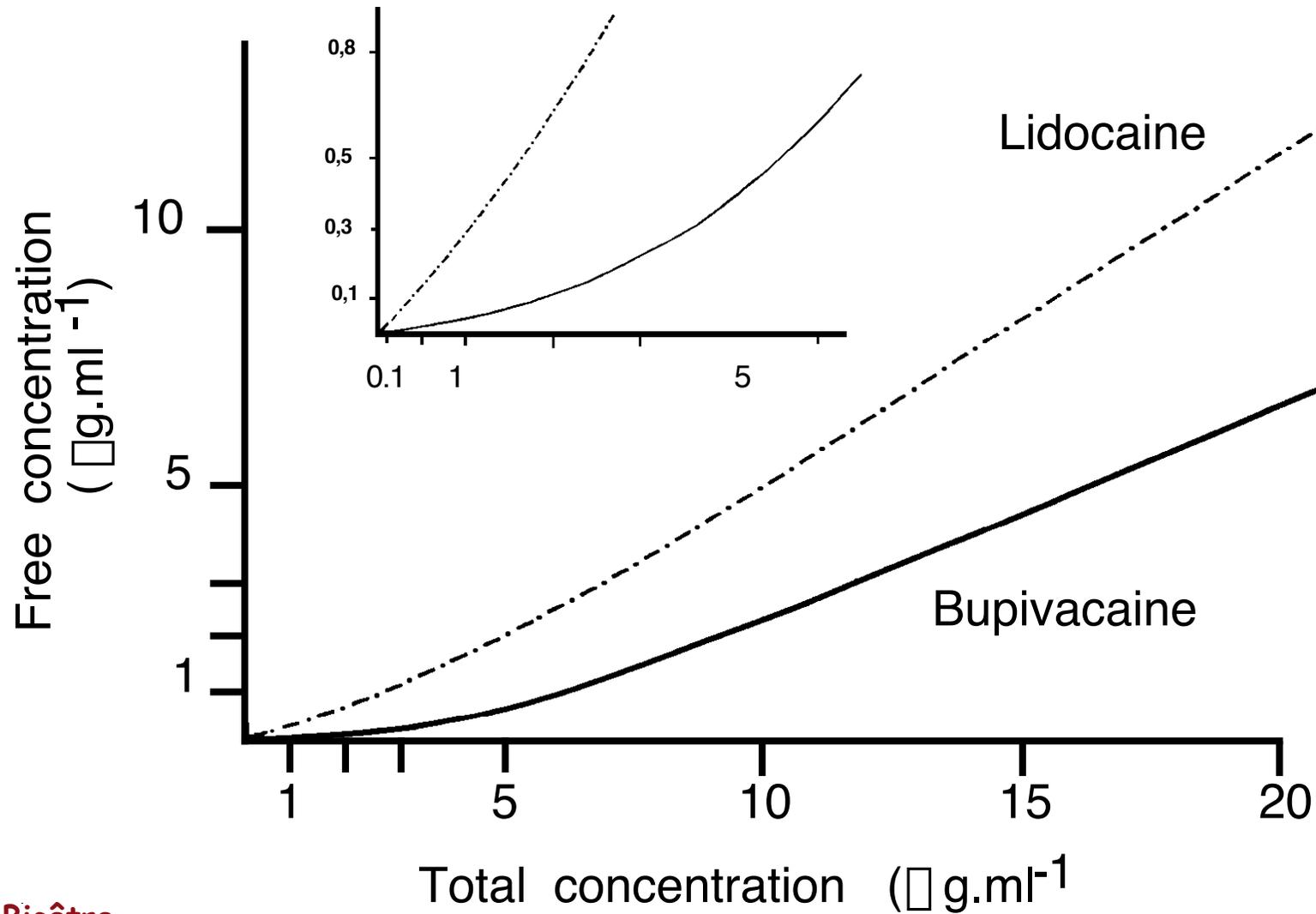
	α^*	f_u	T1/2 (h)	V _{ss} (l)	CL † (ml/min/kg)
<u>Lidocaïne</u>	0,84	0,35	1,6	1,3	11,7
<u>Prilocaine</u>	1,1	0,45	1,6	2,5	2,4
<u>Mepivacaine</u>	0,9	0,3	2,0	1,2	10,5
<u>Bupivacaine</u>	0,6	0,05	1,85	0,9	5-7
<u>Ropivacaine</u>	0,7	0,05	1,7	0,6	4-6

* α : Coefficient de partage sang/plasma

Liaison protéique

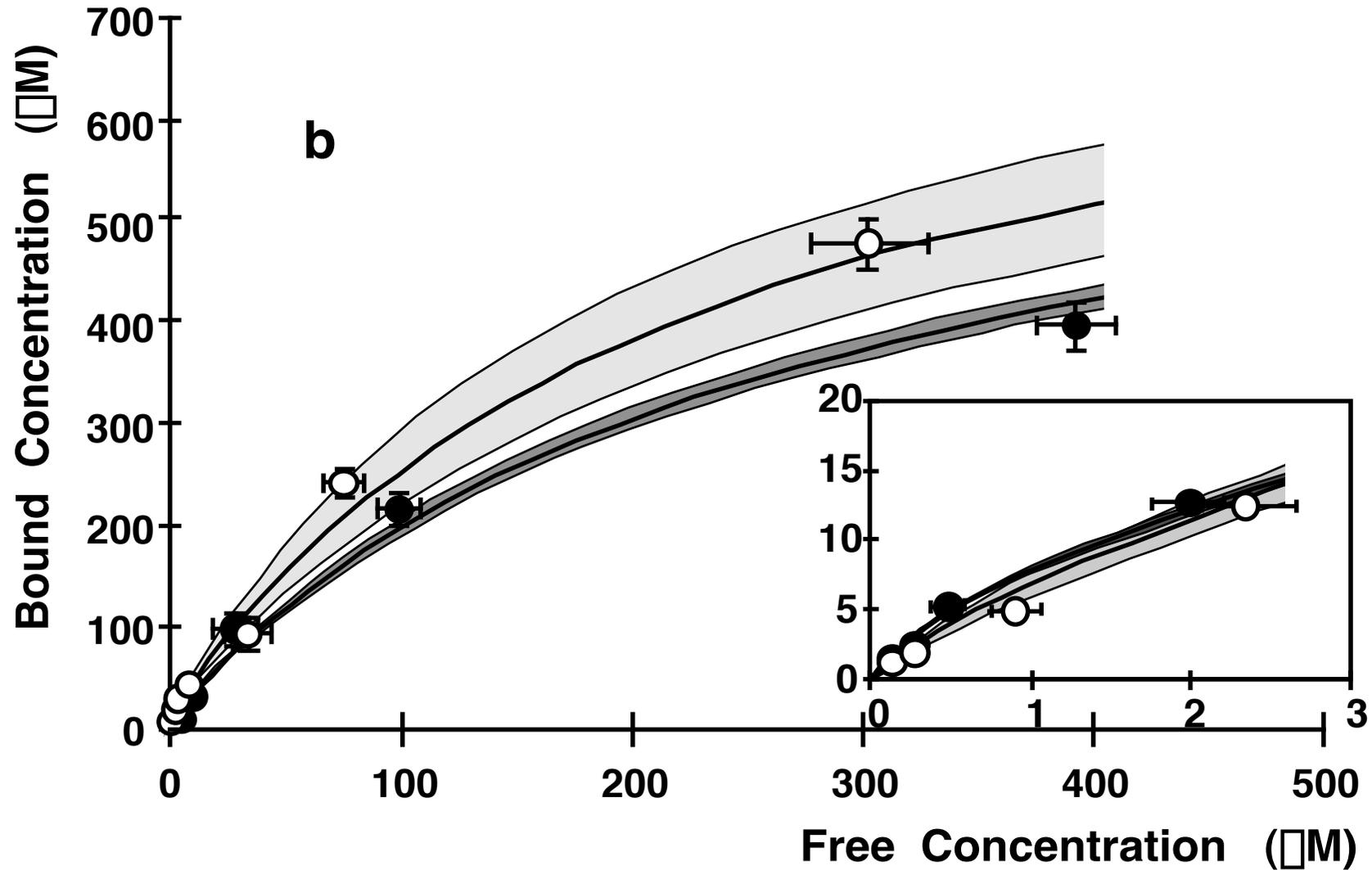
- Les amides sont très liés (65 à 97 %) aux protéines du sérum:
- Les deux protéines fixantes sont l'alpha 1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde (AGA) et l'albumine (SAH).
 - AGA: faible capacité (1 g/L), grande affinité.
 - SAH: grande capacité (40 g/L), faible affinité.

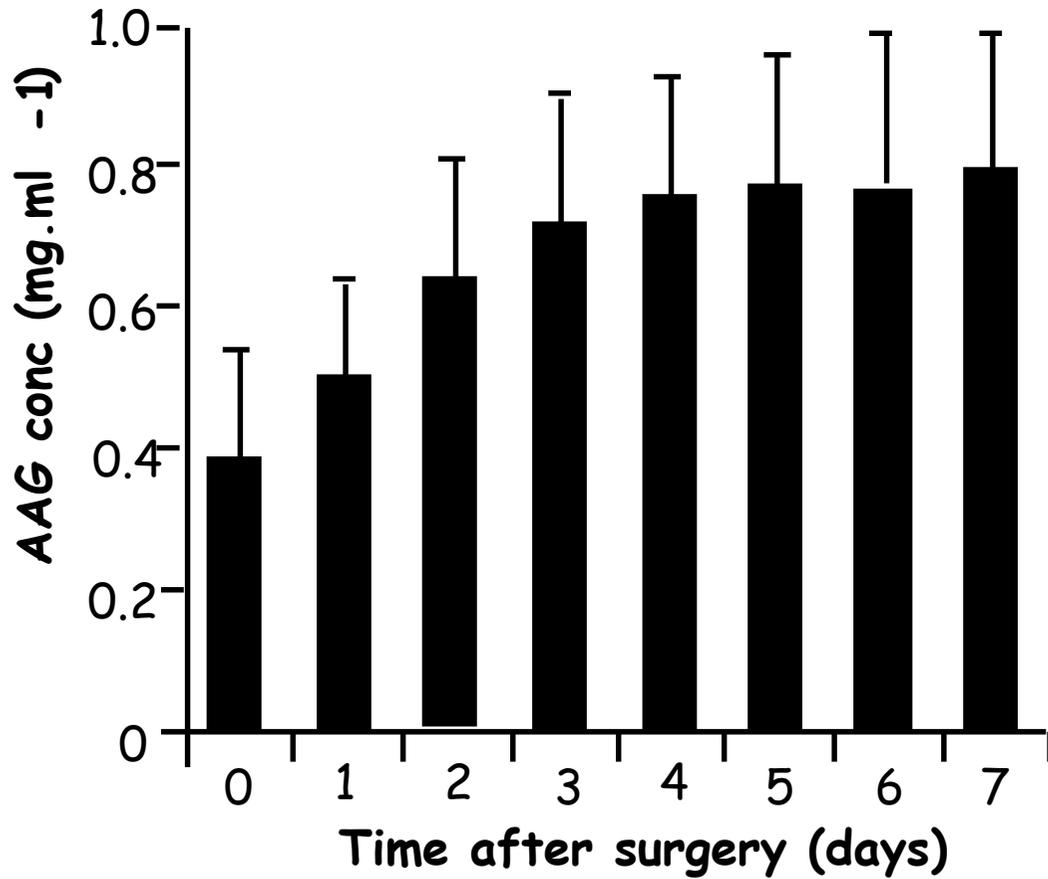
Mazoit JX & Vigué B Ann Fr Anesth Réanim 1988; 7:211-5.



- Concentration libre de lidocaïne (en pointillé) et de bupivacaïne (en traits pleins) en fonction de la concentration totale dans le sérum. Le cartouche représente une vue agrandie au niveau des concentrations habituellement rencontrées en clinique. La relation n'est pas linéaire et permet de se rendre compte du phénomène de saturation qui survient dès les concentrations à la limite de la toxicité (la limite des concentrations toxiques est d'environ $8 \mu\text{g/mL}$ pour la lidocaïne et de $2,5 \mu\text{g/mL}$ pour la bupivacaïne) (figure précédente).
- Fixation des énantiomères de la bupivacaïne aux protéines du sérum. Les différences n'apparaissent que pour des concentrations extrêmement élevées, inobservées en clinique même lors des accidents toxiques (figure suivante).

Fixation de la bupivacaïne aux protéines sériques





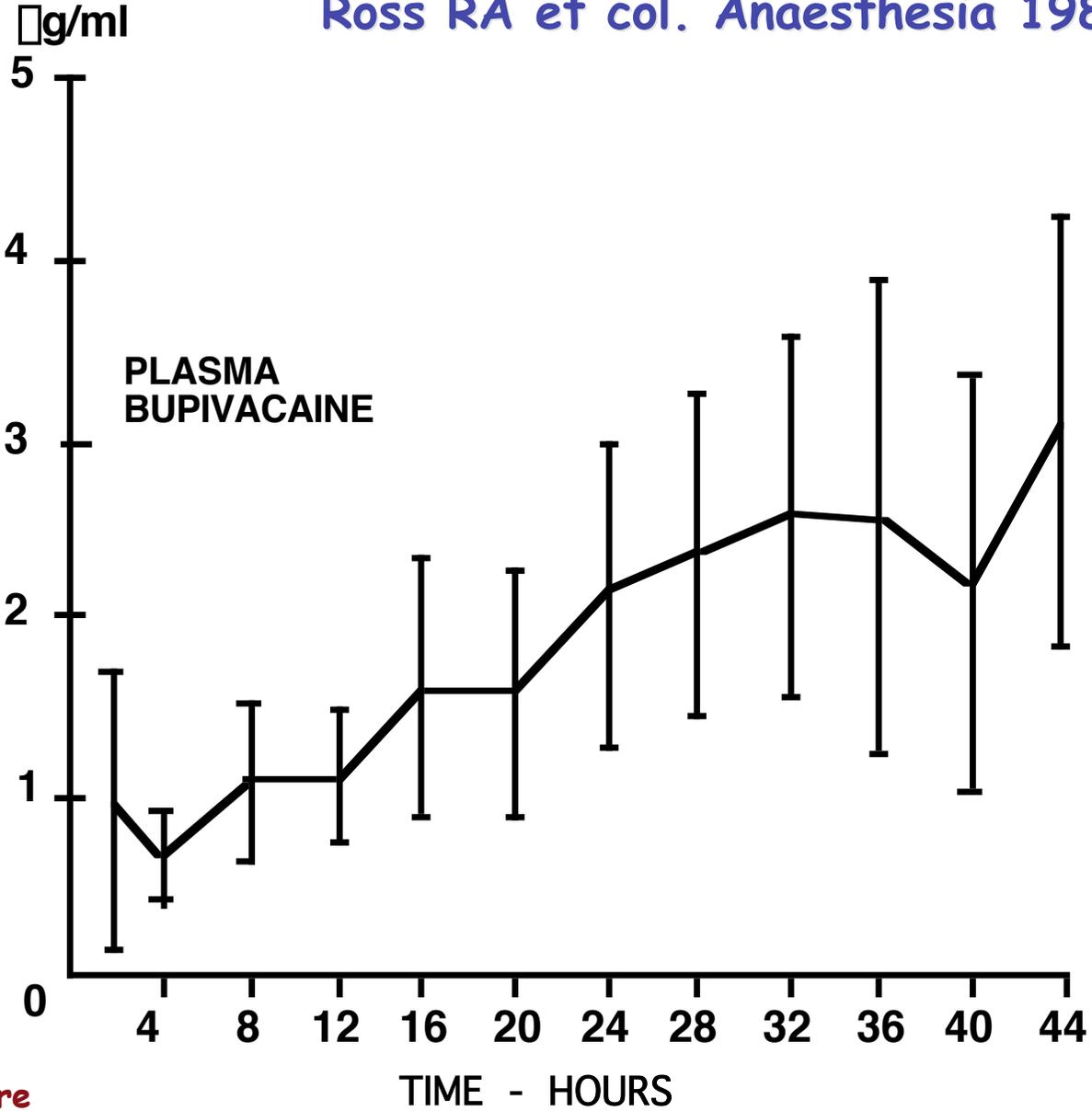
Booker PD
et col.
Br J Anaesth
1996; 76: 365-8

Figure précédente.

L'orosomucoïde est une protéine du "stress" (acute phase protein). En période postopératoire, sa concentration augmente rapidement traduisant le phénomène inflammatoire lié à la chirurgie.

Parallèlement, l'affinité de la protéine pour les molécules basiques comme les anesthésiques locaux augmente, ce qui se traduit en général par des concentrations sériques totales élevées lorsque l'on fait une analgésie continue postopératoire (cf. figure suivante).

Ross RA et col. Anaesthesia 1980; 35: 663-8.



Absorption

Anesthésie topique

- Absorption variable
- Rapide le plus souvent
 - ORL, Cuir chevelu.
- Attention, parfois retardée
 - Bronchoscopie, liposuction.

Burm A. 1985-89

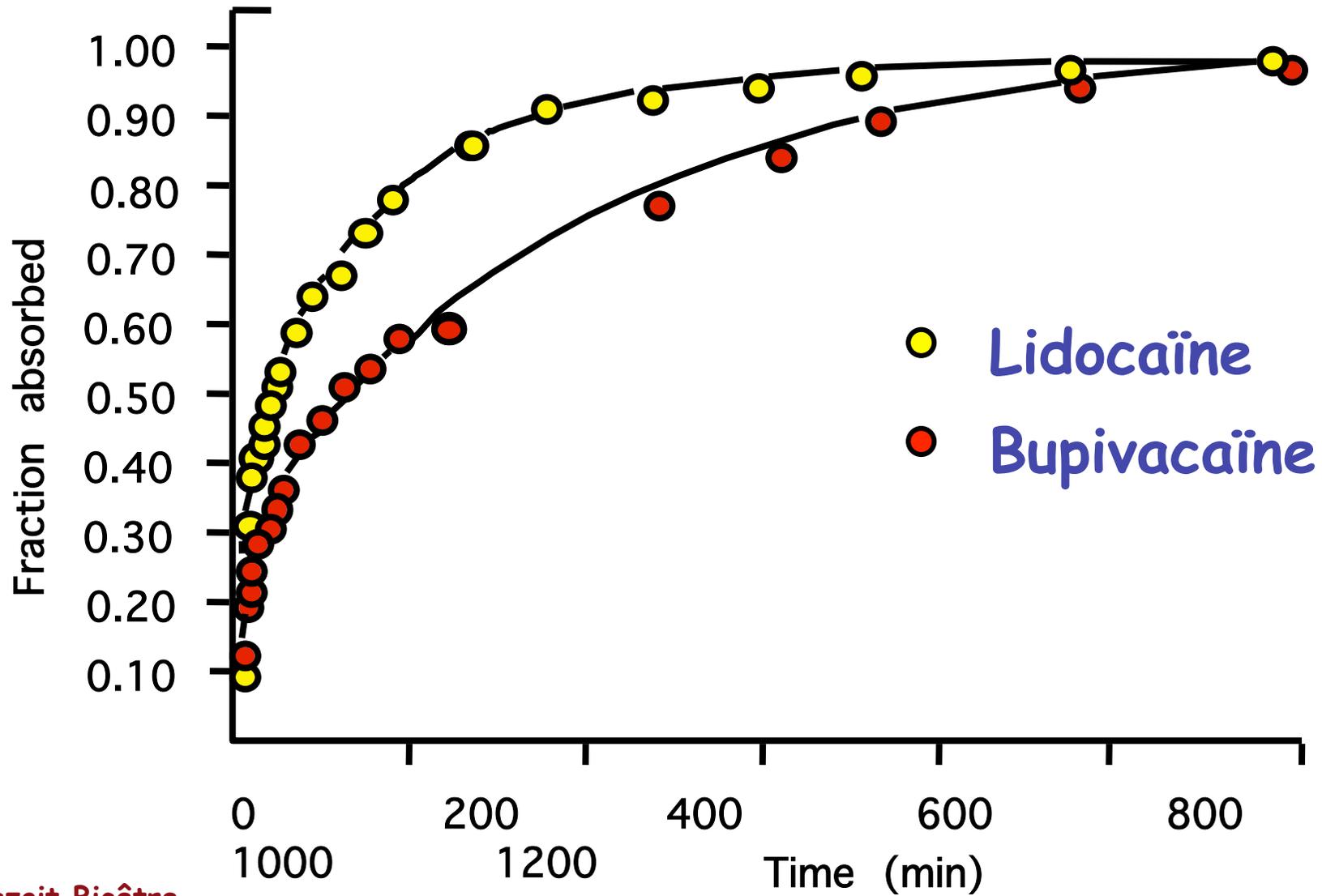


Figure précédente.

Absorption des anesthésiques locaux au niveau de l'espace péri-dural. L'espace péri-dural joue un rôle tampon important, ce qui se traduit par le fait que trois heures après une injection, 30 % de la dose (lidocaïne) ou 50 % (bupivacaïne) est encore piégée par la graisse péri-durale. Ce phénomène assure une sécurité en limitant la vitesse d'absorption sanguine. Il en est de même au niveau des autres sites d'injection avec des variations qui peuvent être importantes (l'absorption est très rapide au niveau du cou, plus lente au membre inférieur).

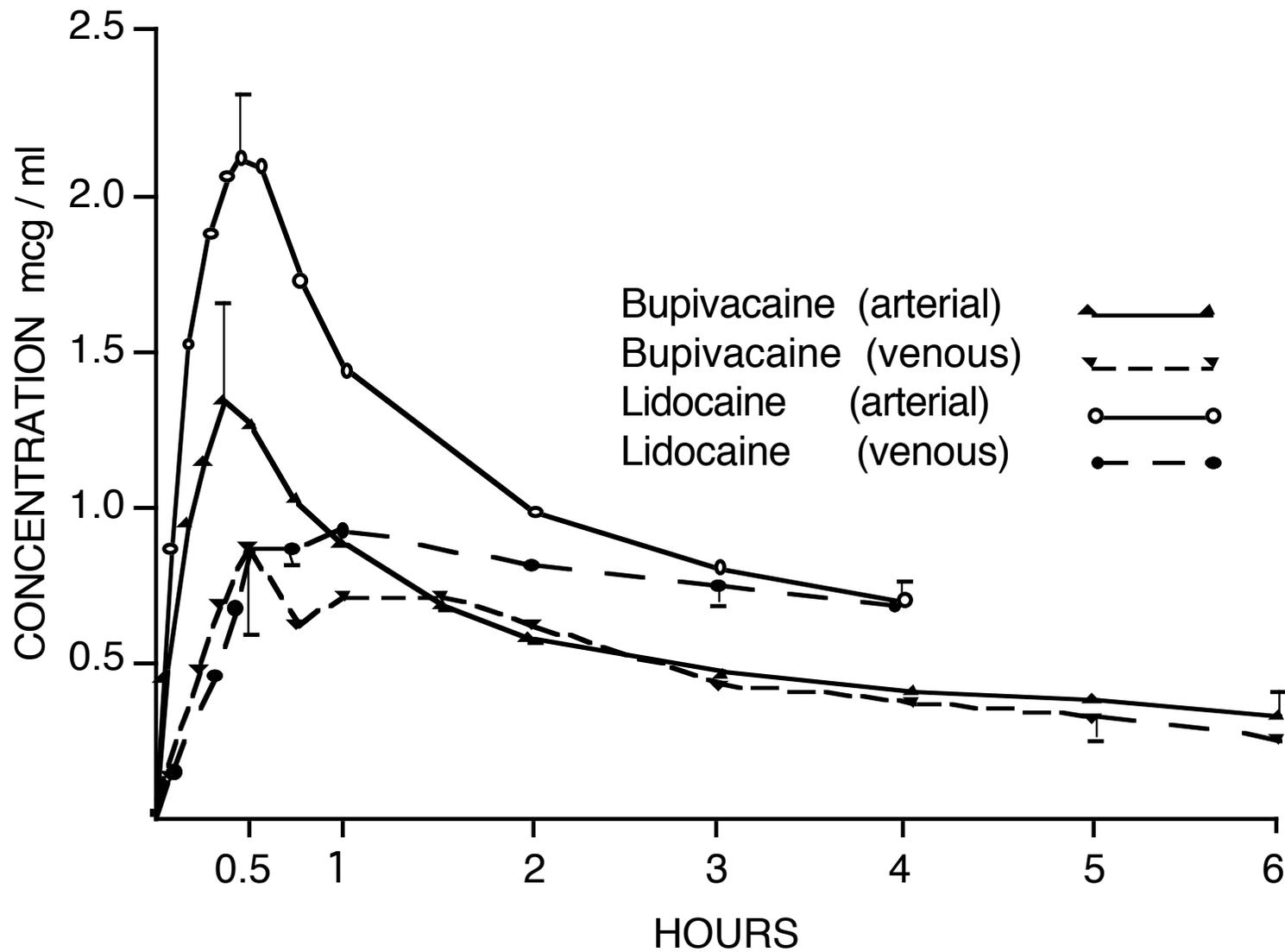
Distribution

- La distribution est un phénomène long pour ces molécules qui ont un grand volume de distribution. Après une injection périodurale par exemple, la concentration veineuse périphérique est plus faible que la concentration artérielle pendant environ deux heures (figure suivante).

Distribution dans les organes

- **Systeme nerveux central**
 - Au premier passage
 - En administration chronique
- **Myocarde**

Mather LE & Cousins MJ. *Drugs* 1979; 18: 185-205



Terasaki et col. J Pharmacol Exp Ther 1986; 239: 724-9

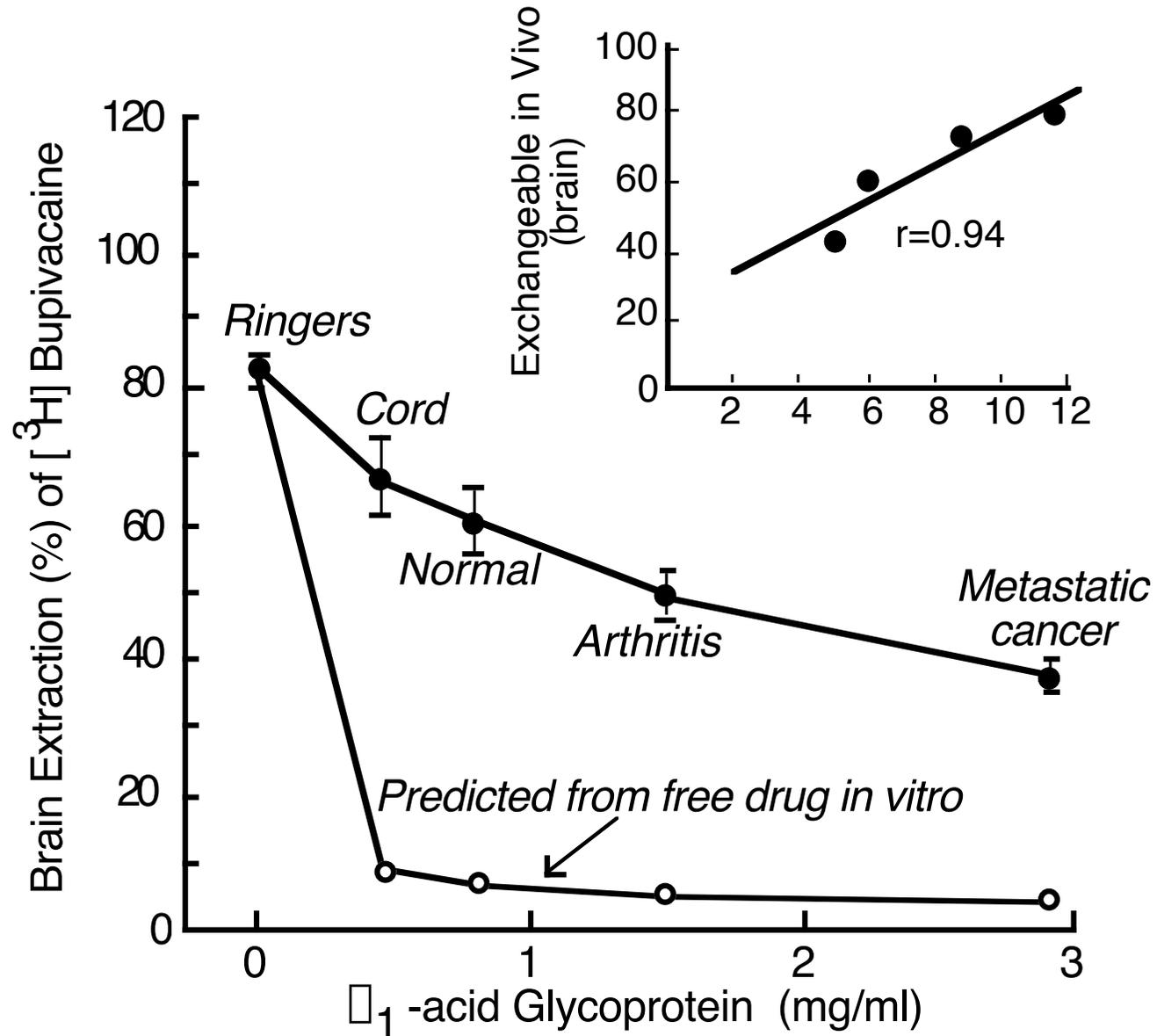


Figure précédente.

Au niveau des organes, la liaison protéique ne protège pas totalement contre un passage massif. Cette figure montre la fraction de bupivacaïne extraite par le cerveau de rat au premier passage (l'injection se faisait en intracarotidien). La courbe du bas montre la fraction théorique calculée à partir de la fraction libre (c'est à dire non liée aux protéines du sérum). La courbe expérimentale est moins optimiste: une fraction importante des molécules de bupivacaïne a le temps de se "détacher" de la protéine fixante pour passer au travers de la barrière hémato-encéphalique. La bupivacaïne était dissoute dans des sérums provenant de patients avec des concentrations croissantes d'orosomucoïde (AGA), depuis les nouveaux-nés déficients en AGA jusqu'aux patients ayant un syndrome inflammatoire majeur(cancer métastatique).

Figure suivante.

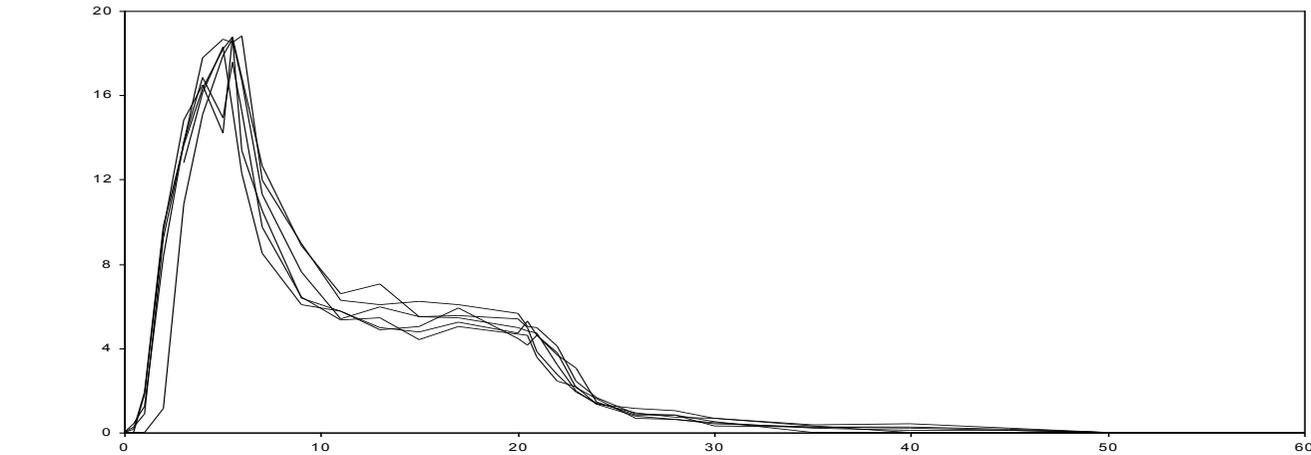
Par contre, lors d'une administration prolongée, la fraction libre permet parfaitement de prédire le passage cérébral, et donc la toxicité de la molécule.

Denson DD et col. *Anesthesiology*. 1984; 61: A211 (abstract)

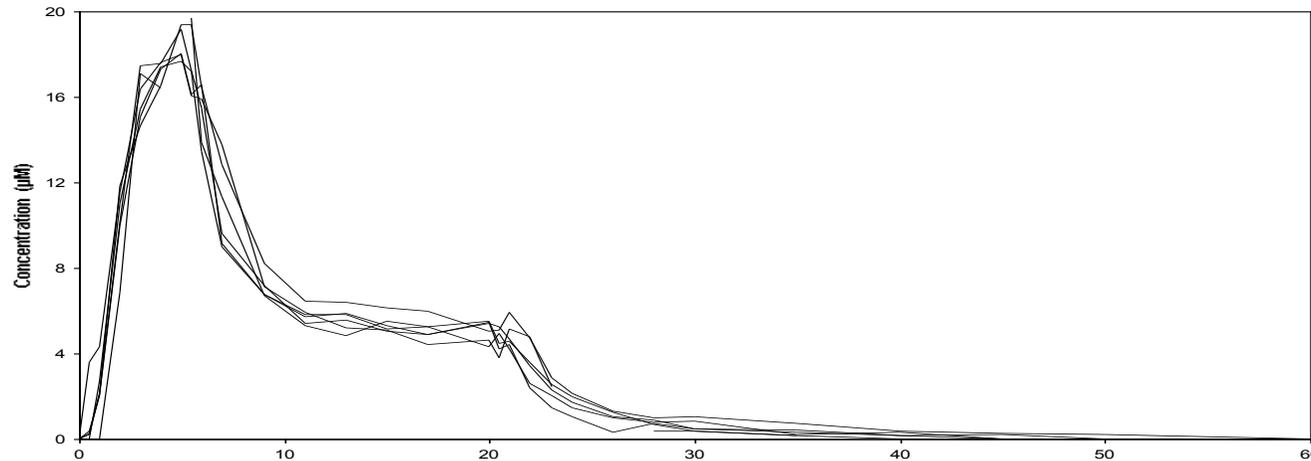
	Groupe I		Groupe II	
	<u>Asymptomatiques</u>		<u>Symptomatiques</u>	
	<u>Bupivacaine (µg/mL)</u>		<u>Bupivacaine (µg/mL)</u>	
	<u>Totale</u>	<u>Libre</u>	<u>Totale</u>	<u>Libre</u>
	5.30	0.09	2.10	0.25
	4.50	0.19	6.33	0.34
	4.30	0.18	1.50	0.20
	4.90	0.18	10.00	0.54
	4.30	0.16	7.10	0.33
	6.60	0.25	1.00	0.40
	6.15	0.12	5.92	0.40
	4.50	0.10		
	4.53	0.15		
	4.28	0.04		
	3.64	0.14		
Médiane	4,5	0,15	5,92	0,34*
Moyenne	4,82	0,15	4,85	0,35*

*. p<0,001 en comparaison des concentrations libres dans le groupe asymptomatique **JX Mazoit Bicêtre**

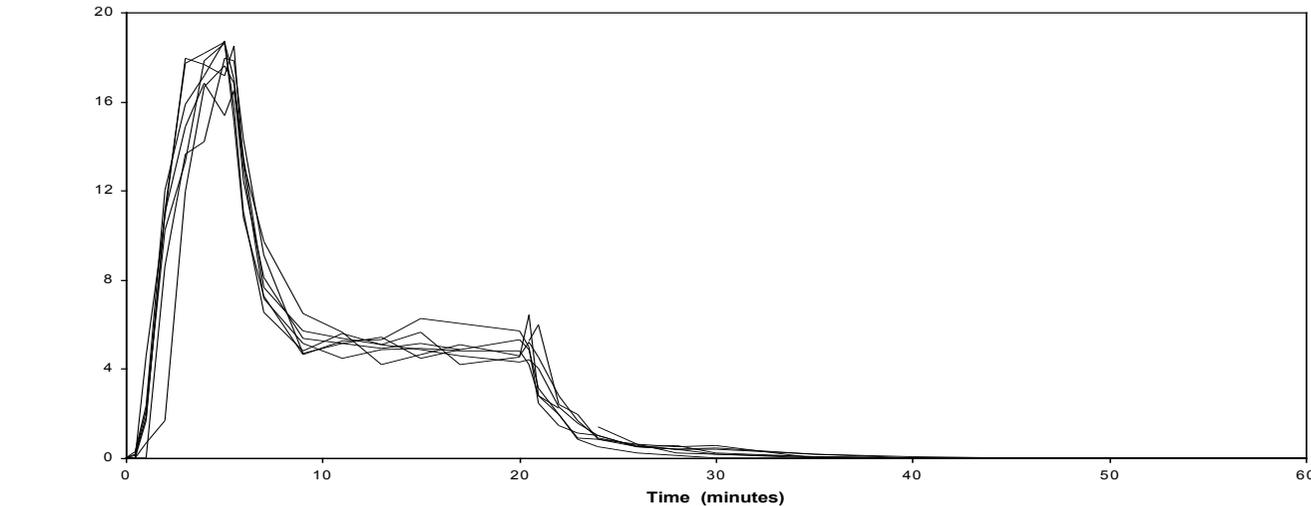
Rac-
Bupi



Levo-
Bupi



Ropi

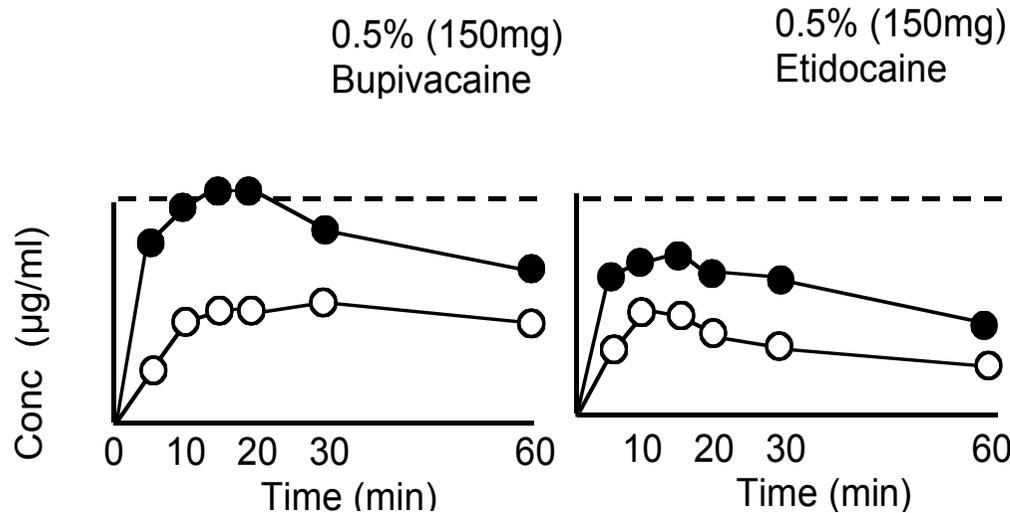
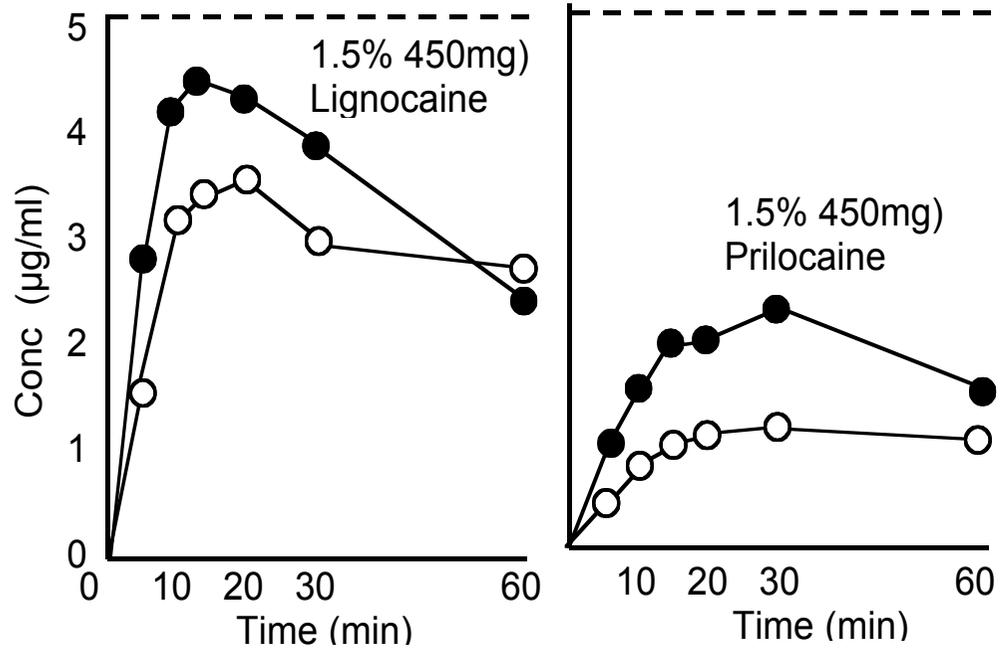


La distribution myocardique des Als se fait avec une cinétique rapide et le rapport de concentration entre tissu myocardique et sang ne dépasse pas 4 à 8. Ainsi, lors de l'interruption de perfusion (cœur isolé), la concentration dans le myocarde chute très rapidement.
JX Mazoit Bicêtre

L'adrénaline

- Réduit le pic de concentration (C_{max}) sans raccourcir le T_{max}
 - Chez l'adulte elle prolonge la durée du bloc.
 - Chez l'enfant de moins de 4 à 6 ans prolonge la durée de l'analgésie postopératoire.
 - Concentration optimale : $5 \mu\text{g/mL} = 1/200\ 000$
 - Enfant de moins de six mois:
 - Effet sur le débit sanguin médullaire après épidurale ? → $1/400\ 000$?
 - Contre-Indications : les circulations terminales :
 - Bloc pénien, périfulbaire, rachianesthésie.
- JX Mazoit Bicêtre**
- Inutile avec les énantiomères S.

Effet de l'adrénaline Sur la cinétique



Wildsmith et col.
Br J Anaesth 1977; 49: 461

Elimination

• Les esters qui sont très peu utilisés en Europe sont hydrolysés par les pseudocholinestérases sanguines (les mêmes qui hydrolysent la succinylcholine). Comme avec cette dernière, il existe des variations interindividuelles qui peuvent mener à un surdosage toxique avec les agents d'action longue comme la tétracaïne.

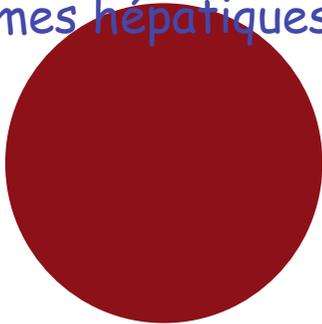
• Les amides sont éliminés exclusivement par métabolisme hépatique.

FOIE

Métabolisme hépatique des médicaments,
des molécules étrangères ou endogènes

Métabolisme de phase I

(oxydations, hydroxylations, acylations, ...)
Microsomes hépatiques cytochrome P450



Microsome



Métabolite N° 1



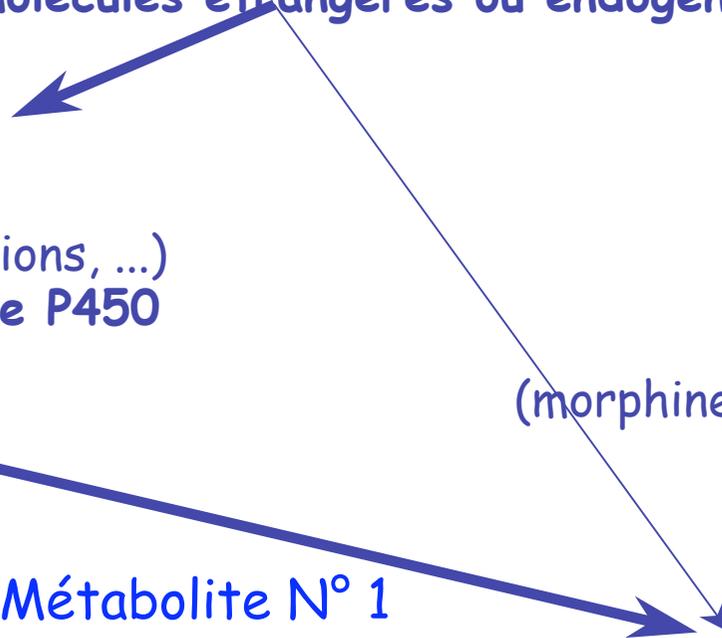
Métabolisme de phase II

(conjugaisons UGT)

Métabolite N° 2

Elimination rénale

(morphine, bilirubine)



Métabolisme hépatique

- Phase I

- Microsomes

Oxydations
Réductions
Hydrolyses

} → Métabolite 1

- Phase II

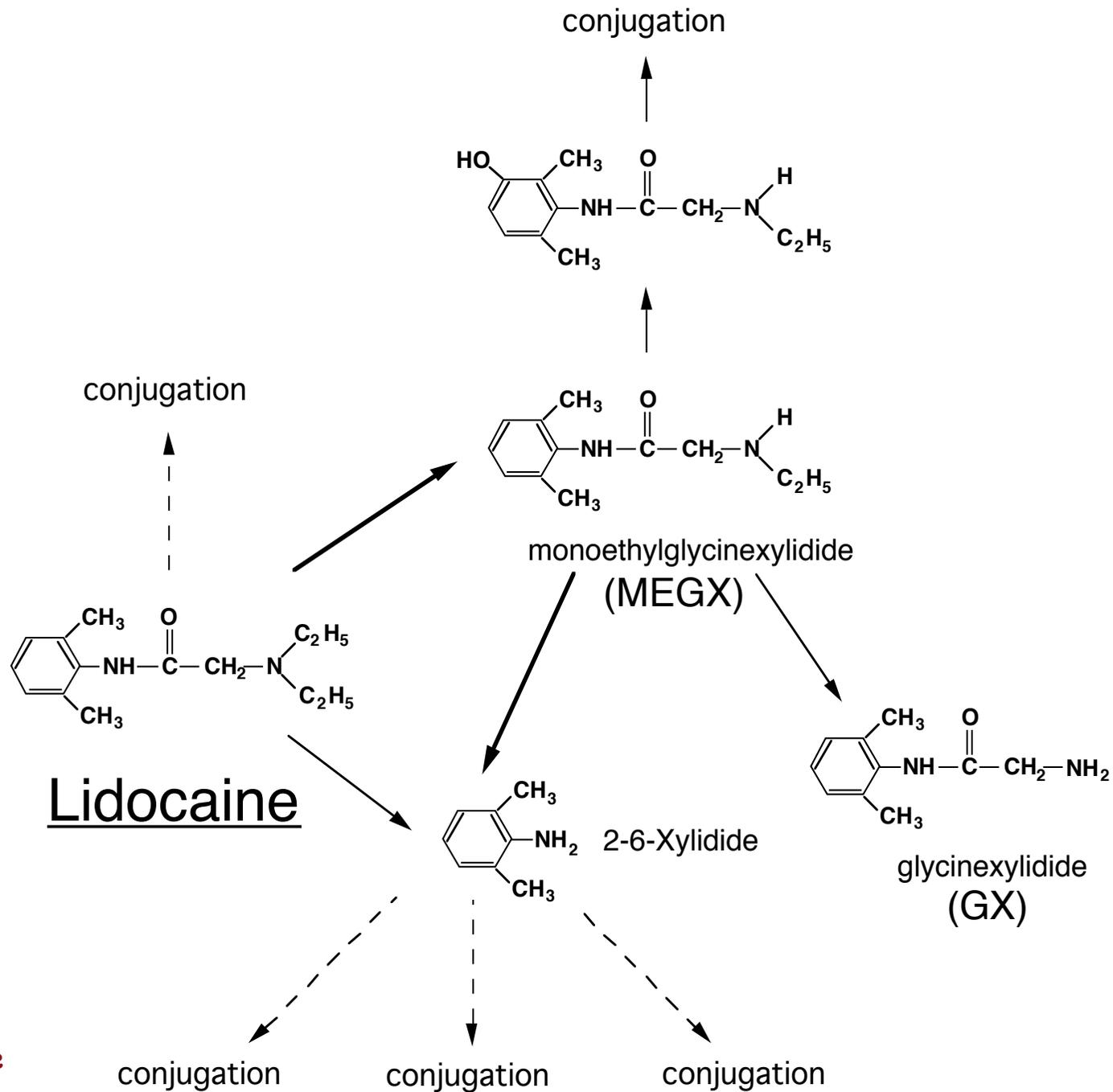


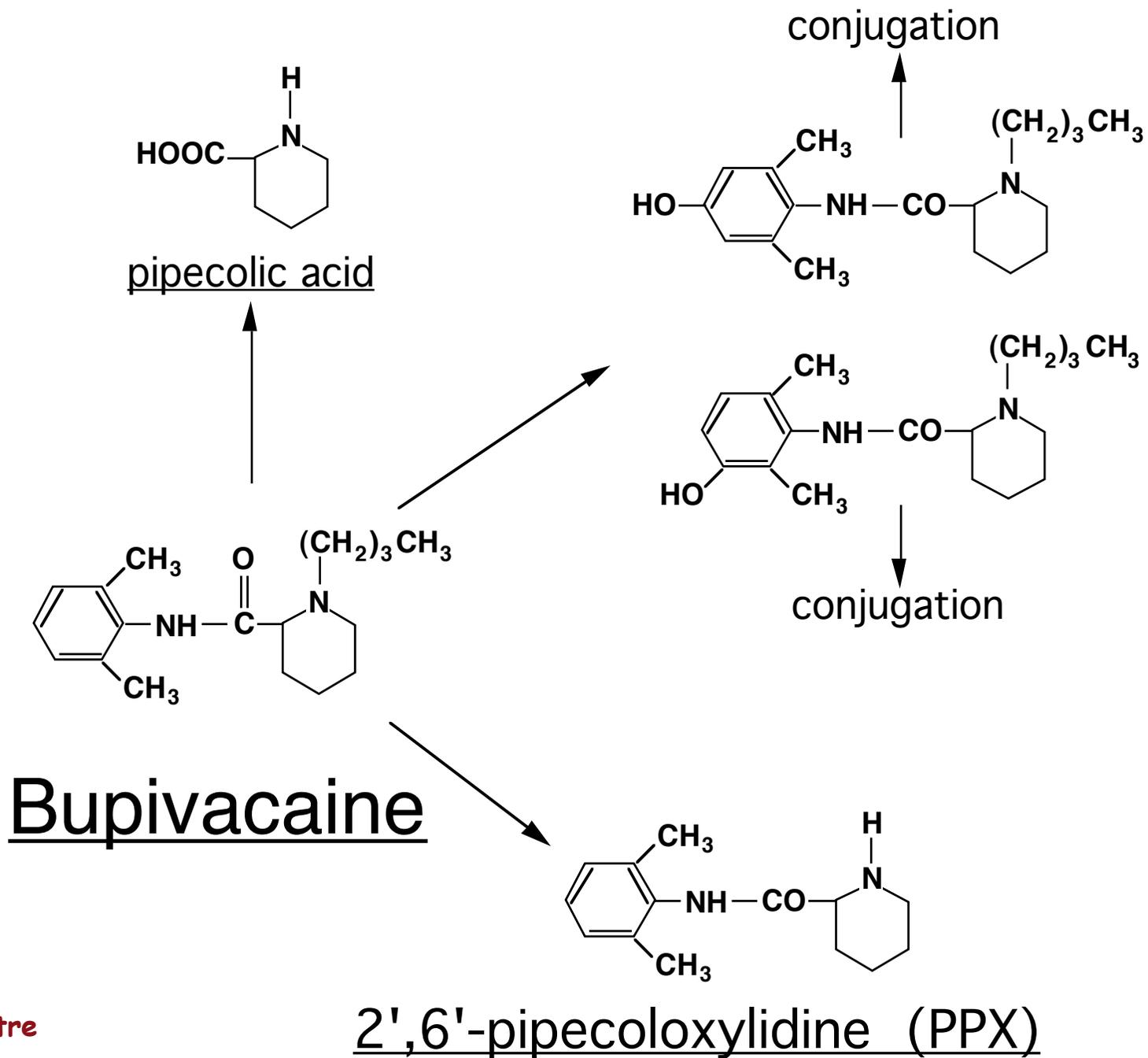
Conjugaisons

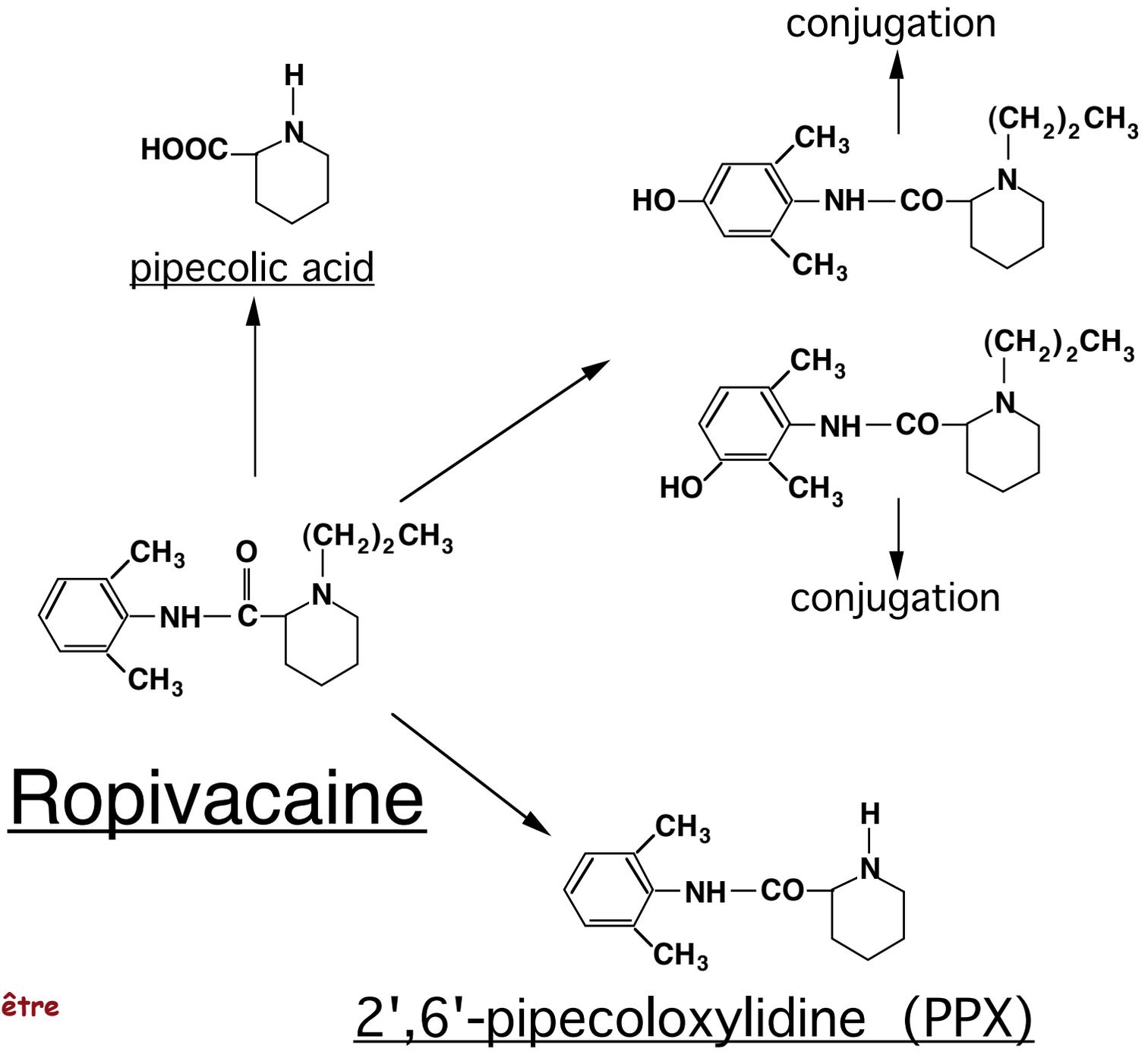
Métabolite 2

Métabolisme de phase I

- CYP3A4 lidocaïne, bupivacaïne
- CYP1A2 ropivacaïne







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:

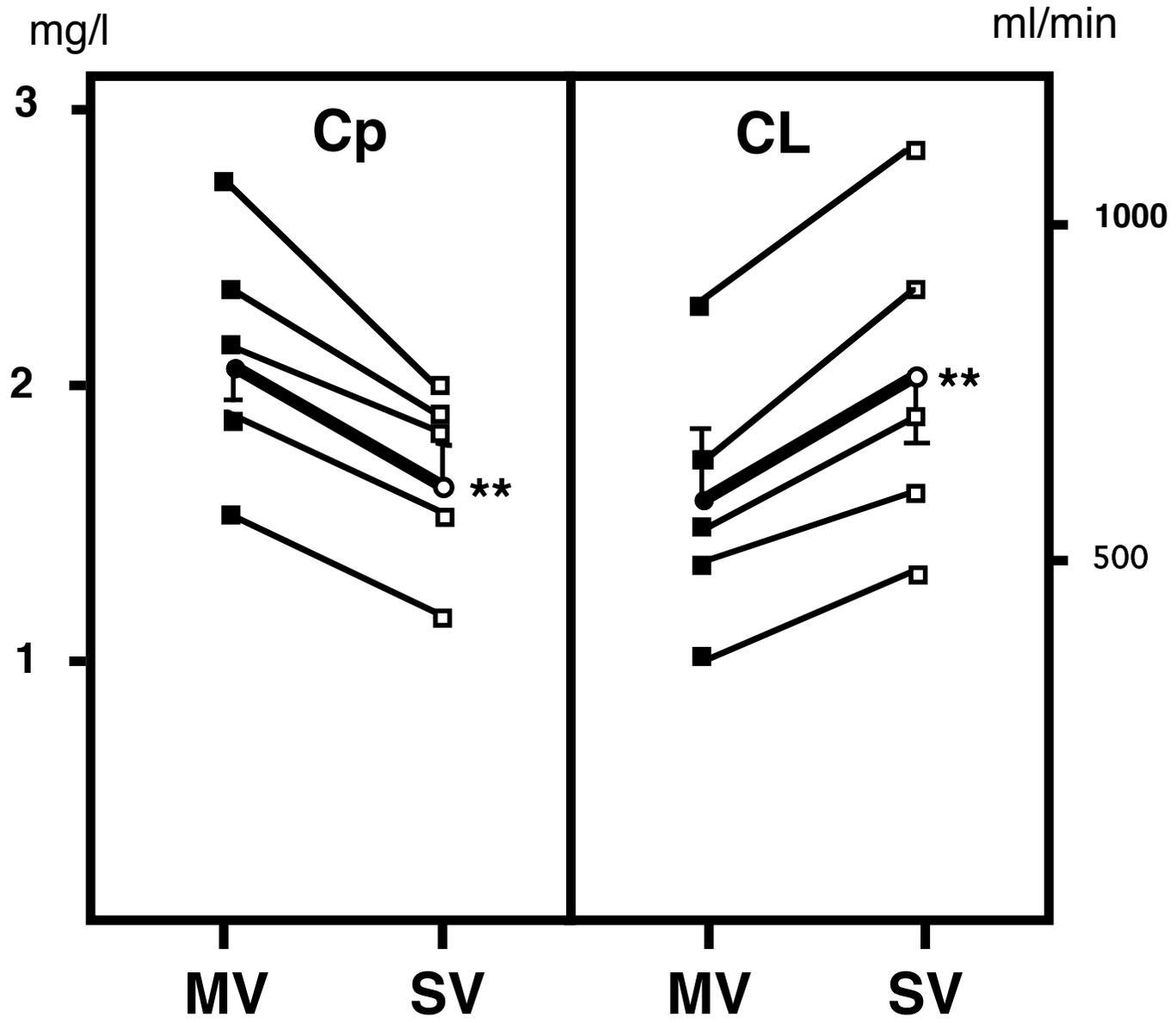
- Extraction hépatique ~ 30 %

Le métabolisme dépend principalement des capacités des microsomes.

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

- Mépipivacaïne:

Richard C. et col. Chest 1986: 90: 837-41.



JX Mazoit Bicêtre

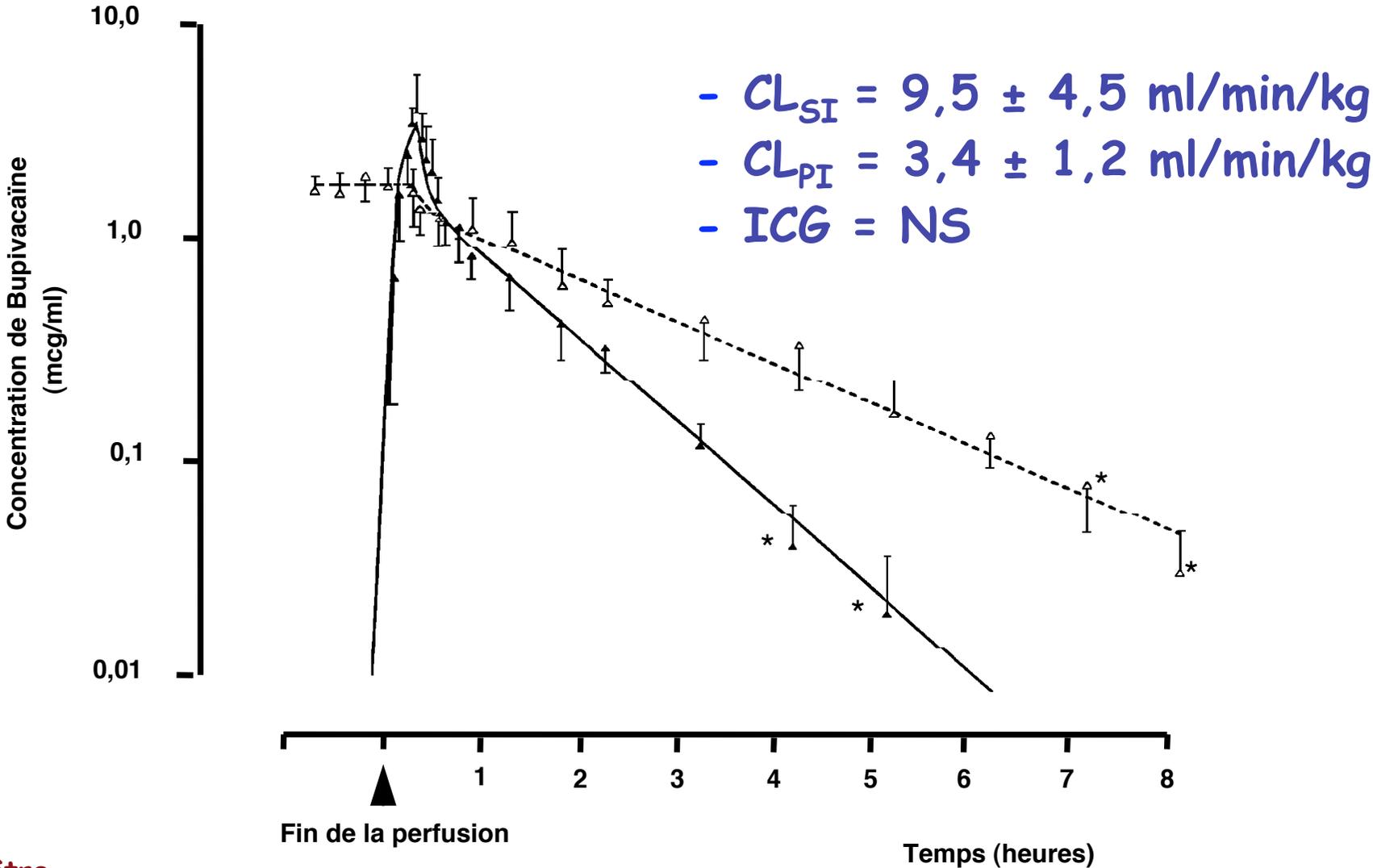
Figure précédente.

La ventilation mécanique diminue particulièrement le débit hépatique, et donc la clairance de la lidocaïne: en ventilation spontanée (SP) la clairance est supérieure et la concentration est inférieure à ce que l'on observe en ventilation contrôlée (MV).

Figure suivante.

Aussi bien avec la lidocaïne qu'avec la bupivacaine (ici chez le chien), on observe une baisse de clairance après quelque heures de perfusion. Ceci est dû à une baisse des capacités métaboliques (il y a compétition avec les métabolites propres de la molécule) [SI= short infusion, PI= prolonged infusion, ICG = indocyanin green].

Mazoit JX et col. Anesth Analg 1988; 67: 961-6.

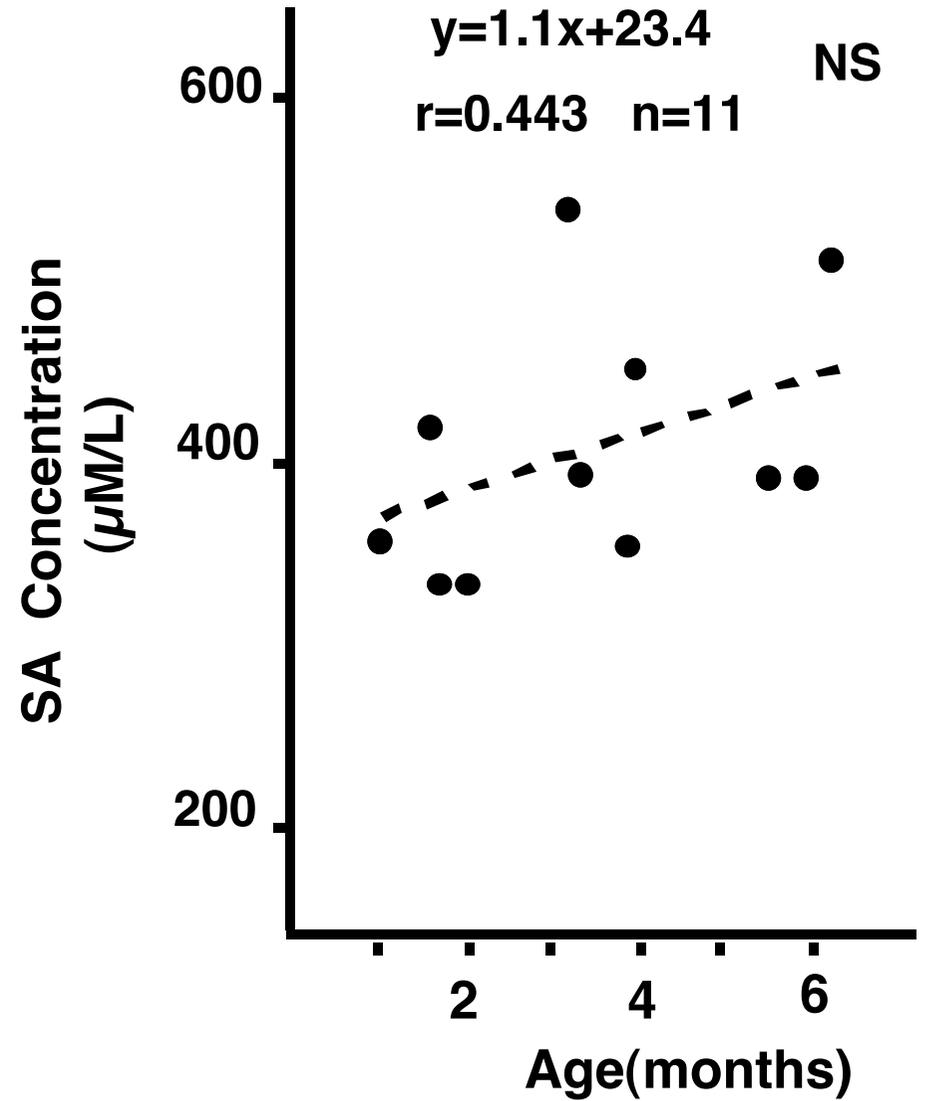
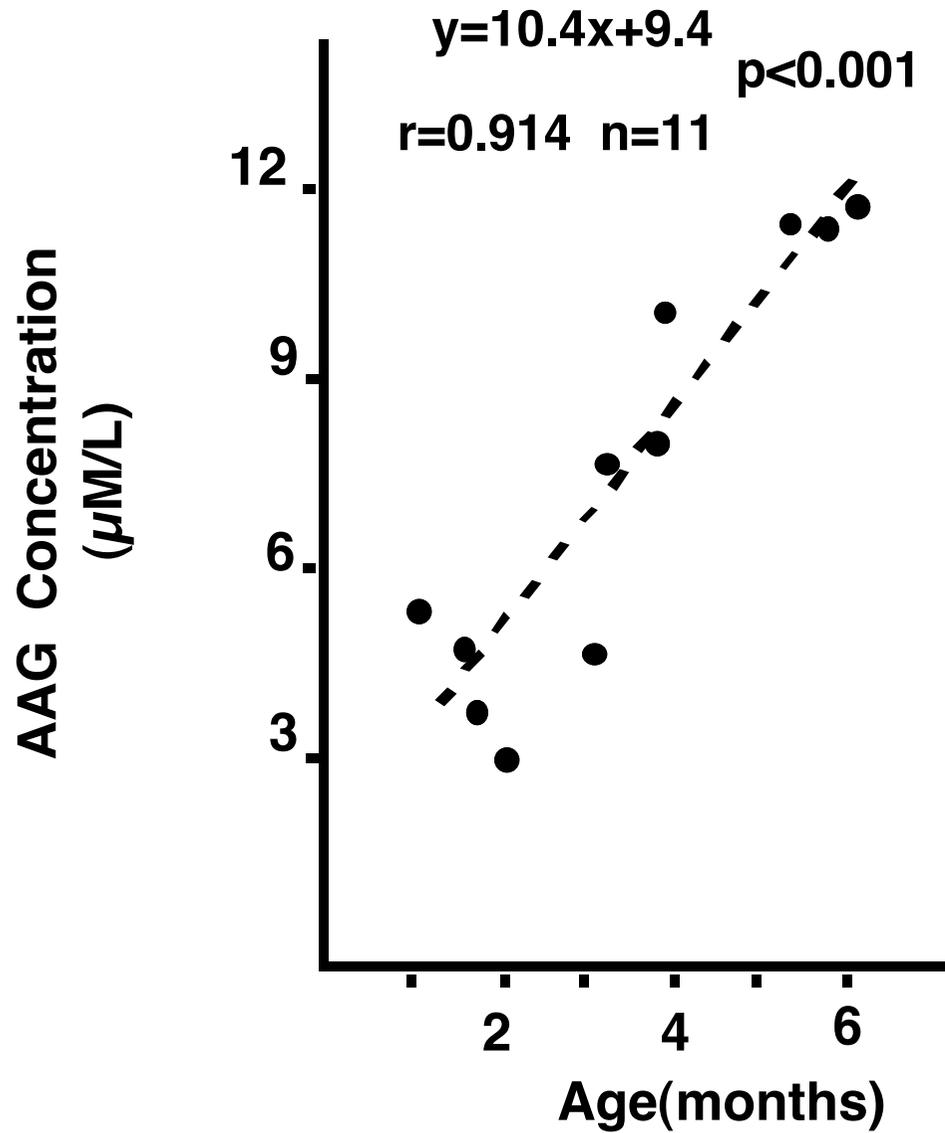


JX Mazoit Bicêtre

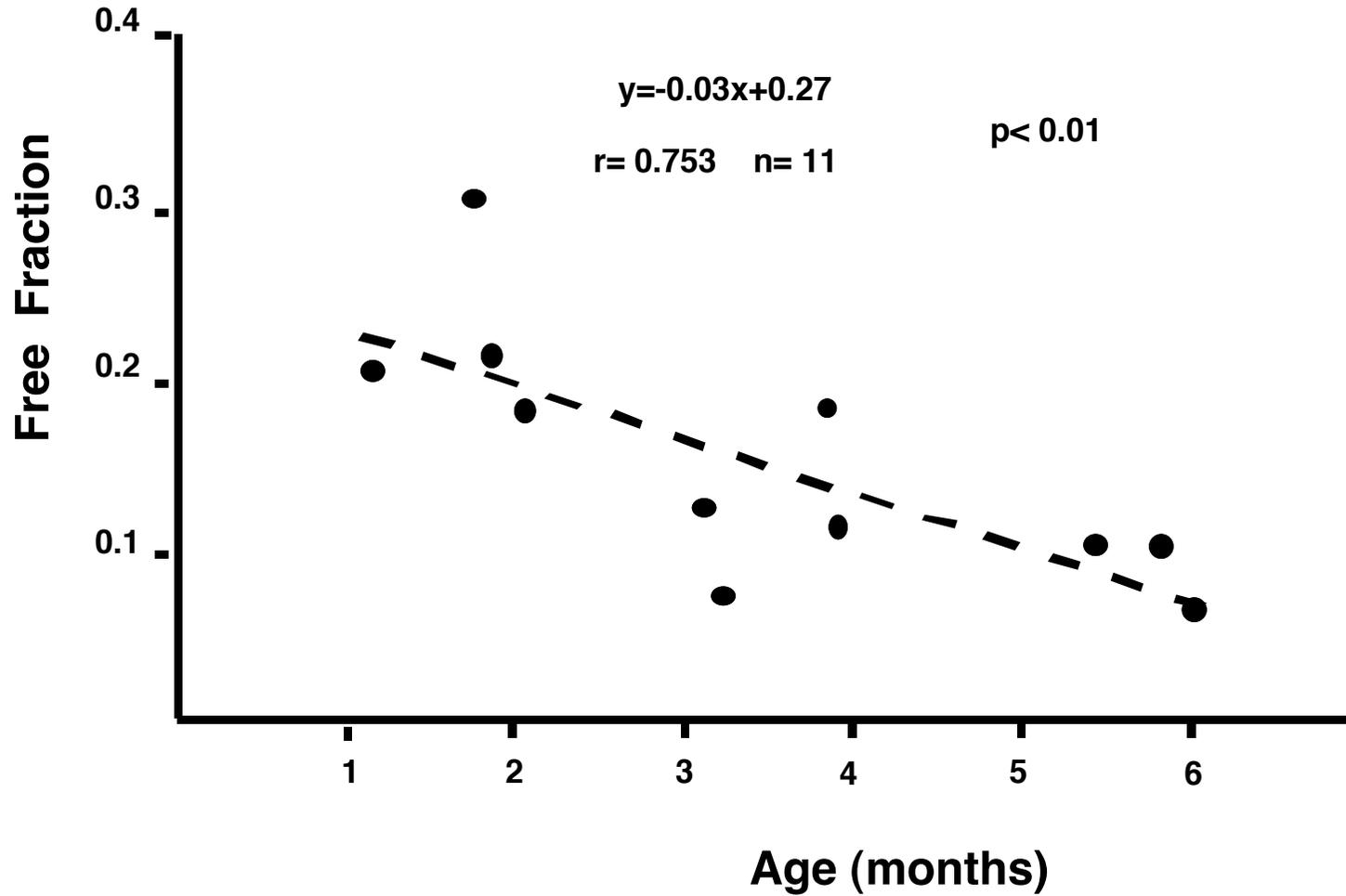
Différences entre nourrissons et adultes

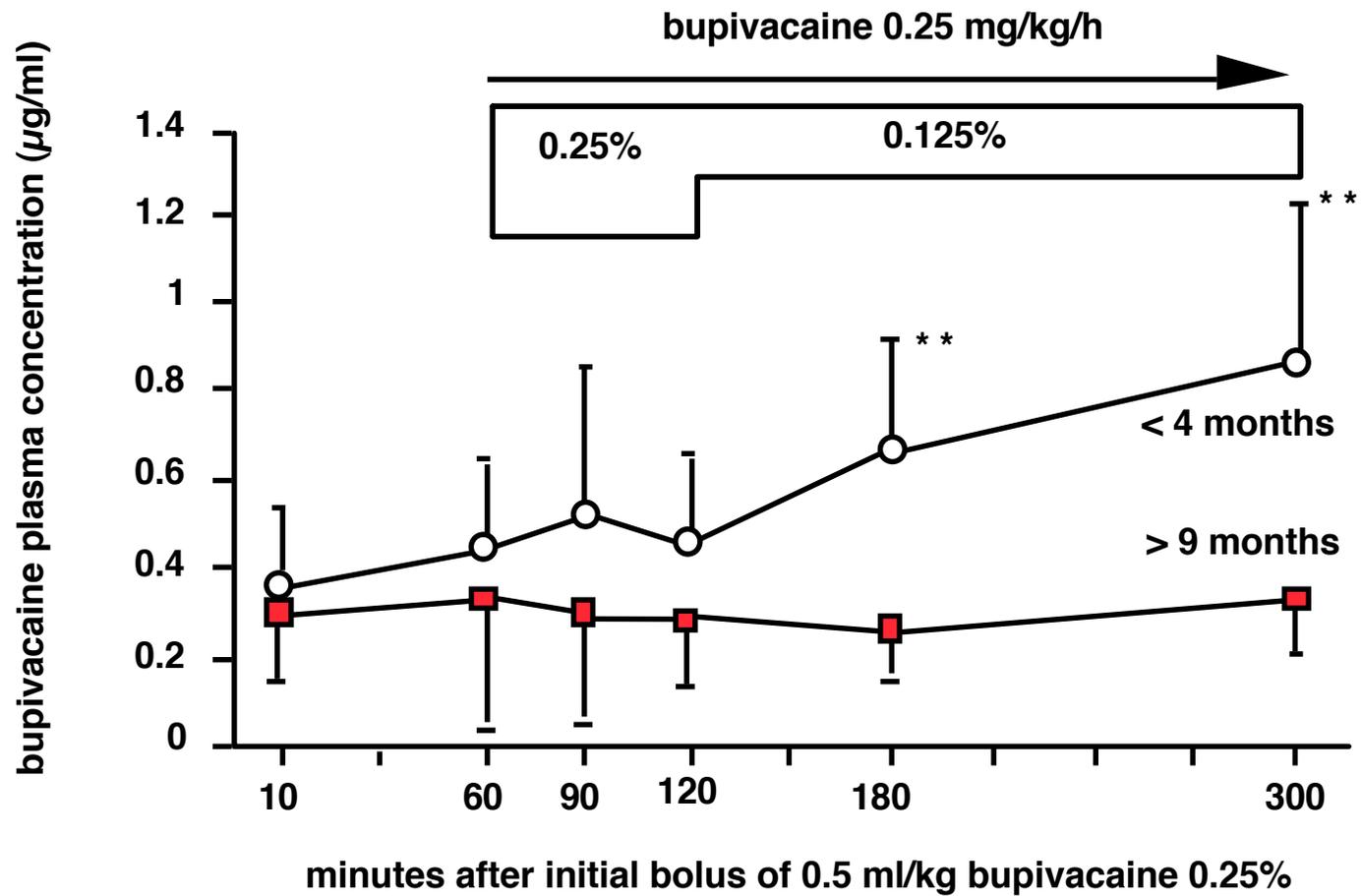
- Variabilité.
- Volume de distribution ?
- Liaison aux protéines sériques.
- Métabolisme hépatique (CYP 3A7→3A4, 1A2).

JX Mazoit Bicêtre Clairance basse jusqu'à six mois au moins.



Mazoit et col. Anesthesiology 1988; 68: 387-91.





Adjuvants et autres moyens de modulation de l'action des AL

L'adrénaline

- Réduit le pic de concentration (C_{max}) sans raccourcir le T_{max}
- Chez l'adulte elle prolonge la durée du bloc.
- Chez l'enfant de moins de 4 à 6 ans prolonge la durée de l'analgésie postopératoire.
- Concentration optimale : $5 \mu\text{g/mL} = 1/200\ 000$
- Enfant de moins de six mois:
 - Effet sur le débit sanguin médullaire après épidurale ? → $1/400\ 000$?
- Contre-Indications (en France) : les circulations terminales :
 - Bloc pénien, péribulbaire, rachianesthésie, blocs interdigitaux.

La clonidine

- Agit en facilitant les influx inhibiteurs descendants au niveau de la corne postérieure.
- Injectée en périmédulaire, elle augmente la qualité du bloc et sa durée d'action.
- Effet sédatif +++, apnées sans conséquences cliniques, hypotension seulement à doses supra-thérapeutiques.
- Ne diminue la résorption des anesthésiques locaux en péridurale qu'à doses élevées (300 μg chez l'adulte).
- Posologie en péridural:
 - 75 à 100 μg chez l'adulte en péridural (50 à 75 μg en obstétrique)
non recommandé en rachi, sauf en obstétrique à la dose de 15 μg .
 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez l'enfant de plus de 4 à 6 mois (caudale, péridurale).

Les opiacés

- Effets:
 - au niveau de la corne postérieure,
 - Au niveau supraspinal,
 - En périphérie,
 - L'effet entre la périphérie et le SNC est très douteux.
- Renforcement du bloc, augmentation de la durée.
 - Diminution de la tachyphylaxie.
- Agents d'action longue hydrophiles (morphine).
- Agents d'action plus courte (phenylpipéridines).

Action sur les organes

Systeme Nerveux Central

- Bloc des canaux sodiques
 - Anticonvulsivant à faibles doses (Lido < 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
 - Proconvulsivant à fortes doses (Lido > 7-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
- Chez l'animal, il existe une moindre sensibilité du SNC chez le nouveau-né.
- Effet analgésique à faibles doses (diabétiques)

Systeme Cardiovasculaire

Les anesthésiques locaux amides et le cœur

- **Cardiologues**
 - Antiarythmique de classe Ib
- **Anesthésistes**
 - Toxicité (Albright)

Effets majeurs

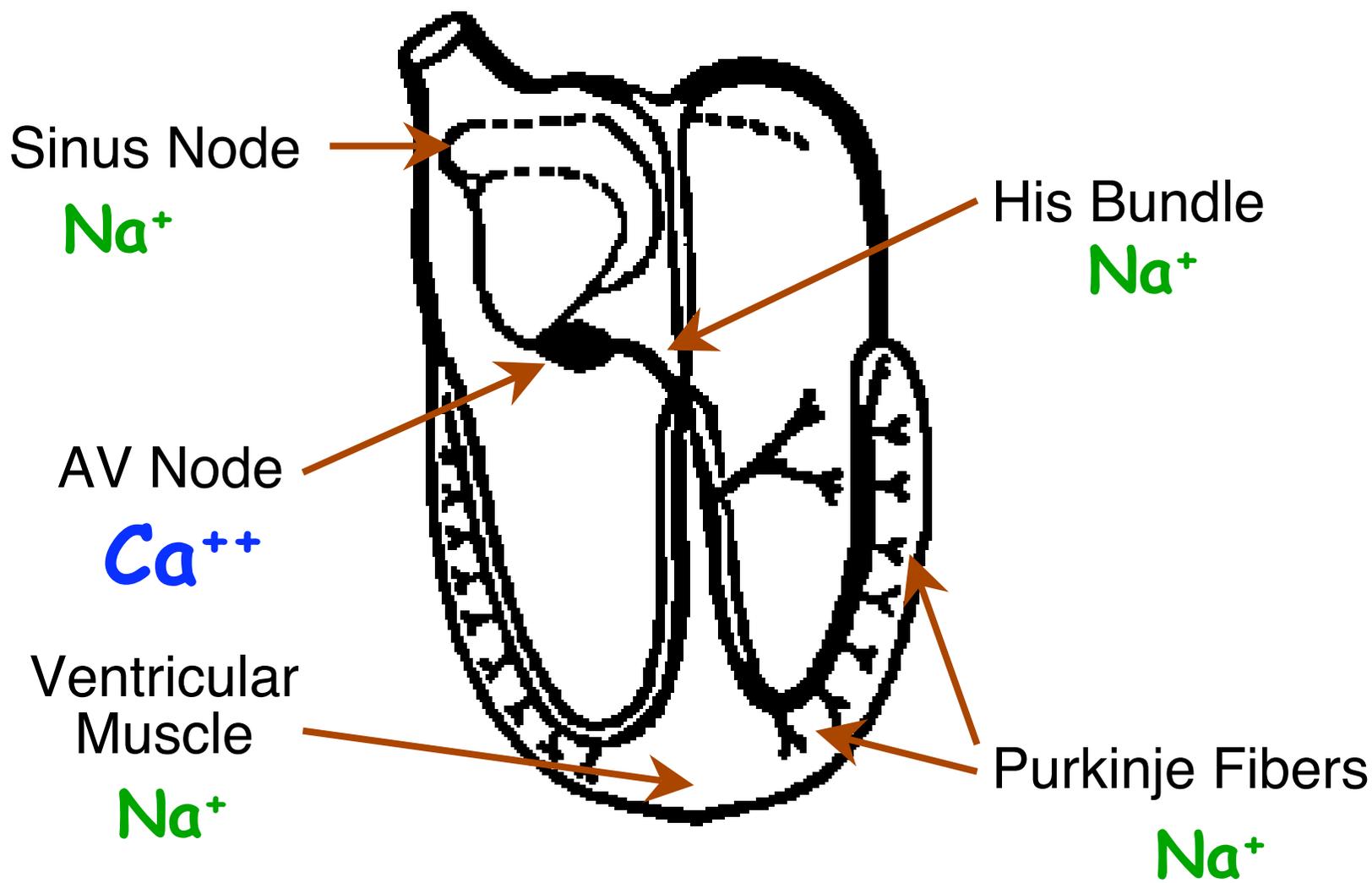
- **Sur la conduction (bloc du canal sodique cardiaque)**
 - Ralentissement de la conduction ventriculaire.
 - Le bloc augmente quand la fréquence augmente (use dependence).

• **Contractilité**

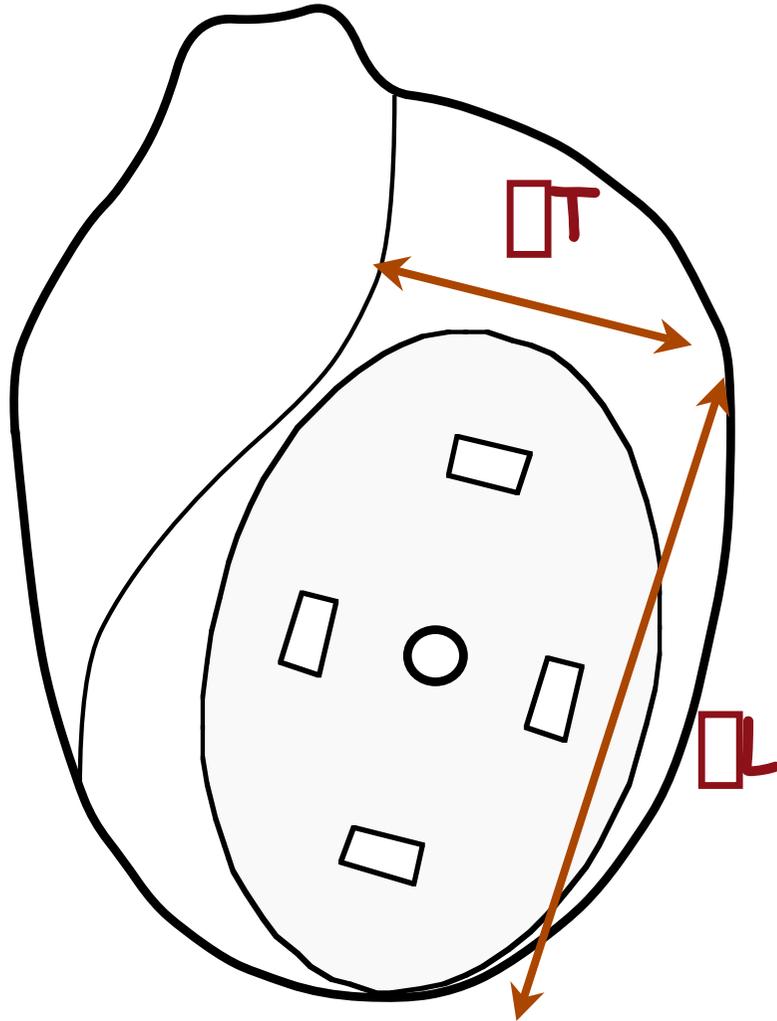
- Effet à des concentrations peut-être supérieures ???

Les trois figures suivantes montrent que:

- 1) le nœud auriculo-ventriculaire n'est pas concerné par les effets des Als. Seule la conduction intraventriculaire est touchée en cas de concentrations excessives.
- 2) Les Als augmentent un peu la durée de la phase réfractaire, ralentissent beaucoup la vitesse de conduction et augmentent l'inhomogénéité des vitesses. La conséquence en est que la longueur de l'onde est raccourcie: ainsi, comme le trajet parcouru pendant la phase réfractaire est-il plus court et le risque de réentrée majoré.
- 3) Le risque augmente en raison de la "use-dependence", car le bloc augmente lorsque la fréquence cardiaque augmente.



Longueur d'onde: $\lambda = \text{Période Réfractaire Effective (PRE)} \times \text{Vitesse de Conduction (v)}$



Anesthésiques locaux

↗ PRE,

↘↘ λ T et λ L

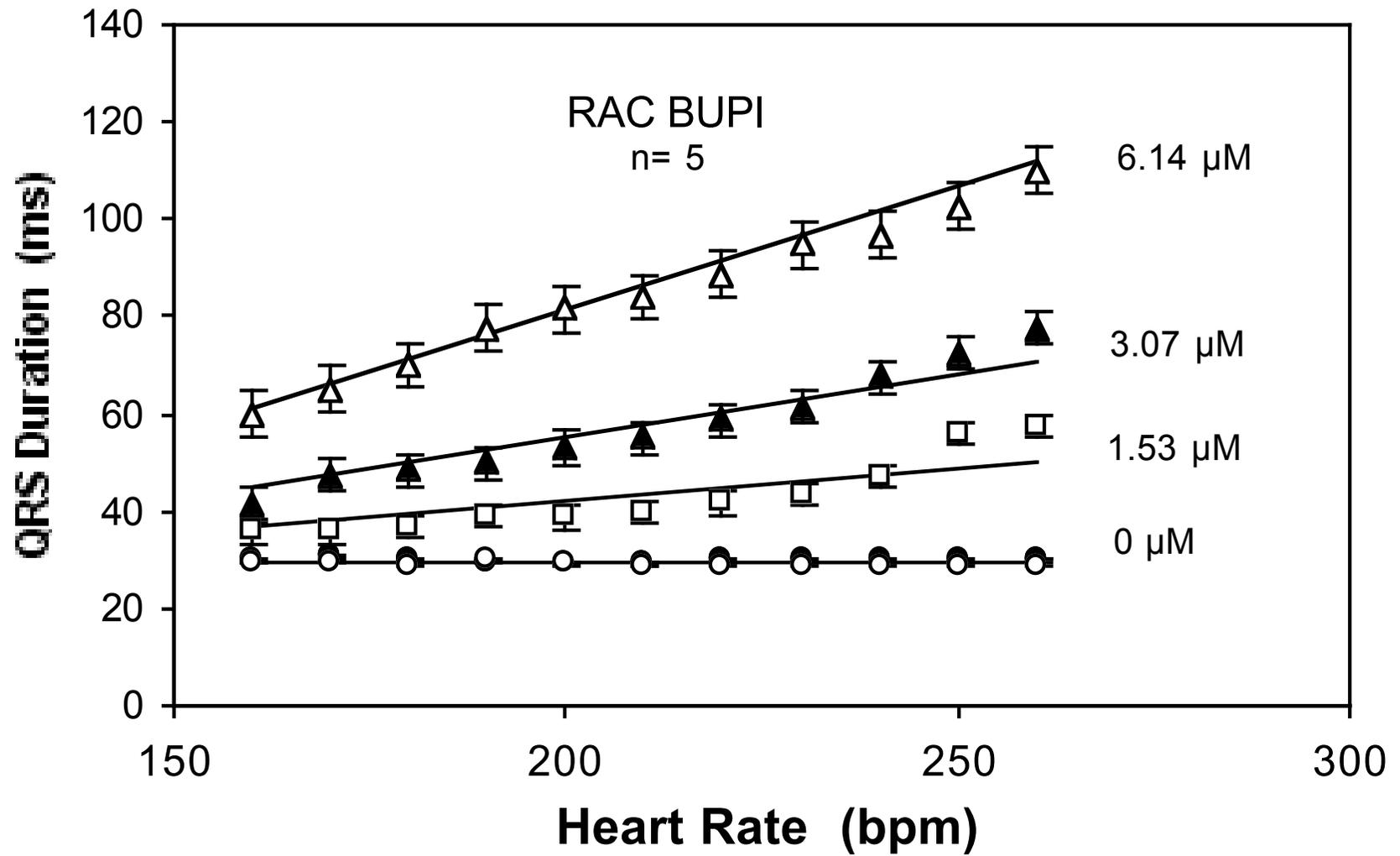
↘ λ T et λ L

+ Dispersion des vitesses

Cet effet est majoré par

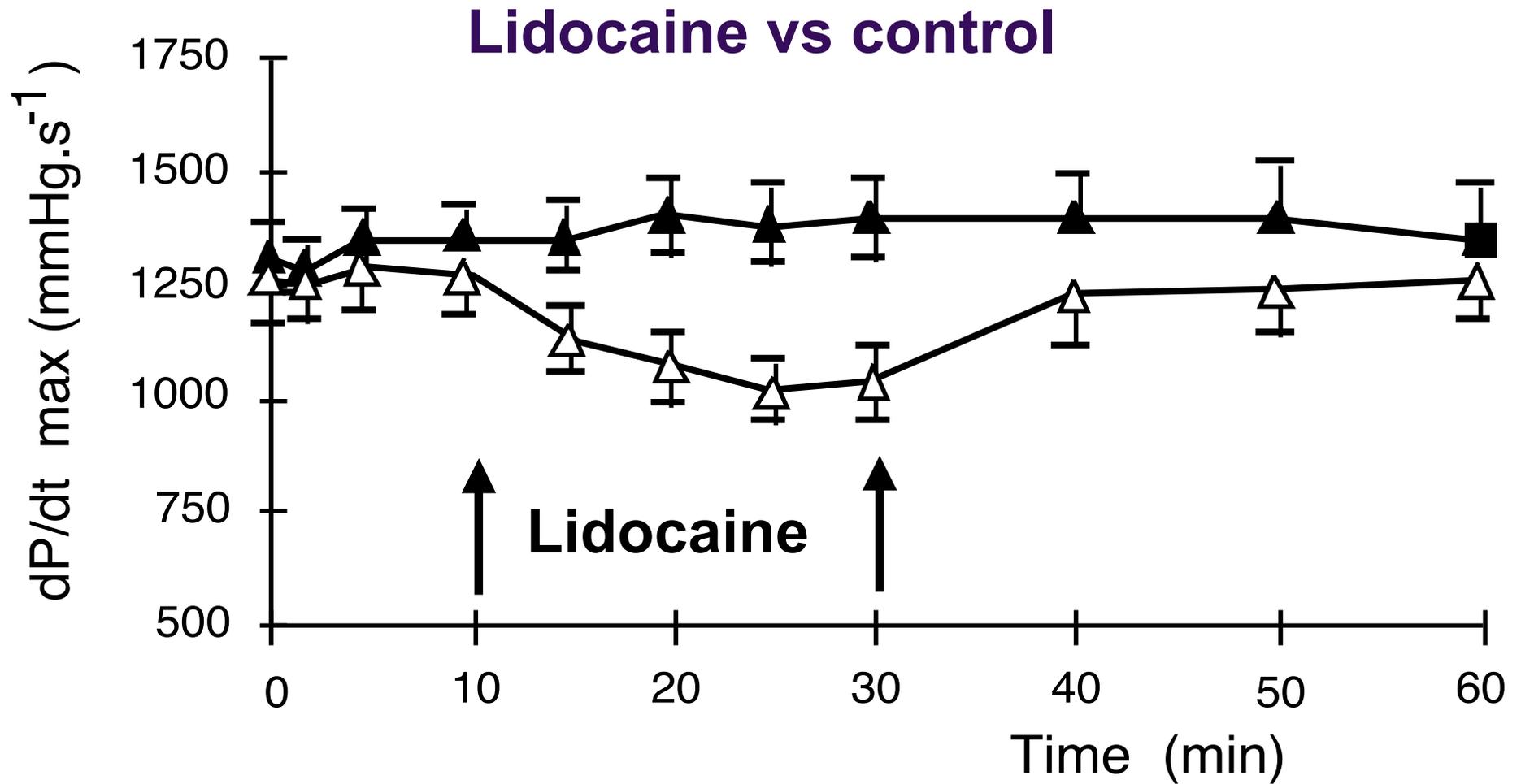
la Use dependence

La use dependence
ou rate dependence
ou frequency dependence
ou bloc phasique



Effet sur la force contractile

Les Als diminuent aussi la force contractile du myocarde, également par un effet prédominant sur les canaux sodiques. Cet effet n'est pas sensible aux concentrations habituelles, mais peut devenir net aux concentrations toxiques. Les deux figures suivantes montrent cet effet sur une préparation de cœur isolé de lapin et in vivo chez le chien (fraction de raccourcissement en échographie).

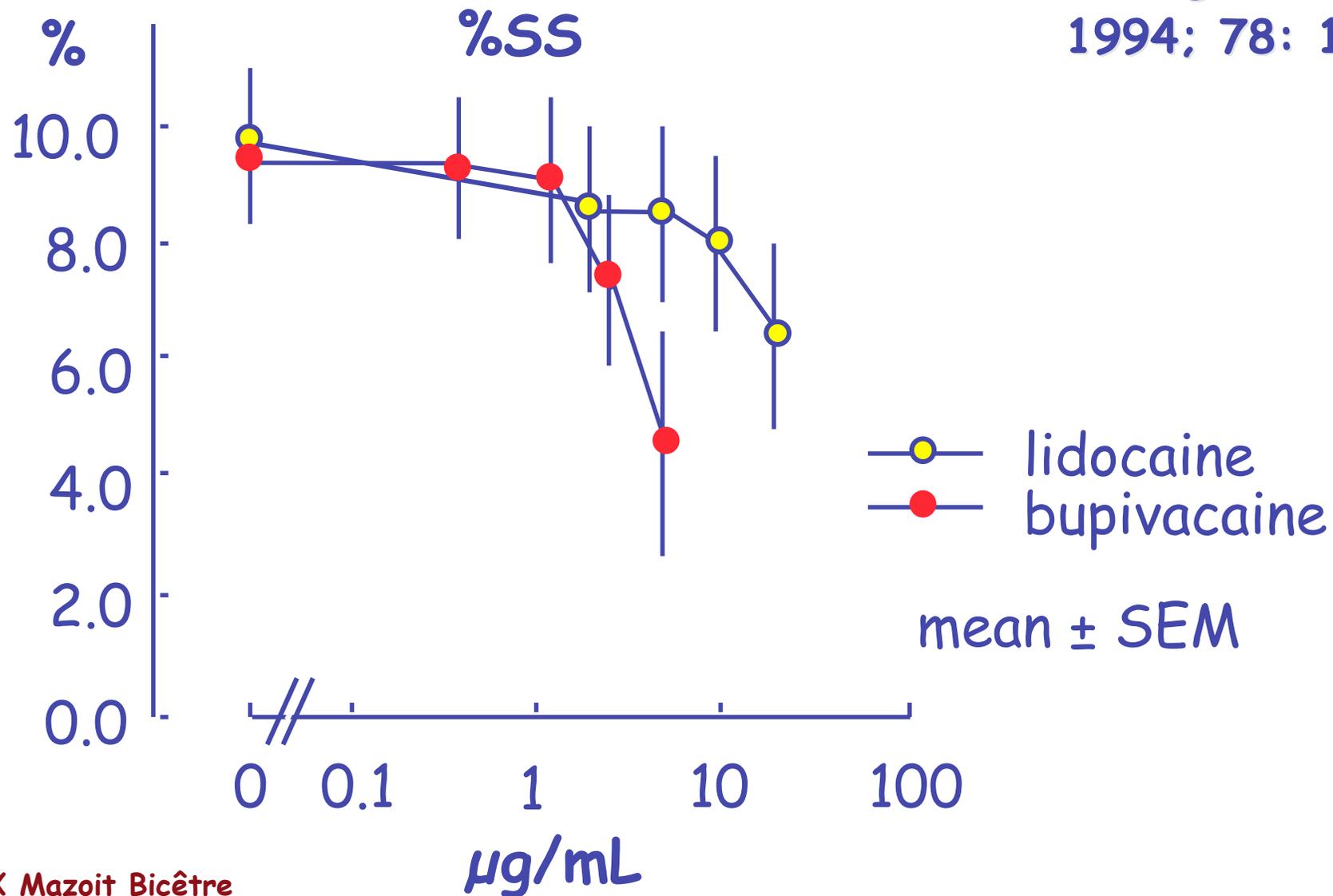


Pu Q et col. Br J Pharmacol 1996, 118: 1072-8.

Fujita Y et col.

Anesth Analg

1994; 78: 1158-63



Effets sur les vaisseaux

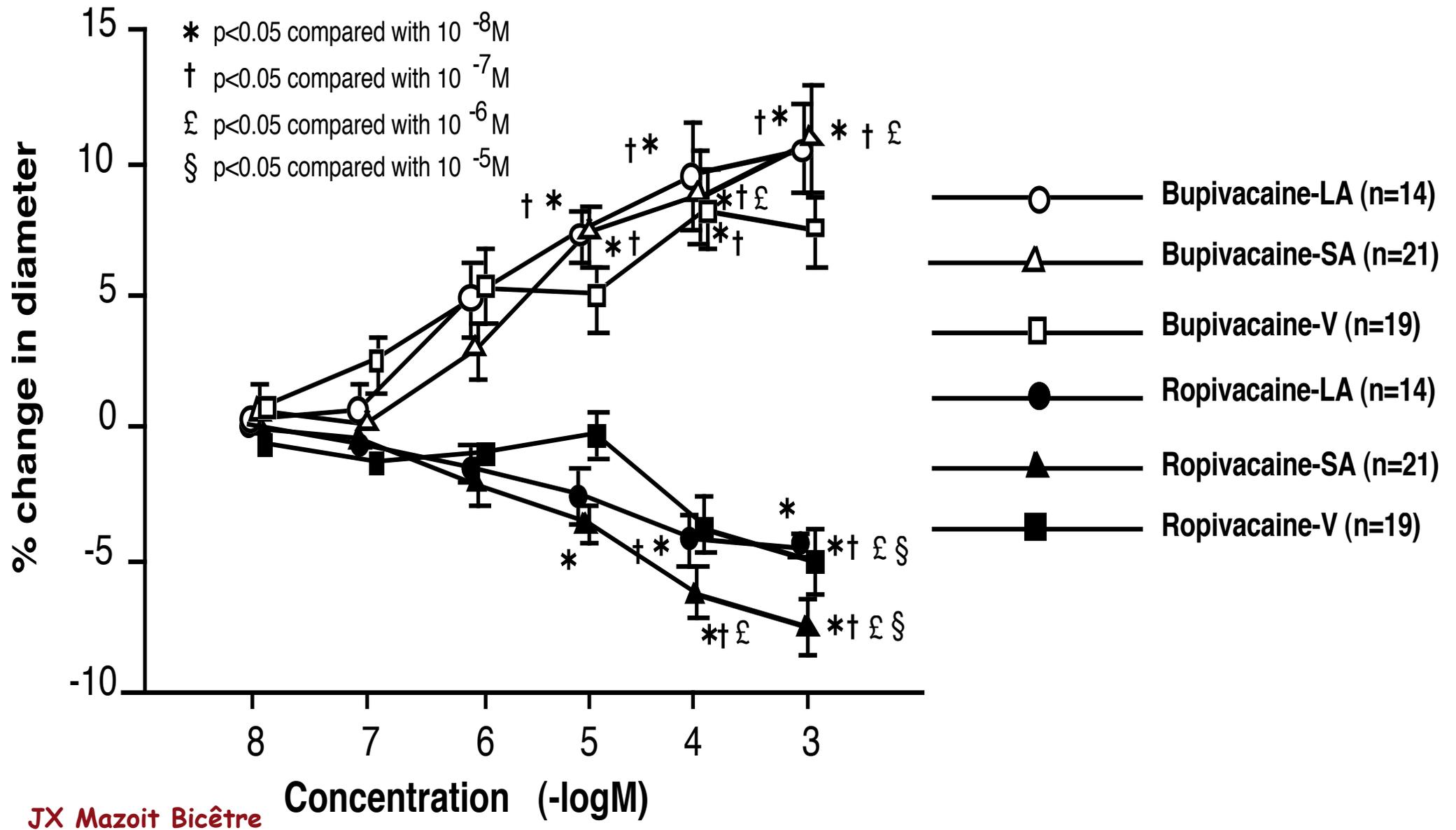
Vasodilatation pour les mélanges racémiques

Vasoconstriction pour les énantiomères S.

Figure suivante.

Diamètre des artérioles larges, petites et des veinules mesuré au niveau de la pie-mère spinale chez le chien. Des doses croissantes de bupivacaïne racémique provoquent toutes une vasodilatation, alors que les mêmes dose de ropivacaïne provoquent une vasoconstriction (l'effet est le même avec la lévobupivacaïne, ce qui montre la stéréospécificité de cet effet). Il n'existe donc pas de solution adrénalinée de ropivacaïne (ou de lévobupivacaïne).

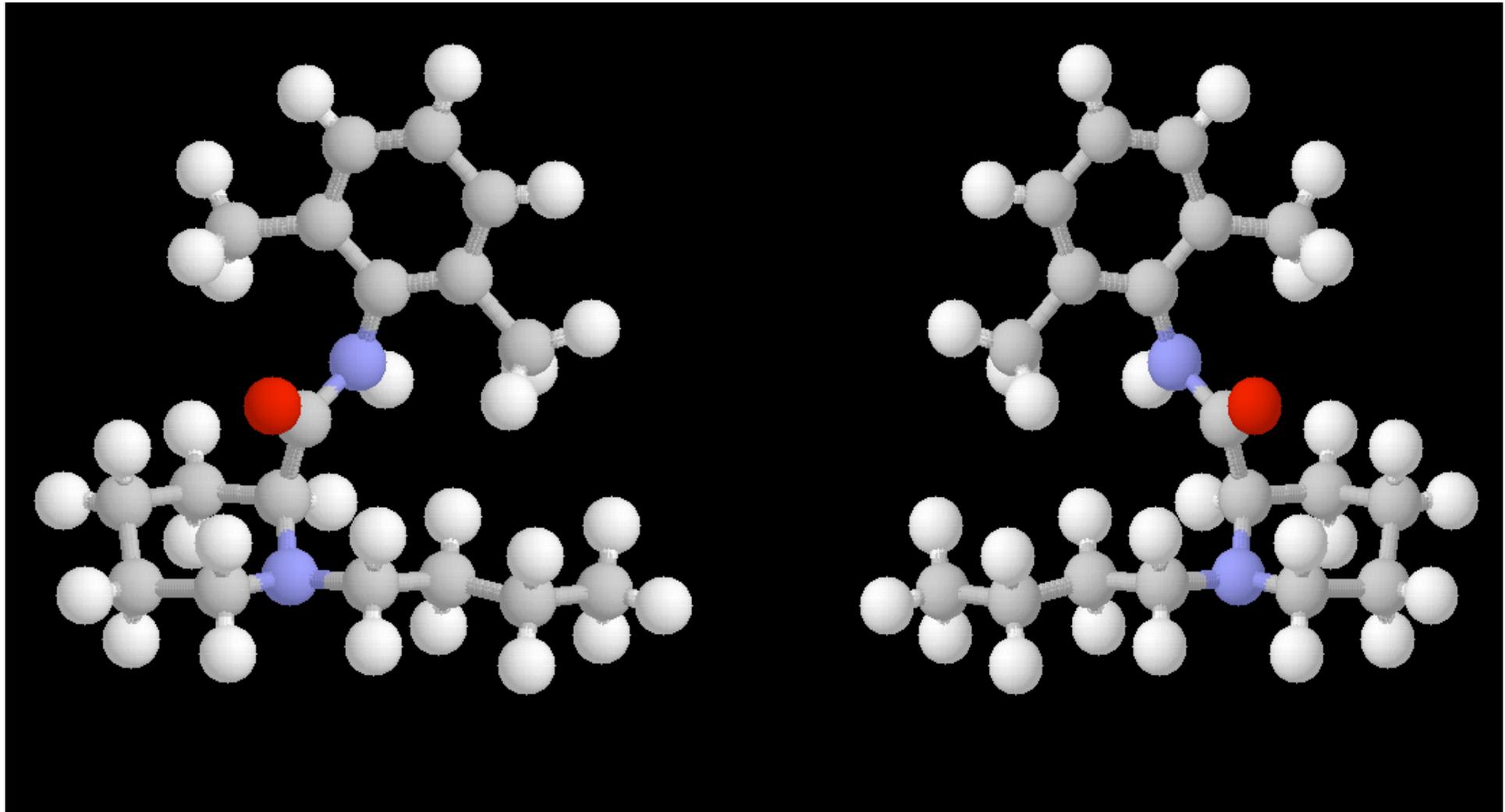
Iida H et col. Anesthesiology 1997; 87: 75-81.



Stéréospécificité de l'effet

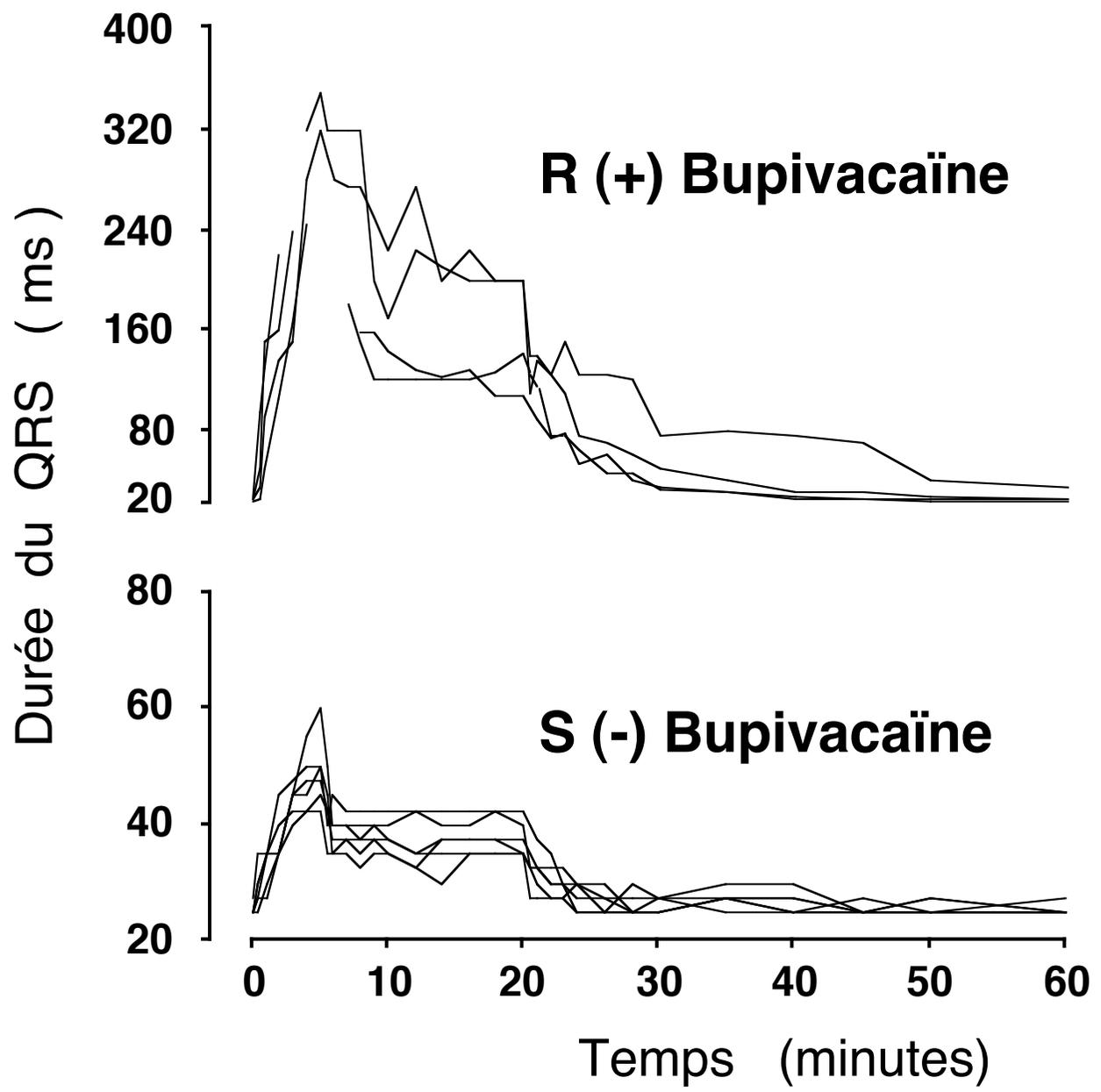
Bupivacaine

JX Mazoit Bicêtre

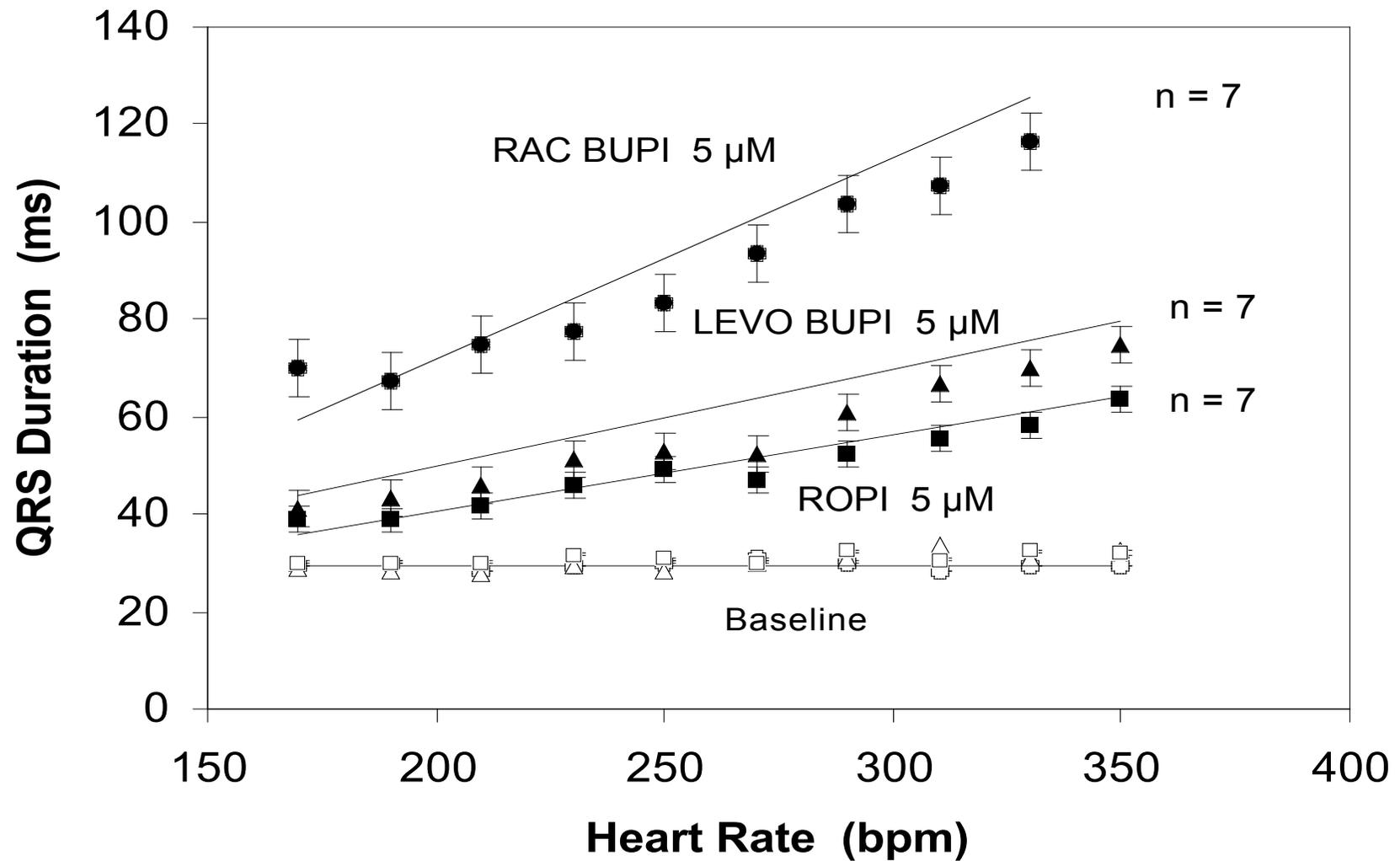


Stéréospécificité

<u>Site</u>	<u>Enantiosélectivité</u>	
Canal sodique axonal	Faible	Nau 1999
Liaison protéique	Faible	Mazoit 1996
Pharmacocinétique	Faible	Burm 1994-2001
Cardiomyocyte (use dependence)	Forte Faible	Clarkson 1989 Mazoit 2002
Contractilité (Muscle papillaire [Vmax])	Moyenne	vanHoute 1991
Conduction ventriculaire (Coeur isolé)	Forte	Mazoit 1993-2000



- Il existe une nette stéréospécificité en ce qui concerne le bloc intraventriculaire, les énantiomères S étant moins toxiques que les énantiomères R (figure précédente).
- De même, la "use dependence" est moins marquée avec les énantiomères S (figure suivante).



Mazoit JX et col. *Anesthesiology* 2000; 93: 784-92.

Toxicité

- Toxicité locale

- Grave, définitive.
- Radiculopathies transitoires.

- Toxicité générale

- Neurologique.
- Cardiaque.

- Toxicité sur les autres organes

- La toxicité musculaire, l'allergie, la méthémoglobinémie.
- La porphyrie.

JX Mazoit Bicêtre

- Les interférences médicamenteuses.

Toxicité locale en rachianesthésie

- Accidents définitifs à type de syndromes de la queue de cheval (1/5000 à 8000 rachianesthésies).
 - Liés exclusivement à la lidocaïne (et à la mépivacaïne).
- Syndromes d'irritation radiculaire transitoire.
 - Fréquents: 20 % avec la lidocaïne, 1 % avec la bupivacaïne.
 - Douleur et/ou dysesthésies bilatérales, dans les fesses et/ou les jambes, survenant dans les 6-24 heures suivant la rachi.
 - Disparaissant dans les 72 h pour les 2/3 et toujours en moins de un mois.

JX Mazoit Bicêtre

- ➔ Dos de lidocaïne en rachi I

Toxicité systémique

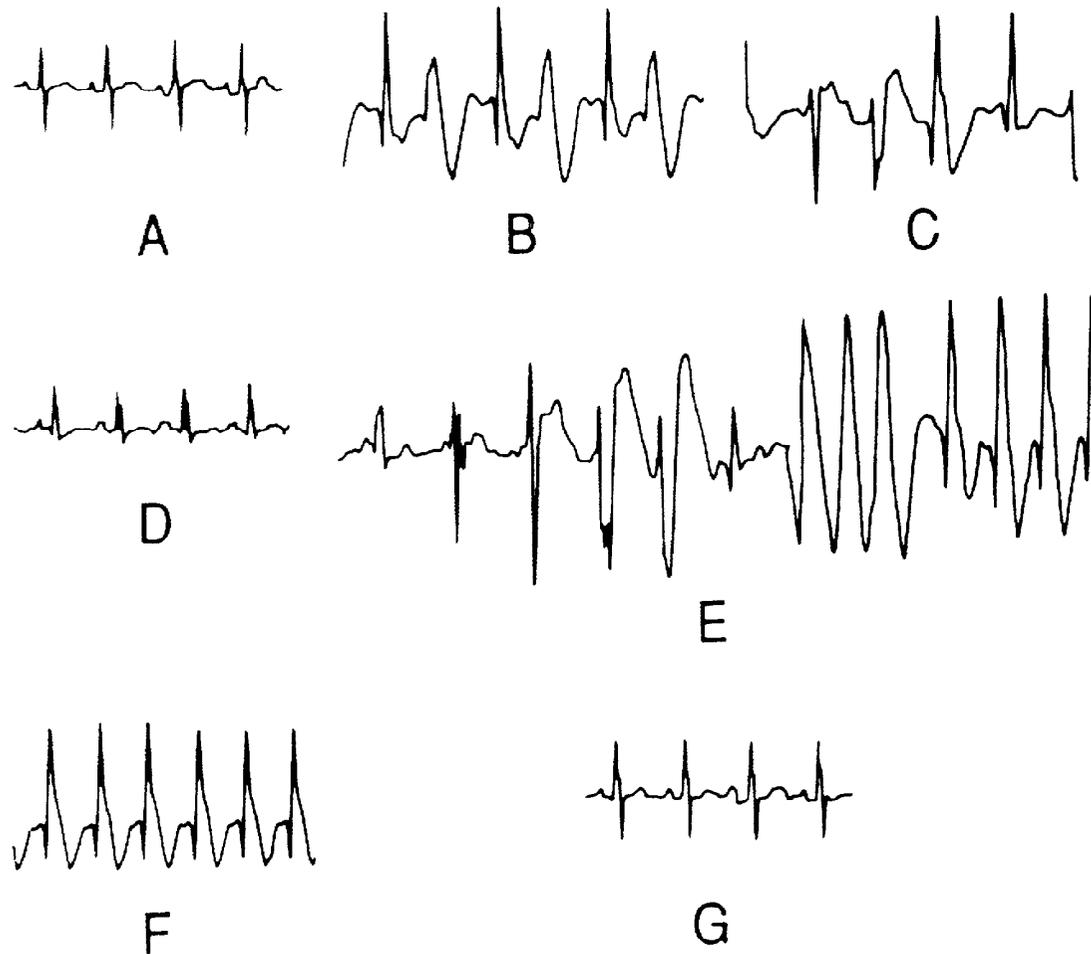
Neurologique et cardiaque

Toxicité neurologique:

- **Signes cliniques:**
 - Paresthésies faciales, bourdonnements d'oreille, diplopie, désorientation temporo-spatiale, attitude ébrieuse.
 - Les secousses musculaires précèdent de peu les convulsions.
- **Fréquence: 1/600 à 1/800 ALR (plexus brachial +++).**
- **Traitement:**
 - Liberté des voies aériennes et O₂ (le plus souvent suffisant).
 - Thiopental, midazolam, à petites doses.
 - Succinylcholine + intubation si malade inventilable (exceptionnel).

Toxicité cardiaque

Maxwell JG et col.
Anesthesiology
1994; 80: 682-6



Exemple de troubles de conduction observés chez un nourrisson recevant de la bupivacaïne pour une analgésie postopératoire continue (A avant, G retour à la normale).

Toxicité cardiaque: Prévention et traitement

- Prévention

- Aspiration,
- dose test,
- O2 systématique,
- **INJECTION LENTE +++**

La prévention ne passe pas par les mélanges:
la toxicité est additive

1 molécule de bupivacaïne

=

1,5 molécules de ropivacaïne

=

4 molécules de lidocaïne

Traitement

Une réanimation prolongée peut être nécessaire

- 1) **MASSER +++**
- 2) maintien d'une hémodynamique minimale:
petites doses d'**adrénaline** (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$).
- 3) cardioversion (fibrillation ventriculaire).
- 4) Pas d'antiarythmique en première intention.

Toxicité sur les autres appareils

Toxicité

- Toxicité musculaire : bupivacaine (OEIL !)
- Allergie : exceptionnelle avec les amides.
- Méthémoglobinémie (EMLA chez le nourrisson)
- Porphyrie : Pas de lidocaïne ni de ropivacaine

Bupivacaine avec précaution et
modération.

- Les interférences médicamenteuses :

EMLA

- Risque chez l'enfant

- Methémoglobimémie

Attention au triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®)

- Posologie

- 1/4 de petit tube avant 1 an.
- 1/2 petit tube de 1 à 6-8 ans.

Interférences médicamenteuses

- Baisse de la clairance hépatique
 - Lidocaïne
- Fixation protéique
 - Bupivacaïne
- Récepteur (\pm fixation protéique)
 - Inhibiteurs calciques : **VERAPAMIL +++**
 - Béta-bloquants

Toxicité: En conclusion

- 1) Index thérapeutique faible.
- 2) Use-dependence -> bloc différentiel, antiarythmique Ib
- 3) Toxicité nerveuse directe -> Pas de lidocaïne en rachianesthésie.
- 4) Toxicité systémique, neurologique et cardiaque.
- 5) Les énantiomères S sont seulement moins toxiques.
- 6) Attention aux doses (vieillards) et aux mélanges.

Posologies

En pulvérisation ou en application

- En pulvérisation
- Xylocaïne Spray à 5%
avec le pulvérisateur spécifique +++
 - 2 pulvérisations à 2-3 min d'intervalle < 1an
 - 1 à 2 pulvérisations/10 kg après un an
- En application
 - Plutôt Xylo naphazolinée que le gel:
 - Faire recracher le gel et non avaler +++

En infiltration

Lidocaïne

- 1 à 1,5 % de préférence adrénalinée:
- Pas de problème avec Isoflurane, Desflurane, Sévoflurane, si malade normocapnique ou faiblement hypercapnique.

- Ropivacaïne

- Avec prudence.

Doses maximales

- Lidocaïne 500 mg, Ropivacaïne 180 mg.

JX Mazoit Bicêtre

- Adrénaline 0,1 à 0,2 mg

Blocs périphériques et péridurale *: Posologies recommandées pour une première injection

Agent	Bloc au membre supérieur	Bloc au membre inférieur
Lidocaïne adrénalinée	500 mg	700 mg
Mépipvacaine †	400 mg	500 mg
Bupivacaine adrénalinée	120 mg	150 mg
Ropivacaine ‡	180 mg	225 mg

□

* l'anesthésie péridurale peut être assimilée au bloc du membre sup.

† il n'existe pas de solution adrénalinée en France.

‡ il n'existe pas de solution adrénalinée en raison de l'effet **JX Mazoit Bicêtre**

Réinjections

- Deuxième injection, Pas avant le tiers de la demi-vie, soit:
 - Lidocaïne, prilocaïne, mépivacaïne: 30 min.
 - Bupivacaïne, ropivacaïne: 45 min.
 - Dose: au plus au tiers de la dose initiale maximale après le temps précité, ou la moitié de cette dose après 60 et 90 min respectivement.
-
- A partir de la troisième injection, il faut considérer que le réservoir est plein, on ne fait que compenser les "pertes":
 - Moitié de la dose après une demi-vie ou tiers de la dose après la moitié d'une demi-vie

Nourrisson de moins de 6 mois

BUPIVACAÏNE à 0,25% adrénalinée

1ère injection

Réinjections

2 - 2,5 mg/kg
(0,8 - 1 mL/kg)

NON

1,25 - 1,75 mg/kg
(0,5 - 0,7 mL/kg)

0,75 - 1 mg/kg
(0,3 - 0,4 mL/kg)

JX Mazoit Bicêtre

Attention, la Lidocaïne n'est pas sans danger !!!

Nourrisson et enfant: Perfusion continue

$$\text{DOSE} = \text{CL} * C_{ss}$$

Bupivacaine

- 3 - 6 mois 0.2 mg/kg/h
- 6 mois - 2 ans 0.25 - 0.3 mg/kg/h
- > 2 ans 0.3 - 0.35 mg/kg/h
- Maximum après 4 ans 0.4 mg/kg/h

Les coûts

- Flacon de 20 ml:
 - Lidocaïne moins de 1 Euro.
 - Mèpivacaïne 5 Euros.
 - Bupivacaïne 1 à 1,5 Euro.
 - Ropivacaïne 4 à 8 Euros selon concentration.
- Pour l'analgésie: un jour de solution:
 - Bupivacaïne 8 à 10 Euros.
 - Ropivacaïne 20 Euros.