Mécanismes d'action et Toxicité des Anesthésiques Locaux

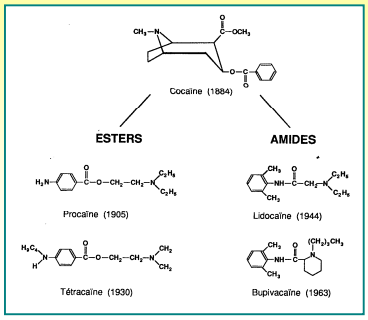
L.Beylacq
K. Nouette-Gaulain,
Hôpital Pellegrin, SAR III
Bordeaux

Histoire des anesthésiques locaux

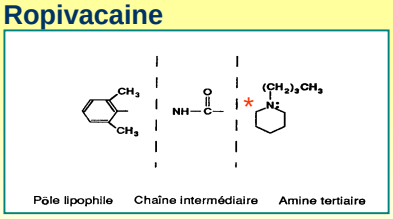
- Première utilisation en clinique : cocaïne, 1884 *(Freud et Koller)*
- Premier rapport sur la toxicité : cocaïne, 1884- 91 : 13 décès
- Mécanisme d'action : Perméabilité transitoire au Na^+ *(Hill, Nature, 1966)*
- Accidents cardiovasculaires : bupivacaïne, étidocaïne *(1979 Albright)*
- Syndrome de la queue de cheval : lidocaïne 5% *(1991, Drasner)*
- TNS : lidocaine (1993, Schneider)
- Site récepteur du canal sodique *(1994, Ragsdale)* et stéréospécificité

Calatayud et al. *Anesthesiology 2003; 98:1503–8*

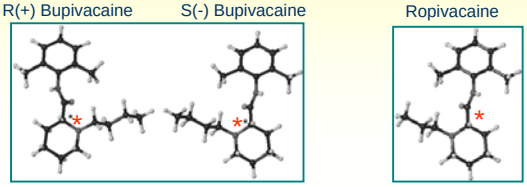
Structures moléculaires des AL : les esters et les amides



Bupivacaine, Levobupivacaine, Ropivacaine



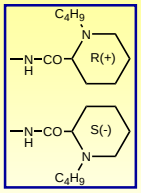
R(+) Bupivacaine S(-) Bupivacaine Ropivacaine



Chiralité

Carbone asymétrique :
2 isomères optiques (dextro et lévogyre)

Bupivacaine, ropivacaine, mépivacaine



Stéréospécificité au niveau du canal Na^+

Effets électrophysiologiques moindres avec l'énantiomère S(-)

Caractéristiques physico-chimiques

	PM	pKa	Coeff de partage	% liaison protéines	Puissance relative
Mépivacaïne	246	7,6	1	78	1
Lidocaïne	234	7,9	3	64	1
Ropivacaïne	280	8,1	13	94	3
Bupivacaïne	288	8,1	28	96	4

1. Liposolubilité → puissance, toxicité, durée d'action
2. pKa (7,6 à 8,9) forme ionisée prédominante → latence
3. % fixation aux protéines → durée d'action

MECANISMES D'ACTION

Cibles des Anesthésiques locaux

Anesthésiques locaux

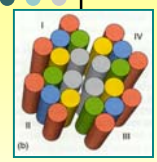
Structures cellulaires

- Canal sodique
- Mitochondrie
- Canal Calcium

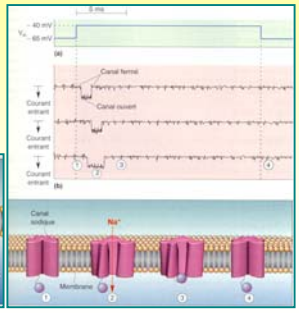
Types cellulaires

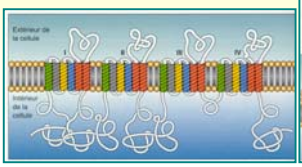
- Neurone
- Myocyte
- Cardiomyocyte

Le canal sodique

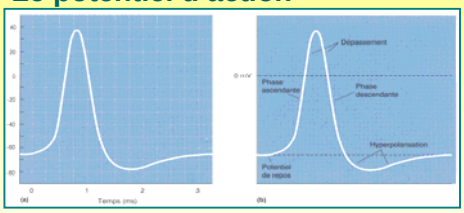


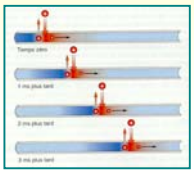
Glycoprotéine transmembranaire 316 Kd

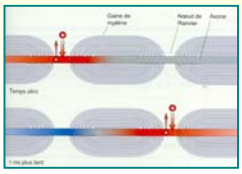




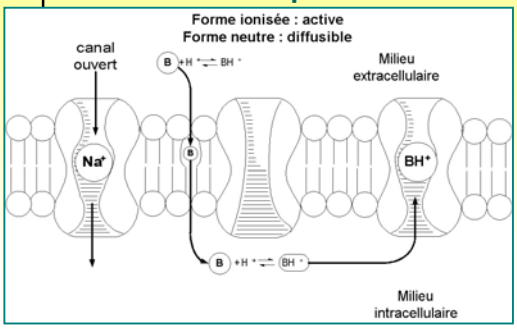
Le potentiel d'action





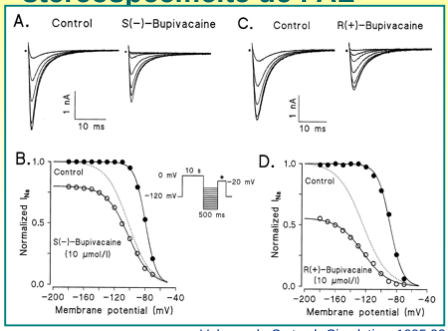


AL et canal sodique



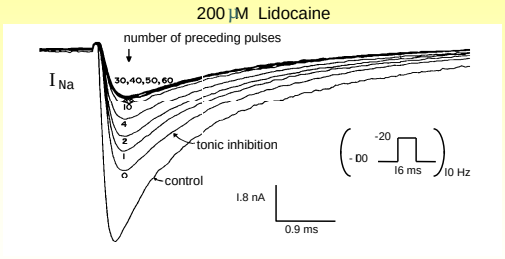
Bianconi ML. Biochemical Education 1998; 26: 11-13

Bloc dépendant de la concentration et de la stéréospécificité de l'AL

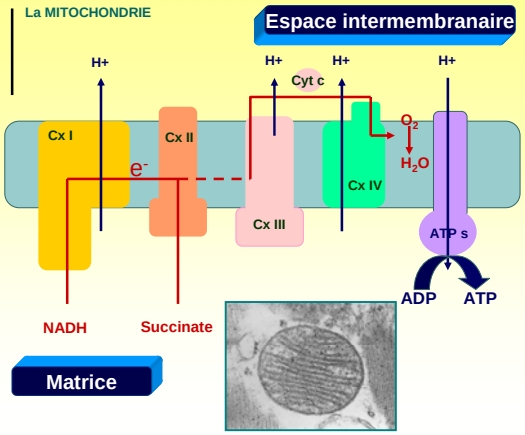


Valenzuela C et col. *Circulation*. 1995;92:3014-3024

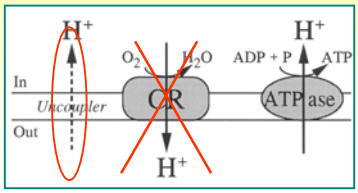
Use-dependence ou bloc tonique des AL sur le canal sodique



Chernoff DM 1990 (PhD thesis)

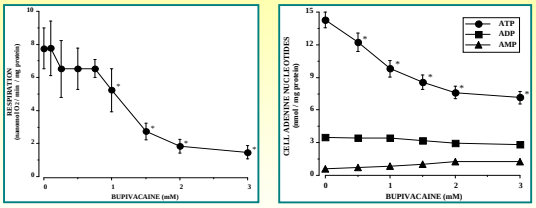


AL et mitochondrie: effet inhibiteur et découplant au niveau de la CR



Sztark F. et al. Anesth Analg 1994;78: 335-9

AL et mitochondrie : diminution de la synthèse d'ATP

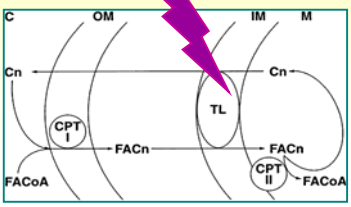


Sztark F. Anesth Analg 1994, 78 :335-9

Mitochondrie et altération du métabolisme des acides gras
(substrats préférentiels du cœur)

Inhibition de la carnitine-acylcarnitine translocase

Bupivacaïne



- <u>Acides gras</u> :
Altération du transport trans-membranaire
Diminution du pool de substrats

-Toxicité cardiaque décrite chez l'homme

IC 50 de la bupi : 0,26 mM

Weinberg G. Anesthesiology 1998, 92 :253-8

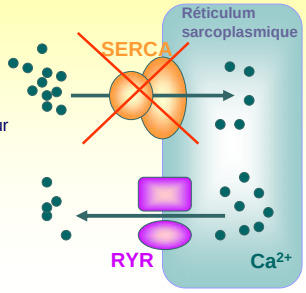
Le CANAL CALCIQUE

AL et métabolisme calcique: inhibition de la recapture du Ca^{2+}

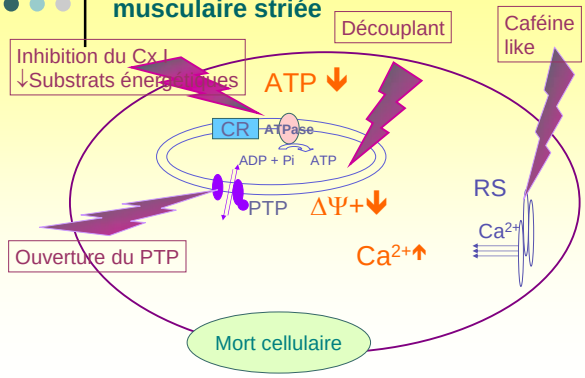
Zink W et al. Anesthesiology 2002, 97 : 710-6-8
Zink W et al. Anesthesiology 2005, 102 : 793-8

- Inhibition des SERCA du RS
  - **Augmentation de la $[Ca^{2+}]$ cytosolique**
- Stimulation par les AL du récepteur à la ryanodine du RS
  - **libération de $[Ca^{2+}]$ cytosolique**

$[Ca^{2+}]$ intracytosolique
Conséquences? Myonécrose?



Cibles des AL sur la fibre musculaire striée



AL et effets anti-inflammatoires

- **Propriétés anti-inflammatoires directs sur les fonctions leucocytaires**
  - Activation des cytokines et Mapk
  - Inhibition des canaux Na+ n'est pas le seul méca
- **Inhibition de l'agrégation plaquettaire *in vivo et in vitro***
  - Diminution du risque thrombotique?
- **Diminution de la production de radicaux libres**

Base cliniques

La lidocaïne par voie i.v.

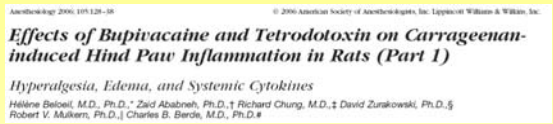
- **Soulage les douleurs neuropathiques**
- **Diminue la douleur postopératoire**
- **Prévient l'hyperalgésie postopératoire tardive.**

Les anesthésiques locaux

- **Diminuent l'inflammation systémique**
  - postopératoire
- **Diminuent l'inflammation locale en partie en diminuant les phénomènes douloureux**

- **La douleur provoque une inflammation locale et générale. Cette inflammation peut pérenniser les phénomènes douloureux et même les étendre.**

- **Les anesthésiques locaux:**
  - Diminuent la douleur, ce qui diminue l'inflammation.
  - Diminuent l'inflammation, locale et systémique.
  - Par ailleurs, ils diminuent les potentiels aberrants au niveau des petites fibres.

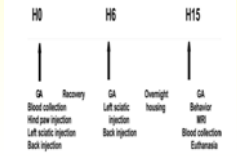


Effects of Bupivacaine and Tetrodotoxin on Carrageenan-induced Hind Paw Inflammation in Rats (Part 1)

Hyperalgesia, Edema, and Systemic Cytokines

Hélène Beloeil, M.D., Ph.D.,* Zaid Ababneh, Ph.D.,† Richard Chung, M.D.,‡ David Zurakowski, Ph.D.,§ Robert V. Mulkern, Ph.D.,‖ Charles B. Berde, M.D., Ph.D.#

- **Chez le rat**
  - Bupivacaïne et epinephrine H0 et H6
    - Bloc sciatique gauche ou systémique (s/cut)
  - Injection s/cut de carageenan Droite ou Gauche H0



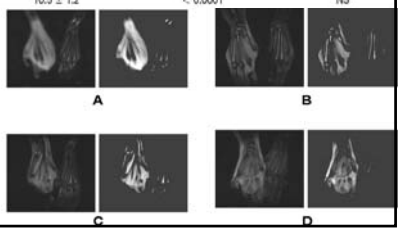
Quantification de l'œdème RMN

Beloeil H. *Anesthesiology* 2006

Table 2. MRI Measurements of Hind Paw Relative Edema Volumes

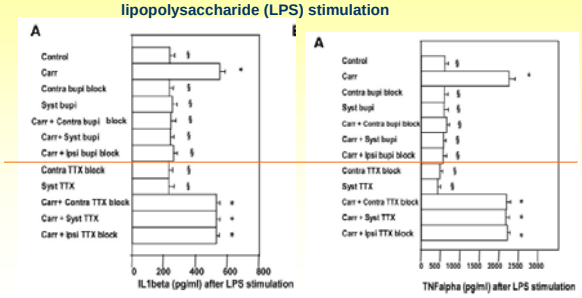
Group	n	Relative Edema Volume, %	*P* vs. Control Group	*P* vs. Carrageenan Group
Control	5	2.2 ± 0.6	—	< 0.0001
Carrageenan	6	9.4 ± 0.96	< 0.0001	—
Contra bupi block	5	2.0 ± 0.4	NS	< 0.0001
Carr + contra bupi block	5	6.54 ± 0.78	< 0.0001	< 0.01
Carr + ipsi bupi block	4	7.32 ± 0.5	< 0.0001	< 0.01
Carr + systemic bupi	4	10.5 ± 1.2	< 0.0001	NS

Fig. 2. *A–D* show coronal spin echo T2-weighted images before (*left portion of each panel*) and after (*right portion of each panel*) application of a threshold criterion. Images show bilateral rat paws for the carrageenan group (*A*), the carrageenan and contralateral bupivacaine sciatic block group (*B*), the carrageenan and ipsilateral bupivacaine sciatic block group (*C*), and the carrageenan and systemic bupivacaine group (*D*).



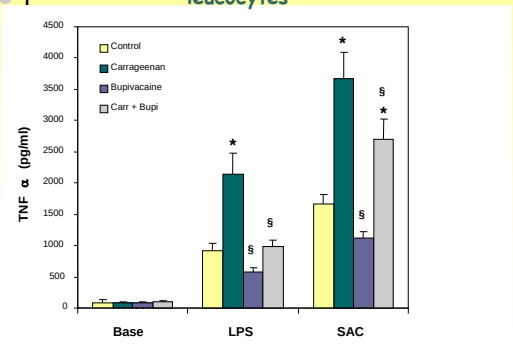
Diminution des marqueurs de l'inflammation

Il1 beta and Tumor necrosis factor- (TNF-)production at 15 h in whole blood cell cultures after lipopolysaccharide (LPS) stimulation



Beloeil H. *Anesthesiology* 2006

La bupivacaïne systémique prévient le priming des leucocytes



Beloeil et al. A&A 2005;100:1081-6.

JX Mazoit Bicêtre

ALR et carcinome mécanismes?

Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis?

Anstomanis K. Exadaktylos, M.D.,* Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., D.M.E., F.R.C.P.I., F.C.A.R.C.S.I., F.R.C.A.,† Denis C. Moriarty, F.C.A.R.C.S.I.,‡ Edward Mascha, Ph.D.,§ Daniel I. Sessler, M.D., Ph.D.‖

Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence

A Retrospective Analysis

Barbara Bilir, M.D.,* Edward Mascha, Ph.D.,† Denis C. Moriarty, M.D.,‡ John M. Fitzpatrick, M.D.,§ Daniel I. Sessler, M.D.,‖ Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., F.R.C.P.I., F.C.A.R.C.S.I., F.R.C.A.#

ALR et carcinome

- **Etudes rétrospectives**
- **Diminution des récidives secondaires**
- **ALR ou Diminution de la consommation de morphine?**

- **Analgésie et ALR**
  - Canal sodique essentiellement
- **Effets autres et toxicités**
  - Calcium, mitochondries……

TOXICITE LOCALE ET SYSTEMIQUE

Major Complications of Regional Anesthesia in France.

The SOS Regional Anesthesia Hotline Service

Table 2. Complications Reported and Their Relation to Regional Anesthesia

	Related	Unrelated*	Unclassified	Total
Cardiac arrest†	11	1	0	12
Respiratory failure‡	7	2	0	9
Seizures§	8	1	0	9
Peripheral neuropathy‖	26	7	6	39
Cauda equina syndrome#	3	1	1	5
Central neurologic event**	0	2	0	2
Meningitis	1	0	0	1
Total	56	14	7	77
Death	4	0	0	4

158 083 ALR
487 Anesthésistes

Incidence:
5/10 000

Auroy et al. *Anesthesiology 2002; 97:1274–80*

Évolution des complications de l'ALR en France entre 1997 et 2002

Type d'ALR	Année	n	Arrêts cardiaques	Convulsions	Neuropathies	SQC
Rachianesthésie	1997	40 640	26 (1,0)	0	19 (4,9)	5 (1,2)
Rachianesthésie	2002	41 079				
Hors obstétrique		35 439	9 (2,4)	1 (0,3)	9 (2,4)	3 (0,8)
Obstétrique		5 640	1 (1,7)	0	2 (3,5)	0
Péridurale	1997	40 640	3 (1,0)	4 (1,3)	5 (1,6)	0
Péridurale	2002					
Hors obstétrique		5 561	0	1 (1,8)	0	0
Obstétrique		29 732	0	2 (0,7)	0	0
ALR Mb Sup + Inf	1997	21 278	3 (1,4)	16 (1,9)	4 (1,9)	-
ALR Mb Sup	2002	23 784	0	3 (1,3)	4 (1,6)	-
ALR Mb Inf	2002	20 162	1 (0,5)	3 (1,5)	8 (3,9)	-

Tableau 1 : Nombre et incidence (pour 10 000 anesthésies) des complications des blocs centraux et périphériques en France en 1997 et 2002.

Toxicité des AL

Molécule

Toxicité locale
Musculaire
Nerveuse
Chondrocyte

Toxicité systémique
Neurologique
Cardiovasculaire

Patient

Facteurs extrinsèques
Médicaments
Anesthésie

Facteurs intrinsèques
I. respiratoire, rénale, hépatique
Maladies neurologiques
Grossesse
Chronobiologie
Génétique

Toxicité des AL

Molécule

Toxicité locale
Musculaire
Nerveuse

Toxicité systémique
Neurologique
Cardiovasculaire

Patient

Facteurs extrinsèques
Médicaments
Anesthésie

Facteurs intrinsèques
I. respiratoire, rénale, hépatique
Maladies neurologiques
Grossesse
Chronobiologie
Génétique

Cas de myotoxicité après une *single shot*

Gomez-Arnaud Br J Anaesth 2003

2122 anesthésies rétro ou péribulbaires avec 1 injection de 5 à 6 ml de bupivacaïne

9 cas de diplopie persistante par myotoxicité des AL

Toxicité musculaire

- **Femme de 40 ans, 70 Kg, opéré coiffe des rotateurs G**
- **Aucun ATCD**
- **Anesthésie: bloc interscalénique avec pose de KT, bolus de bupivacaïne (45 ml de 0,5%) plus épinéphrine (5µg/ml) puis AG**
- **Post-opératoire: 15 h après inj initiale :RAS**

Réinjections à H16, H20, H28 et H34 de 45 ml Bupi à 0,5%

Total de 1,14g de bupi en 34 heures

- **Evolution**

J 3 : tuméfaction isolée du SCM G
J 19 : EMG avec altération du SCM
J 45 : IRM Lésion SCM
J 54 : Biopsie sous IRM : nécrose et régénération
M 3 : Régression des lésions

Hogan Q. Anesthesiology 1994, 80 : 942-7

Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria

Irwin W et al.JBC 2002; 277: 12221-7

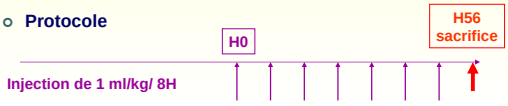
- Altérations des oxydations phosphorylantes
  - **Inhibition du Complexe I**
  - **Effet « *uncoupler* »**
  - **Altération du potentiel redox**
  - **Altération du potentiel de membrane**

Diminution de la synthèse d'ATP
Myonécrose

Myotoxicité *in vivo*

- **Pose d'un cathéter périnerveux fémoral**

- **Rats répartis en 4 groupes**
  - Sérum salé isotonique
  - Bupivacaïne 0,25%
  - Levobupivacaïne 0,25%
  - Ropivacaïne 0,375%
- **Protocole**



Concentrations musculaires de bupivacaine et ropivacaine

- Concentration musculaire de bupivacaïne
  - 1H et 8H après le dernière injection
  - HPLC
  - Seuil de détection: 0,3 µg/g de tissu pour la bupivacaine
    0,15 µg/g de tissu pour la ropivacaïne
- Résultats

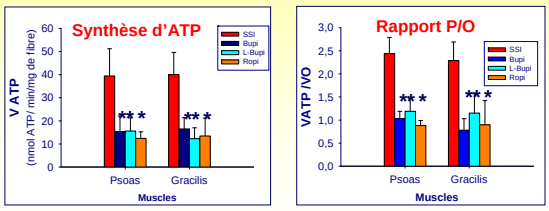
	1 H après dernière injection	8 H après dernière injection
Bupivacaine	**10,1 [0,6-47,1]**	**< 0,3**
Ropivacaine	**13.2 [1,9- 73,1]**	**< 0,15**

Médiane [min, max], en µg/g de tissu

Altération du métabolisme énergétique mitochondrial *in vivo*

Nouette-Gaulain et al. Anesthesiology 2007

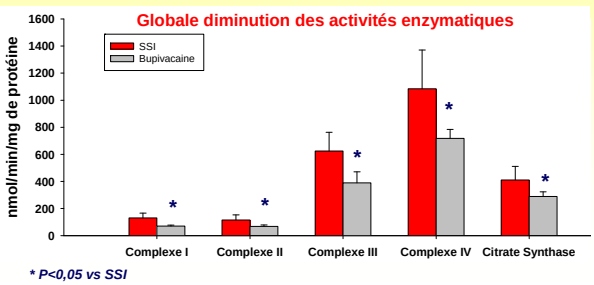
Concentration musculaire des AL< seuil de détection



Activités enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire

Nouette-Gaulain et al. Anesthesiology 2007

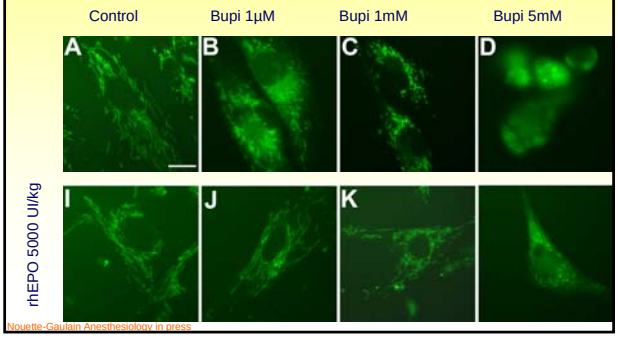
- Spectrophotométrie sur homogénat de psoas



Le réseau mitochondrial

Effet de la bupivacaïne - Intérêt de rhEPO

Myoblastes, Mitotracker green



Nouette-Gaulain Anesthesiology in press

Lésions histologiques précoces *in vivo*

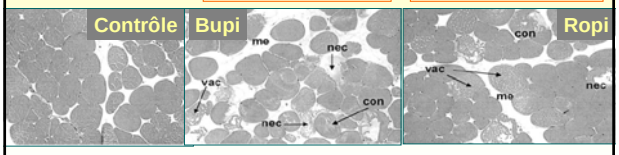
Zink W et al. Anesth Analg 2003, 97 : 710-6

Cathéter périnerveux fémoral cochon

Bolus — Perfusion — H6 — H7

Bolus 100mg Perfusion 20 mg/h

Bolus 150mg Perfusion 30 mg/h

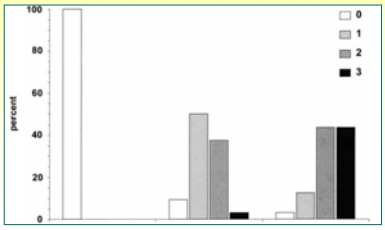


Vacuoles intracellulaires
Condensations de myofibrilles
Cellules nécrotiques

Sévérité des lésions histologiques précoces à J0

Zink W et al. Anesth Analg 2003, 97 : 710-6

score de Benoit



Lésions localisées
Lésions plus étendues
Lésions sévères

Ropi score 1,3 ± 0,8

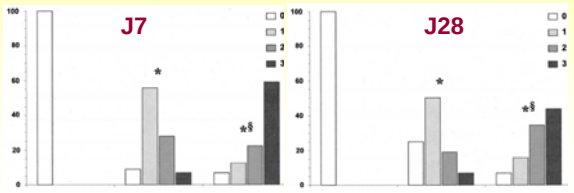
Bupi score 2,3 ± 0,8

Contrôle **Ropi** **Bupi**

Persistance des lésions histologiques à moyen terme

Zink W et al. Anesth Analg 2005, :

Persistance partielle des lésions musculaires
Persistance de la différence ropi-bupi



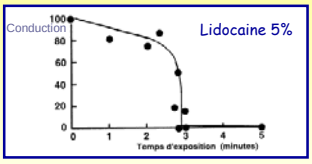
Contrôle **Ropi** **Bupi** **Contrôle** **Ropi** **Bupi**

Myotoxicité des AL

- **Facteurs influençant chez les rats**
  - Age des rats
  - Durée du protocole
  - Concentration
  - Agents protecteurs
    - EPO fortes doses: intérêt clinique?
    - NAC

Mécanismes de la neurotoxicité locale

➢ **Effet dose- et temps-dépendant**



(Lambert, Anesthesiology, 1994)

➢ **Mécanismes**

- altération du métabolisme énergétique neuronal

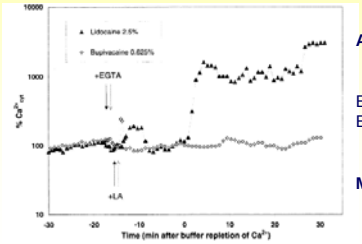
➢ **Facteurs favorisants**

- nécessité d'une concentration locale importante (injection lente, minicathéter, biseau en bas)

Altération du métabolisme calcique

Johnson ME et al. Anesthesiology 2002,97 :1466-76

Culture cellulaire de neurone DN7
Application de doses croissantes de bupi et lido



Augmentation de la [Ca2+] cytosolique

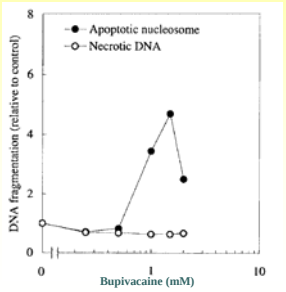
Effet Dose dépendant
Effet agent dépendant
Lido>>Bupi

Mort cellulaire associée

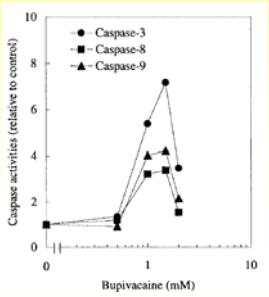
Bupivacaïne et apoptose

Cellules HL60

Fragmentation de l'ADN

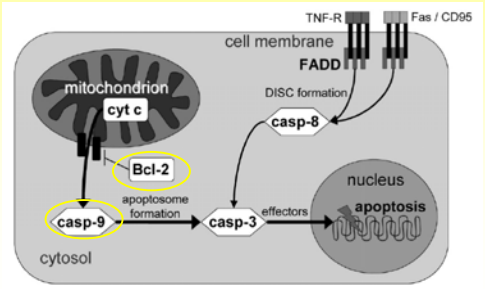


Activation des caspases



Unami et al. Journal of Toxicological Sciences 2003, 107 : 79-94

Lidocaïne et apoptose

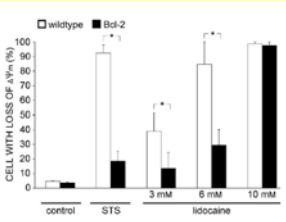


Werdehausen et al. Anesthesiology 2007, 107 : 136-43

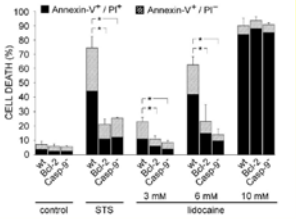
Lidocaïne et apoptose

Jurkat cells wild type, Bcl-2+ ou Casp-9-

Bcl-2 protège de la perte du $\Delta\Psi$



Bcl-2 protège de la mort cellulaire

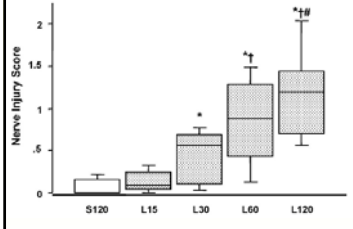


Werdehausen et al. Anesthesiology 2007, 107 : 136-43

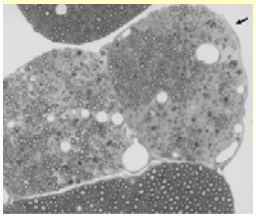
Lésions histologiques

Péridurale lidocaïne 5% 5 µl/min
Expérimentation à J4

Contrôle



Lidocaïne



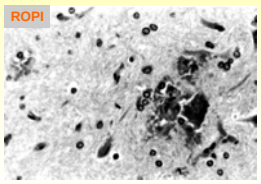
Muguruma et al. Anesth Analg 2006, 103 : 876-81

AL et modifications histopathologiques

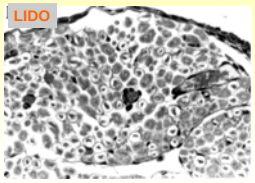
Malinovsky JM et al. Anesthesiology 2002,97 :429-35

Cathéter intrathécaux chez des lapins
Application de doses croissantes de ropivacaïne, lidocaïne et placebo

ROPI



LIDO

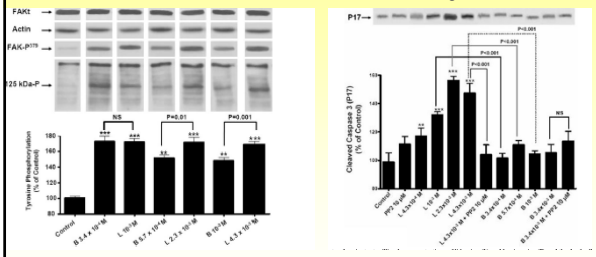


Lésions essentiellement dans le groupe lidocaïne
Infiltrats inflammatoires et œdème endoneural

Apoptose et toxicité neurologique

Hypocampe de rat

Dahmani S et al. Anesth Analg 2007,104 :119-123



Augmentation de la phosphorylation des Tyrosines
Anomalies des *cleaved caspase 3*
Lidocaine peut induire la mort cellulaire par apoptose

Risques de lésions définitives

- **Myélite, arachnoidïte , Sd de la queue de cheval**
- Éviter lors d'une rachianesthésie :
  - Administration continue
  - Aiguilles types pointes de crayon, orientation caudale
  - Injections lentes
  - Lidocaïne 5% hyperbare

Transient Neurologic Symptoms (TNS)

➢ **Troubles neurologiques transitoires :**

- Douleurs lombaires ou des membres inférieurs survenant dans les 48h après une rachianesthésie
- *Troubles moteurs*
- *Rétention urinaire prolongée*

➢ **Facteurs favorisants :**

- le type d'anesthésique : lidocaine +++
- La position : gynécologique *(étirement des racines ?)*

Transient Neurologic Symptoms

Étude épidémiologique sur 1863 patients

	Symptômes NON (%)	OUI (%)	Odds Ratio (IC à 95%)
Lido N= 873	**769 (88)**	**104 (12)**	
Bupi N=744	**734 (98,7)**	**10 (1,3)**	**5,1 (2,5-10,2)** (Lido vs Bupi)
Tétra N=246	**242 (98,4)**	**4 (1,6)**	**3,2 (1,04-9,84)** (Lido vs Tétra)

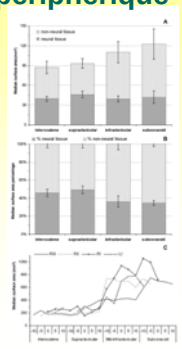
Freedman et al. *Anesthesiology 1998, 89 : 633-41*

Autres cas: Complications neurologiques après blocs périphériques

- **Étiologies**
  - Ponction → Eviter la réalisation d' ALR sous AG
    - **Paresthésies à la ponction**
    - **Seuils de stimulation < 0,3 Ma**
    - **IMS trop faible**
  - Installation
- **Éliminer une lésion traumatique** → J3, S3-4, M3
  - IRM (Lésion médullaire compressible)
  - EMG
  - Potentiels évoqués sensitifs et moteurs

RPC 2003 SFAR " Les blocs périphériques des membres chez l'adultes"

Toxicité neurologique ALR périphérique



Anesthesiology 2008 Feb

Cathéter intraarticulaire?

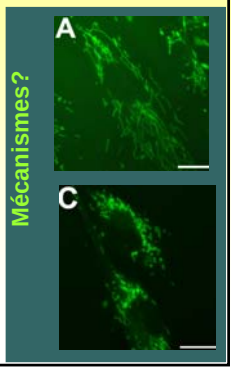
Chirurgie de l'épaule :coiffe des rotateurs sous arthroscopie
Ropivacaïne 2mg/ml à 5ml/h
Cathéter interscalénique
Cathéter en position subacromiale

- **Cathéter interscalénique versus Intraarticulaire**
  - Douleur SSPI (0 [0 to 60] < 40 [0 to 100]mm)
  - Douleur à 24 h (10 [0 to 60] < 45 [20 to 100] mm),
  - Morphine orale (0 [0 to 6] < 3.5 [0 to 10] morphine capsules),
  - Total AL/ 24 heures (122.5 [120 to 170] < 143 [129 to 250] mg)

Delaunay RAPM 2005

Toxicité locale chondrolyse: mythe ou réalité?

- **177 arthroscopies**
- **19 chondrolyses**
- **Dont 12 avaient un KT intraarticulaire**



Hansen J AM Sport Med 2007

TOXICITE SYSTEMIQUE LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Fréquence 1/800 à 1/1500

Rapport de toxicité neurologique
Bupivacaine, Ropivacaine, Lidocaine 4:3:1

Signes cliniques neurologiques (SNC)

- Rechercher les 1ers signes de l'intoxication
  - Subjectifs
    - paresthésies des lèvres
    - étourdissement
    - bourdonnement
    - diplopie
    - somnolence
  - Objectifs
    - frissons
    - trémulations
    - nystagmus
    - gêne à la parole
- Convulsions généralisées
- Coma

Concentrations croissantes d'AL

Artériel libre
Ropivacaine~0,6 mg/l
Bupivacaine ~ 0,3 mg/

Artériel total
Ropi ~ 4 mg/ml
Bupi ~ 4mg/ml

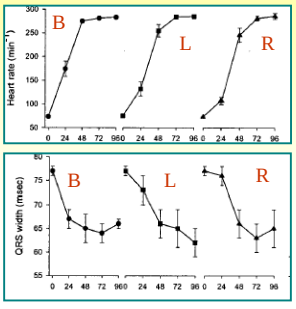
Knudsen et al. *Br J Anaesth 1997, 78 : 507-14*

Traitement des accidents neurologiques

Hypoxie	→	**Oxygénation**
Convulsions	→	**Anticonvulsivant** **Midazolam, diazépam, Thiopental**
Signes cardiaques	→	**Réanimation avec intubation, ventilation**

L'hypoxie et l'hypercapnie aggravent la toxicité des AL

Effects of CNS Site-directed Carotid Arterial Infusions of Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine in Sheep



Effets cardiaques indirects

Effet EEG et Hémodynamique
B>L>R

Effet proarythmogène

B=L=R

Ladd et al. *Anesthesiology 2002; 97:418–28*

Attention, la ropivacaïne est également cardiotoxique

1) Homme jeune, bloc interscalénique: 187 mg

– **Convulsions à 2 minutes, arrêt cardiaque à 5 minutes, récupération rapide (MCE + adré).**

» **Concentration : 17,5 µg/mL**

Passage intravasculaire massif.

2) Femme de 87 ans, bloc fémoral : 225 mg

– **Arrêt 55 min après l'injection, récupération (MCE + adré).**

»**Concentration : 4 à 6 µg/mL**

Absorption ~ normale, dose, âge, vérapamil +++

Attention, la lévobupivacaïne est également toxique

1) Femme 71 ans, bloc plexique lombaire voie postérieure et bloc sciatique: 150 mg
   - Convulsions à 1 minute, Pas d'ACR, Aiguille 21 G
2) Homme 66 ans, bloc plexique lombaire : 175 mg
   - Convulsions à 2 minutes, Pas d'ACR, Aiguille 21 G

➡ **Passage intravasculaire massif.**

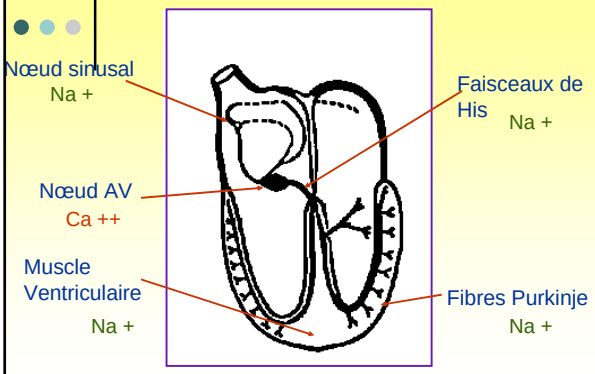
Breslin et al. *Reg Anesth Pain Med 2003; 28:144–47*

TOXICITE SYSTEMIQUE: le cœur

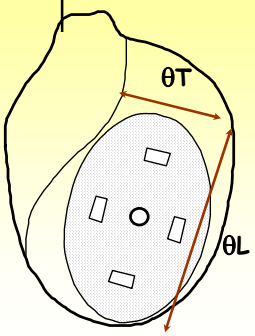
- **Cardiologues**
  - Anti-arythmiques de classe Ib
- **Anesthésistes**
  - Toxicité (Albright)

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 **(action mitochondriale)**
  - Effet à des concentrations supérieures



Longueur d'onde: l = Période Réfractaire Effective (PRE) x Vitesse de Conduction (θ)



Anesthésiques locaux

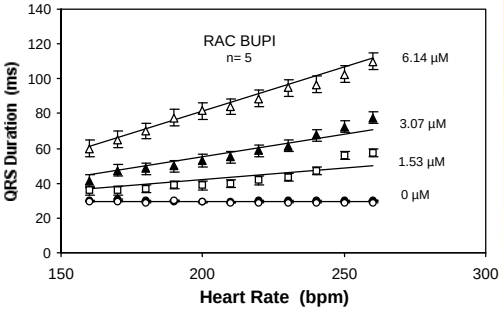
- Ralentissement de la conduction intraventriculaire

- Dispersion des vitesses

Majoration des effets par la *Use dependence*

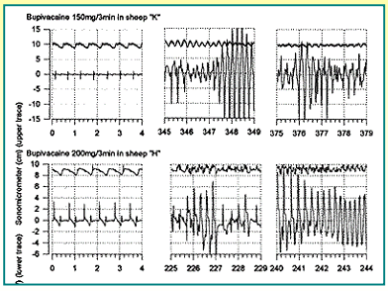
de La Coussaye et col. Anesthesiology 1992; 77: 132-41

Effet *dose-dependence* et *use-dependence*



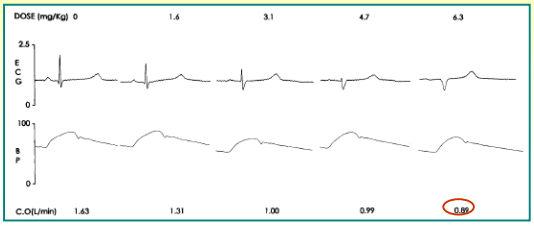
Mazoit et al. *Anesthesiology 2000; 93: 784-92*

Exemple d'ECG et d'arythmie ventriculaire après bupivacaïne IV



Anesth Analg 1998;86:797-804

Effets cardiodépresseurs de la bupivacaine



Nystrom et al. *Anesth Analg 1999; 88: 1143-8*

Local Anesthetic-Induced Cardiac Toxicity: A Survey of Contemporary Practice Strategies Among Academic Anesthesiology Departments

- **Les stratégies mises en route en cas d'arrêt cardio-respiratoire :**

- Intérêt d'un massage cardio-respiratoire prolongé (>45 min) ;

- Médicaments d'urgence stockés dans un lieu identifié et rapidement accessibles (<10 min) dans la majorité des cas ;

- En cas de toxicité liée à la bupivacaïne, les centres « haut volume » paraissent plus convaincus de l'intérêt des émulsions lipidiques et peuvent en disposer rapidement ;

- En cas d'échec de la réanimation pharmacologique, 59% des médecins ayant répondu n'ont pas de protocole établi pour la mise en place d'un support cardio-pulmonaire mécanique (CEC, ballon de contre-pulsion intra-aortique ou ECMO), ce tout centre confondu.

Corcoran Anesth Analg 2006;103:1322-26

LipidRescue™

(SECOURS PAR LIPIDE)

TRAITEMENT POUR ARRÊT CARDIAQUE DU À UN ANESTHÉSIQUE LOCAL

S'IL VOUS PLAÎT GARDER CE PROTOCOLE ATTACHÉ À LA POCHE DES INTRALIPIDES

En cas d'arrêt cardiaque dû à un anesthésique local qui ne répond pas à la thérapie standard, en plus de la réanimation cardio-pulmonaire classique, Intralipide 20% devrait être donné en intraveineux selon le régime suivant:

- Intralipide 20% 1.5 mL/kg pendant 1 minute
- Suivre immédiatement avec une infusion au débit de 0.25 mL/kg/min.
- Continuer les compressions de la poitrine (le lipide doit circuler)
- Répéter le bolus toutes les 3-5 minutes jusqu'à 3 mL/kg de dose totale et que la circulation soit rétablie
- Continuer l'infusion jusqu'à ce que la stabilité hémodynamique soit restaurée. Augmenter le débit à 0.5 mL/kg/min si la pression sanguine décline
- Dose maximale totale de 8 mL/kg est recommendée

En pratique, en réanimant un adulte pesant 70kg:

- *Prendre une poche de 500ml d'Intralipide 20% et une seringue de 50ml.*
- *Aspirer 50ml et donner stat i.v., X2*
- *Ensuite attacher la poche d'Intralipide à une administration intraveineuse (macrodrip) et laisser goutter pendant les 15 minutes suivantes*
- *Répeter le bolus initial jusqu'à deux fois plus – si la circulation spontanée n'est pas rétablie.*

Si vous utilisez Intralipide pour traiter un cas de toxicité due à un anesthésique local, S'il vous plaît reportez le à www.lipidrescue.org.

Ver 7-06

Intralipide

- Dès les premiers signes d'intoxication
- Intralipide 20%
  - **Bolus 1,5ml/kg**

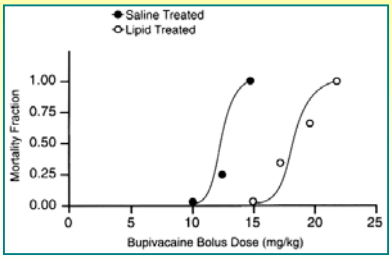
  Et MCE si besoin++++
  - **Inf continue 0.25ml/kg/min**

    Poursuivre inf continue jusqu'à stabilité hémodynamique maintenue
- **Si échec**
  - **Répéter bolus / 5min max 3ml/kg**
  - **Aug inf continue à 0.5ml/kg/min**
- **Ne pas dépasser** 8 mg/kg

En pratique, en réanimant un adulte pesant 70kg:

- *Prendre une poche de 500ml d'Intralipide 20% et une seringue de 50ml.*
- *Aspirer 50ml et donner stat i.v., X2*
- *Ensuite attacher la poche d'Intralipide à une administration intraveineuse (macrodrip) et laisser goutter pendant les 15 minutes suivantes*
- *Répeter le bolus initial jusqu'à deux fois plus – si la circulation spontanée n'est pas rétablie.*

Interaction intralipide-AL

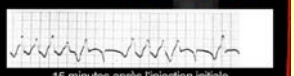


Mortalité après un bolus IV de bupivacaine, Comparaison de succès réanimation Avec saline ou infusion lipidique.

Weinberg et al. *Anesthesiology 1998; 88:1071–75*

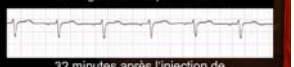
FIXATION LIPIDIQUE : EFFICACITÉ CLINIQUE TRÈS RAPIDE

- Enfant de 13 ans
- Bloc plexus lombaire
- Abord postérieur



15 minutes après l'injection initiale
Lidocaïne adrénalinée 100 mg, ropivacaïne 75 mg

2 minutes après l'injection de
3 ml/kg de Médialipide® à 20%



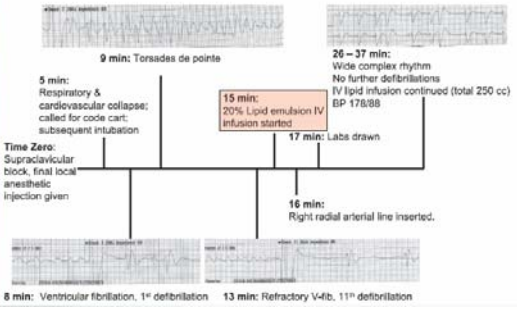
32 minutes après l'injection de
3 ml/kg de Médialipide® à 20%

Ludot H et al. Anesth Analg 2007

Efficacité clinique très rapide

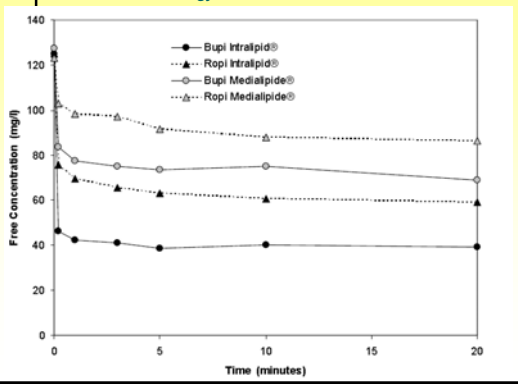
Homme, 60 ans (diabète, HTA coronaropathie, Ins. Rénale)
Bloc supraclaviculaire (30 ml mépivacaine 1.5% + 10ml bupivacaine 0.5%)

Timeline of critical events with cardiac rhythm strips



Intralipide !!!!!

Mazoit anesthesiology 2009



Comparaison Intralipide®20% vs. Médialipide®20%

Tous les lipides sont efficaces
Mais ils ne sont pas équipotents
Intralipide®: émulsion à chaînes longues
Médialipide®: émulsion à chaînes moyennes

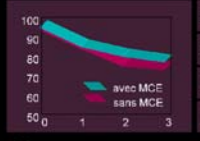
L'intralipide®20% antagonise plus rapidement les AL que le Médialipide®20%

L'intralipide®20% antagonise 2,5 à 3 fois plus d'AL que le Médialipide®20%

Dans l'état actuel des publications l'Intralipide®20% est le meilleur choix

IMPORTANCE DU MCE

- Intoxication aiguë induite par la bupivacaïne
- Perfusion de Médialipide® 20% avant l'arrêt cardiaque
- Apparition des signes hémodynamiques puis
- 2 groupes de brebis : Avec MCE et Sans MCE



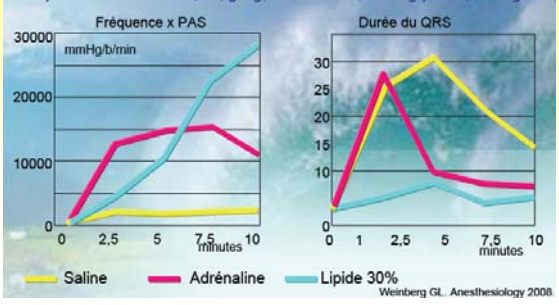
Bupi libre	Sans MCE	Avec MCE
0 min, %	100	100
3 min, %	82,3	79,5
Mortalité %	100	0

- Il faut maintenir une perfusion coronaire efficace pour que le lipide parvienne aux cardiomyocytes

Estèbe JP. SFAR 2008

Adrénaline vs. Intralipide

Asystolie provoquée par 20 mg/kg de bupivacaïne chez le rat
Massage cardiaque et O_2 100%
Comparaison adrénaline (30 µg/kg) vs. IL 30% (5 ml/kg puis 0,5 ml.kg/min



Weinberg GL. Anesthesiology 2008

Des limites pour intralipid???? A suivre

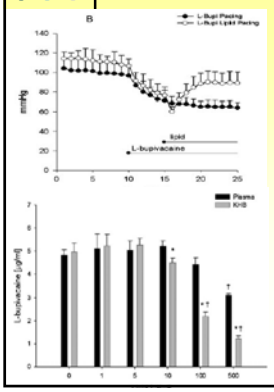
Lipid Emulsion Improves Recovery from Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest, but Not from Ropivacaine- or Mepivacaine-Induced Cardiac Arrest

Anesthesiology 2009; 111:158–65 Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Lipid Emulsion Combined with Epinephrine and Vasopressin Does Not Improve Survival in a Swine Model of Bupivacaine-induced Cardiac Arrest

Shawn D. Hicks, M.D., M.Sc.,* David D. Salcido, B.S.,† Eric S. Logue, B.S.,† Brian P. Suffoletto, M.D.,‡ Philip E. Empey, Pharm.D., Ph.D.,§ Samuel M. Poloyac, Pharm.D., Ph.D.,‖ Donald R. Miller, M.D.,# Clifton W. Callaway, M.D., Ph.D.,** James J. Menegazzi, Ph.D.††

Emulsions lipidiques



- Left ventricular systolic pressure (mm Hg) over the time course of the experiment for the two groups that were paced at 300 bpm
- l-Bupivacaine concentrations after addition of 0, 1, 5, 10, 100, and 500 L to 1 mL of human plasma or Krebs–Henseleit Buffer (KHB) with 5 g/mL of l-bupivacaine.*P* 0.05
- Effet Direct inotropisme
- Diminution in vitro des concentrations

Faut-il attendre l'arrêt cardiaque?

Traiter dès les prodromes d'intoxication aux AL
sans attendre les signes cardiaques
sans risque majeur rapporté

Reversal of Central Nervous System and Cardiac Toxicity After Local Anesthetic Intoxication by Lipid Emulsion Injection

Rainer J. Litz, MD
Thomas Roessel, MD
Axel R. Heller, MD
Sebastian N. Stehr, MD

Avez-vous une émulsion lipidique

Intralipide®20%

immédiatement disponible dans votre bloc ?

Traitement des accidents CV

<u>Une réanimation prolongée peut être nécessaire</u>

Hémodynamique **MASSER +++ (45 min)**

adrénaline

petites doses(5-10 µg/kg)

Intralipid

TV, FV **Cardioversion**

Pas d'antiarythmique AL

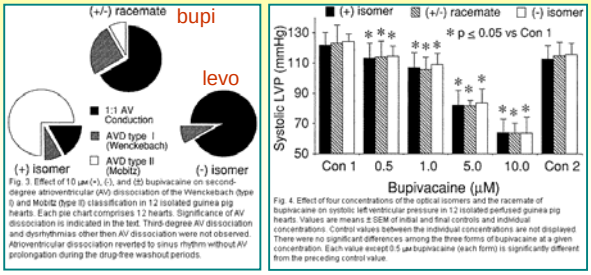
L'hypoxie et l'hypercapnie aggravent la toxicité des AL

Les nouvelles molécules sont –elles moins cardiotoxiques ?

Université Victor Segalen Bordeaux 2

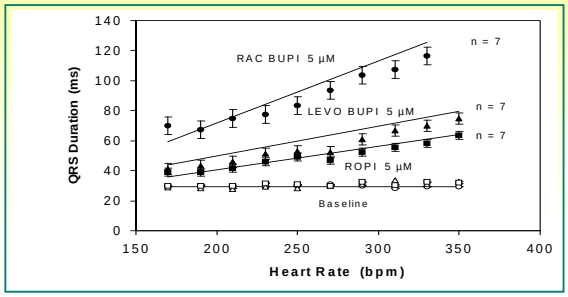
C·H·U Hôpitaux de Bordeaux

Bupivacaine versus levobupivacaine



Anesthesiology 1997;86:410-9

Ropivacaine, Levobupivacaine and Co …

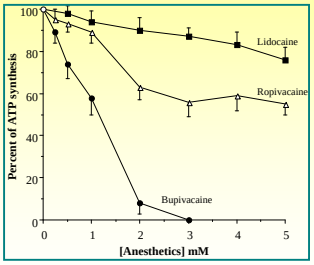


Mazoit JX et col. Anesthesiology 2000; 93: 784-92

Ropivacaine, Levobupivacaine and Co …

- **Ropivacaine** :
  - Liposolubilité intermédiaire entre bupivacaine et lidocaine
  - Enantiomère S(-)
  - Moindre cardiotoxicité que bupivacaine
  - Synthèse d'ATP moins diminuée en présence de ropivacaine

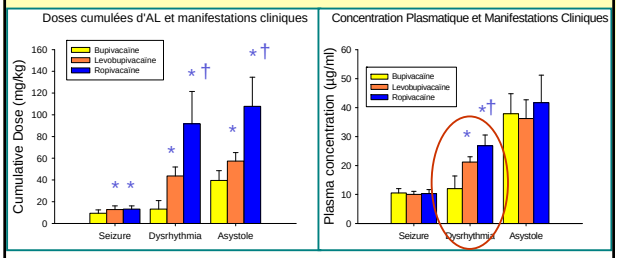
- **Absence de stéréospécificité au niveau mitochondrial**



Sztark et al. *Anesthesiology 1998 et 2000*

Ropivacaine, Levobupivacaine and Co …

Toxicité systémique:
Bupivacaïne> Lévobupivacaïne> Ropivacaïne



Ohmura et al. Anesth Analg 2001;93:743-8

Toxicité locale

- Concentration, agents

Toxicité systémique

- Diffusion, concentration, agents

« ALR à Objectif de concentration… »

Toxicité des AL

Molécule

Toxicité locale
Musculaire
Nerveuse

Toxicité systémique
Neurologique
Cardiovasculaire

Patient

Facteurs extrinsèques
Médicaments
Anesthésie

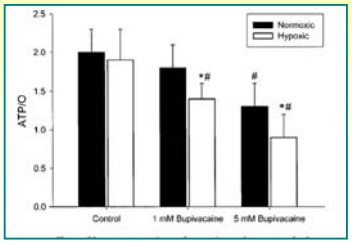
Facteurs intrinsèques
I. respiratoire, rénale
Maladies neurologiques
Grossesse
Chronobiologie
Génétique

Médicaments cardiovasculaires

- **Inhibiteurs calciques**
  - Cardiovasculaire : controversé
    - **Potentialise effet inotrope négatif**
      Herzig et al. *Br J Anaesth 1994; 73: 357-63*
    - **Effet protecteur**
      Adsan et al. *Anesth Analg 1998;86: 818-24*
  - SNC
    - **Convulsions plus précoces**
    - **Mortalité plus élevée**
      Bruguerolle. *Life Sci 1993;53: PL 349-53*
- **Digitaliques**
- **Bêta-Bloquants**

Effects of Bupivacaine on Mitochondrial Energy Metabolism in Heart of Rats following Exposure to Chronic Hypoxia

P= 0,5 atm, Durée HC:14j, HTAP+



Altération du rendement des oxydations phosphorylantes

Diminution de la synthèse d'ATP

➡ **Modifier les doses chez les BPCO ?**

Nouette-Gaulain et al. *Anesthesiology 2002; 97:1507–11*

Myopathie mitochondriale induite par AOMI ou AL

Ischémie chronique musculaire

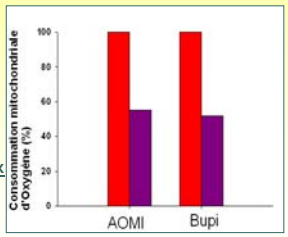
Apport musculaire en oxygène réduit

Dysfonction mitochondriale
Altération des oxydations phosphorylantes
Pipinos 2003 J Vasc Surg

Myotoxicité des anesthésiques locaux

***In vitro*, dysfonction mitochondriale**
Irwin 2002 JBC

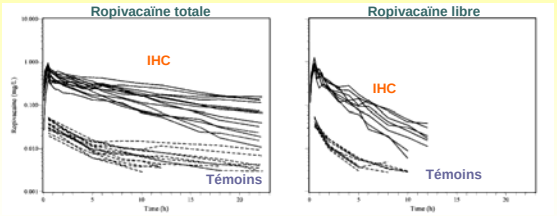
***In vivo*, altération du métabolisme mito**



Anesthesiology 2007; 106:43–55
Copyright © 2006, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

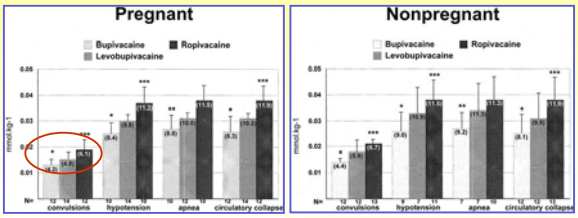
Pharmacokinetics of Ropivacaine in Patients with Chronic End-stage Liver Disease

Mika J. Jokinen, M.D., Ph.D.,* Pertti J. Neuvonen, M.D., Ph.D.,† Leena Lindgren, M.D., Ph.D.,‡ Krister Höckerstedt, M.D., Ph.D.,§ Jan Sjövall, Ph.D.,‖ Olof Breuer, M.D., Ph.D.,# Yvonne Askemark, Chem.Eng.,** Jouni Ahonen, M.D., Ph.D.,†† Klaus T. Olkkola, M.D., Ph.D.‡‡



Hypoalbuminémie et augmentation des fractions libres
Diminution de la clairance hépatique

Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes



Gestation = augmente seulement le risque de convulsion

Risque de toxicité systémique plus faible avec la ropivacaine ?

Santos et al. *Anesthesiology 2001;95:1256-64*

Toxicité et l'effet temps-dépendant

- **Lidocaïne 65 ml/kg intrapéritonéal chez la souris**
  Maximum de convulsions (83% des cas) à 21H
- **Mépivacaïne et Ropivacaïne chez le rongeur**
  Dose nécessaire pour induire 50% de décès est minimale à 19H et 23H respectivement
- **Lidocaïne et convulsions chez le rat**
  Apparition des convulsions en 128± 11 sec à 23 H
  177 ±14 sec à 10 H

Chassard. *Anesthesiology 2004;100:413-27*

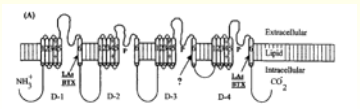
Pharmacogénétique….

Point Mutations at L1280 in $Na_v1.4$ Channel D3-S6 Modulate Binding Affinity and Stereoselectivity of Bupivacaine Enantiomers

CARLA NAU, SHO-YA WANG, and GING KUO WANG

Department of Anesthesiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany (C.N.); Department of Biological Sciences, State University of New York at Albany, Albany, New York (S.-Y.W.); and Department of Anesthesia Research Laboratories, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (G.K.W.)

Received October 8, 2002; accepted March 3, 2003 This article is available online at http://molpharm.aspetjournals.org



Altered Gating and Local Anesthetic Block Mediated by Residues in the I-S6 and II-S6 Transmembrane Segments of Voltage-Dependent Na^+ Channels

ANDREI KONDRATIEV and GORDON F. TOMASELLI

Departments of Medicine, Section of Molecular and Cellular Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

Received January 24, 2003; accepted June 11, 2003 This article is available online at http://molpharm.aspetjournals.org

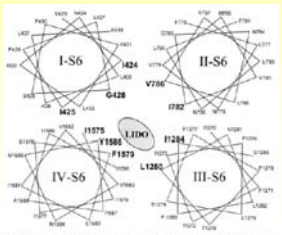


Fig. 8. Helical wheel representations of the S6 segments of four domains. The S6 mutations in each of the domains that altered local anesthetic binding are shown in bold.

En pratique …

Anesthésie régionale :

- voie veineuse, oxygène
- PA, ECG, SpO_2
- surveillance clinique étroite
- respecter les posologies maximales

Blocs périphériques et péridurale *: Posologies recommandées pour une première injection sujet jeune ASA I

Agent	Bloc au membre sup	Bloc au membre inf
Lidocaïne adrénalinée	500 mg	700 mg
Mépivacaïne †	400 mg	400 mg
Bupivacaïne adrénalinée	150 mg	180 mg
Ropivacaïne ‡	225 mg	300 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 vasoconstricteur propre.

RPC 2003 SFAR " Les blocs périphériques des membres chez l'adultes"

Réinjections

- **Deuxième injection, Pas avant le tiers de la demi-vie, soit:**
  - Lidocaïne, prilocaïne, mépivacaïne : 30 min.
  - Bupivacaïne, ropivacaïne : 45 min.
  - Dose : au plus le 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,**
  - Moitié de la dose après une demi-vie ou tiers de la dose après la moitié d'une demi-vie.

RPC 2003 SFAR " Les blocs périphériques des membres chez l'adultes"

Pratique des AL et des ALR par des médecins non spécialisés en AR, dans le cadre de l'urgence

Agent	Présentation	Indications	Posologies maximum
Lidocaïne	**Sans adrénaline**	**Infiltration**	**200 mg**
		Bloc périphériques	**300 mg (A)**
	Avec adrénaline		**500 mg (A)**
Mépivacaïne	**1 % ou 2 %**	**Infiltration**	**200 mg (A)**
		Bloc périphériques	**400 mg (A)**
Ropivacaïne	**0,2 %**	**Infiltration**	**150 mg (A)**
	0,75 %	**Bloc périphériques**	
	1%		

Conférence d'experts SFAR "Pratique des AL et ALR par des médecins non AR, dans le cadre de l'urgence" 2003

Ex : le bloc du nerf fémoral par voie ilio-fasciale en urgence

- Terrain : **enfant et adulte, pré ou intra-hospitalier**
- Indications : **F. de la diaphyse fémorale, plaies du genou**
- Méthode :

  « *technique de réf et permet de s'affranchir de l'utilisation d'un neurostimulateur…le point de ponction est situé à la jonction 1/3 moyen-1/3externe du ligament inguinal…A ce niveau, l'aiguille à biseau court doit franchir le fascia lata et le fascia iliaca, perçus comme 2 ressauts successifs… »*

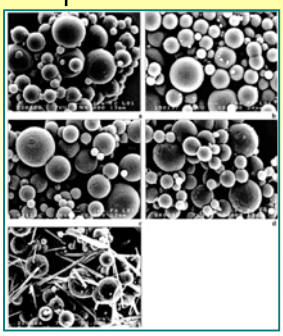
- **AL :**

  Adulte : 0,3 à 0,4 ml/kg de lido à 1% ***(pour 70 kg ≈21 à 28 ml)***

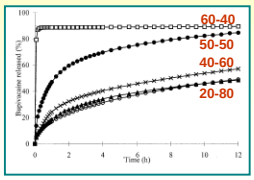
  Pas d'inication de la Ropivacaïne

  Enfant : 0,3 à 0,4 ml/kg ou 1 ml/année d'âge

Perspectives : les microsphères?

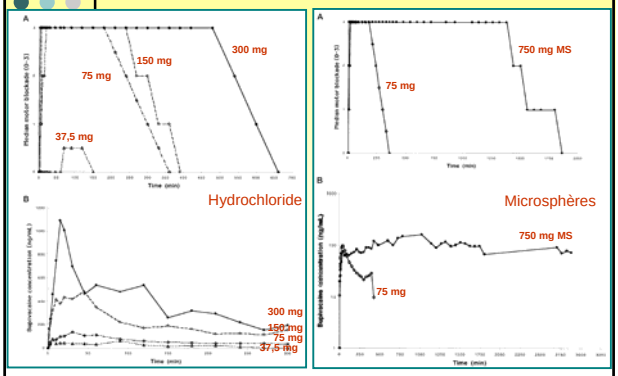


Microsphères de PLGA



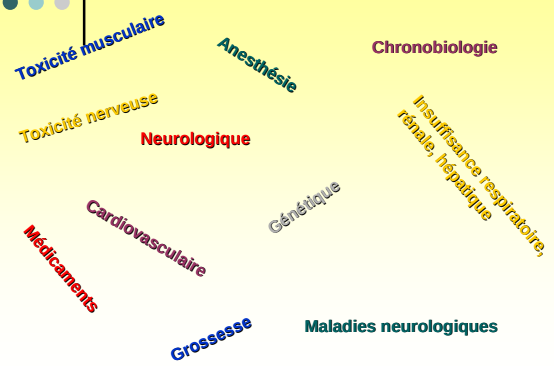
Le Corre et al. Int J Pharm 2002; 238: 191-203

Intérêt des microsphères dans la toxicité ?



Estebe JP et al. Anesth Analg 2001; 93: 447-55

Toxicité des anesthésiques locaux



- **Anesthésie loco-régionale de qualité**
  - Ne pas innonder les malades AL
  - Optimiser les sites d'injections
  - Rechercher la minimal low dose efficace
- **Utiliser des agents *safe***

One hundred years later, I can still make your heart stop and your legs weak …"

- **Molécules avec un risque toxique potentiel**
- **Incidence faible des accidents mais graves**
- **Études sur modèles animaux à extrapoler…..**
- **Qualité et rigueur du geste technique**
- **A utiliser au long court avec prudence (risque toxique et septique)**

- Anesth Analg. 2008 Jul;107(1):325-32. Links
- Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia.
- Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE.
- Anesthesiology Service, VA Medical Center and Department of Anesthesiology, OR Health and Science University, Portland, OR 97229, USA. rose.christopherson@med.va.gov
- BACKGROUND: A previously published clinical trial of epidural-supplemented versus general anesthesia, Veterans Affairs Cooperative Study No. 345, showed no difference in 30-day mortality and morbidity rates between the two treatments. We hypothesized that long-term postoperative survival would be increased by epidural anesthesia/analgesia supplementation during colon cancer resection. METHODS: We studied long-term survival after resection of colon cancer in a trial of general anesthesia with and without epidural anesthesia and analgesia supplementation for resection of colon cancer in Veterans Affairs Cooperative Study No. 345. Cox and log-normal survival models were used to test the effects of pathological stage, type of anesthesia and other covariates on survival in 177 patients. RESULTS: The presence of distant metastases had the greatest effect on survival. Thus, analyses were performed separately for patients with and without metastases. For those without metastasis, the hazard ratio for the treatment effects changed at 1.46 years. Before 1.46 years, epidural supplementation was associated with improved survival (P = 0.012), while later, the type of anesthesia did not appear to affect survival (P = 0.27). Hypertension was associated with poorer survival (P = 0.029), as was alcoholism in patients who received epidural anesthesia (P = 0.014). Survival of patients with metastases was unaffected by type of anesthesia. There was a significant age by hypertension interaction (P = 0.002). Patients survived longer if they were hypertensive, but had reduced survival if they were older than 66 years and hypertensive. CONCLUSION: Epidural supplementation was associated with enhanced survival among patients without metastases before 1.46 years. Epidural anesthesia had no effect on survival of patients with metastases. Additional studies to confirm or refute these findings are warranted.