

## Anesthésiques Locaux:

Bases moléculaires et pharmacologie comparée

Jean Xavier Mazoit

Département et laboratoire d'Anesthésie  
UPRES EA 3540  
Hôpital et Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre

JX Mazoit Bicêtre

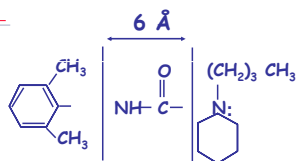


## La molécule

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

JX Mazoit Bicêtre

## Bupivacaine



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

JX Mazoit Bicêtre

## Action à l'échelon Cellulaire et Moléculaire

Bloc des canaux  $\text{Na}^+$  rapides.

Ragsdale et col. Science 1994; 265: 1724.

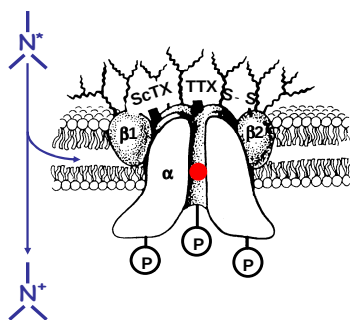
Mais aussi des canaux  $\text{K}^+$  à des concentrations environ 2-3 fois supérieures.

Courtney BBA 1988; 939: 163, Castle JPET 1990; 256:1038, Valenzuela 1995-2002.

Et des canaux  $\text{Ca}^{++}$  à des concentrations 2-6 ??? fois supérieures.

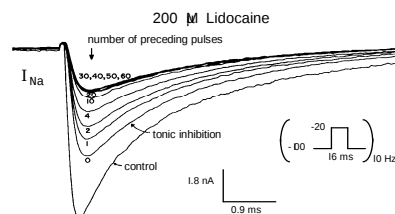
Coyle & Sperelakis, JPET 1987; 242: 1001.

JX Mazoit Bicêtre



JX Mazoit Bicêtre

## Tous les canaux ioniques "voltage-dependent" présentent un phénomène de "use-dependence"

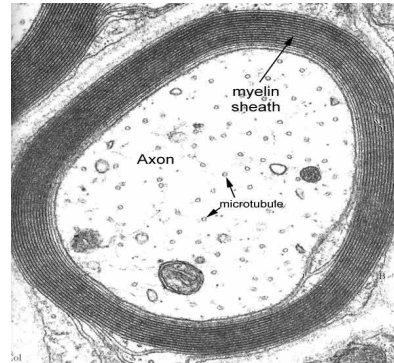


Chernoff DM 1990 (PhD thesis)

JX Mazoit Bicêtre

## Rappel de physiologie de la conduction nerveuse

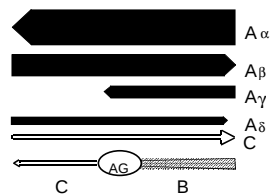
JX Mazoit Bicêtre



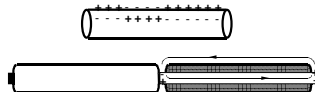
Les fibres  
myélinisées sont  
entourées d'une  
gaine de myéline  
qui se comporte  
comme un  
isolant.

JX Mazoit Bicêtre

Gasser et Erlanger  
Nobel 1944



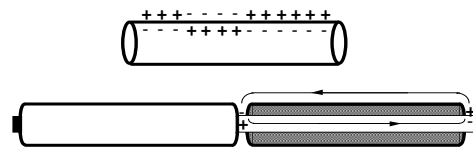
Eccles, Hodgkin, Huxley  
Nobel 1963



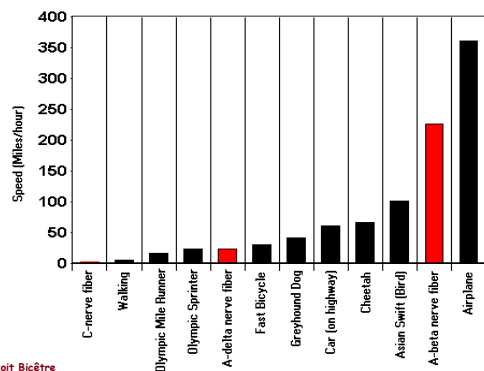
JX Mazoit Bicêtre

## Conduction saltatoire

Direction de l'influx

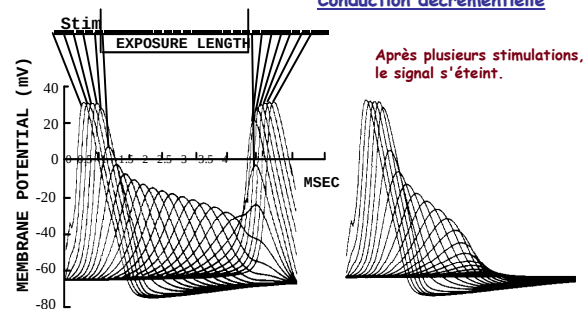


JX Mazoit Bicêtre



JX Mazoit Bicêtre

## Conduction décrementielle



JX Mazoit Bicêtre

Raymond SA et col. Anesthesiology 1989; 725-8.

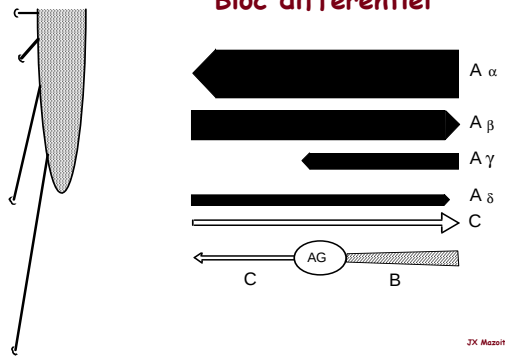
## Bloc différentiel

### • Dissociation

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

JX Mazoit Bicêtre

## Bloc différentiel



JX Mazoit Bicêtre

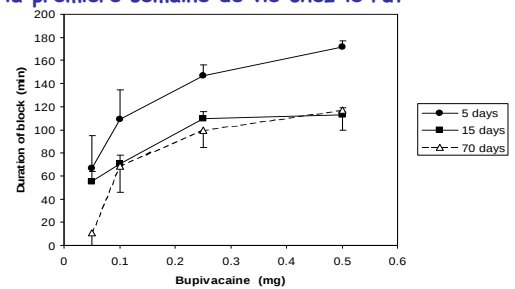
## Myélinisation

- Incomplète à la naissance:
  - Débute au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (33-44 semaines)
  - Rapide jusqu'à 6 mois à 3 ans (phrénique, vague, nerf périphérique)
  - Plus lente jusqu'à l'adolescence (fonctions supérieures)
- Influence l'effet des ALS  
(Benzon et col, Br J Anaesth; 1988;61: 754-60.)

➔ Solutions peu concentrées chez l'enfant

JX Mazoit Bicêtre

La distance entre noeuds est fixée dès la première semaine de vie chez le rat



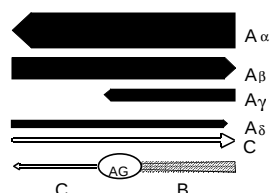
Kohane DS et col. Anesthesiology 1998; 89: 1199-208.

## Canaux sodiques La neuroplasticité est très rapide

Na<sub>v</sub>1.3

Na<sub>v</sub>1.2 → Na<sub>v</sub>1.6

Na<sub>v</sub>1.7, 1.8, 1.9



— TTX-s

— TTX-r

JX Mazoit Bicêtre

## Effets sur le métabolisme oxydatif

JX Mazoit Bicêtre

### Les anesthésiques locaux dépriment la respiration cellulaire

- Les premières études ont montré une baisse dose-dépendante de la consommation d'oxygène mitochondriale:  
Vanderkooi et Chazotte, 1981-1982, Garlid et col. 1983-1992, Dabadie et col. 1987- , Sztark et col. 1994-2002.
- Lidocaïne ED50 = 8 mM  
(Haschke RH & Fink BR. Anesthesiology 1975; 42: 737-40 )
- Bupivacaïne ED50 = 1.5 mM.  
(Sztark F. et col. Anesth Analg 1994;78: 335-9)

JX Mazoit Bicêtre

### Les anesthésiques locaux dépriment la respiration cellulaire

- A fortes concentrations, mais de façon spécifique
- Bupi >>> Lido.
- Pas de stéréospecificité.
- Bupi 2.5 fois plus que Ropi.

### Muscle ?

JX Mazoit Bicêtre

### Effet sur les douleurs neuropathiques, effet anti inflammatoire

### Base cliniques

#### La lidocaïne par voie i.v.

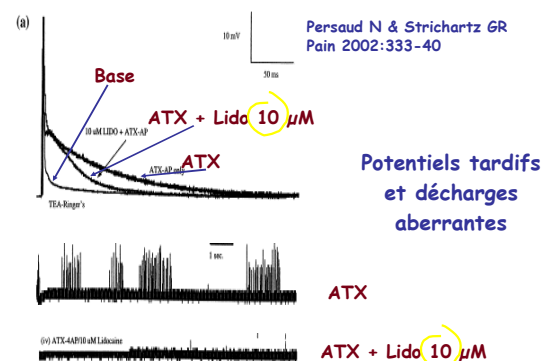
- Soulage les douleurs neuropathiques
- Diminue la douleur postopératoire
- Prévient l'hyperalgésie postopératoire tardive.

#### Les anesthésiques locaux

- Diminuent l'inflammation systémique
  - postopératoire
  - Au cours des états de choc
- Diminuent l'inflammation locale vraisemblablement en diminuant les phénomènes douloureux

### Effet sur les douleurs neuropathiques

- Potentiels tardifs +++
- Canaux Na TTXs et TTXr ?
- Canaux Ca++ N ?

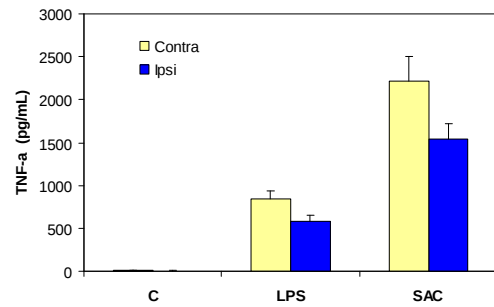


## Effet anti-inflammatoire systémique

- Sur le "rolling" des leucocytes.
- Sur l'adhésion des plaquettes.
- Sur le stress oxydatif:
  - Hématies (F Lenfant)
  - A l'étude dans le SDRA.
- Participe vraisemblablement à l'effet bénéfique de l'ALR postopératoire (réhabilitation plus rapide, ↘ de l'hyperalgésie postopératoire).

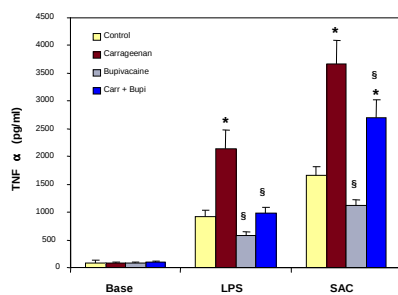
JX Mazoit Bicêtre

## L'inflammation locale elle-même joue un rôle: l'inflammation neurogène participe à l'inflammation générale



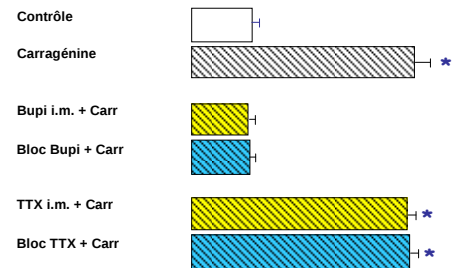
Pham-Marcou et al. BJA 2005;95:243-6.

## La bupivacaine systémique prévient le priming des leucocytes



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

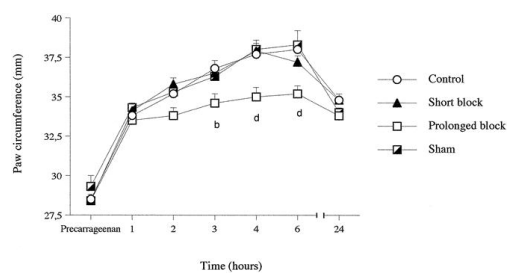
JX Mazoit Bicêtre



Beloeil H et al. Anesthesiology

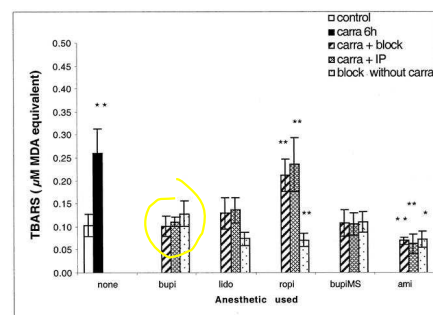
JX Mazoit Bicêtre

## Effet sur l'inflammation locale



Gentili ME et col. Anesth Analg. 1999;89:979-84. JX Mazoit Bicêtre

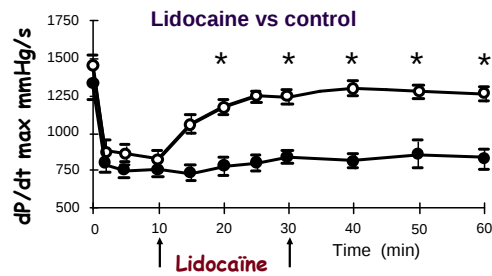
## Effet sur les produits de dégradation des membranes



Leduc et al. A&A 2002;95:992-6

JX Mazoit Bicêtre

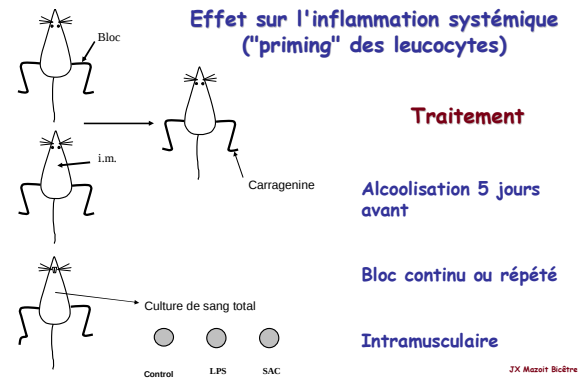
### Au cours de l'ischémie-reperfusion



JX Mazoit Bièthre

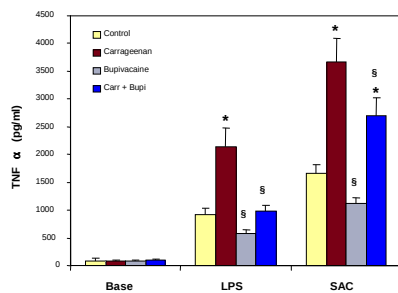
Pu Q et col. Br J Pharmacol 1996, 118: 1072-8.

### Effet sur l'inflammation systémique ("priming" des leucocytes)



JX Mazoit Bièthre

### La bupivacaïne systémique prévient le priming des leucocytes



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

JX Mazoit Bièthre

### Bilateral reflex sympathetic dystrophy after a unilateral injury



#### Bloc continu et/ou Lido systémique:

Linchitz RM et al. Clin J Pain. 1999;15:67-72.

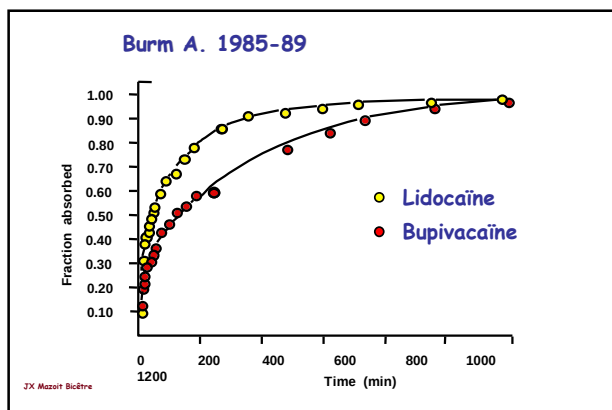
Dadure C et col. Anesthesiology. 2005;102:387-91.

JX Mazoit Bièthre

### En conclusion

- 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 (est-ce lié ?), ils diminuent les potentiels aberrants au niveau des petites fibres.

### Pharmacocinétique



### Elimination

- Les esters sont hydrolysés par les pseudocholinestérases sanguines (les mêmes qui hydrolysent la succinylcholine).
- Les amides sont éliminés exclusivement par métabolisme hépatique.
  - Lidocaïne:
    - Extraction hépatique ~ 65 %
    - Son métabolisme dépend surtout du débit cardiaque.
  - Bupivacaïne, ropivacaïne:
    - Extraction hépatique ~ 30 %
    - Le métabolisme dépend principalement des capacités des microsomes.

JX Mazoit Bicêtre

### Différences entre nourrissons et adultes

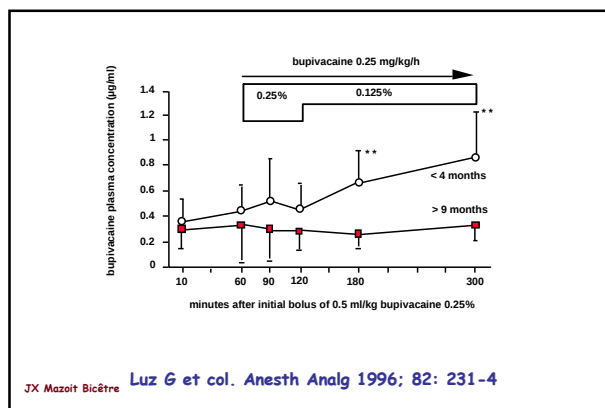
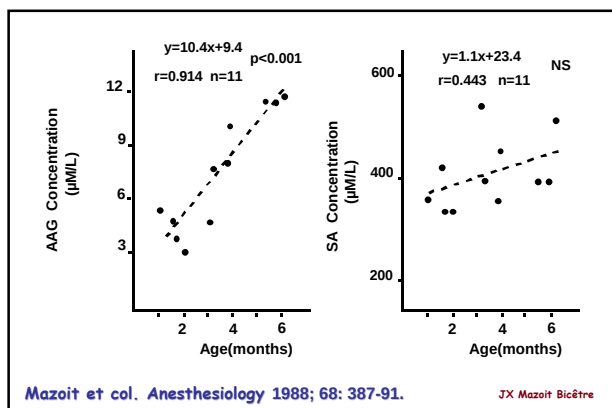
- Variabilité.
- Volume de distribution ?
- Liaison aux protéines sériques.
- Métabolisme hépatique (CYP 3A7 → 3A4, 1A2).
  - Clairance basse jusqu'à six mois au moins.

JX Mazoit Bicêtre

### 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.

JX Mazoit Bicêtre



## Passage transplacentaire

- La **lidocaïne** n'est pas le bon agent.
- Ce qui compte, c'est la concentration libre +++
- A cet égard, bupi=ropi. De plus la cinétique est très similaire.
- Le plus important est
  - 1) la **toxicité** en injection péridurale
  - 2) le **bloc moteur**

Les énantiomères S (lévobupivacaïne, ropivacaïne) sont donc préférables.

## Action sur les organes

JX Mazoit Bicêtre

## Système Nerveux Central

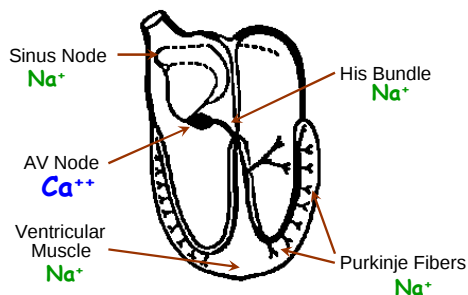
- Bloc des canaux sodiques
  - Anticonvulsivant à faibles doses (Lido < 5 µg/mL)
  - Proconvulsivant à fortes doses (Lido > 7-10 µg/mL)

JX Mazoit Bicêtre

## Système Cardiovasculaire

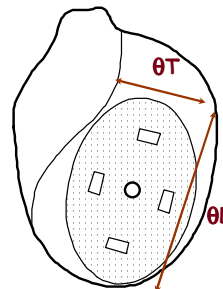
Effet sur la conduction intraventriculaire +++  
Effet sur la force contractile +

JX Mazoit Bicêtre



JX Mazoit Bicêtre

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



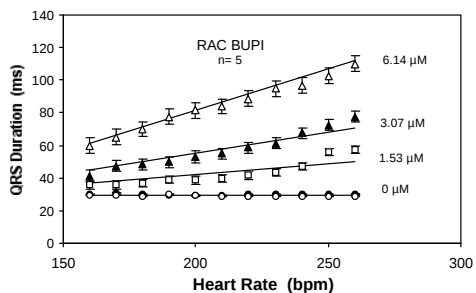
### Anesthésiques locaux

➔ PRE,  
➔  $\theta T$  et  $\theta L$

➔  $\lambda T$  et  $\lambda L$

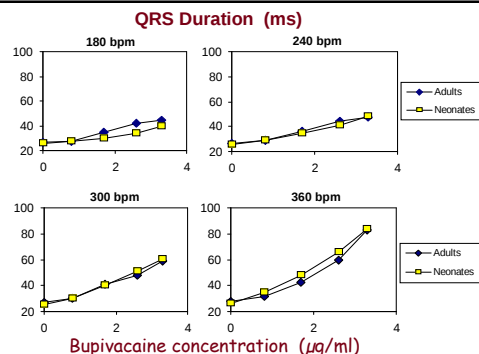
+ Dispersion des vitesses  
Cet effet est majoré par la Use dependence

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



JX Mazoit Bicêtre

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



JX Mazoit Bicêtre

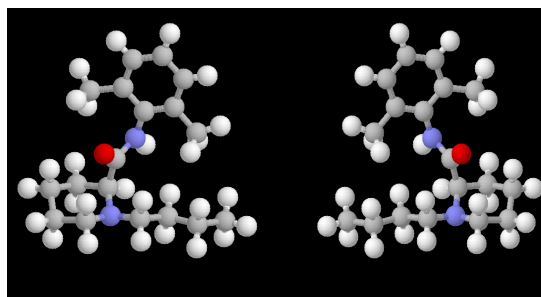
Simon et al. Anesthesiology 2004

## Stéréospécificité de l'effet

JX Mazoit Bicêtre

## Bupivacaine

JX Mazoit Bicêtre

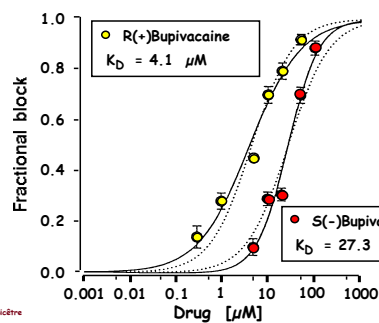


## Stéréospécificité

JX Mazoit Bicêtre

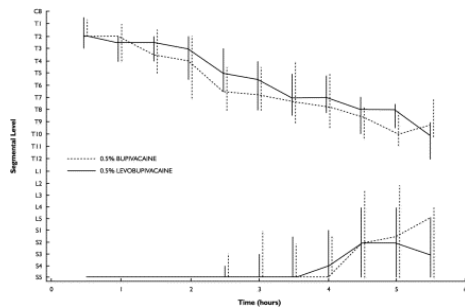
| Site                                          | Enantiosélectivité |                                     |
|-----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Canal sodique axonal                          | Faible             | Nau 1999                            |
| Liaison protéique                             | Faible             | Mazoit 1996                         |
| Pharmacocinétique                             | Faible             | Burm 1994-2001                      |
| Conduction ventriculaire                      |                    |                                     |
| Cardiomyocyte (Canal Na <sup>+</sup> , Patch) | Forte              | Clarkson 1989                       |
| Cœur isolé                                    | Forte              | Mazoit 1993-2000                    |
| Contractilité                                 |                    |                                     |
| (Muscle papillaire [V <sub>max</sub> ])       | Moyenne            | vanHoute 1991                       |
| (Cardiomyocyte isolé)                         | Faible à nulle     | Mazoit 2003                         |
| Muscle strié                                  | Faible à nulle     | Graf 2002-3<br>Nouette-Gaulain 2007 |

Valenzuela C et col. Biophys J 1995; 69: 418-27.



JX Mazoit Bicêtre

Faccenda KA et col. Reg Anesth Pain Med. 2003; 28: 394-400.



**Bloc moteur moindre avec les énantiomères S:  
Douteux chez le rat, prouvé chez l'enfant**

**En caudale et en péridurale:**

**Bupi, vs levo vs ropi.**

Breschan et al. Paediatr Anaesth Avril 2005

Locatelli B et col. Br J Anaesth. 2005;94:366-71.

Analgésie idem.

mais bloc moteur plus important avec la bupi

**Bloc périphériques ? Vraisemblablement idem**

## En obstétrique

### Bloc moteur

#### • Epidural:

Lacassie et col. Reg Anesth Pain Med. 2007;32:323.

#### • Intrathécal:

Camorcia et col. Anesth Analg. 2007;104:904.

**Mais peu comparables car  
concentrations en base en en sel**

## Effet sur le coeur: Etudes chez le volontaire

### Effet sur la conduction

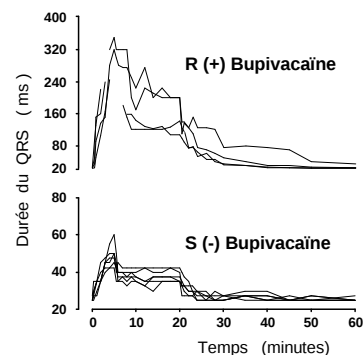
- Scott DB et col. A&A 1989 **Ropi << Bupi**
- Knudsen K et col. BJA 1997 **Ropi << Bupi**
- Bardsley Het col. BJCP 1998 **Levo << Bupi**
- Stewart J et Kellett N A&A 2003 **Levo = Ropi**

## Anesthesiology

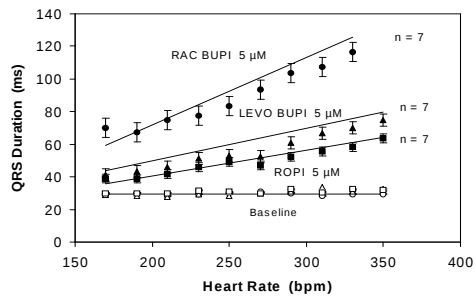
Volume 99 • Number 6 • December 2003

- EDITORIAL VIEWS : Polley L, et al. Cardiac Arrest following Regional Anesthesia with Ropivacaine - Here We Go!
- Chazalon P, et al. Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block - Successful Resuscitation.
- Huet O, et al. Cardiac Arrest after Injection of Ropivacaine for Posterior Lumbar Plexus Blockade.

JX Mazoit Bicêtre



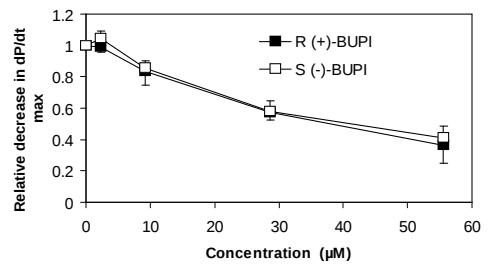
JX Mazoit Bicêtre



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

JX Mazoit Bicêtre

## Effet sur la force contractile



Kariya et al. Non publié

## Toxicité

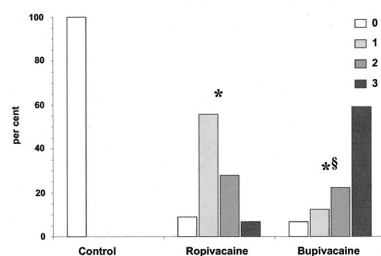
- Toxicité locale
  - Grave, définitive.
  - Radiculopathies transitoires.
- Toxicité générale
  - Neurologique.
  - Cardiaque.
- Toxicité sur les autres organes
  - La toxicité musculaire, l'allergie, la méthémoglobinémie.
  - La porphyrie.
  - Les interférences médicamenteuses.

JX Mazoit Bicêtre

## Toxicité musculaire

- Muscles de l'œil particulièrement sensibles +++
- Bupivacaine >> ropivacaine
- Levobupivacaine ? Vraisemblablement comme la bupi
- Intoxication calcique (RyR ?)
- Liée à la toxicité mitochondriale ?

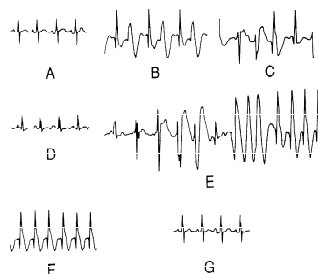
A. Skeletal muscle damage after seven days



Zink W et col. Anesth Analg. 2005;101:548-54

## Toxicité cardiaque

JX Mazoit Bicêtre



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

JX Mazoit Bicêtre

### 59 cas recensés de troubles du rythme ou de conduction graves

- 36 à la bupivacaïne,
- 8 à la lidocaïne et 2 à la mépivacaïne,
- 9 à la ropivacaïne,
- 4 à la lévobupivacaïne.

Réanimation facile le + souvent  
avec Ropi et Levo.

### Toxicité cardiaque

Intérêt de l'Intralipide



Weinberg GL 1998;88:1071-1075

<http://www.youtube.com>

(lipidrescue)

10 cas cliniques

(Neuro + Cardio)

Weinberg G et al Anesthesiology 1998;88:1071-1075

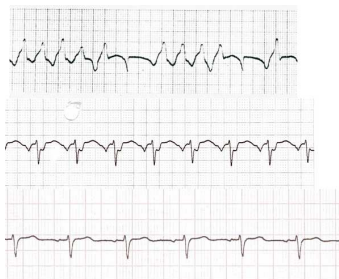
8 ans

- Rosenblatt MA et al. Anesthesiology 2006;105:217-8.
- Litz RJ et al. Anaesthesia 2006;61:800-1.

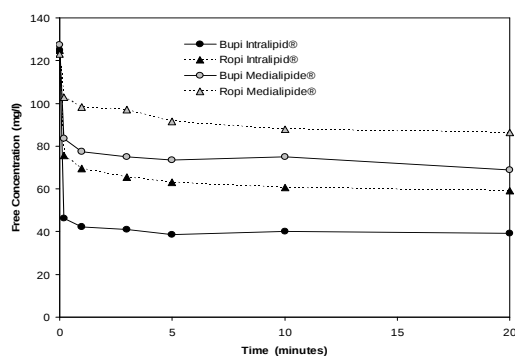
Au total depuis 2006: 10 cas cliniques

- Cœur seul ou Cœur + Neuro, n=9
- Neuro seul n=1
- Bupi 6, Ropi 2, Levo 1 Mepi 1

Ludot H A&A 2008;106:1572-4



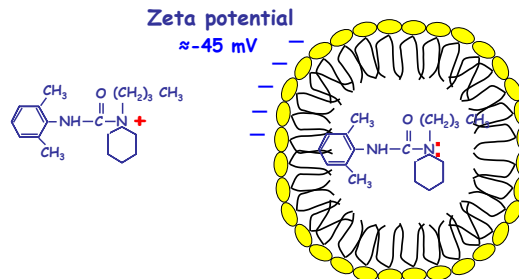
Mazoit JX et al. Anesthesiology 2009;110:380-386



Coefficient de distribution (C= 64 mg/l)  
(ρ est le rapport des fractions molaires, D est le rapport des concentrations molaires)

|                | Medialipide®      |             | Intralipid®       |             |
|----------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
|                | Rac-Bupi/<br>Levo | Ropivacaine | Rac-Bupi/<br>Levo | Ropivacaine |
| <b>20 °C</b>   |                   |             |                   |             |
| ρ              | 1100              | 500         | 2500              | 1400        |
| D              | 100               | 40          | 200               | 100         |
| <b>37 °C</b>   |                   |             |                   |             |
| ρ              | 1600              | 900         | 3100              | 2500        |
| D              | 130               | 80          | 260               | 200         |
| <b>pH 7.00</b> |                   |             |                   |             |
| ρ              | 550               | 460         |                   |             |
| D              | 50                | 40          |                   |             |

Il s'agit principalement d'un phénomène de diffusion passive, lié à l'entropie (les ALs sont hydrophobes)



## Etudes chez le volontaire

### Effet sur la conduction

- Scott DB et col. A&A 1989 Ropi << Bupi
- Knudsen K et col. BJA 1997 Ropi << Bupi
- Bardsley Het col. BJCP 1998 Levo << Bupi
- Stewart J et Kellett N A&A 2003 Levo = Ropi

## Toxicité cardiaque

### Intérêt de l'Intralipide



Weinberg GL 1998;88:1071-1075

<http://www.youtube.com/lipidrescue>

## 10 cas cliniques

( Neuro + Cardio)

Weinberg G et al Anesthesiology 1998;88:1071-1075

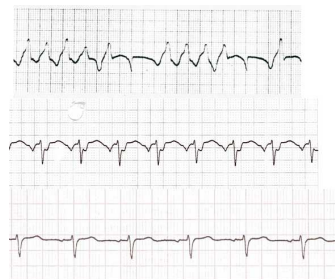
8 ans

- Rosenblatt MA et al. Anesthesiology 2006;105:217-8.
- Litz RJ et al. Anaesthesia 2006;61:800-1.

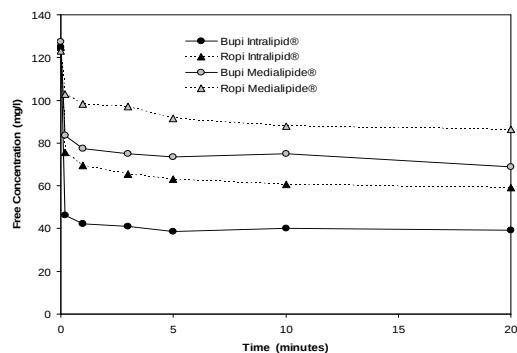
### Au total depuis 2006: 10 cas cliniques

- Coeur seul ou Coeur + Neuro, n=9
- Neuro seul n=1
- Bupi 6, Ropi 2, Levo 1 Mepi 1

Ludot H A&A 2008;106:1572-4



Mazoit JX et al. Anesthesiology fevrier 2009



### Toxicité cardiaque: Prévention et traitement

#### • Prévention

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

JX Mazoit Bicêtre

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

JX Mazoit Bicêtre

### Traitement

Une réanimation prolongée peut être nécessaire

- 1) **MASSER +++**
- 2) maintien d'une hémodynamique minimale:  
**petites** doses d'**adrénaline** (2-5 µg/kg, puis ↑).
- 1) cardioversion (fibrillation ventriculaire).
- 4) Pas d'antiarythmique en première intention.

**Penser aux lipides**  
**le + rapidement possible**

### Remerciements

Régine Le Guen  
Etudiants français et étrangers

JX Mazoit Bicêtre