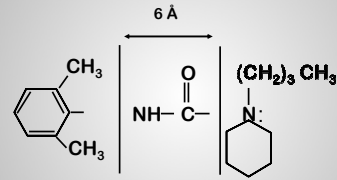


Critère de choix d'un anesthésique local et des adjuvants pour l'ALR périphérique

Hélène Beloeil
DAR- Bicêtre

Bupivacaïne



Pka: 8,1
Fixation protéique: 95%

Pharmacocinétique

Concentration au site d'action, absorption:

durée d'action dépend de la vitesse de la résorption systémique

↓
péridurale+++

Pharmacocinétique

Elimination:

Les esters sont hydrolysés par les pseudocholinestérases sanguines

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.

Pharmacodynamie

Bloc des canaux Na^+ rapides

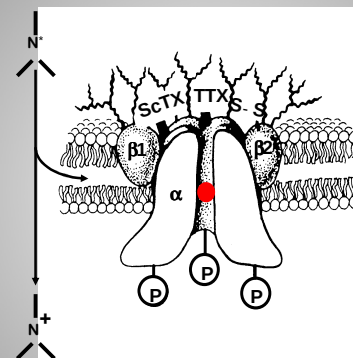
Ragsdale et col. Science 1994

Mais aussi des canaux K^+ à des concentrations environ 2-3 fois supérieures

Courtney BBA 1988, Castle JPET 1990

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

Coyle & Sperelakis, JPET 1987



Système Nerveux Central

Bloc des canaux sodiques

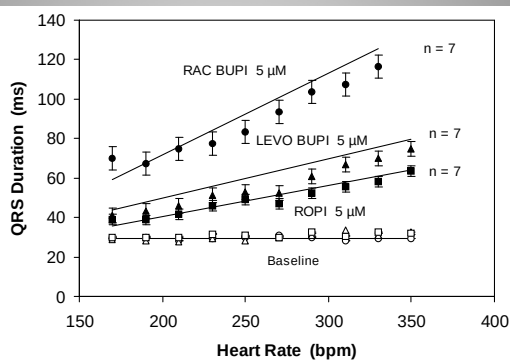
- Anticonvulsivant à faibles doses (Lido < 5 µg/mL)
- Proconvulsivant à fortes doses (Lido > 7-10 µg/mL)

Système Cardiovasculaire

Effet sur la conduction intraventriculaire +++

Bloc intraventriculaire est majoré par la tachycardie

Effet sur la force contractile +



Mazoit JX et col. Anesthesiology 2000

Toxicité

- Sur le SNC
- Cardiaque
- Sur la fibre nerveuse
- Musculaire
- Méthémoglobinémie
- Porphyrries
- Allergies

Toxicité sur le SNC

- 1/600 à 1000 blocs
- 1^{ère} manifestation avant les troubles cardiaques sauf pour la bupi
- Toxicité neuro: bupi, ropi, lido: 4:3:1
- Signes annonciateurs puis convulsions et coma

58 cas recensés de troubles du rythme ou de conduction

- 36 à la **bupivacaïne**
- 8 à la **lidocaïne** et 2 à la **mépivacaïne**
- 9 à la **ropivacaïne**
- 3 à la **lévobupivacaïne**

Réanimation facile le + souvent
avec **Ropi** et **Levo**

Toxicité cardiaque: 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 µg/kg)
3. cardioversion (fibrillation ventriculaire)
4. Pas d'antiarythmique en première intention

Toxicité cardiaque

Intérêt de l'Intralipide



Weinberg GL 1998;88:1071-1075

Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats

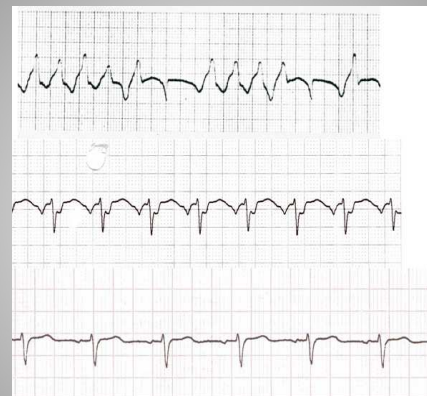
Weinberg G et al Anesthesiology 1998;88:1071-1075

↓
8 ans

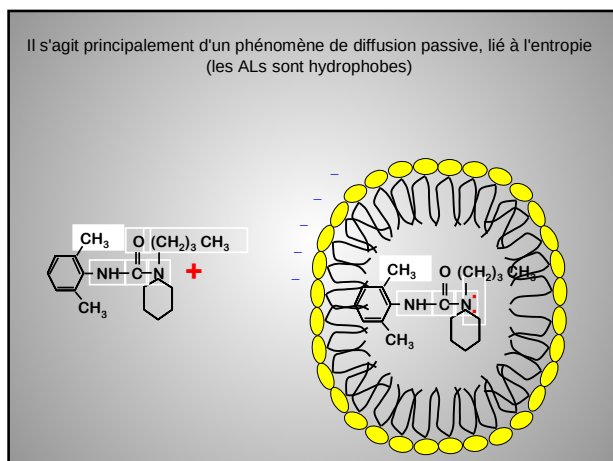
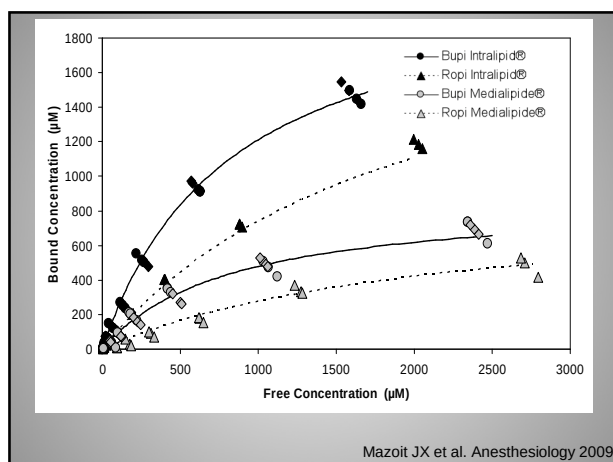
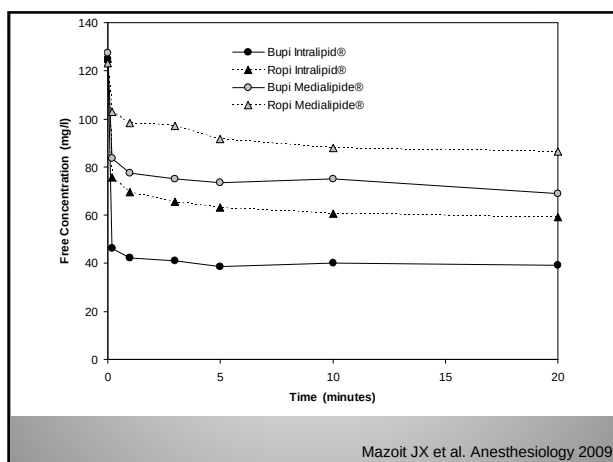
- Rosenblatt MA et al. Anesthesiology 2006;105:217-8.
- Litz RJ et al. Anaesthesia 2006;61:800-1.

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 et al. A&A 2008



Autres toxicités

- Sur la fibre nerveuse: grave et définitive (lidocaïne en rachi) ou radiculopathies transitoires
- Musculaire: myotoxicité
- Méthémoglobinémie
- Porphyrries ?
- Allergies

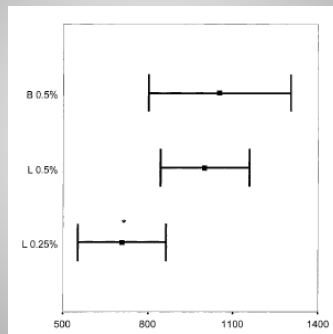
Considérations pratiques

Agent	Membre sup	Membre inf
Lidocaïne adrée	500 mg	700 mg
Mépi vacaïne	400 mg	400 mg
Bupi vacaïne adrée	150 mg	180 mg
Ropi vacaïne	225 mg	300 mg

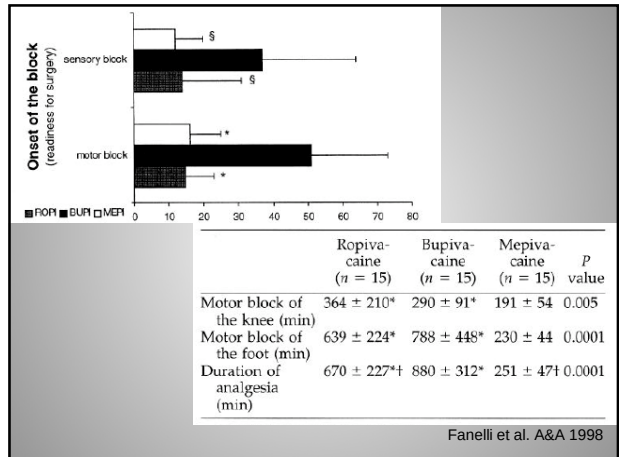
Réinjections

- Deuxième injection, Pas avant le tiers de la demi-vie, soit:
 - Lidocaïne, prilocaïne, mépi vacaïne: 30 min.
 - Bupi vacaïne, ropi vacaïne: 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.

Quel AL?



Urbanek B et al. A&A 2003



Bloc moteur moindre avec les
énantiomères S avec une analgésie
équivalente

Effets sur le coeur: études chez le volontaire

Effet sur la conduction

- Scott DB. A&A 1989 **Ropi << Bupi**
- Knudsen K. BJA 1997 **Ropi << Bupi**
- Bardsley H. BJCP 1998 **Levo << Bupi**
- Stewart J. A&A 2003 **Levo = Ropi**
- Guinet P. RAPM 2009 (brebis) **Lido < Levo < Ropi < Bupi**

Quel AL?

Le moins toxique!!

« both levobupivacaine and ropivacaine have a
clinical profile similar to that of racemic bupivacaine »

« However, the reduced toxic potential of the two
pure left-isomers supports their use in those clinical
situations »

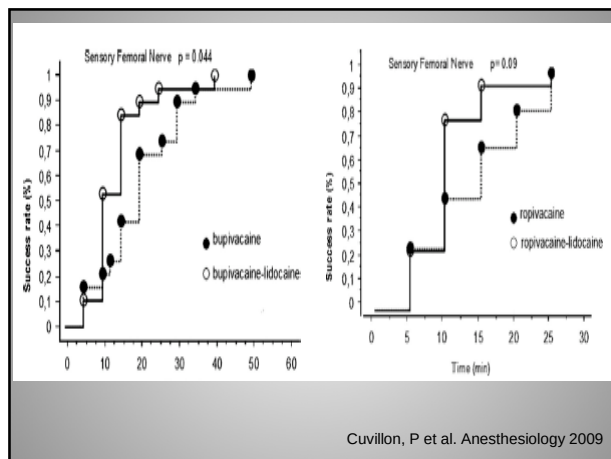
Casati A, 2005

Ropi vs Levobupi?

Casati, A	2002	Bloc sciatique	Ropi 0.5= LB 0.5
Casati, A	2005	Bloc sciatique	LB 0.75> R 0.5
Casati, A	2003	BIS	LB 0.5= R 0.5
Palmisani, S	2008	Bloc cheville	R > LB
Piangatelli, C	2004	BPL + sciatique	LB 0.5 > R 0.5
Liisanantti, O	2004	BAX	R > LB
Cline, E	2004	BAX	LB > R

	Bupi	Bupi-lido	Ropi	Ropi-Lido
Installation				
N femoral (min)	30(15-45)	15(15-20)*	15(10-25)	10(5-15)
N sciatique (min)	30(15-45)	15(5-25)*	25(15-40)	15(5-25)§
Durée bloc sensitif				
N femoral (h)	22(15-32)	13(5-24)*	18(10-22)	12(8-16)§
N sciatique (h)	19(12-28)	12(4-20)*	14(8-20)	10(8-13)§
Durée bloc moteur				
N femoral (h)	18(13-28)	12(4-20)*	15(9-24)	11(6-14)§
N sciatique (h)	18(12-23)	12(4-18)*	13(8-20)	10(7-12)§

Cuvillon, P et al. Anesthesiology 2009



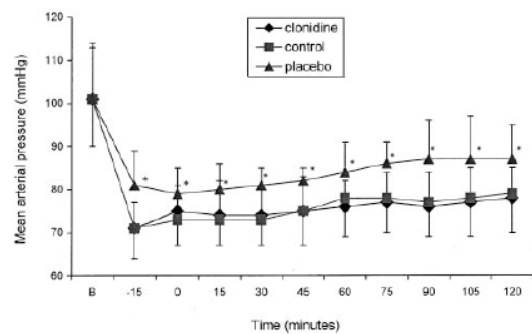
Cuvillon, P et al. Anesthesiology 2009

Adjuvants

Adrénaline

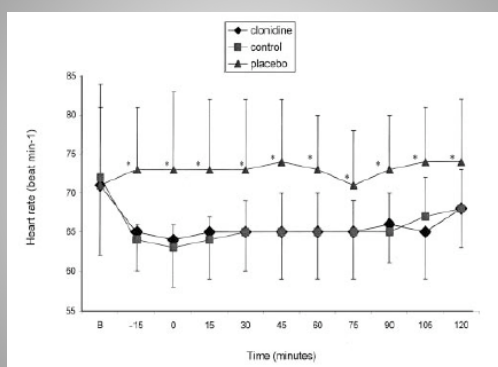
- Diminue le pic de concentration sérique (Cmax) des Als mais non le délai pour atteindre ce pic (Tmax)
- Prolonge le bloc en réduisant le débit sanguin local et en ralentissant la clairance des Als

Clonidine



Culebras et al. A&A 2001

Clonidine



Culebras et al. A&A 2001

Clonidine

Prolonge l'analgésie et l'anesthésie pour certains blocs périphériques

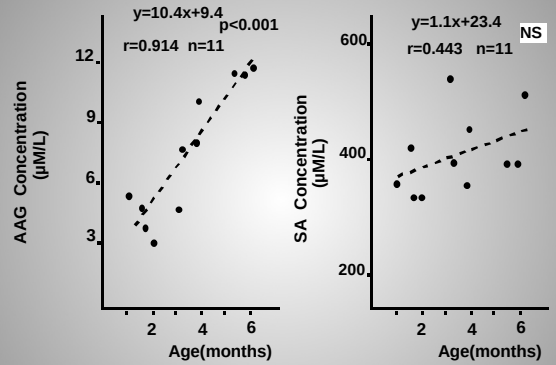
Les effets secondaires apparaissent pour des doses > 150 microg

Pas d'arguments pour une utilisation en continu (cathéter périmerveux)

McCartney et al. RAPM 2007

Différences entre nourrissons et adultes

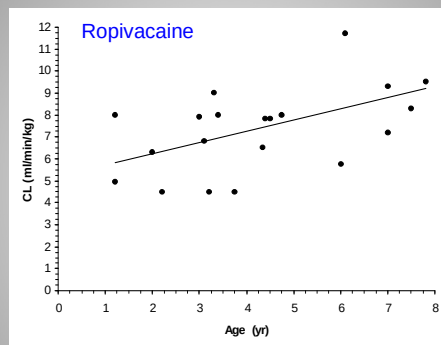
- Variabilité
- Volume de distribution ?
- Liaison aux protéines sériques.



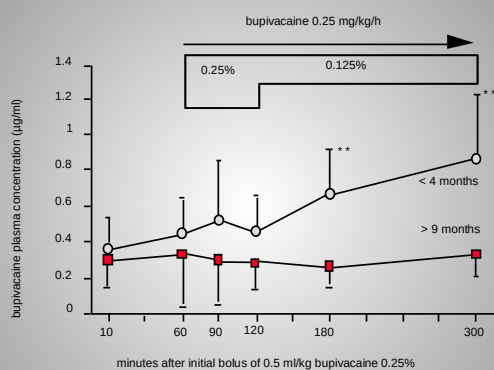
Mazoit et col. Anesthesiology 1988

Différences entre nourrissons et adultes

- Métabolisme hépatique:
 - Lido, bupi CYP3A4 (3A7 chez le nourrisson).
 - Clairance basse jusqu'à six mois au moins.
 - Ropi 1A2 (pas de forme foetale, immature -> 7 ans)
 - Clairance très basse chez le nouveau-né (Bosenberg et al. Paediatr Anaesth. 2005;15:739-49).
 - basse jusqu'à 4 ans au moins.



Lonnqvist PA et col. BJA 2000

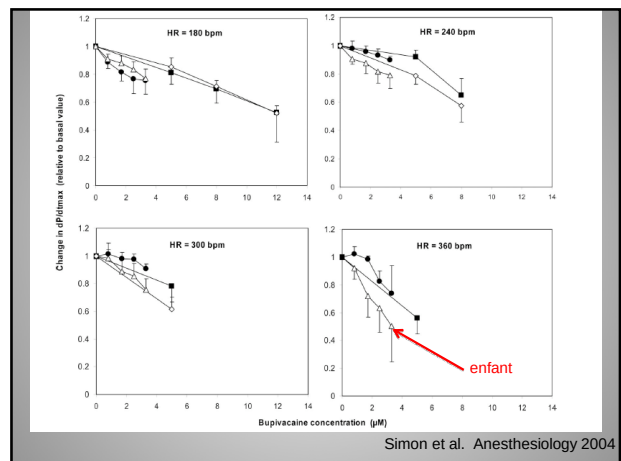
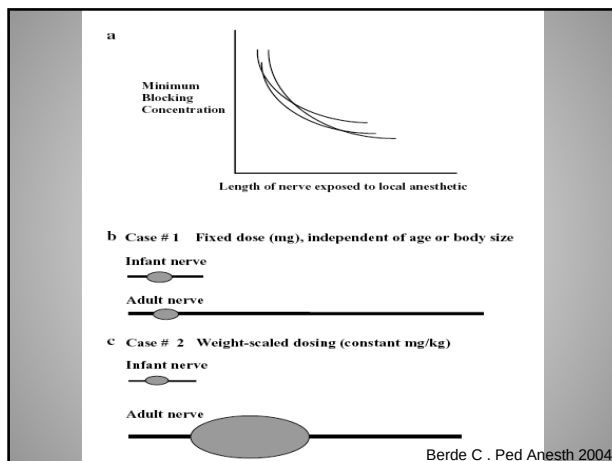


Luz G et al. A&A 1996

Différences entre nourrissons et adultes

Myélinisation incomplète
 Diamètre des fibres nerveuse plus petit
 Espacement entre les nœuds de Ranvier plus petit

⇒ Doses rapportées au poids augmentées
 ⇒ Durée du bloc plus courte



En pratique

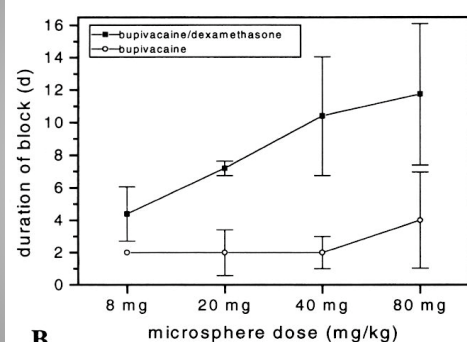
Privilégier les énantiomères S (ropi et levobupi)

Levobupi > Ropi (clairance très basse)

Anesthésiques locaux :
L'avenir
Modes d'administrations
Nouveaux produits

Hélène Beloeil
DAR- Bicêtre

Prolonger la durée du bloc?



Prolonger la durée du bloc?

Drug or Combination	Duration of Effective Block (in minutes)				n	ANOVA
	TN	PPR	Hop	EPT		
TX alone	39 ± 50	25 ± 52	27 ± 67	55 ± 54	9	0.65
Bupivacaine alone	161 ± 42	162 ± 44	143 ± 48	190 ± 56	18	0.04
TX + epinephrine	656 ± 123	846 ± 126	787 ± 137	860 ± 109	11	0.003
TX + bupivacaine	550 ± 181	629 ± 182	587 ± 190	642 ± 174	10	0.63
TX + bupivacaine + epinephrine	659 ± 83	766 ± 98	731 ± 125	804 ± 115	10	0.03

Kohane et al. Anesthesiology 1998



Prolonger la durée du bloc?

Microsphères + TTX ?

bupivacaine= 6.2h
 0.05% TTX= 0 h
 bupivacaine+TTX= 35.3 h
 bupivacaine+dexamethasone= 31.3 h
 TTX+dexamethasone= 8.1h
 TTX+bupivacaine+dexamethasone= 221.7 h

Kohane et al. Pain 2003

Prolonger la durée du bloc?

ADT

Amitriptyline 5mM: 217 min,
 Amitriptyline 10mM: 454min
 Bupivacaine: 90 min

Amitriptyline se fixe 4.7 – 10.6 fois plus que la bupivacaine sur les récepteurs

Gerner. Anesthesiology 2001

Amitriptyline: le futur??

Prolonger la durée du bloc?

ADT

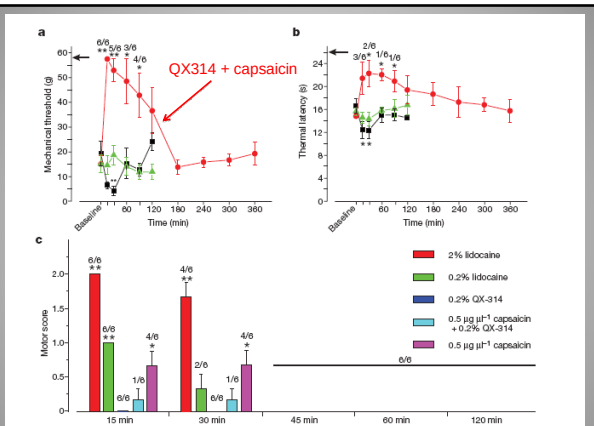
Amitriptyline 5mM: 217 min,
 Amitriptyline 10mM: 454min
 Bupivacaine: 90 min

Amitriptyline se fixe 4.7 – 10.6 fois plus que la bupivacaine sur les récepteurs

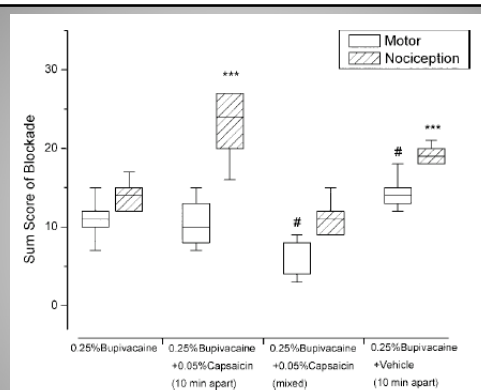
Gerner. Anesthesiology 2001

Amitriptyline: le futur??

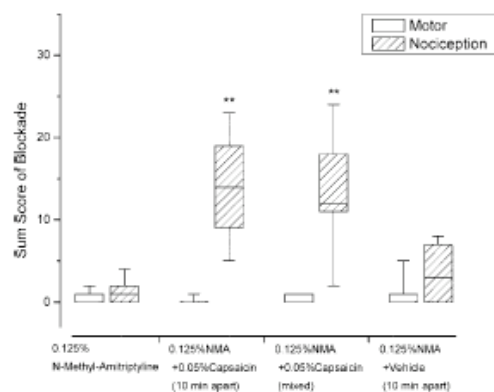
Neurotoxicité ++++
 Estebe. Anesthesiology 2004



Binshtok et al. Nature 2007



Gerner et al. Anesthesiology 2008



Gerner et al. Anesthesiology 2008

Table 1. Complete Recovery Times (in Hours) for Drug Alone, Drug Combined with Capsaicin (Mixed or 10 min Apart), or Drug Followed by Capsaicin Vehicle

Blockade	Drug Alone		Drug + 0.05% Capsaicin (10 min apart)		Drug + 0.05% Capsaicin (mixed)		Drug + Vehicle (10 min apart)	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
0.0625% N-Methyl amitriptyline	0.12	0.08	0.06	0.06				
Nociception	0.00	0.00	0.13	0.08				
0.125% N-Methyl amitriptyline	0.31	0.16	0.04	0.04	0.12	0.06	0.38	0.18
Nociception	0.67	0.23	11.63	1.74	10.87	2.07	0.81	0.21
0.25% N-Methyl amitriptyline	1.44	0.32	1.81	0.21				
Nociception	3.63	0.18	33.00	1.13				
0.0625% Amitriptyline	0.44	0.15	1.33	0.08				
Nociception	0.25	0.16	2.88	0.29				
0.125% Amitriptyline	3.44	0.37	3.25	0.31	0.44	0.22	2.62	0.18
Nociception	4.56	1.04	17.25	0.75	2.69	0.69	2.13	0.21
0.25% Amitriptyline	9.13	1.33	2.31	0.63				
Nociception	11.25	2.12	33.37	3.08				
0.25% Bupivacaine	2.31	0.21	2.31	0.21	1.56	0.11	2.87	0.23
Nociception	2.50	1.89	23.14	3.32	1.63	0.13	4.75	0.25
2% Lidocaine	1.13	0.08	1.69	0.09	1.50	0.13	2.00	0.16
Nociception	1.25	0.09	7.62	1.47	3.00	0.27	2.12	0.23

Gerner et al. Anesthesiology 2008

Passage transplacentaire

- La lidocaïne n'est pas le premier choix
- 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 périurale
 - 2) le bloc moteur

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