Session urgences

Pharmacologie des anesthésiques locaux utilisés en urgence

Laurent Da Mata
Pôle d'Anesthésie
Réanimation
Hôpital Roger
Salengro
CHRU Lille

Diapositive 1

Pharmacologie des anesthésiques locaux utilisés en urgence

JLAR
Vendredi 3 Avril 2009
Dr Laurent Da Mata
Pôle d'Anesthésie Réanimation
Hôpital Roger Salengro
CHRU Lille

Diapositive 2

Les anesthésiques locaux (AL)

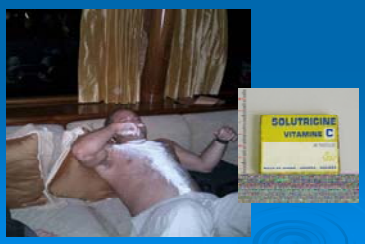
- Premières expérimentations en 1884
- Ancêtre historique : cocaïne
- Premier AL synthétique en 1905 : procaïne (amino ester)
- Lidocaïne :
  - ✓ premier amino amide
  - ✓ synthétisée en 1943
  - ✓ « substance de référence »
- Mépivacaïne ⇨ Bupivacaïne
- Formes énantiomèriques : Ropivacaïne, plus récemment, L-Bupivacaïne

Diapositive 3

Familles d'AL

Amino esters

- Cocaïne (1850)
- Procaïne (1905)
- Tétracaïne (1930)
- Chloroprocaïne (1955)

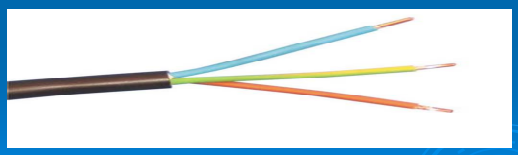


Amino amides

- Lidocaïne (Xylocaine) (1943)
- Prilocaïne (EMLA ®) (1960)
- Mepivacaïne (Carbocaine) (1957)
- Bupivacaïne (Marcaine) (1963) / Levobupivacaine (Chirocaïne)
- Etidocaïne (1972)
- Ropivacaïne (Naropeine) (1988)

Diapositive 4

Rappels physiologiques et Mode d'action des AL (simplifiés)

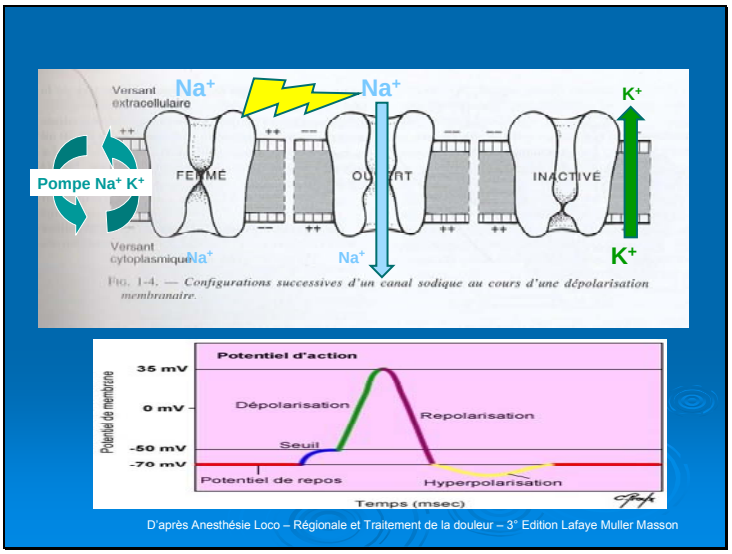


Diapositive 5

Transmission nerveuse

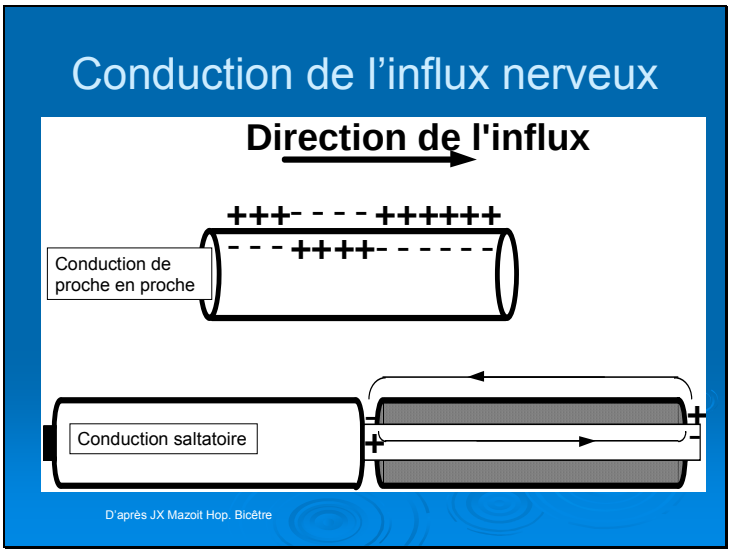
- La fibre nerveuse au repos présente un potentiel d'action électrique (PA)
- Lié à des mouvements ioniques passifs à travers la membrane axonale et via un canal Na^+
- L'influx nerveux provoque une dépolarisation, c'est-à-dire une entrée massive de Na^+
- Repolarisation progressive par sortie de K^+
- Phase réfractaire

Diapositive 6



D'après Anesthésie Loco – Régionale et Traitement de la douleur – 3° Edition Lafaye Muller Masson

Diapositive 7



D'après JX Mazoit Hop. Bicêtre

Diapositive 8

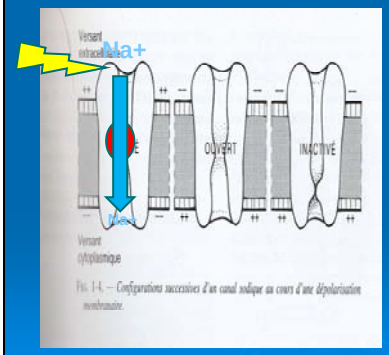
Types de fibres nerveuses

	Aα	Aβ	Aγ	Aδ	B	C
Fonction	Motricité	Toucher Pression	Proprioception	Douleur Temp.	Vaso C°	Douleur, Temp.
Myéline	+++	++	++	+	+	0
Diamètre (µm)	15 – 20	8 – 15	4-8	3-4	4	1-2
Vitesse (m/s)	80-120		10-15		10-15	1-2

D'après Anesthésie Loco – Régionale et Traitement de la douleur – 3° Edition Lafaye Muller Masson

Diapositive 9

Mode d'action des AL



- L'AL pénètre le nerf sous forme non ionisée
- Se fixe sur le canal sodique sous forme ionisée
- Bloc de la conduction du PA, et augmentation de la période réfractaire
- De façon réversible

Diapositive 10

Types de fibres nerveuses

	Aα	Aβ	Aγ	Aδ	B	C
Fonction	Motricité	Toucher Pression	Proprio-ception	Douleur Temp.	Vaso C°	Douleur, Temp.
Myéline	+++	++	++	+	+	0
Diamètre (µm)	15 – 20	8 – 15	« Bloc différentiel »		4	1-2
Vitesse (m/s)	80-120		10-15		10-15	1-2

D'après Anesthésie Loco – Régionale et Traitement de la douleur – 3° Edition Lafaye Muller Masson

Diapositive 11

Pharmacodynamie

Diapositive 12

Délai d'action d'un AL

	pKa
Lidocaïne	7.89
Mepivacaïne	7.86
Bupivacaïne	8.1
Ropivacaïne	
Levobupi.	8.1

AL à pKa « physiologiques »

AL à pKa élevés

- Le **pKa** est l'élément principal
  - Le pKa : pH auquel 50 % de la solution est sous forme non ionisée
  - Plus le pKa est proche du pH physiologique, plus l'AL est présent sous forme non ionisé
  - Donc, pénétration sur le site d'action plus rapide

Diapositive 13

Puissance des AL

	Coeff. de partage
Lidocaïne	366
Mépivacaïne	130
Bupivacaïne	3420
Ropivacaïne	775
Levobupi.	3420

- La liposolubilité joue le rôle prépondérant

D'après Pr. Malinovski 2005

Diapositive 14

Durée du bloc nerveux

	Fixation protéique
Lidocaïne	70 %
Mépivacaïne	77 %
Bupivacaïne	95 %
Ropivacaïne	9
Levobupi.	97 %

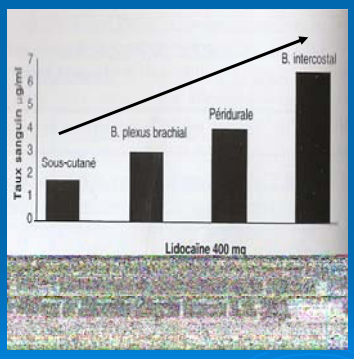
Durée intermédiaire

Durée longue

- La durée du bloc nerveux est essentiellement liée à la liaison de l'AL aux protéines
  - Plus l'affinité de l'AL pour les protéines est élevé, plus il restera longtemps en place

Diapositive 15

Absorption



- Le site d'injection est un des facteurs déterminant l'absorption de l'AL, donc le pic plasmatique

D'après Anesthésie Loco – Régionale et Traitement de la douleur – 3° Edition Lafaye Muller Masson

Diapositive 16

Absorption :pics plasmatiques

Agent	*Voie*	*Âge*	*Dose*	*C_{max} (µg/ml)*	*T_{max} (min)*
Lidocaïne	Locale de glotte	3–24 mois	1 mg/kg 5 %	1 (max 2,3)	10
	Scalp	adulte	0,8–3,7 mg/kg*	1	5–10
	Bloc axillaire	adulte	400 mg 2 %	4	15–25
Bupivacaïne	Scalp	adulte	150 mg 0,5 %*	2	15–20
	Bloc axillaire	adulte	150 mg 0,5 %*	1,5 à 3	5–20
	Bloc intercostal	adulte	300 mg 0,5 %*	3–4	10–20
	Épidurale lombaire	adulte	100–150 mg 0,5 %*	1,5 à 2	25
	Bloc fémoral	adulte	150 mg 0,5 %*	1,5 à 2	30–40
	Bloc sciatique	adulte	150 mg 0,5 %*	1,5	60–90
Ropivacaïne	Sous-cutané	adulte	150 mg 0,5 %	< 1	90
	Sous-cutané	adulte	300 mg 0,75 %	2–3	60–90
	Épidurale lombaire	adulte	150–200 mg 0,75 %	2,5	20–30

D'après Pratique des anesthésies loco régionales en urgence par des médecins non anesthésistes – SFAR 2003

Diapositive 17

Absorption

- Les autres paramètres influençant la résorption vasculaire sont :
  - ✓ Quantité de produit injectée
  - ✓ Vitesse d'injection
  - ✓ Propriétés de l'AL choisi :
    - Activité vasodilatatrice / constrictrice intrinsèque (mépivacaïne et ropivacaïne)
    - Liposolubilité : diminue la résorption
  - ✓ Adjonction d'additifs

Diapositive 18

Absorption : influence des additifs

- Adrénaline :
  - provoque une vasoconstriction
  - prolonge la durée du bloc en diminuant l'absorption
  - diminue le pic plasmatique
- Clonidine
- Morphine
- Kétamine
- …

Diapositive 19

Distribution

- Transport sanguin :
  - Forme ionisée
  - Forme liée aux protéines (orosomucoïde et albumine)
  - Forme non ionisée
- Forme non ionisée :
  1) organes richement vascularisés (cerveau, coeur, poumons …)
  2) tissus moins vascularisés mais « *gras* »
  3) organes d'élimination (foie, rein)

Diapositive 20

Élimination

- Amino esters :
  - dégradation par cholinestérases plasmatiques
- Amino amides :
  - dégradation par enzymes hépatiques essentiellement
  - élimination par voie urinaire inférieure à 5 %
- Facteurs augmentant la demi vie plasmatique :
  - âge (immaturité hépatique du nouveau né)
  - fonction hépatique ou cardio vasculaire altérée

Diapositive 21

Toxicité

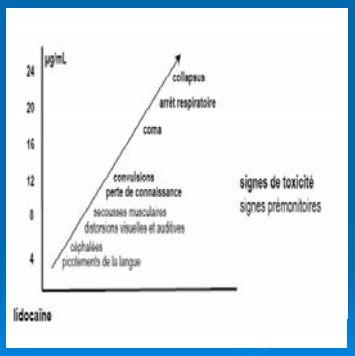
Diapositive 22

Toxicité neurologique

- AL : pénétration facile de la barrière hémato encéphalique
- Peuvent donner des signes neurologiques fonction de la dose injectée / de la vitesse d'injection
- Fréquence : 1 / 600 à 1 / 800 ALR
- Faible dose : effet anti convulsivant ?

Diapositive 23

Toxicité neurologique



D'après Pr. Malinovski 2005

- Signes subjectifs :
  - Engourdissement / picotement de la langue / **goût métallique dans la bouche**
  - Vertiges, sensation d'ébriété
  - Troubles visuels
- Signes objectifs :
  - Logorrhée ou difficulté d'élocution
  - Nystagmus
  - Fasciculations musculaires de la face
  - Incoordination motrice
  - Fortes doses : crises comitiales généralisées
  - Coma

Diapositive 24

CAT en cas de toxicité neurologique

- Préventive :
  - Injections lentes, fractionnées
  - VVP
  - Scope
- Curative :
  - Arrêt de l'injection
  - O^2
  - Benzodiazépines voire penthotal si convulsions

Diapositive 25

Toxicité cardiologique

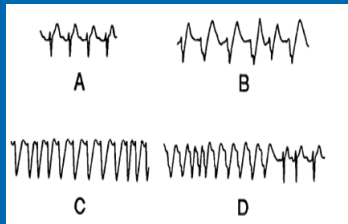


Fig. 2. Bupivacaine-induced dysrhythmia and resolution after intravenous phenytoin in patient 2. (*A*) Normal sinus rhythm. (*B*) wide-complex tachydysrhythmia with a rate of 120 beats/min. (*C*) wide-complex tachydysrhythmia with rate increasing to 240 beats/min after intravenous bretylium. (*D*) Conversion to a normal sinus rhythm after intravenous phenytoin.

- Effets électro physiologiques (conduction) ;
  - ✓ Bloc des canaux sodiques cardiaques
  - ✓ Ralentissement de la conduction ventriculaire
- Effets mécaniques (inotropisme)
- ⇨ Arrêt cardio circulatoire

D'après Anesthesiology 1994 vol 80 Issue 80 Maxwell et al.

Diapositive 26

Toxicité cardiologique

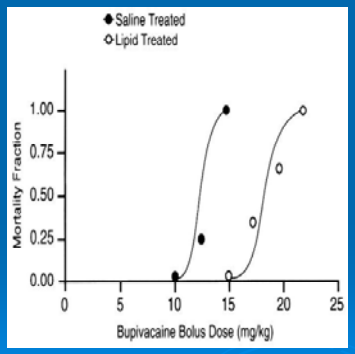
- Augmente avec la puissance de l'anesthésique local

1 molécule de bupivacaïne
= 1,5 molécules de ropivacaïne
=4 molécules de lidocaïne

- Toxicité moins marquée avec les formes lévogyres
- Pas prévenue par les mélanges d'AL (**toxicité cumulative**)

Diapositive 27

CAT en cas de toxicité cardiologique



- Préventive
- Curative :
  - Arrêt de l'injection
  - Si arrêt cardio circulatoire :
  - Réanimation « classique »
  - « Lipid Rescue ™ »

D'après Anesthesiology 1998 vol 80 Issue 80 Weinberg et al.

Diapositive 28

Lipid Rescue ™

- En cas d'arrêt au décours d'une ALR
- Manœuvres classiques de réanimation
- Administration d'une solution d'intra lipide à 20 %
  - Bolus IV 100 ml (1.5 ml.kg-1) en 1 minute
  - Perfusion IV de 400 ml (0.25 ml.kg-1.min-1) en 20 minutes
- Pas de réponse : re bolus, majoration de la perfusion IV
- CEC ?

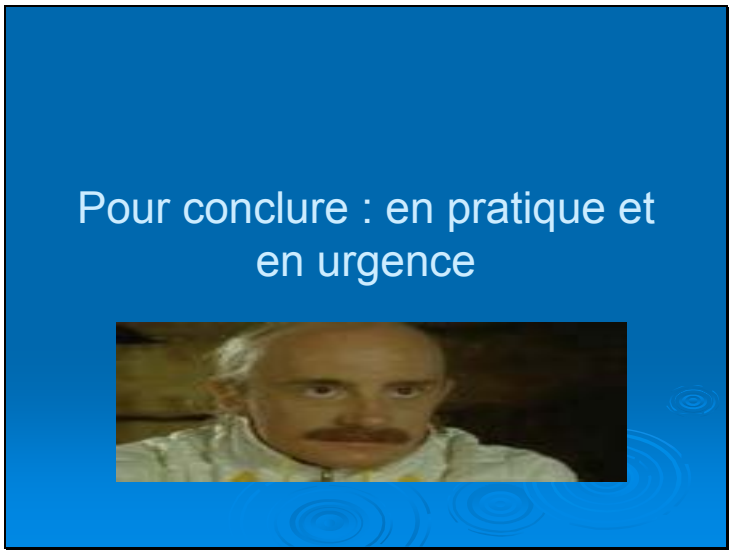
http://www.alrf.asso.fr/ / http://lipidrescue.squarespace.com/

Diapositive 29

Autres toxicités

- Allergie
- Méthémoglobinémie (Prilocaïne / EMLA ®)
- Myotoxicité

Diapositive 30



Diapositive 31

	Forme non adrénalinée	Forme adrénalinée	Dose maximale	Durée d'action	Coût (/20 ml)
Lidocaine	5 mg.kg^{-1}	7 mg.kg^{-1}	500 à 700 mg	Courte à intermédiaire	0.55 €
Mépivacaïne	5 – 6 mg.kg^{-1}		400 mg		2.4 €
Bupivacaïne	2 mg.kg^{-1}	2.5 mg.kg^{-1}	150 à 180 mg	Longue	0.7 €
Ropivacaïne	3 mg.kg^{-1}		225 mg		2.1 €
Lévobupi.	3 mg.kg^{-1}		200 mg		3.16 €