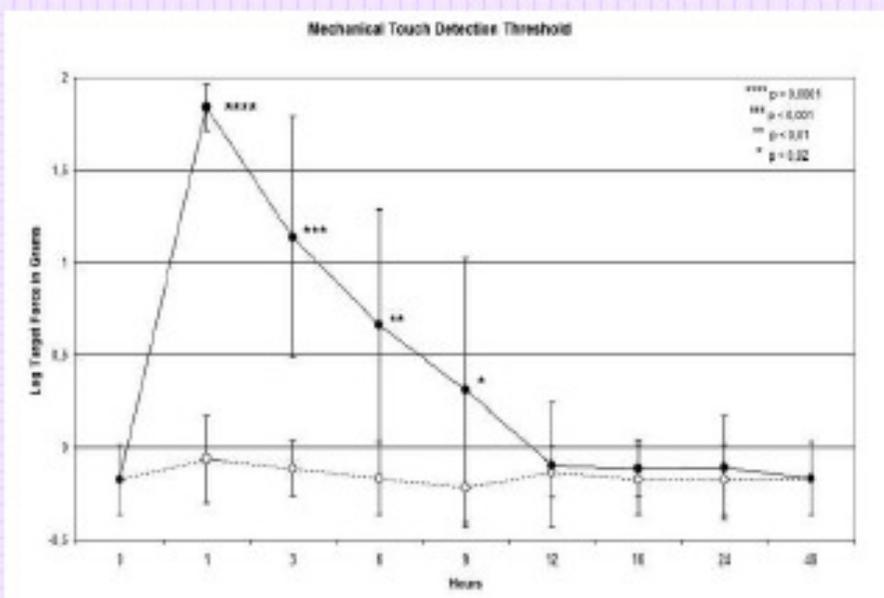
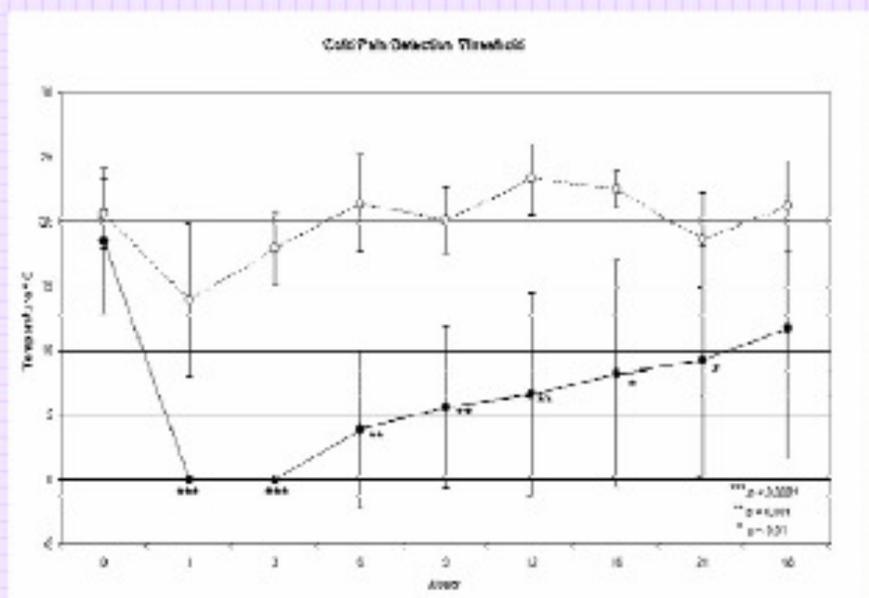


# Anesthésiques locaux: les voies de recherche

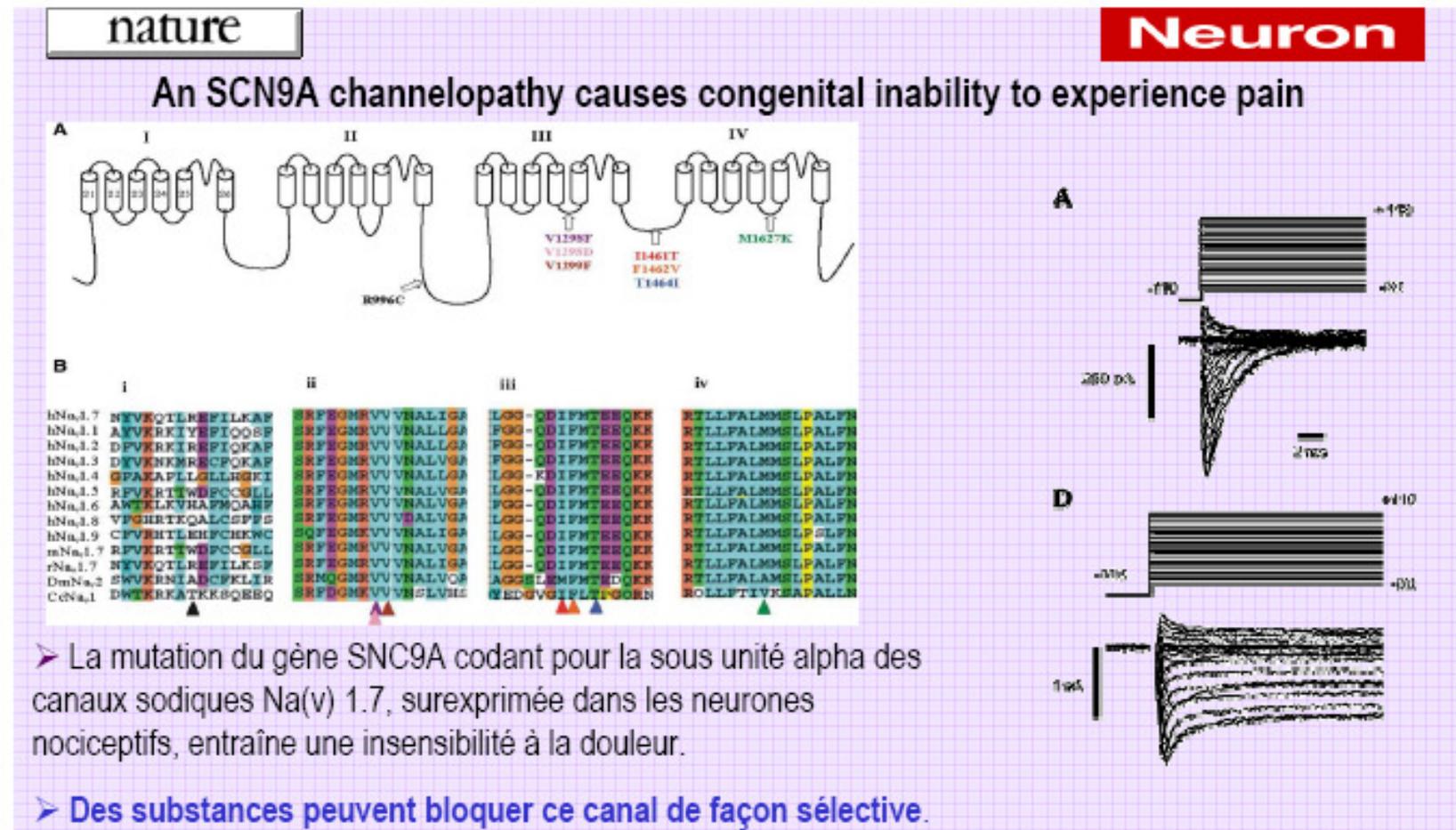
## *Neosaxitoxin as a Local Anesthetic*

### *Preliminary Observations from a First Human Trial*



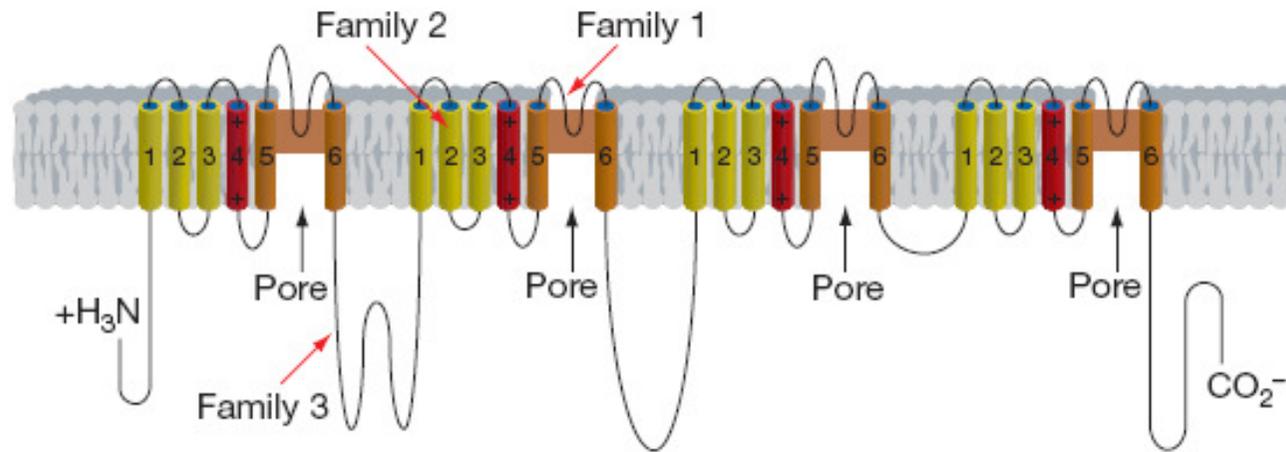
- Injection sous-cutanée de 50 µg de Neosaxitoxine : 24h de diminution de la sensation douloureuse et 9 h de diminution du toucher et froid vs Placebo

# Anesthésiques locaux: les voies de recherche



Cox JJ Nature 2006

D'après YaDeau J. Refresher Course



**Figure 3 | Schematic representation of Na<sub>v</sub>1.7, the voltage-gated sodium channel  $\alpha$ -subunit encoded by *SCN9A*, and the locations of the identified human mutations.** *SCN9A* encodes a plasma membrane protein: in the figure, the plasma membrane is shown in grey; the extracellular region is uppermost; and intracellular region below. Na<sub>v</sub>1.7 is predicted to fold into four similar domains with each domain comprising six  $\alpha$ -helical transmembrane segments (labelled 1–6). Transmembrane segments 5 and 6 are the pore-lining segments and the voltage sensor is located in transmembrane segment 4 of each domain (depicted by a plus symbol). The red arrows indicate the location of the nonsense mutation in each family.

**R96**

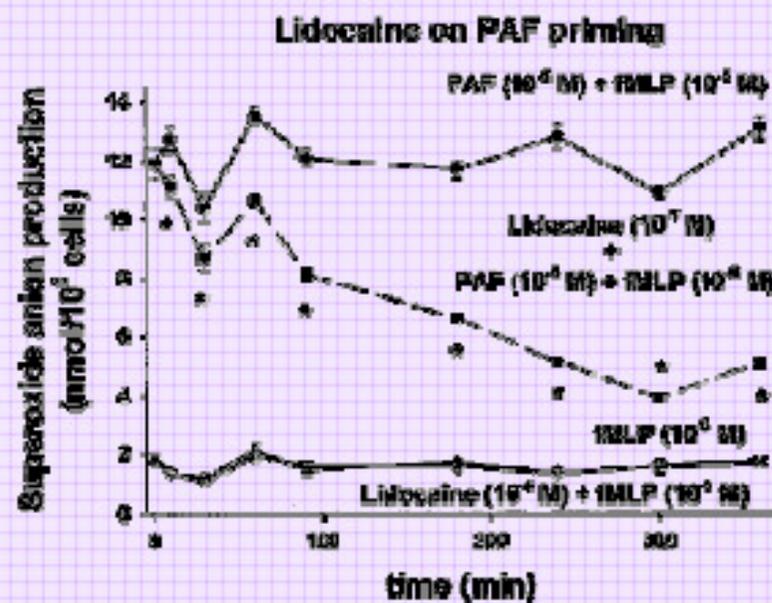
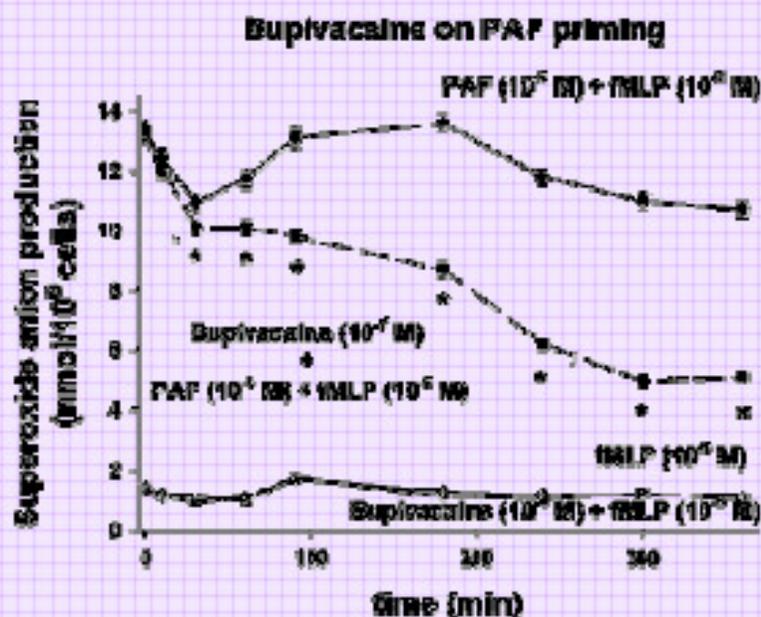
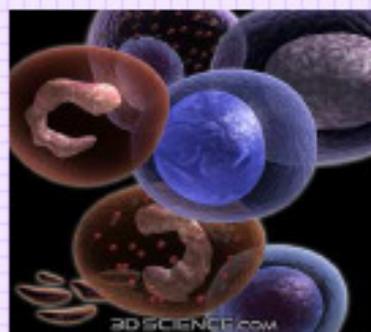
**SCN9A is an essential and non-redundant requirement for nociception in humans. These findings should stimulate the search for novel analgesics that selectively target this sodium channel subunit.**

# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Effets anti-inflammatoires: la base

The poor man's epidural: systemic local anesthetics for improving postoperative outcomes

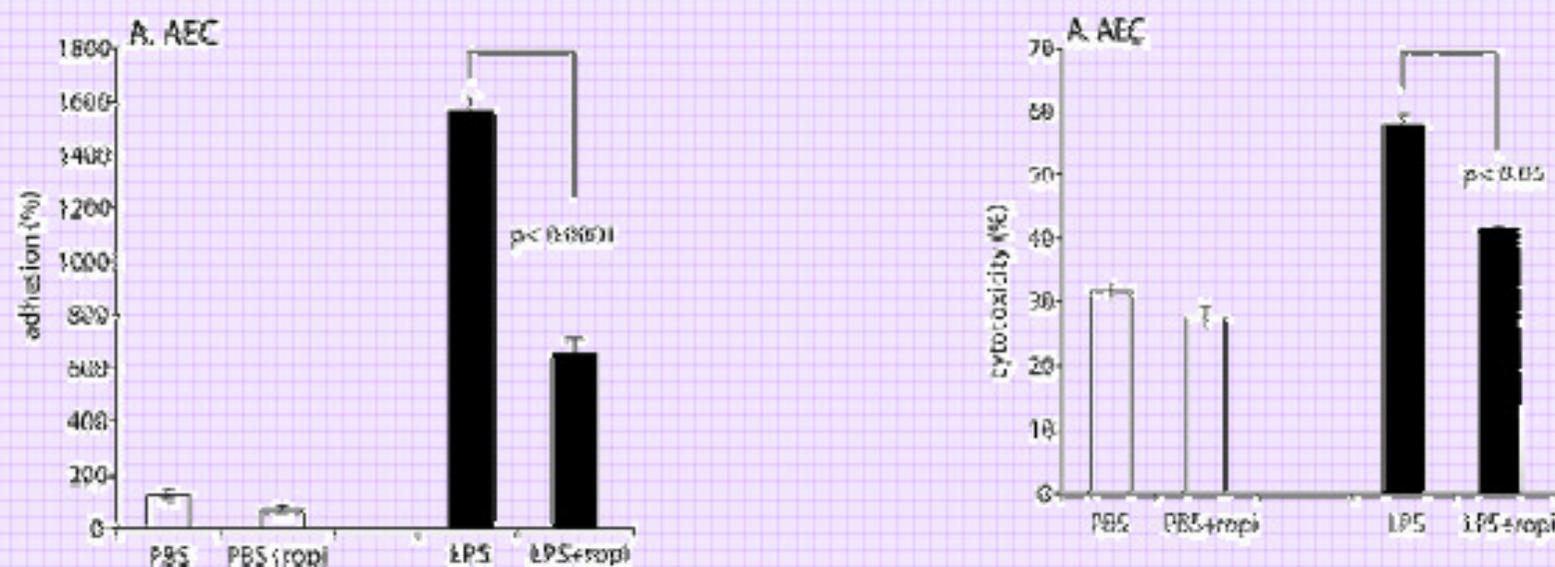
Prévention par les AL intraveineux d'une réponse inflammatoire excessive



# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Effets anti-inflammatoires: les études animales

### Ropivacaine Decreases Inflammation in Experimental Endotoxin-induced Lung Injury

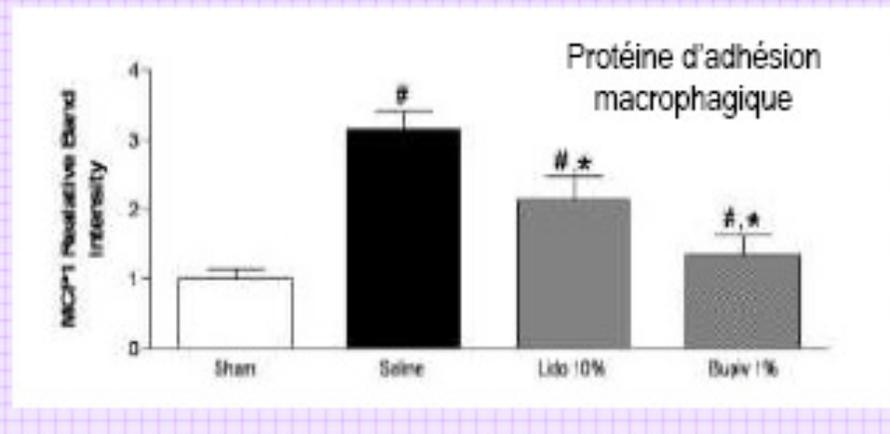
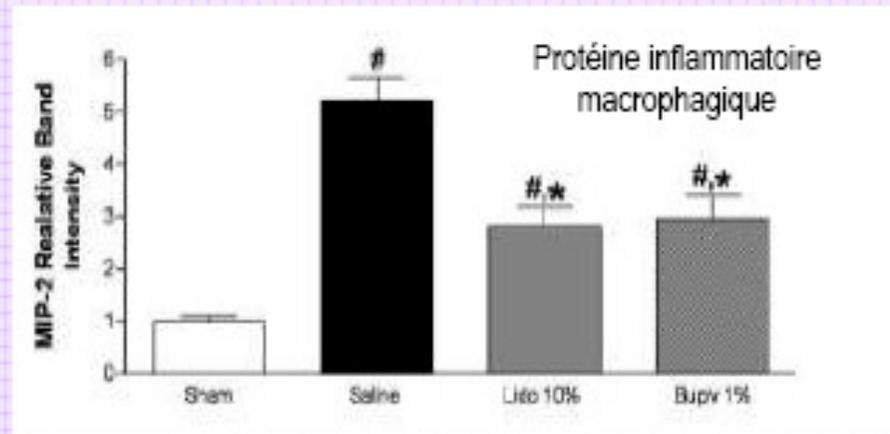
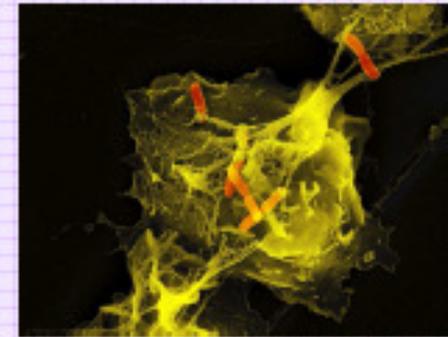


- L'injection IV ou intra-trachéale de 1 mM de ropivacaine diminue l'adhésion des neutrophiles alvéolaires de 58% et la toxicité sur les cellules alvéolaires de 41% en présence de LPS. L'albumine intra-alvéolaire est diminuée de 31% et les médiateurs inflammatoires de 81%

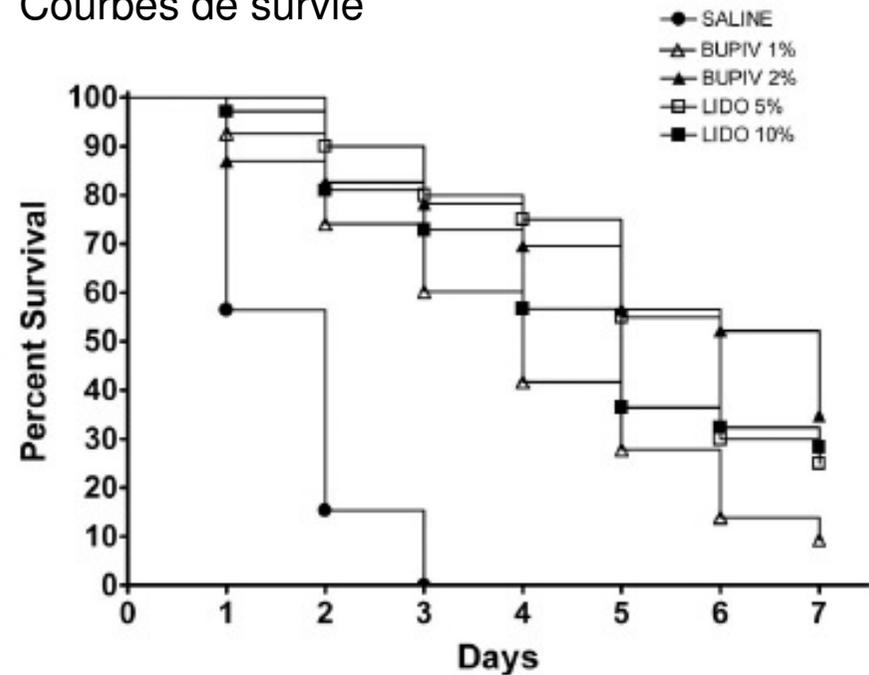
# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Effets anti-inflammatoires: les études animales

Local Anesthetics Reduce Mortality and Protect against Renal and Hepatic Dysfunction in Murine Septic Peritonitis



Courbes de survie



- La perfusion de lidocaïne ou bupivacaïne
  - Améliore la mortalité
  - Protège de façon significative
    - de la défaillance hépatique et rénale
    - de la réponse hyperinflammatoire
    - et de l'apoptose rénale

Induites par la péritonite septique chez la souris

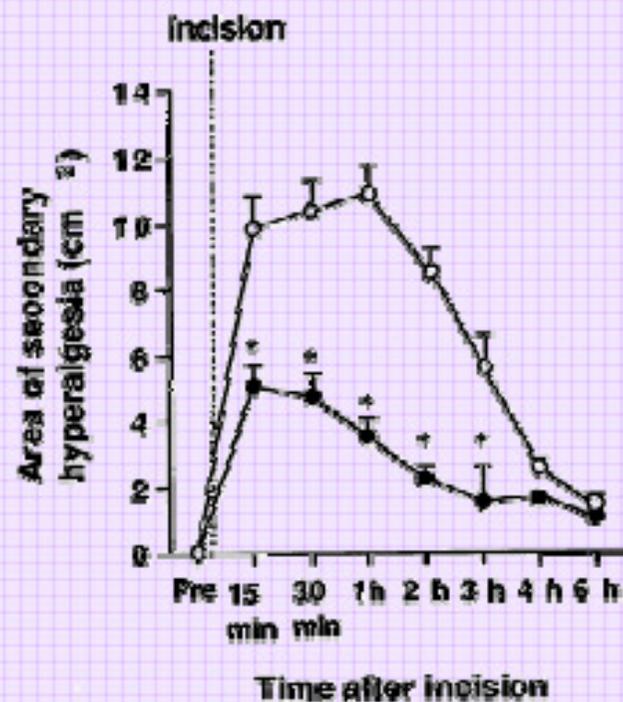
# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Effets anti-inflammatoires: Le patient!

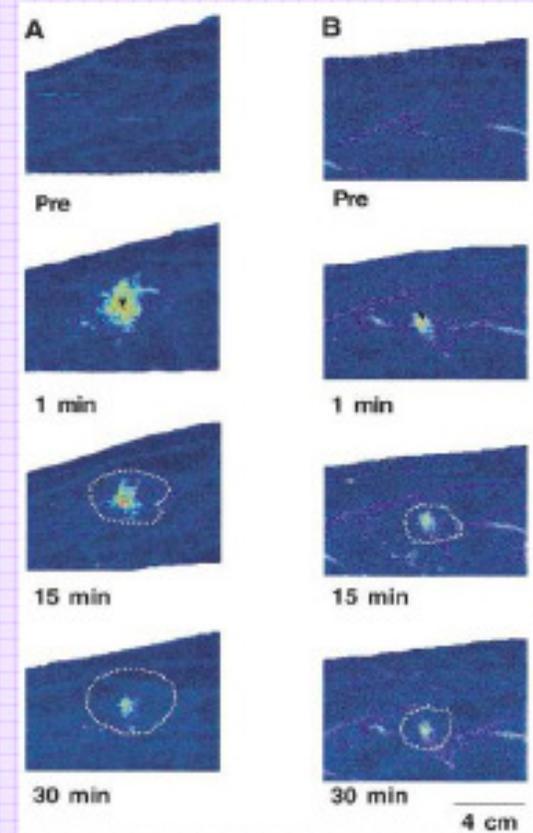
Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia

# PAIN

### Secondary hyperalgesia



➤ L'injection IV de 2 mg/Kg de lidocaine suivi de 2 mg/KG/h pendant 40 min diminue la perception douloureuse après une incision de 2 cm sur l'avant bras et limite l'extension de la zone d'hyperalgésie secondaire

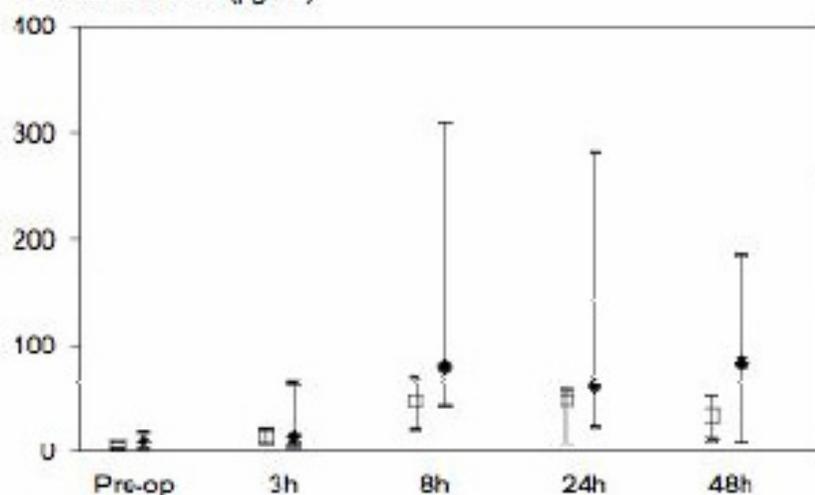


## Modulation de la réponse inflammatoire par l'ALR au décours de la mise en place d'une PTG

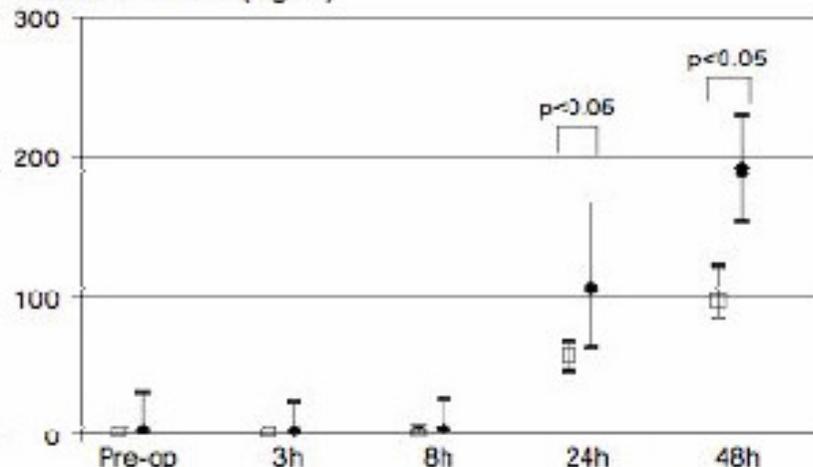
12 patients programmés pour PTG sous rachi

- Pour les 48h post-op: 6 PCA morphine et 6 KTF
- Prélèvements sanguins en préop, 3,8,24 et 48h postop
- Mesure de la réponse inflammatoire: IL-6 et CRP

Plasma IL-6 level ( $\mu\text{g} / \text{L}$ )



Plasma CRP level (mg / L)



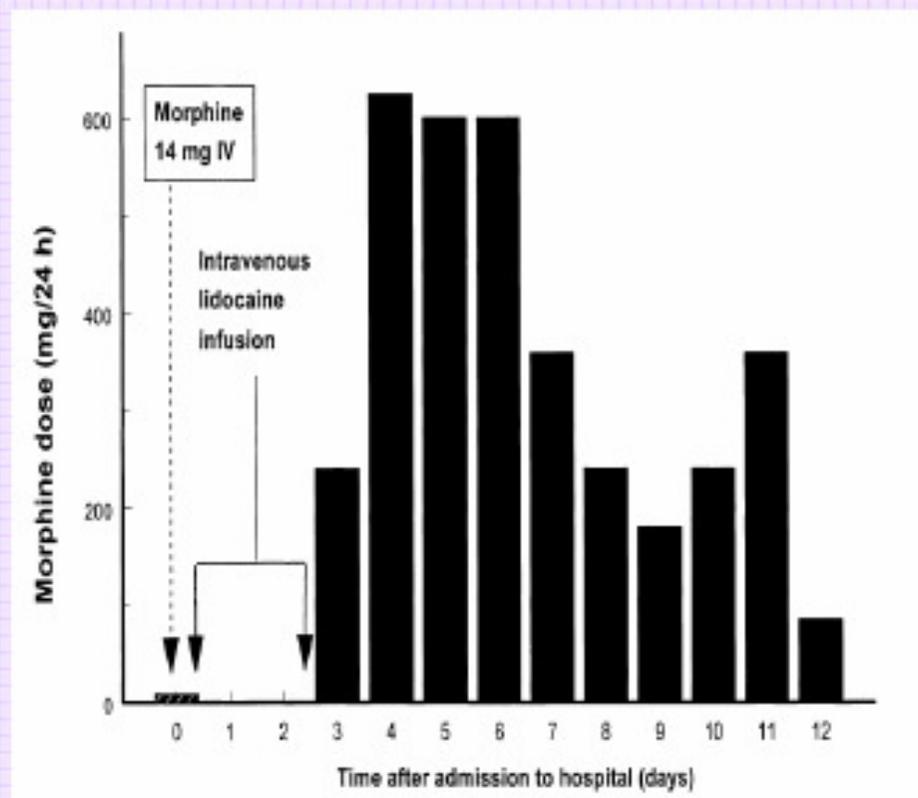
# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Effets anti-inflammatoires: Le patient!

Potent inhibition of burn pain without use of opiates

# BURNS

- Chez un patient brûlé à 20% de sa surface corporelle, un bolus de 75 mg de lidocaïne IV suivi de 3 mg/Kg/h permet de limiter la réaction inflammatoire lié à la brûlure et l'utilisation de morphine.
- A l'arrêt de la lidocaïne IV les doses de morphine injectées augmentent de façon très importante.



# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

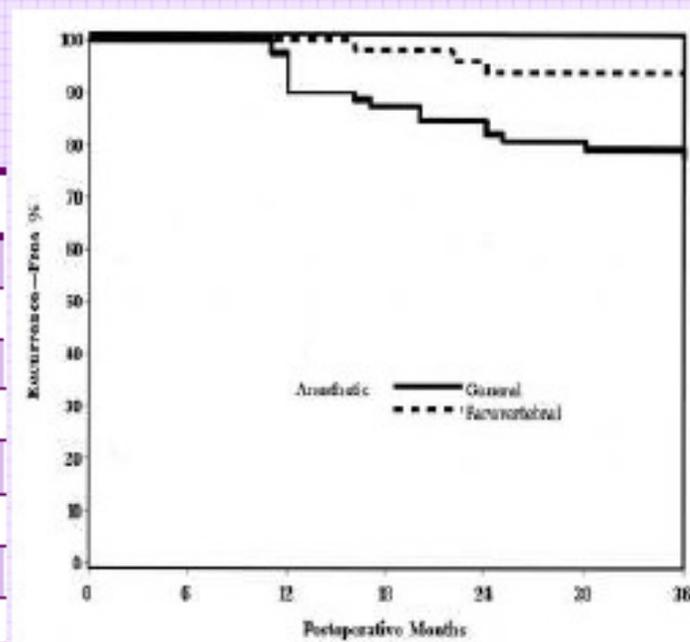
## Effets anti-inflammatoires: Le patient!

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

- 129 patientes avec mastectomies et curage axillaire:
  - 50 patientes avec bloc paravertébral
  - 79 avec anesthésie générale et morphine IV postopératoire
  
- L'analgésie par bloc paravertébral diminue l'incidence de métastases et de récidence



	Paravertébral (n = 50)	General Anesthesia (n=79)
Crude recurrence	3 (6)	19 (24)
% of patients recurrence-free at 24 months (95% CI)	94 (87-100)	82 (74-91)*
% of patients recurrence-free at 36 months (95% CI)	94 (87-100)	77 (68-87)†
<b>Recurrence location</b>		
Local or axillary nodes	1	11
Liver metastasis	1	3
Bone metastasis	1	3
Lung metastasis	0	2



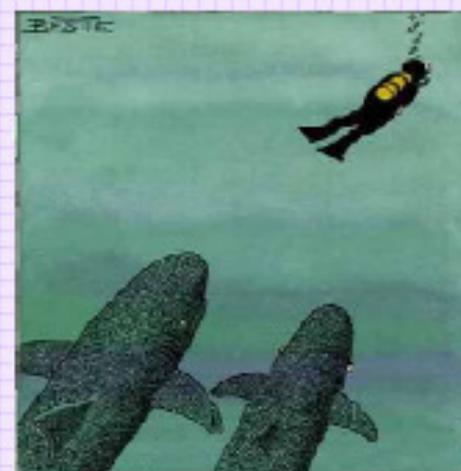
# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Fonction intestinale et durée d'hospitalisation

Intravenous Lidocaine Speeds the Return of Bowel Function, Decreases Postoperative Pain, and Shortens Hospital Stay in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy

Bowel Function, Pain, and Hospital Stay

	First bowel movement (h)	First flatus (h)	Hospital stay (days)	Total pain score
Control	73.9 ± 16.3	42.1 ± 16	5.1 ± 2.18	13.25 ± 7.65
Lidocaine	61.8 ± 13.2	28.5 ± 13.4	4 ± .69	4.67 ± 3.94
<i>P</i> value	0.016	0.0073	0.043	0.0001



"Si mange pas le gros truc à l'arrière, ça fait péter!"

- L'injection de 1.5 mg/Kg IV de lidocaïne suivi de 2 mg/min jusqu'à 60 min après la fermeture permet de limiter les quantité de morphine utilisées, d'améliorer la fonction intestinale et de réduire la durée d'hospitalisation.

## Anesthésiques locaux: les effets méconnus

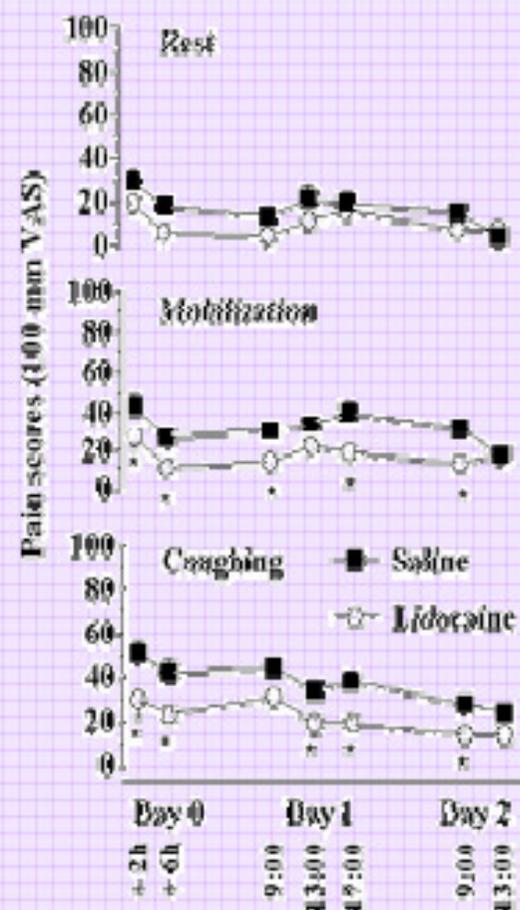
### Function intestinale et durée d'hospitalisation

#### Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy

##### Bowel Function, and Duration of Hospitalization

	Saline	Lidocaïne	P value
First Flatus (hours)	28 [25-33]	17 [11-24]	< 0.001
Defecation (hours)	51 [41-70]	28 [24-37]	0.001
Hospital stay (days)	3 [3-4]	2 [2-3]	0.001

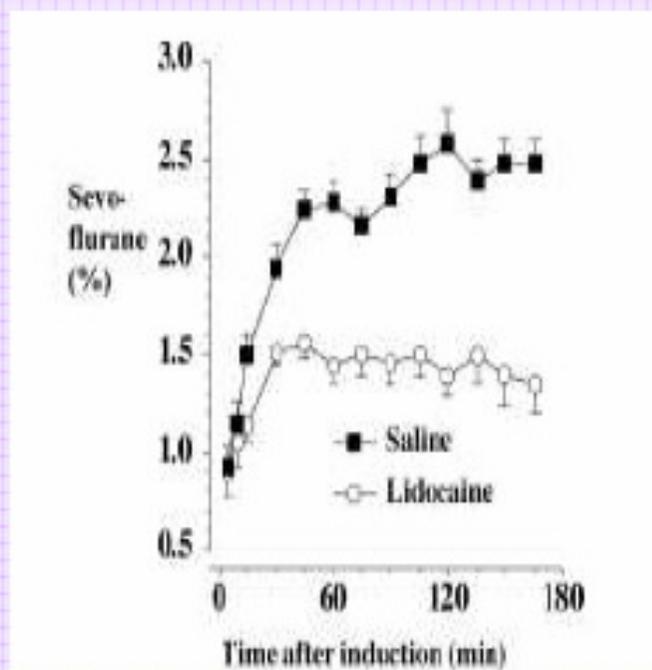
➤ L'injection d'un bolus IV de 1.5 mg/Kg de lidocaïne suivi de 2 mg/Kg/h en perop et de 1.33 mg/Kg/h pendant 24 h améliore la récupération fonctionnelle intestinale, diminue la consommation d'antalgiques et la durée d'hospitalisation.



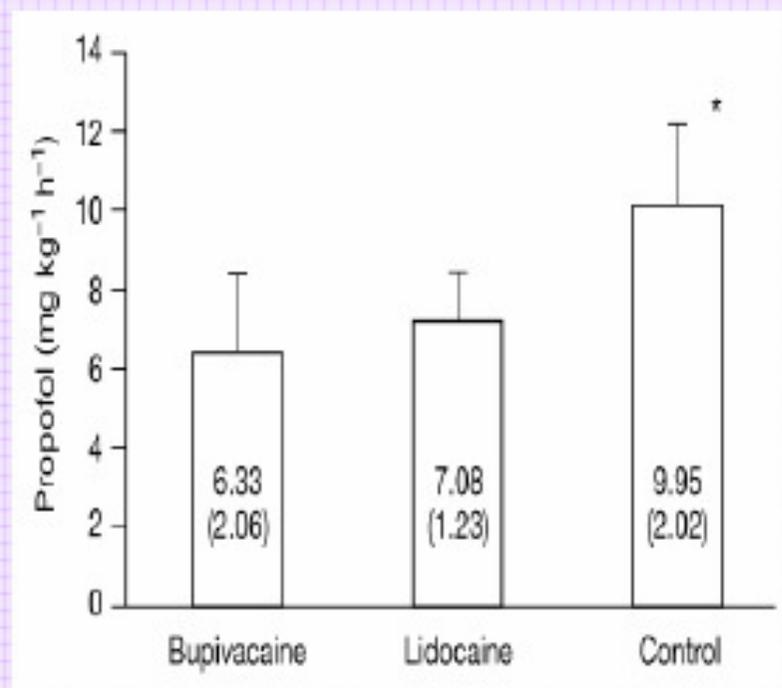
# Anesthésiques locaux: les effets méconnus

## Effet hypnotique des AL

Concentrations d'hypnotiques nécessaires pour maintenir un niveau de BIS entre 40 et 50 en peropératoire



*Kaba Anesthesiology 2006*



*Senturk Brit J Anesth 2002*

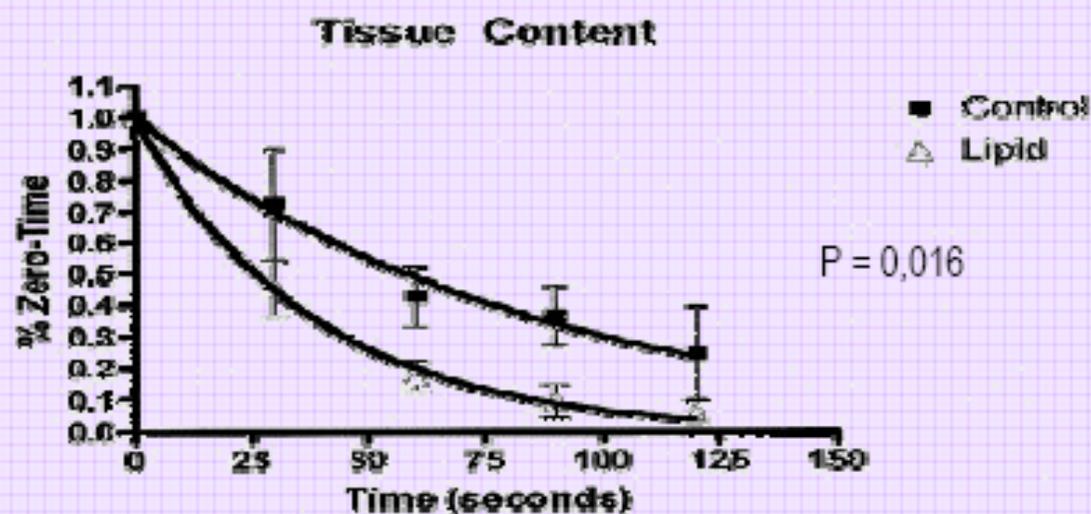
*D'après Durieux M. Refresher Course*

# Toxicité et IL

## Toxicité systémique des anesthésiques locaux (3)

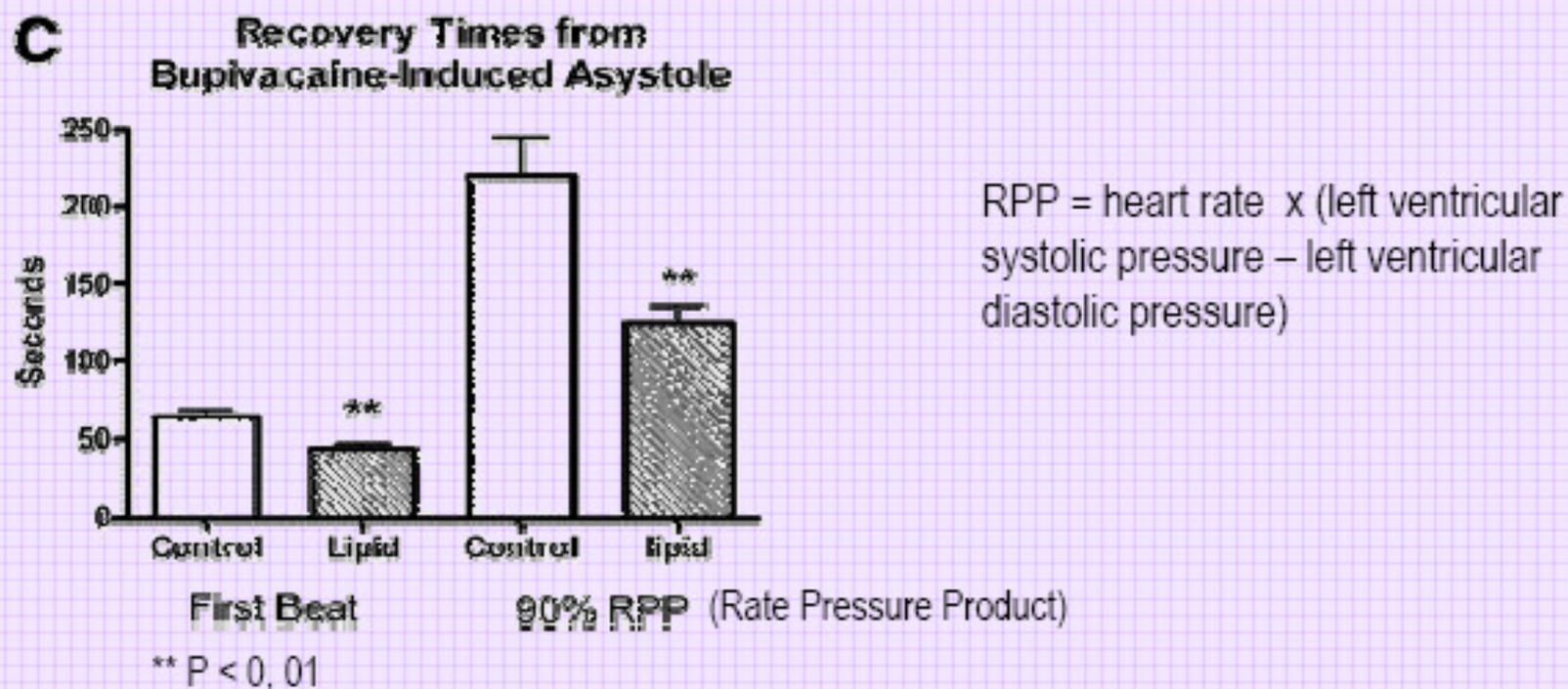
### Les lipides, comment ça marche?

- « Chélateur interne » des anesthésiques locaux lipophiles
- Fraction liée ↗, Fraction libre active ↘
- Cœur isolé: Transport sanguin effluent ↗, Concentration tissulaire ↘



# Toxicité systémique des anesthésiques locaux (4)

## Cœur isolé et lipides



Weinberg GL Reg Anesth Pain Med 2006;31:296

Résultat : Récupération spontanée plus rapide

D'après Weinberg GL. Refresher Course

# Toxicité systémique des anesthésiques locaux (5)

## Les lipides : ça marche

### Plusieurs cas cliniques réanimés avec succès

Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest.

B interscalène:  
réa classique 20 min =>  
**IL20% efficacité  
instantanée**

*Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW et al. Anesthesiology 2006;105:217-8*

Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion.

Surdosage (erreur)  
réa 10 min =>  
**IL20% efficacité  
rapide**

*Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Anaesthesia 2006;61:800-1.*

Cardiotoxic and neurotoxic effects after intravascular bupivacaine administration: therapy with lidocaine, propofol and lipid emulsion.

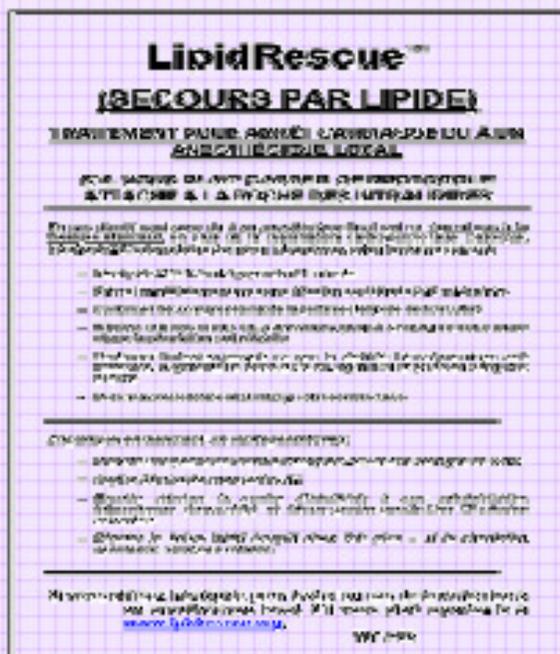
KT peridural IV  
réanimation classique  
prolongée =>  
**IL20% efficacité**

*Zimmer C, Piepenbrink K, Riest G, Peters J Anaesthesist 2007 inpress*

# Toxicité systémique des anesthésiques locaux (6)

## Les lipides: protocole

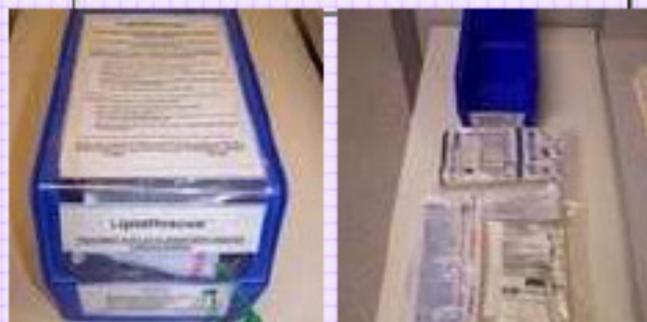
Prévoir des protocoles/malettes de traitement comme HTM



- Intralipide 20% 1.5 mL/kg bolus en 1 minute
- Puis perfusion au débit de 0.25 mL/kg/min
- Continuer le massage CE (le lipide doit circuler)
- Répéter bolus / 3-5 min jusqu'à 3 mL/kg dose totale
- Continuer perfusion jusqu'à stabilité hémodynamique
- Augmenter le débit à 0.5 mL/kg/min si la PA ↓
- Dose maximale totale de 8 mL/kg

**Sans attendre échec réanimation classique**  
**Voire si prodromes sans attendre A. cardiaque?**

- En pratique, adulte pesant 70kg:
  - 100mL ITL 20% bolus à la seringue
  - Puis perfusion/gravité
  - enregistrer vos cas sur [www.lipidrescue.org](http://www.lipidrescue.org)



*D'après Weinberg GL. Refresher Course*

# Toxicité systémique des anesthésiques locaux (7)

## Un autre avenir pour les lipides?

Toutes les intoxications avec des drogues lipophiles ?

Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of **verapamil toxicity** resuscitated with atropine, calcium and saline.

14 vs 100% de survie

*Bania T, Chu J, Perez E, Su M, Hahn I. Acad. Emerg. Med. 2007; 14:105-11*

Intralipid Outperforms Sodium Bicarbonate in a Rabbit Model of **Clomipramine Toxicity**.

100% vs 0% survie

*Harvey M, Cave G. Ann Emerg Med. 2006 Nov 9*

Potentialisation Bupropion/A.Locaux :

300 mg ropivacaine => convulsions

*Spofford C Abstract A64*

Tentative de suicide surdosage massif **Bupropion (Zyban®)**

- Glasgow Coma Scale 3 puis convulsion puis asystolie
- Réanimation minute inefficace, CEE x18
- ITLipide 20% => Succès

*D'après Weinberg GL. Refresher Course*

# Toxicité Systémique des A.L.

## ROPIVACAINE : Cas cliniques

**Successful Resuscitation After Ropivacaine-Induced Ventricular Fibrillation**

*Klein et al. Anesth Analg 2003*

Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block:  
Successful Resuscitation

*Chazalon et al. Anesthesiology 2003*

Cardiac Arrest after Injection of Ropivacaine for Posterior  
Lumbar Plexus Blockade

*Huet et al. Anesthesiology 2003*

Successful defibrillation immediately after the  
intravascular injection of ropivacaine

*Gielen et al. Can J Anesth 2005*

# Toxicité Systémique des A.L.

## LEVOBUPIVACAINE : Cas cliniques

Anesthesiology 2005; 103:1095-6

© 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

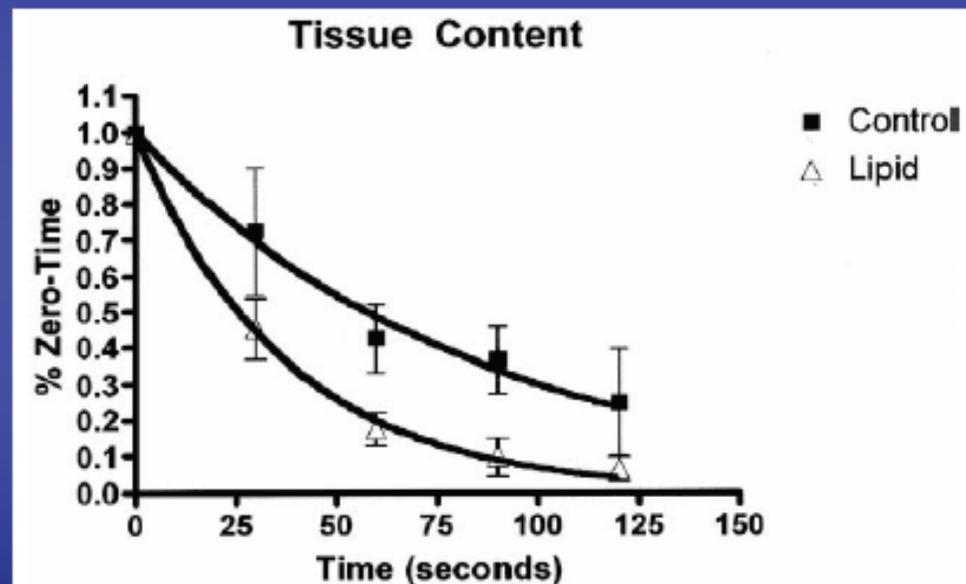
Successful Resuscitation after Cardiovascular Collapse following  
Accidental Intravenous Infusion of Levobupivacaine during General  
Anesthesia

*Timo E. Salomäki, M.D., Ph.D.,\* Päivi A. Laurila, M.D., Ph.D.,† Jäntti Ville, M.D., Ph.D.‡*

# Conclusion

# Lipid Infusion Accelerates Removal of Bupivacaine and Recovery From Bupivacaine Toxicity in the Isolated Rat Heart

Guy L. Weinberg, M.D., Richard Ripper, B.S., Patricia Murphy, B.S., Lucas B. Edelman, B.S., William Hoffman, Ph.D., Gary Strichartz, Ph.D., and Douglas L. Feinstein, Ph.D.



**Fig 3.** Cardiac bupivacaine content. The trends for myocardial bupivacaine content are shown during the 2 minutes after a 30-second infusion of bupivacaine 500  $\mu\text{mol/L}$  for control and lipid-treated hearts. Values are

# Lipid Infusion Accelerates Removal of Bupivacaine and Recovery From Bupivacaine Toxicity in the Isolated Rat Heart

Guy L. Weinberg, M.D., Richard Ripper, B.S., Patricia Murphy, B.S., Lucas B. Edelman, B.S., William Hoffman, Ph.D., Gary Strichartz, Ph.D., and Douglas L. Feinstein, Ph.D.

