

Perspectives d'avenir pour les anesthésiques locaux

J.X. Mazoit

Laboratoire d'anesthésie INSERM UMR788 Université Paris-Sud et département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP Le Kremlin Bicêtre, France

POINTS ESSENTIELS

- Les anesthésiques locaux possèdent des propriétés pléiotropes à côté de leur effet de blocage des canaux ioniques. Ils sont anti-inflammatoires, ce qui leur confère un intérêt certain dans la période per- et surtout postopératoire.
- De nouveaux anesthésiques locaux d'action prolongée sans toxicité cardiaque sont envisageables à l'horizon 2030. Ces agents (le QX314 à l'heure actuelle) restent confinés dans la cellule à condition qu'on puisse les y faire entrer, c'est le problème majeur actuel.

INTRODUCTION

Les anesthésiques locaux (AL) sont bien connus des anesthésistes pour leurs propriétés d'agents bloqueurs des canaux ioniques dits "voltage-dépendants" et en particulier des canaux sodiques, ceux qui sont responsables de la partie initiale du potentiel d'action. Leur spécificité est assez faible (ils agissent au niveau de la micromole ou plus, alors que les toxines marines dont le chef de file est la tétrodotoxine (TTX) sont actives au niveau de la nanomole). Ils ont d'autres propriétés qui s'observent à des concentrations toujours assez faibles (entre 0,1 et 2 à 3 $\mu\text{mol/L}$). Ce sont les effets pléiotropes. Ces effets semblent en relation directe avec un effet sur la signalisation intracellulaire pro-inflammatoire (1-3). À cet égard, les anesthésiques locaux ont un effet anti-inflammatoire marqué. La publication récente de nombreux articles faisant état d'un possible effet bénéfique de l'analgésie locorégionale postopératoire sur la récurrence tumorale laisse à penser que cet effet (s'il est avéré) pourrait entrer dans ce cadre.

PROPRIETES PLEİOTROPES DES AL, ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANTICANCEREUSE.

Les anesthésiques locaux ont des actions anti-inflammatoires intrinsèques connues depuis de nombreuses années (4). À des concentrations faibles (de l'ordre de la micromole ou moins), celles qui sont observées en clinique, ils modulent la signalisation cellulaire régulant l'inflammation. En particulier, la lidocaïne inhibe la voie canonique de NF- κ B (2,3). Ils modulent les afférences venant des récepteurs de l'immunité innée que sont les récepteurs Toll-like (TLR) (1,5), ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoires manifestes. Leurs actions sur les voies des eicosanoïdes menant à la synthèse des prostaglandines sont observées également, mais à des concentrations souvent supérieures à celles observées en pratique clinique (4,7-9). Les anesthésiques locaux agissent à tous les niveaux de cette voie, de la phospholipase A2, aux cyclooxygénases et aux thromboxanes. S'ils diminuent en effet la dégradation des membranes phospholipidiques à doses faibles (10), on ne peut en inférer une action réelle sur les fonctions plaquettaires et sur la production de prostaglandines, car un effet réel n'a été observé qu'à des doses suprathérapeutiques (11,12). Même l'action sur la phospholipase et la baisse de la production des produits de dégradation des membranes mesurées par les TBARS (substances réagissant avec l'acide Thio barbiturique) est de signification mal définie (baisse du "turn-over", "stabilisation" des membranes...). Au total, les anesthésiques locaux diminuent les marqueurs de l'inflammation qui sont augmentés lors d'agressions inflammatoires. En particulier, ils diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines et le TNF par les leucocytes soumis à une agression inflammatoire (1,5,6,13). Cet effet peut cependant être considéré comme délétère car pouvant retarder les processus naturels de cicatrisation (14).

Les AL sont également des inhibiteurs des récepteurs muscariniques très spécifiques puisque leur action s'exerce à des concentrations de l'ordre de la nanomole (15,16). Ce dernier effet est très intéressant, car le rôle de la stimulation muscarinique dans la facilitation de la prolifération cancéreuse est bien connu (17). À cet égard, la morphine stimule les récepteurs muscariniques et cette action favorise la croissance cancéreuse (18). Le lien entre système cholinergique muscarinique (en particulier au niveau du système nerveux) et inflammation est bien établi et les conséquences sont en cours d'exploration (19,20).

Ainsi, les AL représentent une classe pharmacologique très intéressante en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires générales. En ce qui concerne le cancer, il est tout à fait prématuré de tirer quelque conclusion que ce soit. S'il est bien admis que les opiacés et en tout premier lieu la morphine peuvent favoriser la croissance tumorale en particulier en favorisant l'angiogenèse (21), les conséquences cliniques sont loin d'être évidentes. La douleur en soi est un facteur d'inflammation majeur qu'il convient de combattre, c'est le seul point sur lequel tout le monde s'accorde. À cet égard, les AL sont anti-inflammatoires, mais leur effet sur la croissance tumorale reste actuellement du domaine de la spéculation.

L'ANESTHESIQUE LOCAL IDEAL : MYTHE OU REALITE ?

La recherche de nouveaux AL semble être en panne. C'est un phénomène assez général en ce qui concerne la découverte de nouvelles molécules par l'industrie pharmaceutique. Néanmoins, de nouvelles perspectives voient le jour. La précision croissante de l'imagerie échographique couplée à l'arrivée possible de nouveaux anesthésiques locaux non toxiques pour le cœur pourrait à moyen terme révolutionner notre pratique.

À l'horizon 2025-2030, une nouvelle conception de l'ALR se profile. Elle combine technique et molécules. Il est évident que l'apparition d'échographes de plus en plus performants va transformer nos pratiques. Déjà, certains d'entre nous n'hésitent pas à piquer deux fois: une première fois pour le bloc chirurgical, une deuxième fois pour un bloc plus limité dans son étendue, de longue durée à visée d'analgésie postopératoire. L'amélioration des techniques chirurgicale, également permet également d'envisager une analgésie postopératoire de plus courte durée sans cathéter.

Analgésie sans cathéter est le maître mot. Pour cela il faut un agent de longue durée d'action sans effets secondaires avec une cible analgésique quasi pure. De plus, cet agent doit être le moins toxique possible pour le cœur. Cet agent existe depuis longtemps, c'est le QX314 (figure 1). Il est l'objet de travaux depuis plus de 20 ans (22). C'est un équivalent de la lidocaïne, mais au lieu d'être une amine tertiaire, c'est une amine quaternaire, c'est-à-dire que la molécule est chargée en permanence. Une fois dans l'axone, elle est piégée et ne peut ressortir. Tout le problème est de la faire entrer dans la cellule. Plusieurs voies sont en cours d'exploration. La première consiste à associer au QX314 un surfactant qui va temporairement perturber l'agencement de la bicouche phospholipidique (23). Tout le problème consiste à choisir la bonne molécule à la bonne concentration. Des travaux initiés chez le rat montrent la faisabilité. Néanmoins, le franchissement de toutes les étapes devrait être long, si même le développement n'est pas interrompu. La deuxième voie est plus spécifique à l'analgésie (24,25). Elle consiste à associer de la capsaïcine au QX314. La capsaïcine, substance issue du piment stimule des récepteurs spécifiques de la douleur, les récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Vanilloid 1). Ces récepteurs, comme d'autres de la même famille des récepteurs TRP réagissent à différents stimuli, comme le chaud pour le TRPV1 sensible au piment, le froid pour le TRPM8 sensible au menthol. Il existe une grande variété de récepteurs de ce type, chacun sensible à un ligand spécifique et surtout correspondant à un type de fibre particulier. Ce sont des récepteurs qui comportent un pore central de grand diamètre qui laisse passer toutes les molécules de taille moyenne lorsqu'ils sont ouverts. Ainsi, l'association de capsaïcine et de QX314 est très efficace chez le rat. De nombreux problèmes persistent. Il faut insensibiliser le lieu d'injection au

préalable, car l'injection d'un dérivé du piment est évidemment très douloureuse (ce n'est pas un problème si un premier bloc a été réalisé pour la chirurgie par exemple). Par ailleurs, si les récepteurs TRP existent tout au long de l'axone, leur densité et leur fonctionnalité sont plus importantes au niveau du ganglion spinal. Néanmoins, le principe est encourageant, même si la voie qui devrait mener à l'utilisation clinique semble longue.

Si le QX314 ne peut entrer dans la cellule sans artifice, cette propriété en fait a priori un agent sans toxicité systémique notable. Finie la hantise de l'arrêt cardiaque et même de l'accident convulsif. Il faut évidemment valider ces espoirs par des études rigoureuses certainement semées d'embûches, mais c'est à ce prix seul que de nouveaux agents plus performants, plus sûrs verront le jour. Ceci ne va pas sans un développement parallèle des techniques, et en particulier de l'échographie. Il est donc possible de prédire l'apparition d'une nouvelle ALR, sans cathéters, avec en particulier une gestion personnalisée de la douleur: bloc anesthésique court et analgésie prolongée, bloc anesthésique long isolé, tout semble possible à l'horizon 2030. Pour cela, il est important que la communauté médicale se mobilise, car les difficultés actuelles risquent de décourager l'industrie pharmaceutique (26).

REFERENCES

1. Beloëil H, Asehnoune K, Moine P, Benhamou D, Mazoit JX. Bupivacaine's action on the carrageenan-induced inflammatory response in mice: cytokine production by leukocytes after ex-vivo stimulation. *Anesth Analg.* 2005;100:1081-6.
2. Lahat A, Ben-Horin S, Lang A, Fudim E, Picard O, Chowers Y. Lidocaine down-regulates nuclear factor-kappaB signaling and inhibits cytokine production and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:320-7.
3. Lang A, Ben Horin S, Picard O, Fudim E, Amariglio N, Chowers Y. Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor kappa B activation. *Immunobiology.* 2010;215:304-13.
4. Kunze H, Bohn E, Vogt W. Effects of local anaesthetics on prostaglandin biosynthesis in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1974;360:260-9.
5. Kfoury T, Mazoit JX, Schumacher M, Benhamou D, Beloëil H. A Comparison of different dosages of a continuous preperitoneal infusion and systemic administration of ropivacaine after laparotomy in rats. *Anesth Analg.* 2011 May 19. [Epub ahead of print]

6. Huang YH, Tsai PS, Huang CJ. Bupivacaine inhibits COX-2 expression, PGE₂, and cytokine production in endotoxin-activated macrophages. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:530-5.
7. Hönemann CW, Hahnenkamp K, Podranski T, Strumper D, Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics inhibit thromboxane A₂ signaling in *Xenopus* oocytes and human k562 cells. *Anesth Analg.* 2004;99:930-7.
8. Lo B, Hönemann CW, Kohrs R, Hollmann MW, Polanowska-Grabowska RK, Gear AR, Durieux ME. Local anesthetic actions on thromboxane-induced platelet aggregation. *Anesth Analg.* 2001;93:1240-5.
9. Hönemann CW, Hahnenkamp K, Podranski T, Strumper D, Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics inhibit thromboxane A₂ signaling in *Xenopus* oocytes and human k562 cells. *Anesth Analg.* 2004;99:930-7.
10. Leduc C, Gentili ME, Estèbe JP, Le Corre P, Moulinoux JP, Ecoffey C. The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rat model: preliminary reports. *Anesth Analg.* 2002;95:992-6.
11. Gordon SM, Chuang BP, Wang XM, Hamza MA, Rowan JS, Brahim JS, Dionne RA. The differential effects of bupivacaine and lidocaine on prostaglandin E₂ release, cyclooxygenase gene expression and pain in a clinical pain model. *Anesth Analg.* 2008;106:321-7.
12. Porter J, Crowe B, Cahill M, Shorten G. The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: an assessment using the platelet function analyser (PFA-100). *Anaesthesia.* 2001;56:15-8.
13. Zhu X, Tan Z, Chen J, Zhu M, Xu Y. Effects of ropivacaine on adhesion molecule CD11b expression and function in human neutrophils. *Int Immunopharmacol.* 2010;10:662-7.
14. Chiang N, Schwab JM, Fredman G, Kasuga K, Gelman S, Serhan CN. Anesthetics impact the resolution of inflammation. *PLoS One.* 2008;3:e1879.
15. Hollmann MW, Fischer LG, Byford AM, Durieux ME. Local anesthetic inhibition of m1 muscarinic acetylcholine signaling. *Anesthesiology.* 2000;93:497-509.
16. Hollmann MW, Ritter CH, Henle P, de Klaver M, Kamatchi GL, Durieux ME. Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2001;133:207-16.
17. Shah N, Khurana S, Cheng K, Raufman JP. Muscarinic receptors and ligands in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;296:C221-32.

18. Tegeder I, Grosch S, Schmidtko A, Haussler A, Schmidt H, Niederberger E, Scholich K, Geisslinger G: G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res* 2003; 63:1846-52.
19. Wood MW, Segal JA, Mark RJ, Ogden AM, Felder CC. Inflammatory cytokines enhance muscarinic-mediated arachidonic acid release through p38 mitogen-activated protein kinase in A2058 cells. *J Neurochem*. 2000;74:2033-40.
20. Español AJ, Goren N, Ribeiro ML, Sales ME. Nitric oxide synthase 1 and cyclooxygenase-2 enzymes are targets of muscarinic activation in normal and inflamed NIH3T3 cells. *Inflamm Res*. 2010;59:227-38.
21. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62:4491-8.
22. Wang GK, Quan C, Vladimirov M, Mok WM, Thalhammer JG. Quaternary ammonium derivative of lidocaine as a long-acting local anesthetic. *Anesthesiology*. 1995;83:1293-301.
23. Sagie I, Kohane DS. Prolonged sensory-selective nerve blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:3740-5.
24. Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature* 2007;449:607-10.
25. Binshtok AM, Gerner P, Oh SB, Puopolo M, Suzuki S, Roberson DP, Herbert T, Wang CF, Kim D, Chung G, Mitani AA, Wang GK, Bean BP, Woolf CJ. Coapplication of lidocaine and the permanently charged sodium channel blocker QX-314 produces a long-lasting nociceptive blockade in rodents. *Anesthesiology*. 2009;111:127-37.
26. Woolf CJ. Overcoming obstacles to developing new analgesics. *Nat Med*. 2010;16:1241-7. Epub 2010

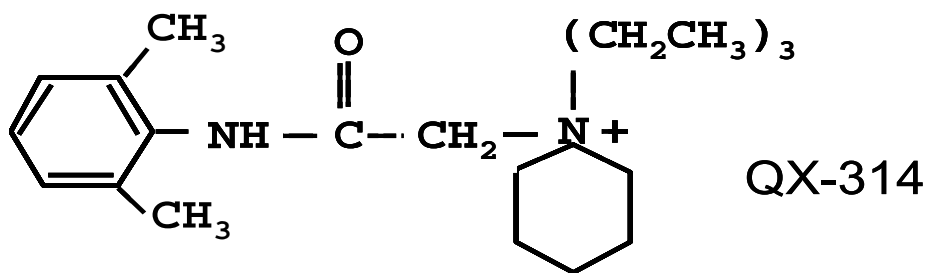
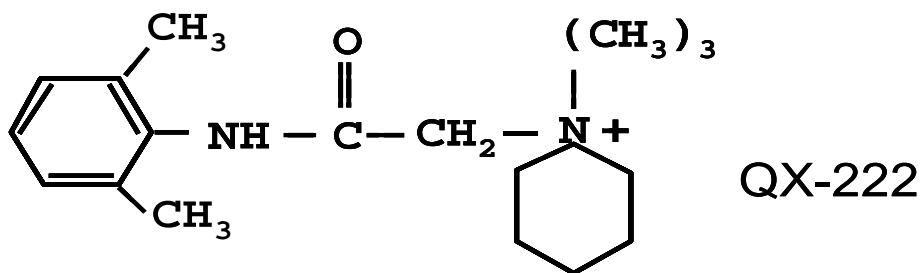
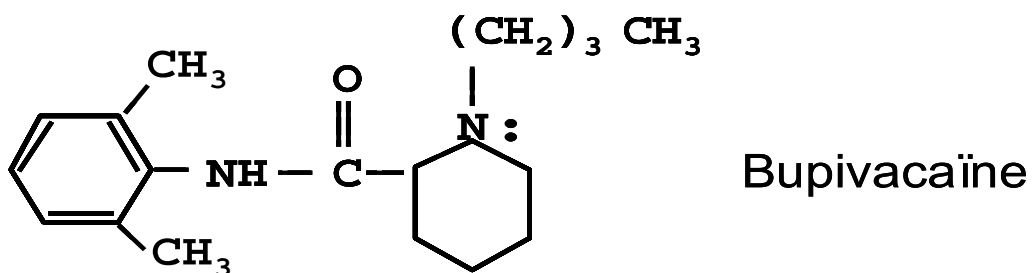
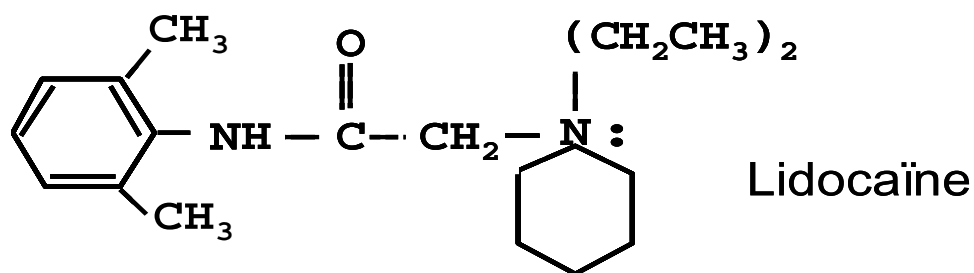


Figure 1. Molécules de lidocaïne et de bupivacaïne (amines tertiaires) en haut et de QX-222 et 314 (amines quaternaires) en bas. A droite, le groupement amine conditionne l'ionisation de la molécule. Les ALs habituels, comme la bupivacaïne sont (grossoirement) à moitié ionisées et à moitié sous forme de base non ionisée (c'est cette forme qui passe au travers des membranes lipidiques). Par contre le QX-222 et le QX-314 sont ionisés en permanence et ne peuvent donc traverser les membranes.