

# PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOMODULATRICES DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Dr Hélène Beloeil

*Pôle Anesthésie-Réanimation-SAMU, CHU Pontchaillou, 2, rue Henri Le Guilloux, 350033 Rennes cédex9*

## INTRODUCTION

---

L'inflammation est la composante la plus importante de la douleur résultant d'un traumatisme tissulaire (par exemple, un acte chirurgical). Elle a pour origine la libération de médiateurs algogènes qui sensibilisent les nocicepteurs. Cette inflammation périphérique sensibilise le système nerveux central qui, à son tour, influe également sur le développement de l'inflammation périphérique. Ces phénomènes participent à l'entretien de la réponse inflammatoire avec apparition d'une hypersensibilité, d'une réduction des seuils nociceptifs et d'une réponse accrue à une stimulation supraliminaire ou hyperalgésie. Cette hyperalgésie participe à l'expérience globale de la douleur postopératoire (intensité et durée) mais également à la chronicisation de la douleur. Par ailleurs, la réponse inflammatoire essentielle à la réparation fonctionnelle du tissu peut lors d'une production excessive de signaux pro inflammatoires aggraver les lésions tissulaires. Il existe aujourd'hui une littérature suffisamment abondante sur les possibilités de modulation des phénomènes inflammatoires liés à la sensibilisation du système nerveux par les anesthésiques locaux (Als). Cet exposé présente l'intérêt des anesthésiques locaux dans la modulation de la réponse inflammatoire postopératoire et expose les possibles mécanismes impliqués. Enfin, le cancer pouvant être considéré comme une situation inflammatoire particulière, un chapitre indépendant traite des effets modulateurs des AL dans ce cas.

## PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

---

### ANESTHÉSQUES LOCAUX PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Un certain nombre de travaux, dont une revue de la littérature en 2000 (1), ont mis en avant les effets des Als sur la réponse inflammatoire. Dans des situations de syndrome inflammatoire majeur telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë endotoxinique ou le syndrome inflammatoire péritonéal (1), un effet protecteur anti-inflammatoire des Als a été mis en évidence dans des études animales. Cet effet se caractérise également par une diminution de la production de radicaux libres au cours de la reperfusion après ischémie (2). Dans des modèles de lésion inflammatoire ou de lésion thermique chez le volontaire sain, l'effet protecteur des Als apparaît sur l'hyperalgésie secondaire surtout thermique. Cet effet se traduit en clinique humaine par un bénéfice à l'administration intraveineuse de lidocaïne au cours de la chirurgie colique (3) et prostatique (4): ces études ont mis en évidence un bénéfice analgésique, une épargne morphinique, une diminution de la durée de séjour, une reprise du transit plus précoce, une réduction de l'incidence des nausées vomissements et une réhabilitation postopératoire plus rapide. La lidocaïne diminue également de façon significative la libération périopératoire de cytokines pro-inflammatoires (5). En chirurgie colique, le bénéfice apporté par la péridurale (en terme d'analgésie, de consommation de morphine, d'inflammation systémique) reste cependant supérieur à celui de la lidocaïne intra-veineuse (3). Par ailleurs, une étude

récente en chirurgie prothétique de hanche n'a pas montré d'intérêt à la lidocaïne par voie intra-veineuse (6). Sur le plan mécanistique (cf. chap. suivant), cette différence d'efficacité sur les viscères et sur l'os pourrait s'expliquer par un tropisme particulier de la lidocaïne pour le muscle intestinal.

#### **ANESTHÉSQUES LOCAUX PAR VOIE PÉRIMÉDULLAIRE ET PÉRINERVEUSE**

Le bénéfice apporté par les blocs périméridiaux et périméridiaux pour l'analgésie postopératoire a été très largement démontré. Ces techniques permettent une analgésie prolongée d'excellente qualité. Elles permettent également d'atténuer le développement de la sensibilisation du système nerveux secondaire à l'agression tissulaire et responsable des phénomènes d'hyperalgésie, réduisant ainsi la morbidité postopératoire et accélérant la réhabilitation (7). Par exemple, Beilin et al. (8) ont mis en évidence qu'un plus faible niveau de douleur postopératoire était associé à une diminution significative de la production de cytokines pro-inflammatoires chez les patients recevant une analgésie péridurale mixte (opiacés et anesthésiques locaux) en comparaison à une analgésie de type morphiniques à la demande ou PCA-morphine. Cet effet était plus marqué lorsque l'analgésie péridurale est débutée en préopératoire et résulte de la capacité des Als et/ou du blocage de l'influx nerveux à moduler la réponse inflammatoire. Ainsi, un bloc sciatique prolongé chez l'animal induit une réduction de l'hyperalgésie, de l'oedème et de la douleur inflammatoire (9). Un bloc périphérique a donc un double impact sur l'inflammation et l'hyperalgésie, cet effet n'apparaissant qu'à partir d'une durée suffisante du bloc périphérique. Lorsque l'on compare les effets d'un bloc nerveux à la bupivacaïne à ceux d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) administré par voie systémique chez le rat, la prévention de l'inflammation locale et systémique, de l'hyperalgésie et l'analgésie sont identiques (10).

Dans une autre situation inflammatoire, l'algodystrophie, l'anesthésie loco-régionale grâce au bloc sympathique pourrait être efficace dans le traitement et la prévention. Les études manquent cependant.

#### **UNE SITUATION INFLAMMATOIRE PARTICULIÈRE : LE CANCER**

L'évolution de cellules cancéreuses en métastases cliniques dépend de l'activité immunitaire et de la néo-angiogenèse (capacité de la tumeur à proliférer et à générer de nouveaux vaisseaux sanguins). Pour la plupart des cancers, le traitement implique souvent la résection chirurgicale de la tumeur primitive. Cependant, plusieurs facteurs péri-opératoires concourent à faire progresser la maladie (11) :

- La chirurgie qui libère des cellules tumorales dans la circulation et déprime l'immunité cellulaire, y compris les cellules tueuses naturelles (cellules (NK)) (12). Elle augmente les concentrations de facteurs pro-angiogéniques et libère les facteurs qui favorisent la croissance locale et à distance de tissu cancéreux.
- Certains médicaments de l'anesthésie générale qui diminuent les fonctions immunitaires (13). La douleur aggrave les effets pro-tumoraux de la chirurgie notamment via les prostaglandines chez les rongeurs.
- Les opiacés qui inhibent les fonctions immunitaires cellulaires et humorales chez l'humain (14). De plus, la morphine a des propriétés pro-angiogéniques naturelles et favorise la croissance de tumeurs du sein chez le rongeur (15).

L'anesthésie, la douleur et les médicaments utilisés en péri opératoire aggraveraient ainsi les effets pro-tumoraux de la chirurgie. Le contrôle de la douleur postopératoire et de l'inflammation doit alors devenir une priorité dans la gestion des patients cancéreux soumis à une chirurgie. Des études expérimentales ont mis en évidence une réduction des disséminations et des récives tumorales

chez les animaux qui avaient bénéficié d'une anesthésie loco-régionale par rapport à une anesthésie générale seule (16). En clinique humaine, des études rétrospectives ayant fait grand bruit ont montré une diminution de la récurrence de cancer du colon ou de la prostate lorsque les patients avaient bénéficié d'une analgésie péridurale (17). L'anesthésie et l'analgésie paravertébrales pour la chirurgie du cancer du sein sont associées à une réduction par quatre du risque de récurrence ou de métastase (18). Des études prospectives, randomisées, de taille très importante sont nécessaires afin de déterminer si l'anesthésie et l'analgésie régionales ont un potentiel cliniquement important de réduction de la récurrence d'un cancer après une chirurgie potentiellement curative du cancer.

## **MÉCANISMES D'ACTION ENVISAGÉS**

---

### **PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES INTRINSÈQUES DES ANESTHÉSIOLOGIQUES LOCAUX**

Les Als ont des propriétés anti-inflammatoires intrinsèques (1) et peuvent moduler la réponse inflammatoire. Ainsi la ropivacaïne atténue une inflammation créée *in vitro* sur des cellules épithéliales de rats (19).

### **ALS PAR VOIE INTRA-VEINEUSE**

Il a été montré que la lidocaïne par voie intra-veineuse diminue principalement l'hyperalgésie secondaire et ceci, par un mécanisme central (20). Au niveau cellulaire, la lidocaïne diminue la production de radicaux libres par les polynucléaires neutrophiles, inhibe l'activité phagocytaire des leucocytes et déprime profondément la production de cytokines en réponse à une endotoxémie. Par ailleurs, la lidocaïne provoque une augmentation de la motilité intestinale par un effet direct sur les cellules musculaires lisses en inhibant les réflexes neuronaux secondaires à une distension colique.

### **ALS ET RÉFLEXE D'AXONE**

En bloquant la transmission nerveuse au niveau du site de l'agression tissulaire, les Als peuvent atténuer l'inflammation d'origine neurogène dont dépendent le développement de la sensibilisation centrale et l'hyperalgésie secondaire (21). Un bloc nerveux à la bupivacaïne inhibe la réponse inflammatoire locale et systémique secondaire à un traumatisme local (9).

### **ALS ET TRANSPORT AXONAL**

Sur des cultures cellulaires, la lidocaïne peut inhiber le transport axonal dans son ensemble, avec une inhibition réversible, dose-dépendante et bidirectionnelle (22). Des travaux très récents ont permis d'objectiver un transport lent rétrograde d'une cytokine pro-inflammatoire dans les conditions inflammatoires expérimentales. Ce transport axonal était aboli par un bloc péri-nerveux à la bupivacaïne (23).

### **DIFFÉRENTES CIBLES CELLULAIRES DES ALS**

Les Als exercent leur activité sur un grand nombre de cibles cellulaires autres que les canaux sodiques qui pourraient participer aux effets observés sur la réponse inflammatoire. Leduc et al (24) ont mis en évidence les propriétés anti-oxydantes de la bupivacaïne sur la peroxydation lipidique associée à l'inflammation induite par la carragénine. Hollman et al. (25) ont montré que les Als à des concentrations proches de celles utilisées en clinique pouvaient inhiber la production d'anion superoxyde par les polynucléaires neutrophiles par un mécanisme impliquant la voie de signalisation des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G.

Les Als pourraient agir sur certaines molécules importantes dans les processus de signalisation,

comme la protéine kinase C (PKC), la prostaglandine E2 (PGE2), les Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK), les récepteurs à l'acétylcholine, ou les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Rappelons que l'un des mécanismes principaux de transduction du signal à l'origine de l'hyperalgésie induite par l'inflammation implique les médiateurs inflammatoires tels que la PGE2, la sérotonine, l'adénosine qui activent la protéine kinase A (PKA).

### **ACTION DES ALS SUR LA PROSTAGLANDINE E2 (PGE2)**

PGE2 intervient dans les processus inflammatoires en sensibilisant les récepteurs périphériques mais également au niveau du système nerveux central, en augmentant notamment l'excitabilité des neurones. Au-delà de la participation des prostaglandines à l'inflammation, PGE2 facilite la transmission médullaire douloureuse. Par ailleurs, l'augmentation de PGE2 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) constatée après inflammation périphérique expérimentale est abolie si les animaux reçoivent préalablement de la bupivacaïne sous forme d'un bloc sciatique. Dans cette étude, l'administration systémique de bupivacaïne ne diminuait pas les concentrations de PGE2 dans le LCR, plaidant pour un phénomène segmentaire (26). Nous avons récemment montré que l'inhibition de l'hyperalgésie et de l'inflammation locale par un bloc nerveux était associée à une inhibition de l'augmentation de l'expression de COX-2 dans la moelle et les ganglions rachidiens. La production secondaire de PGE2 dans le LCR était également inhibée. Enfin, lorsque l'on compare les effets d'un bloc nerveux à la bupivacaïne à ceux d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) administré par voie systémique, l'analgésie, l'inhibition de l'inflammation locale et l'inhibition de l'augmentation de PGE2 dans le LCR sont identiques (10).

### **CONCLUSION**

L'intérêt des Als ne réside plus seulement dans leur capacité à bloquer les influx nociceptifs en bloquant les canaux sodiques. Un bloc nerveux périphérique aux anesthésiques locaux inhibe l'inflammation neurogène locale et donc les phénomènes de sensibilisation, d'hyperalgésie et de chronicisation de la douleur. Un bloc nerveux périphérique est un traitement anti-inflammatoire. Les propriétés anti-inflammatoires intrinsèques des Als présentent un intérêt notamment lors de l'utilisation par voie systémique (lidocaïne).

### **RÉFÉRENCES**

1. **Hollmann MW, Durieux ME.** Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;93:858-75.
2. **Pu Q, Mazoit JX, Cao LS, Mao W, Samii K.** Effect of lignocaine in myocardial contusion: an experiment on rabbit isolated heart. *Br J Pharmacol* 1996;118:1072-8.
3. **Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT.** Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:640-6.
4. **Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD.** Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998;86:235-9.
5. **Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H.** The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009;109:1464-9.
6. **Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, Mazoit JX, Chauvin M, Bouhassira D, Fletcher D.** Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008;109:118-23.

7. **Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F.** Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8-15.
8. **Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, Bessler H.** The effects of post-operative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;97.
9. **Beloel H, Ababneh Z, Chung R, Zurakowski D, Mulkern RV, Berde CB.** Effects of Bupivacaine and Tetrodotoxin on Carrageenan-induced Hind Paw Inflammation in Rats (Part 1): Hyperalgesia, Edema, and Systemic Cytokines. *Anesthesiology* 2006;105:128-38.
10. **Combettes E, Benhamou D, Mazoit JX, Beloel H.** Comparison of a bupivacaine peripheral nerve block and systemic ketoprofen on peripheral inflammation and hyperalgesia in rats. *Eur J Anaesthesiol*;27:642-7.
11. **Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M.** Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*;110:1636-43.
12. **Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G.** Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999;80:880-8.
13. **Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S.** Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003;97:1331-9.
14. **Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H.** Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82:492-7.
15. **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.
16. **Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S.** Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066-73.
17. **Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ.** Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180-7.
18. **Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI.** Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-4.
19. **Blumenthal S, Borgeat A, Pasch T, Reyes L, Booy C, Lambert M, Schimmer RC, Beck-Schimmer B.** Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology* 2006;104:961-9.
20. **Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, Knoll R, Schmelz M.** Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology* 1998;89:1345-53.
21. **Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, Omote K, Namiki A.** Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002;97:550-9.
22. **Kanai A, Hiruma H, Katakura T, Sase S, Kawakami T, Hoka S.** Low-concentration lidocaine rapidly inhibits axonal transport in cultured mouse dorsal root ganglion neurons. *Anesthesiology* 2001;95:675-80.
23. **Deruddre S, Combettes E, Estebe JP, Duranteau J, Benhamou D, Beloel H, Mazoit JX.** Effects of a bupivacaine nerve block on the axonal transport of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) in a rat model of carrageenan-induced inflammation. *Brain Behav Immun*;24:652-9.
24. **Leduc C, Gentili ME, Estebe 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.
25. **Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME.** Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology* 2001;95:113-22.
26. **Beloel H, Gentili M, Benhamou D, Mazoit JX.** The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in rats. *Anesth Analg* 2009;109:943-50.