

# COANALGÉSQUES, ADJUVANTS DE L'ANESTHÉSIE LOCO-RÉGIONALE

PIERRE GRATADOUR,  
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

L'anesthésie loco-régionale (ALR) et l'analgésie péri-médullaire reste fondée principalement sur l'utilisation des anesthésiques locaux (AL). Cependant ceux-ci présentent une toxicité locale ou systémique non négligeable pour certains. De plus, on peut observer dans 5 à 20 % des cas une insuffisance d'analgésie ou d'anesthésie. Ainsi, le développement d'analgésiques supplémentaires ou adjuvants est nécessaire. Cette revue va présenter des produits nouveaux ou anciens (récemment remis à l'ordre du jour) dans cette indication. Mais il est important de souligner d'emblée que la plupart d'entre eux restent d'une utilisation expérimentale et que leur utilisation clinique ne peut être considérée comme validée et donc encouragée.

## **Les morphiniques**

L'utilisation des morphiniques par voie locorégionale est d'introduction relativement récente (~1980). Elle vient de l'observation d'une amélioration objective et subjective des résultats d'ALR lorsqu'on associe un morphinique à un anesthésique local.

### ***Mécanisme d'action***

Il repose sur la mise en évidence au niveau des cordons postérieurs de la moelle épinière de récepteurs morphiniques spécifiques. L'analgésie ne s'accompagne d'aucun bloc moteur ou sympathique, réservant leur utilisation seule à la période postopératoire. Il s'agit d'une véritable synergie entre l'anesthésique local et le morphinique, puisque l'effet du premier est renforcé par l'adjonction de doses subanalgésiques de morphine. Le mécanisme précis de cette synergie n'est pas connu.

Ainsi l'association AL-morphinique va pouvoir être utilisée pour diminuer la dose et/ou la concentration de chacun de ces produits afin de réduire les effets secondaires ou non désirés des AL.

### ***Utilisation par voie intrathécale***

D'une façon générale, l'adjonction de morphiniques aux AL par voie intrathécale, réalisée à faible dose compte tenu des risques respiratoires n'augmente pas la durée de l'anesthésie proprement dite mais améliore son confort et surtout allonge la durée d'analgésie postopératoire. Ceci se traduisant par une augmentation du délai de première demande d'analgésique et une réduction de la consommation globale d'analgésiques.

La durée d'action est variable selon le morphinique, allant de 4 heures en moyenne pour le fentanyl et le sufentanil à 24 heures pour la morphine. Les posologies habituellement utilisées sont faibles de l'ordre de 4 à 5 µg/l pour le sufentanil, de 15 µg/l pour le fentanyl et de 20 à 40 µg/l pour la morphine.

### ***Utilisation par voie péridurale***

Les opiacés sont très largement utilisés pour l'analgésie postopératoire en association avec les AL, ou seuls. Leur association avec les AL permet de réduire les doses respectives de chacun des produits et d'améliorer la qualité de l'analgésie. Pour la période peropératoire, l'association AL-morphinique, relativement peu étudiée, permet de réduire les doses d'AL. Cette association pourrait prévenir l'apparition d'une tachyphylaxie aux AL. Après chirurgie abdominale, l'association est très largement utilisée avec des modalités d'administration diverses : injections itératives, administration continue ou administration contrôlée par le patient (PCEA). L'administration continue est la méthode de choix, associant de la bupivacaïne ou de la ropivacaïne à la morphine, au fentanyl ou au sufentanyl. Mais les résultats des diverses études restent controversés quant au bénéfice apporté par l'association AL-morphinique, en particulier avec le fentanyl. Par contre un bénéfice a été montré pour l'association bupivacaine-sufentanil en administration péridurale continue, par rapport à l'administration d'un des 2 agents utilisés séparément.

### **Les agents alpha-2 adrénergiques**

La mise en évidence de récepteurs alpha2 adrénergiques au niveau de la corne postérieure de la moelle, et dont l'activation produit une analgésie a provoqué un regain d'intérêt pour cette classe pharmacologique.

#### ***L'adrénaline***

Elle agit en induisant une vasoconstriction qui diminue la résorption vasculaire de l'AL. Elle pourrait avoir un effet alpha direct sur les récepteurs. Elle permet d'accroître la durée et l'intensité du bloc anesthésique. Ces effets sont variables avec l'AL. Le risque d'ischémie médullaire secondaire à la vasoconstriction est controversé, ainsi que les effets sur la circulation materno-fœtale dans le cadre obstétrical. Elle s'utilise à la posologie de 5 µg/l en péridurale et à la posologie de 25 à 200 µg par voie intrathécale.

#### ***La clonidine***

Elle est le produit le plus étudié parmi les alpha 2 adrénergiques.

Mécanisme d'action : La stimulation des récepteurs alpha2 de la corne postérieure de la moelle provoque une diminution de l'activité des neurones activés par les fibres A-delta et C qui conduisent l'influx nerveux nocicepteur. Elle possède une activité AL-like en agissant au niveau de la corne antérieure. Une interaction avec le système cholinergique, mis en évidence avec la néostigmine, n'est pas exclue. De même l'action supraspinale, par résorption vasculaire reste controversée.

La clonidine agit donc par un effet analgésique propre, une action synergique avec les AL, en renforçant le bloc moteur et renforce l'effet analgésique des morphiniques.

Utilisation intrathécale : Elle s'utilise à la posologie de 2 à 3 µg/kg. L'effet est dose dépendant, comme les effets secondaires. L'effet semble aussi dépendre de l'AL utilisé.

Utilisation par voie péridurale : Elle s'utilise dans le cadre de l'analgésie per et/ou postopératoire ainsi que dans l'analgésie obstétricale. Elle peut être administrée seule ou en association avec un morphinique. La posologie rapportée est de 3 à 10 µg/kg en bolus et de 30 à 40 µg/h en continu.

Les effets bénéfiques rapportés sont une réduction de l'utilisation des morphiniques en péri-opératoire et une réduction de l'utilisation des morphiniques par voie parentérale en postopératoire, ainsi qu'une amélioration des scores de douleurs.

**Effets secondaires** : Ceux-ci sont controversés, avec des résultats contradictoires dans la littérature. Ils proviennent soit d'une action spinale, soit d'une action supraspinale, liée à la résorption vasculaire. Ils sont divers, *hémodynamiques*, responsables d'une hypotension artérielle (survenant entre la 30<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> minute), et parfois de bradycardie. Les effets *neuropsychologiques* sont représentés par une sédation, qui peut être significative. Elle est liée à la stimulation des récepteurs alpha 2 supraspinaux. Elle est dose-dépendante et peut contribuer, dans certaine limite au confort du patient. Elle implique cependant une surveillance étroite, et contre-indique toute sédation par voie parentérale. La dépression ventilatoire, secondaire à une altération de la commande ventilatoire peut être observée, se traduisant par une désaturation.

Une revue générale de l'utilisation de la clonidine en anesthésie loco-régionale a été réalisée par Eisenach en 1996 (*Anesthesiology*).

### **La néostigmine**

Elle fait l'objet d'un nombre important de travaux expérimentaux mais aussi cliniques récents. Son utilisation repose sur la description d'un système cholinergique parmi les systèmes régulateurs médullaires de transmission de l'influx nerveux douloureux.

### **Organisation du système cholinergique médullaire**

Il semble acquis à ce jour que ce système est composé d'interneurones cholinergiques situés au sein même de la moelle, au niveau segmentaire. Il semble que ce soit la stimulation des neurones de la corne postérieure qui soit à l'origine de l'activité analgésique. Celle-ci est médiée par la libération d'oxyde nitrique. Ces neurones cholinergiques sont sous l'influence des voies noradrénergiques descendantes, une stimulation de celles-ci générant une libération d'acétylcholine. De la même manière, l'administration intrathécale d'alpha2 agonistes en mimant l'action des voies noradrénergiques descendantes au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière s'accompagnera d'une augmentation de la sécrétion basale d'acétylcholine.

### **Etudes expérimentales et cliniques**

Vérifiant les données précédentes, les études expérimentales ont montré que l'administration intrathécale de néostigmine produit une analgésie dose-dépendante pour diverses espèces animales. Ces études montraient l'absence de toxicité neurologique après administration intrathécale chez le chien et le mouton. Les études chez le volontaire sain montraient un effet analgésie dose-dépendant ; avec un délai d'action de 45 minutes et une durée d'action de 4 à 6 heures. Ces premières études cliniques rapportent un cortège d'effets indésirables relativement importants, à type de nausées-vomissements (effet prédominant), d'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, de faiblesse musculaire. Les études ultérieures avec des doses plus faibles de néostigmine ont montré un effet analgésique non négligeable dans les chirurgies orthopédiques, gynécologiques et plastiques. Ceci étant à mettre en relation avec l'augmentation significative de libération d'acétylcholine au niveau de la corne postérieure lors de la chirurgie par rapport à des volontaires sains. Malheureusement, cet

effet analgésique s'accompagne encore de nausée et vomissements, insensibles aux divers traitements anti-nauséux.

L'association de la néostigmine à faible dose à d'autres produits antalgiques comme la morphine et la clonidine semble intéressante. Pourtant avant de pouvoir utiliser ce type d'analgésie combinée, il faudra démontrer que l'association de produits ayant des effets secondaires souvent partagés (nausée vomissements pour la néostigmine et la morphine par exemple ) soit compatible avec la pratique clinique.

Enfin, la néostigmine semble plus efficace dans les douleurs somatiques que sur les douleurs viscérales.

### **La kétamine**

Antagoniste des récepteurs NMDA du système nerveux central, la kétamine possède une action analgésique, rapportée dans différents modèles expérimentaux. La neurotoxicité qui a été rapportée avec cette molécule semble liée non pas à la kétamine elle-même mais au conservateur qui lui est associé, le chlorobutanol. Très lipophile, elle est rapidement absorbée et entraîne des effets secondaires tel que nystagmus, vertiges et sédation. Des études complémentaires sont donc nécessaires avant une utilisation clinique régulière, d'autant que les premières expériences rapportées sont contradictoires.

### **Le midazolam**

Des travaux expérimentaux ont rapporté une action analgésique du midazolam au niveau spinal. Le mécanisme reste imprécis mais pourrait impliquer les récepteurs opioïdes. Comme la dose adéquate et l'absence d'effets neurotoxiques sont encore sujet à controverse, cet agent analgésique reste encore à un stade expérimental.

### **Conclusion**

L'anesthésie loco-régionale repose sur l'utilisation des anesthésiques locaux. L'adjonction de morphiniques est intéressante et bien décrite dans la littérature. Les alpha2 agonistes, en particulier la clonidine présentent un intérêt certain. Leur utilisation commence à être bien documentée, permettant de leur donner un rôle important dans l'avenir. Quant aux autres substances, néostigmine, kétamine et midazolam, leur utilisation en pratique clinique quotidienne est à proscrire dans l'état actuel des connaissances.