

Utilisation de la lidocaïne intraveineuse en Anesthésie

Yurani Lamandé
Interne 1er semestre - DES MIR
Mars 2021



Introduction :

Pourquoi s'intéresser à la lidocaïne intraveineuse en anesthésie ?

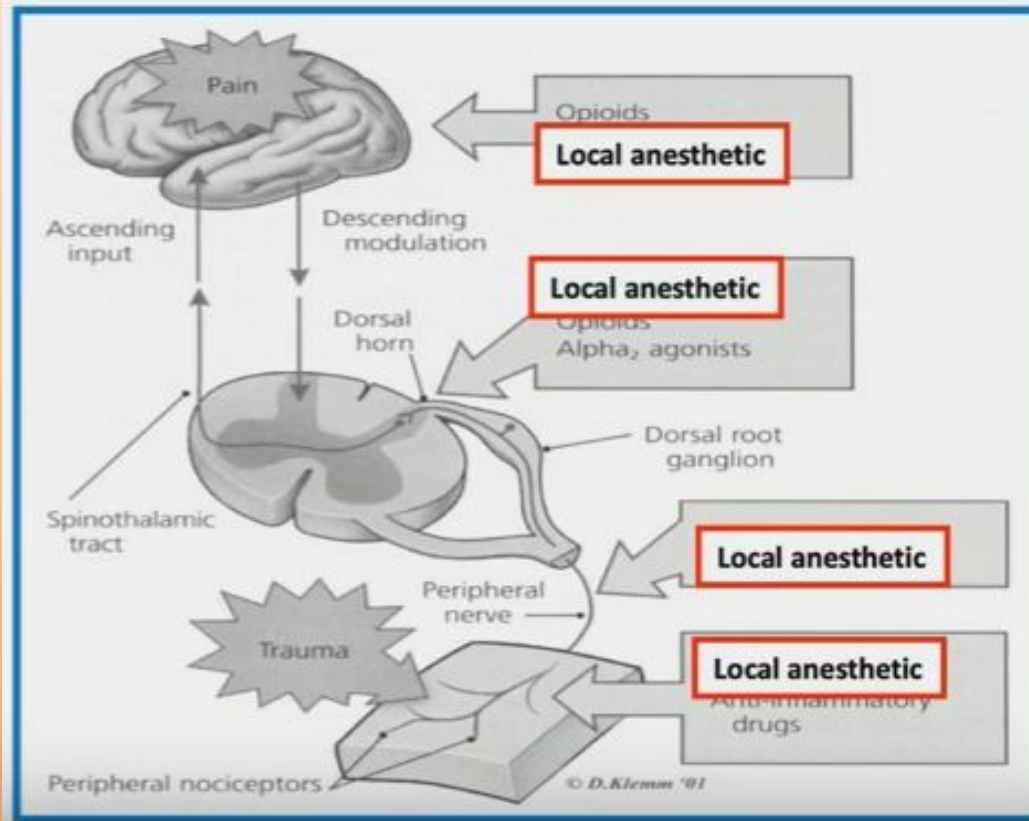
- progression des connaissances sur la pharmacologie de la molécule
- dans beaucoup de protocoles de réhabilitation
- protocoles OFA : anesthésie sans opiacé
- prévention des douleurs chroniques post-opératoires

Sommaire :

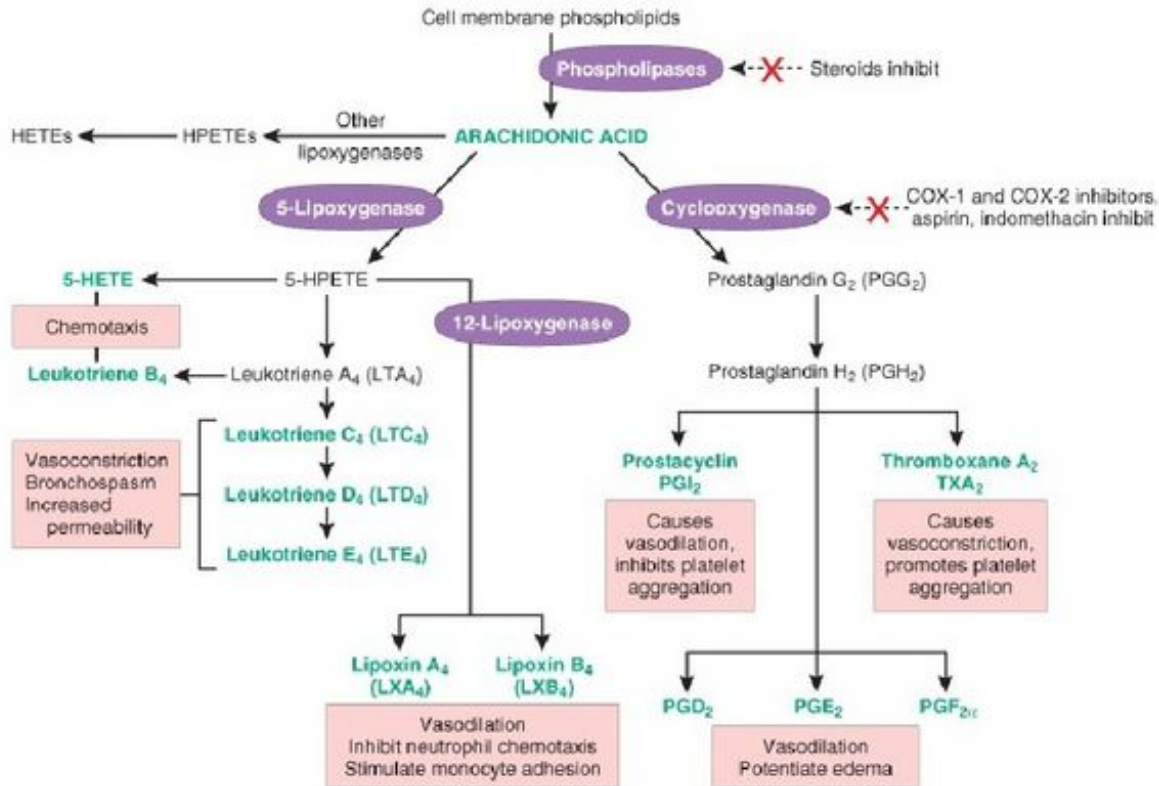
- 1) Pharmacodynamie : une molécule aux nombreuses propriétés
- 2) Pharmacocinétique de la lidocaïne
- 3) Revue systématique de l'efficacité et sécurité de la lidocaïne IV au cours de l'analgésie post-opératoire et protocoles de réhabilitation après chirurgie

Pharmacodynamie : comment agit la lidocaïne sur l'organisme ?

Effet analgésique et antihyperalgésique :

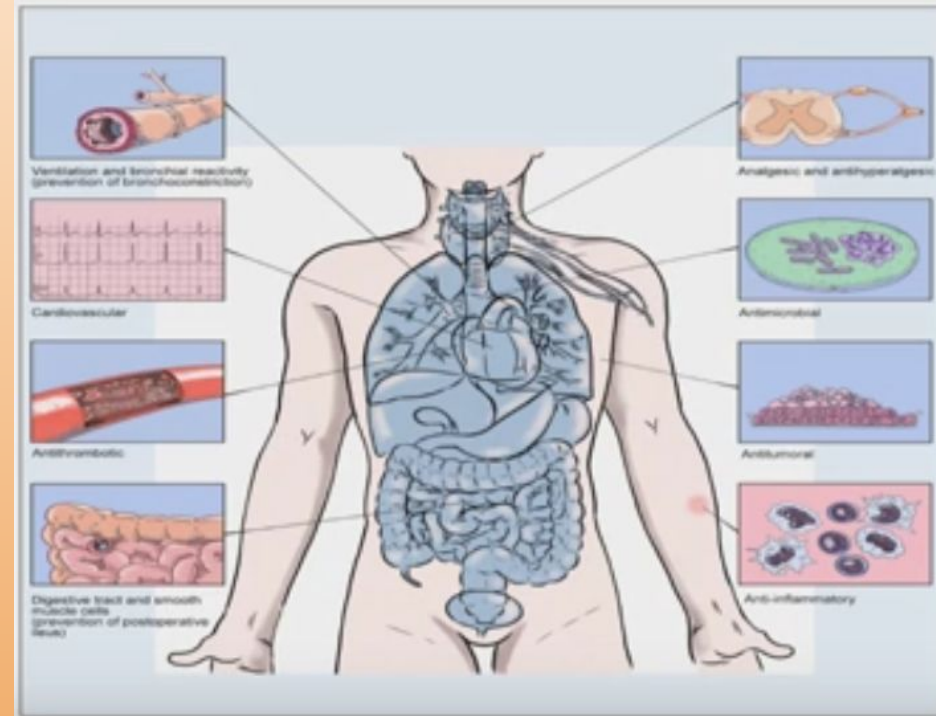


Effet anti-inflammatoire



Utilisation clinique de la lidocaïne intraveineuse en anesthésie

- prévention de la douleur à l'injection du propofol
- VAS : relaxation bronchique et laryngé
- effet direct sur le tube digestif : impact sur la douleur et la récupération postopératoire
- autres effets en cours d'exploration : anti-tumoral, bactériostatique



Spectre d'action très large

Modes d'action encore peu

- propriétés analgésiques
- VAS : relaxation bronchique
- action anti-thrombotique
- effet direct sur le tube digestif
- effets anti-inflammatoires
- autres effets en cours : anti-tumoral, bactériostatique



Pharmacocinétique

Délai d'action rapide : 1 minute environ en IV

Durée d'action : entre 10 et 20 minutes environ après une injection IV

$\frac{1}{2}$ vie d'élimination : 1h30 chez patient sain

Pharmacocinétique :

Extraction hépatique > 70 % → métabolisme dépendant plus des variations de débits sanguins hépatiques que des capacités enzymatiques du foie

Élimination :

CYP 450

Fixation protidique = 60 %

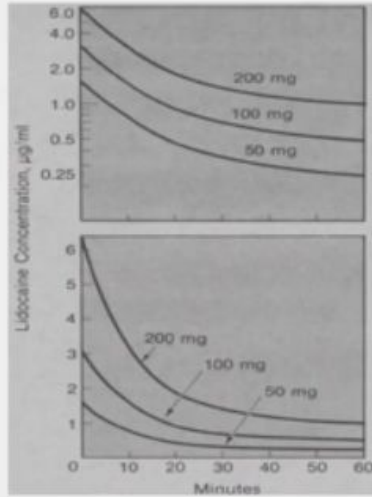
→ intéressant car réaction inflammatoire à la chirurgie va faire augmenter le taux de protéines circulantes → liaison de la lidocaïne aux protéines → diminution de la part libre (=forme active) → **diminution de la toxicité**

Concentrations :

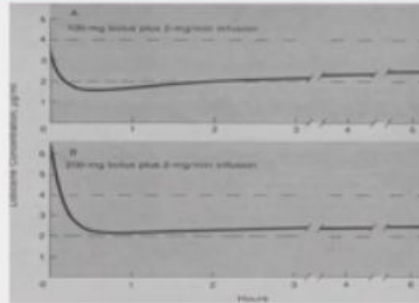
Pharmacokinetic Approach to the Clinical Use of Lidocaine Intravenously

David J. Graenblatt, MD; Victoria Bolognini, RN; Jan Koch-Weser, MD; Jerold S. Hartzel

JAMA 1976



Aux doses habituelles : [c] entre 2 et 5 µM



Dose thérapeutique	2 - 5 µg ml ⁻¹
T. Neurologique	8 - 12 µg ml ⁻¹
T. Cardiaque	15 - 25 µg ml ⁻¹

→ Sur les perfusions injectées en continue, seuils stables et largement inférieures aux doses toxiques

Utilisation en pratique :

Dose thérapeutique	2 - 5 $\mu\text{g ml}^{-1}$
T. Neurologique	8 - 12 $\mu\text{g ml}^{-1}$
T. Cardiaque	15 - 25 $\mu\text{g ml}^{-1}$

Majorité des études :

Bolus de 1.5 mg/kg suivi d'une perfusion de 1.5 mg/kg/h

→ concentrations plasmatiques mesurées dans une étude : autour de 2 à 2.5 $\mu\text{g/mL}$
(= bien loin des concentrations toxiques)

Protocole ERAS au GHRMSA concernant la lidocaïne :

- Bolus : 1.5 mg/kg
- PSE : 2 mg/kg/h per-opératoire puis 1.33 mg/kg/h post-op

Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis

S. Weibel, J. Jokinen, N.L.Pace, A. Schnabel, M. W. Hollmann, K. Hahnenkamp, L. H. J. Eberhart, D. M. Poepping, A. Afshari and P. Kranke

British Journal Anaesthesia, 2016

Rationnel de l'étude :

Problèmes rencontrés fréquemment après une chirurgie :

douleur, nausées, vomissements, iléus, hypercoagulation, dysfonction cognitive post-op

→ douleur et iléus : prolongation hospitalisation → coût

→ médicaments opioïdes IV ou par cathéters périduraux : nausées, constipation

→ avantages de l'analgésie péridurale dans certaines chirurgies contrebalancées par des complications neurologiques graves après placement d'un cathéter péridural semblant se produire plus fréquemment que prévu

Rationnel de l'étude :

Problèmes r

douleur, naus

→ douleur et ilé

→ médicaments

→ avantages de

complications ne

plus fréquemme

Douleur post-opératoire : douleur inflammatoire et neuropathique, sensibilité exacerbée

→ cibles de la lidocaïne IV

→ lidocaïne peut offrir une alternative à l'analgésie périopératoire.

cognitive post-op

lancées par des
semblent se produire

Rationnel de l'étude :

Lido IV et Méta-analyse : peu d'intérêt à mélanger toutes les chirurgies

Toutes chirurgies confondues

Hétérogénéité très forte

Morphine / 24h entre 1 et 223 mg

Critères d'efficacité arbitraires

1. Pain (VAS 0 to 10 cm, 0 to 100 mm, NRS 0 to 10)	Pain score at rest, 'early time points' (1 h to 4 h postoperatively, or in the PACU)	(1.61 lower to 0.62 higher)	1656 (29 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c,d}
	The standardized mean pain score in the intervention group was 0.50 lower (0.72 lower to 0.26 lower)			
	Pain score at rest, 'intermediate time points' (24 h postoperatively)	(0.44 lower to 0.16 higher)	1847 (33 RCTs)	⊕⊕○○ Moderate ^{a,b,c,d}
5. Postoperative opioid consumption, 'overall' (MEQ, mg)	The mean postoperative opioid consumption in the control group ranged from 1.13 mg to 233. The mean postoperative opioid consumption in the intervention group was 4.52 mg lower	(12.03 mg lower to 3.00 mg higher)	2201 (40 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c,d}
2. Gastrointestinal recovery	Postoperative ileus (dichotomous) The number of participants with postoperative ileus	RR 0.37 (0.15 to 0.87)	(0.05 lower to 2.43 higher) 273 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c,d}
	131 per 1000 vs 48 per 1000 (20 to 114)			

We are uncertain whether IV perioperative lidocaine, when compared to placebo or no treatment, has a beneficial impact on pain scores in the early postoperative phase, and on gastrointestinal recovery, postoperative nausea, and opioid consumption. The quality of evidence was limited due to inconsistency, imprecision, and study quality.

Objectif principal :

Evaluer les avantages et les risques de la perfusion périopératoire systémique de lidocaïne pour un rétablissement postopératoire amélioré, en termes de :

- douleur postopératoire,
- de rétablissement gastro-intestinal,
- de consommation d'opioïdes postopératoire
- d'effets tels que NVPO

Critères d'éligibilité

- essais contrôlés randomisés qui évaluent l'effet de la lidocaïne IV sur les douleur post-opératoire et récupération
- chez des patients adultes
- toutes chirurgies
- sous anesthésie générale
- comparateurs admissibles : placebo / pas de traitement / analgésie péridurale
- lidocaïne débutée avant l'incision et poursuivie au moins jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale ou pendant la période post-op

Critères de jugement principal

1. Indice de douleur (0 à 10 cm, EVA de 0 à 100 mm, échelle de cotation numérique, échelle de cotation verbale)
2. Iléus postopératoire
3. Récupération gastro-intestinale fonctionnelle (temps avant la défécation, temps avant les premiers gazs ou temps avant les premiers mouvements/sons intestinaux)

Critères de jugement secondaire

1. Durée d'hospitalisation
2. Complication chirurgicale (infections postopératoires, thrombo-embolie, rupture de plaie, etc.)
3. Événements indésirables (décès, arythmies, autres anomalies de la fréquence cardiaque, signes de toxicité de la lidocaïne...)
4. Nausées et vomissements postopératoires
5. Besoins en opioïdes per-opératoires et postopératoires
6. Échelle d'état neuropsychologique postopératoire fonctionnel
7. Satisfaction des patients
8. Arrêt de l'intervention

Caractéristiques des études

- **45 études** randomisées contrôlées publiées entre 1985 et 2014
 - 41 essais : bras contrôle = placebo avec sérum physiologique
 - 2 essais : bras contrôle = pas de traitement
 - 2 essais : Lido IV comparée à l'analgésie péridurale par bupivacaine hydromorphone ou morphine
- **2802 patients** inclus : **1395 sous Lido IV, 1407 en contrôle**
- Type d'intervention :
 - chirurgie abdominale ouverte,
 - chirurgie laparoscopique,
 - autres (chirurgies cardiaques, thoraciques, orthopédiques ou procédures chirurgicales mineurs)

Dose de lidocaïne

Dose administrée en périopératoire de la lidocaïne
IV variable :

- bolus : 100 mg ou 1-3 mg/kg
- perfusion : 1-5 mg/kg/h ou 2 à 4 mg/min
- durée de la perfusion.

Risque de biais

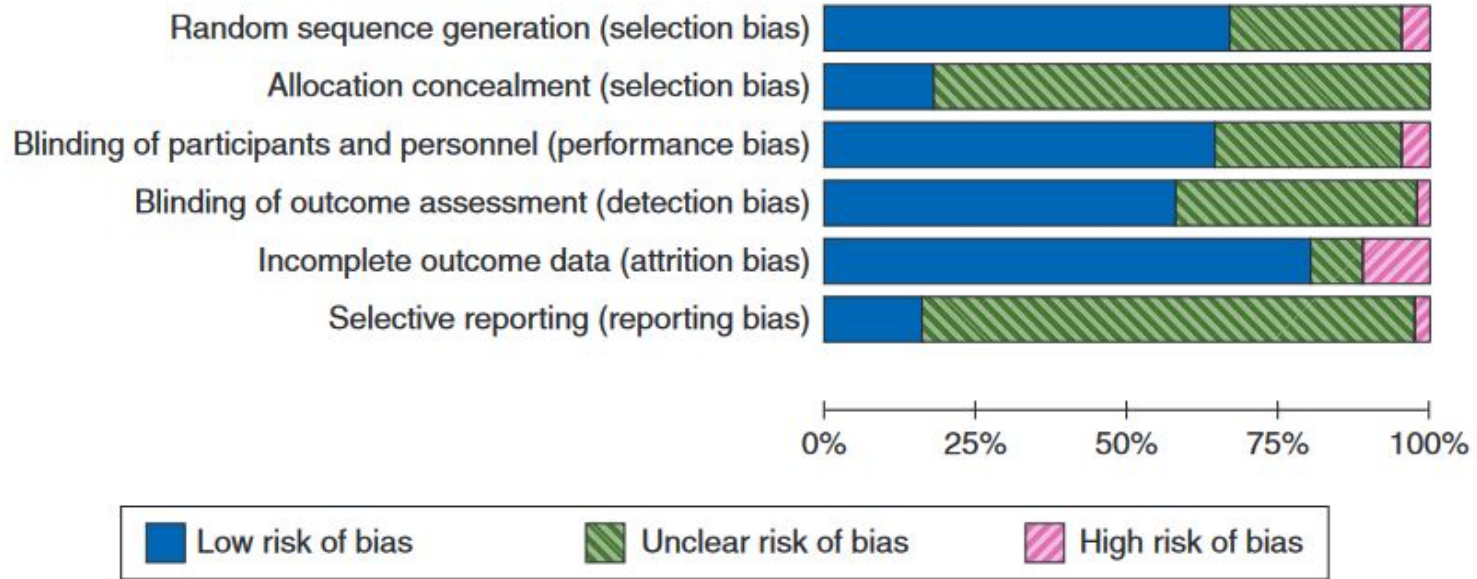


Fig 2 Risk of bias graph. Review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentage across all included studies.

Critères de jugement principaux

Table 1 Primary outcomes – comparison: lidocaine vs control (placebo/untreated). Effect sizes were reported as MD or RR with 95% CI. Effect sizes <0 for continuous data (MD) and <1 for dichotomous data (RR) indicate 'favour of' lidocaine treatment. Pain data were presented at 'early' (1–4 h), 'intermediate' (24 h), and 'late' (48 h) time points postoperatively. Statistical heterogeneity between trials was reported using I^2 . IV (inverse variance)

Outcome	No. of studies (participants)	Lidocaine (n)	Placebo (n)	Statistical method	Effect size	Heterogeneity (I^2)
Pain 'early', (VAS 0–10)	23 (1286)	645	641	MD (IV, Random, 95% CI)	–0.84 [–1.10, –0.59]	86%
Pain 'intermediate', (VAS 0–10)	25 (1393)	696	697	MD (IV, Random, 95% CI)	–0.34 [–0.57, –0.11]	91%
Pain 'late', (VAS 0–10)	19 (1077)	538	539	MD (IV, Random, 95% CI)	–0.22 [–0.47, 0.03]	92%
Postoperative ileus (dichotomous)	3 (205)	104	101	RR (IV, Random, 95% CI)	0.38 [0.15, 0.99]	0%
Time to first defecation (h)	4 (214)	108	106	MD (IV, Random, 95% CI)	–9.52 [–23.24, 4.19]	85%
Time to first flatus (h)	11 (566)	283	283	MD (IV, Random, 95% CI)	–5.49 [–7.97, –3.00]	88%
Time to bowel movement/sound (h)	6 (288)	145	143	MD (IV, Random, 95% CI)	–6.12 [–7.36, –4.89]	0%

Critères de jugement principaux

Table 2 Subgroup analyses – comparison: lidocaine vs control (placebo/untreated). Subgroups were built for patients undergoing either open abdominal, laparoscopic abdominal, and other surgeries. Effect sizes were reported as MD or RR with 95% CI. Effect sizes <0 for continuous data (MD) and <1 for dichotomous data (RR) indicate 'favour of' lidocaine treatment

Subgroup	Pain 'early', (VAS 0–10 cm)	Opioid requirements, 'post-OP' (MEQ, mg)	PON(V) 'late', 0–24 h, –48 h, –72 h
Open abdominal surgery	–0.72 [–0.96, –0.47]	–3.26 [–4.80, –1.71]	0.87 [0.67, 1.13]
Laparoscopic abdominal surgery	–1.14 [–1.51, –0.78]	–7.40 [–11.41, –3.38]	0.73 [0.54, 0.98]
Other surgery	–0.30 [–0.89, 0.28]	–7.28 [–12.91, –1.65]	0.83 [0.57, 1.22]
Overall	–0.84 [–1.10, –0.59]	–5.36 [–7.12, –3.59]	0.82 [0.70, 0.97]

Critères de jugement secondaires

1. Durée d'hospitalisation : **réduction significative**

MD-0.31, 95% CI-0.56 to -0.07; I₂=75%; 21 RCTs; n=1424)

2. Complications chirurgicales - infections post-opératoires : **non significatif** (Lido : 2.16% VS placebo 1.44%)

RR 1,19, IC à 95 % 0,25 à 5,67; I₂ = 0 %; 4 ECR; n = 278

3. Evènements indésirables : 17 articles abs d'effet, qqes troubles du rythme sans preuve de lien avec la lidocaïne

4. Nausées et vomissements en post-opératoire immédiat : **significatif**

- 20.1% des patients des groupes lidocaines
- 28.4% des patients des groupes contrôle

RR 0.72, 95% CI 0.53 to 0.99; I₂=0%; 7 RCTs; n=440)

NVPO à 72h : **significatif**

- 26.6% des patients des groupes lidocaïne
- 35.6% des groupes contrôles

RR 0.82, 95% CI 0.70 to 0.97; I₂=0%; 21 RCTs; n=1084

Critères de jugement secondaires

5. Recours aux opioïdes : **réduction significative de l'utilisation des opioïdes** au cours de l'anesthésie dans le groupe lidocaïne

MD-3.30, 95% CI-6.59 to -0.02 ; $I^2=86%$; 12 RCTs; n=667

→ sur 32 essais qui ont rapporté une consommation aux opioïdes

6. Échelle d'état neuropsychologique postopératoire fonctionnel

→ absence de résultat

7. Satisfaction des patients

→ absence de résultat

8. Cessation de l'intervention

→ absence de résultat

Revue systématique :

Résultats

Analyse en sous-groupe

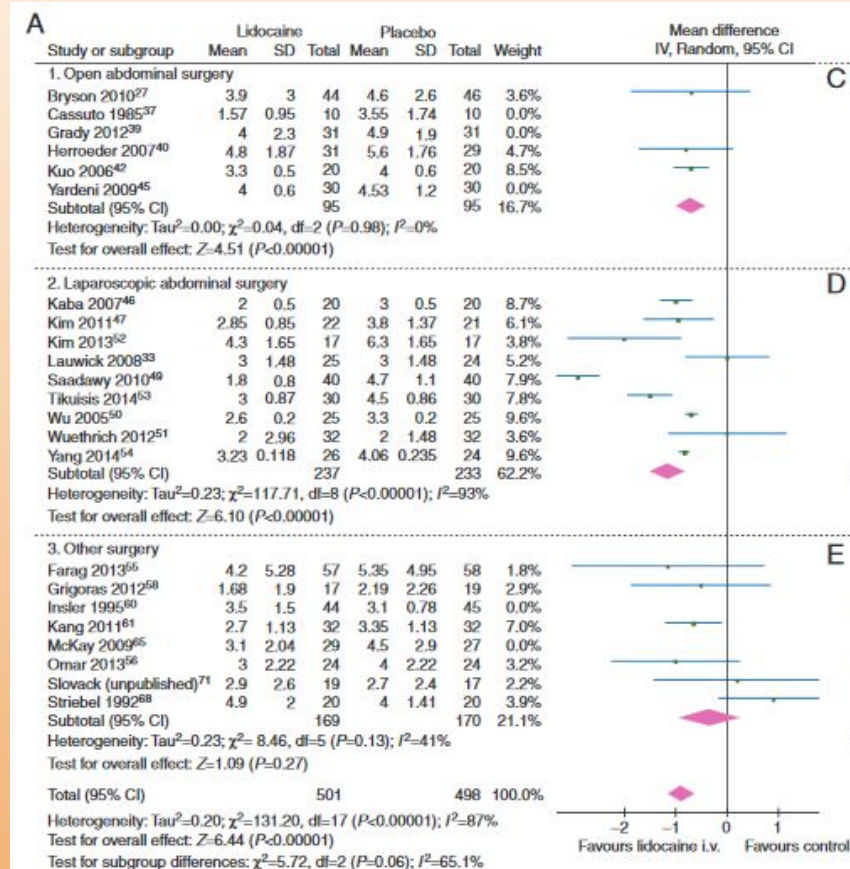
- Laparoscopie abdominale :

meilleur bénéfice à l'utilisation de la lidocaïne IV pour la douleur précoce (1-4h), le recours aux opioïdes en post-op et les NVPO retardés

- Chirurgie abdominale ouverte

meilleur bénéfice en terme de douleur précoce et recours aux opioïdes en post op

- Autres chirurgies :
aucun bénéfice retrouvé



Exemple : analyse en sous-groupe de la douleur précoce selon le type de chirurgie

Revue systématique :

Discussion

Résumé des éléments significatifs :

Le bénéfice sélectif sur les chirurgies abdominales peut être lié aux effets pharmacologiques spécifiques de la lidocaïne sur l'inflammation de la région abdominale

Revue systématique :

Discussion

Résumé des éléments significatifs :

Complications chirurgicales : pas de différence mais très peu d'études qui reportent les complications chirurgicales

Pas d'effet indésirable majeur mis en évidence mais petites études sans screening systématique des effets indésirables rencontrés

→ Nécessité d'études complémentaires

Revue systématique :

Discussion

Résumé des éléments significatifs :

2e objet de comparaison dans cette étude : intérêt de lidocaïne VS
analgésie péridurale thoracique

→ seulement 2 études retrouvées ne permettant de conclure à rien
concernant les critères étudiés

Revue systématique :

Discussion

Limites de l'étude :

Limite majeure : hétérogénéité entre les études limitant la qualité de la preuve statistique

Autres limites :

- dose idéale de lidocaïne à administrer
- pas d'information sur les co-antalgiques administrés

Revue systématique :

Que dit la SFAR ?

RECOMMANDATIONS FORMALISÉES D'EXPERTS



Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée

P Alfonsi *et al.* Ann Fr Anesth Réanim 2014

Recommandation 24 – L'administration intraveineuse continue de lidocaïne est recommandée pour la chirurgie colorectale. (GRADE I+) Accord Fort

Conclusion :

- Molécule sûre aux doses utilisées
- Bénéfice analgésique démontré surtout en chirurgie abdominale +++
- Peu d'intérêt analgésique en orthopédie
- Intérêt sur réhabilitation (réduction opiacés/réduction durée iléus...)
- Potentialisation des hypnotiques et morphiniques (réduction des doses)

Merci !

Bibliographie :

Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis, Weibel

Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults, Weibel

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review
Laurence Weinberg

Perioperative Use of intravenous lidocaine, Baussier

SFAR :
<https://sfar.org/download/place-de-la-lidocaine-intraveineuse-en-perioperatoire/?wpdmdl=24821&refresh=605badd47e0d51616621012>

