Anesthésie

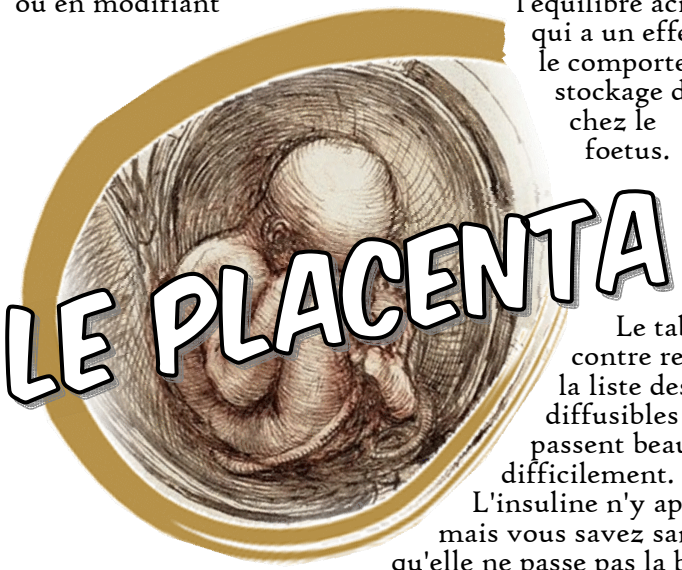
Anesth Weekly

Nr 376 - 08 avril 2015

The Placenta: Anatomy, Physiology, and Transfer of Drugs

Mark I. Zakowski • Andrew Geller

Cela fait plus de cinq ans qu'AnesthWeekly vous a présenté, comme article 'collector', le papier de J. Guglielminotti et E. Bedairia, paru en 2009 dans le 'Praticien en anesthésie-réanimation'. Les auteurs y revoyaient toute la physiologie placentaire et son implication du point de vue anesthésique' (A.W. nr 168 du 03 février 2010).
Pour rappel, les archives d'A.W sont à http://tinyurl.com/JLS-AW
Comme support du présent A.W., j'ai choisi un des chapitres du bouquin de Chestnut 'Obsteric Anesthesia'.
Mark Zakowski travaille au Cedars Sinai de Los Angeles et Andrew Geller y a aussi travaillé.
Je vous recommande de prendre le temps de lire ce texte consacré à cet organe dynamique et complexe qu'est le placenta: deux circulations qui échangent les gaz sanguins, les nutriments et surtout les médicaments. Nous avons, lors de la prise en charge de la mère un impact sur ces échanges, soit en modifiant la T.A. ou en modifiant l'équilibre acido-basique qui a un effet majeur sur le comportement et le stockage des drogues chez le foetus.



Le tableau ci-contre reprend en gros la liste des produits diffusibles et ceux qui passent beaucoup plus difficilement.
L'insuline n'y apparaît pas mais vous savez sans doute qu'elle ne passe pas la barrière foeto-placentaire. Dans le texte attaché, vous trouverez un tableau qui reprend les différents facteurs qui entrent en compte dans le transfert au-travers de cette barrière: la taille des molécules (en Daltons - < ou > à 1.000 Da), la charge électrique de la molécule, la liposolubilité, le pH versus pKa, les protéines transporteuses (par ex.: la P-glycoprotéine), le type de liaison aux protéines (à l'albumine notamment) et enfin, la fraction libre (non liée).

Un point très important: communiquez beaucoup avec le pédiatre si vous devez utiliser une technique particulière, comme une analgésie par remifentanil

BOX 4-1 Transplacental Transfer of Anesthetic Drugs

Drugs That Readily Cross the Placenta

- Anticholinergic agents
  - Atropine
  - Scopolamine
- Antihypertensive agents
  - Beta-adrenergic receptor antagonists
  - Nitroprusside
  - Nitroglycerin
- Benzodiazepines
  - Diazepam
  - Midazolam
- Induction agents
  - Propofol
  - Ketamine
  - Etomidate
  - Thiopental
- Inhalation anesthetic agents
  - Halothane
  - Isoflurane
  - Sevoflurane
  - Desflurane*
  - Nitrous oxide
- Local anesthetics
- Opioids
- Vasopressor
  - Ephedrine

Drugs That Do Not Readily Cross the Placenta

- Anticholinergic agent
  - Glycopyrrolate
- Anticoagulants
  - Heparin
- Muscle relaxants
  - Depolarizing: succinylcholine
  - Nondepolarizing agents
- Vasopressor
  - Phenylephrine

*Experimental data for desflurane are lacking but, based on physical characteristics similar to other halogenated anesthetics, placental transfer is assumed.

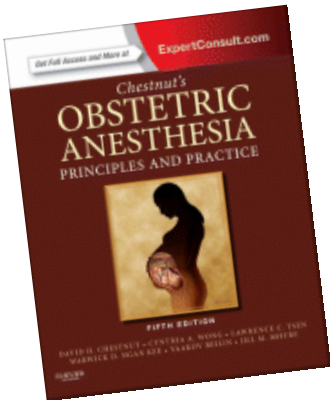
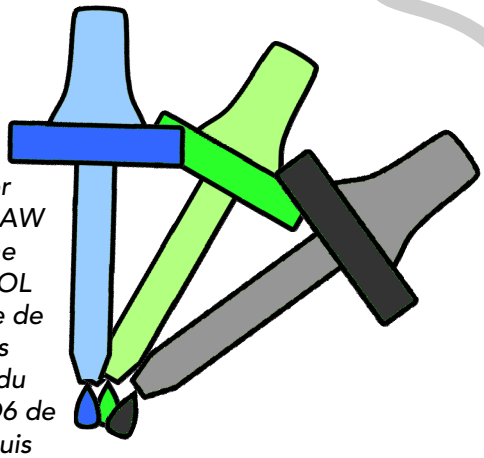


TABLE 4-3 **Opioid Transfer during *In Vitro* Perfusion of the Human Placenta**

	Morphine	Meperidine	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Lipid solubility	1.4	39	129	816	1727
Percent non-ionized at pH 7.4	23%	7.4%	89%	8.5%	20%
Percent protein binding	30%	70%	93%	84%	93%
Placenta drug ratio	0.1	0.7	0.53	3.4	7.2
F/M ratio, MTF	0.08	0.27	0.22	0.19	0.14
F/M ratio, FTM	0.08	0.13	0.11	0.08	0.18
Minutes to steady state	30	20	20	40-60	40-60
Clearance index, MTF	0.4	0.95	0.75	0.76	0.41
Clearance index, FTM	0.5	0.91	0.78	0.61	0.76

Clearance index, clearance drug/clearance antipyrine (a flow-limited reference compound); *FTM*, fetal-to-maternal (direction); *MTF*, maternal-to-fetal (direction); *placenta drug ratio*, placenta drug concentration/g placental tissue/maternal drug concentration.
Data from non-recirculated experiments, using perfusate Media 199 without protein, with maternal flow 12 mL/min and fetal flow 6 mL/min.[64,66,102,105,110]

BON À SAVOIR



En janvier dernier (AW 369), AW vous a proposé une fiche du TRAMADOL rappelant le risque de surdosage pour les patients porteurs du phénotype CYP2D6 de fast-inducers. Depuis l'équipe de Necker-Enfants malades (Paris) a rapporté dans Pediatrics (G. Orliaguet et coll. 2015; 315 online) un cas de dépression respiratoire sévère chez un enfant en postop d'une amygdalectomie. Aujourd'hui, je souhaiterais attirer votre attention sur le fait que ce profil phénotypique n'est pas la seule raison de risque de surdosage.

Eur J Pediatr (2009) 168:819–824

Drug dosing error with drops severe clinical course of codeine intoxication in twins

Cet autre risque, le volume des gouttes délivrées par les compte-gouttes, a été décrit dans un autre case report d'intoxication mais cette fois à la codéine. Les auteurs ont mesuré les gouttes selon que le compte-gouttes était droit ou penché à 30 et 60°. Dans leur étude (une goutte était sensée contenir 50 mg de codéine - en Belgique, pour une goutte de tramadol, on a théoriquement 2,5 mg), le volume délivré variait de 49,3 mg au double, 94 mg !! On peut voir dans le tableau ci-dessous, que les quantités sont pour le moins imprécises. D'autres expériences montrent que si on secoue le compte-gouttes, la quantité est également très augmentée. Conclusion: avertir les parents !!

Table 2 Weight of 10 drops of the retarded codeine formulation (expected weight is 500 mg). The drop bottle was held vertical (0°), at 30° or 60° angles, experiments were done 12 times each. Dropping was slow especially when bottle was held at a 60° angle and tapping the bottle produced big drops. Lowest weight of 10 drops was 493.6 mg, highest 940.2 mg (**bold**). Thus lowest codeine dose was 12.3 mg, highest dose was 23.5 mg

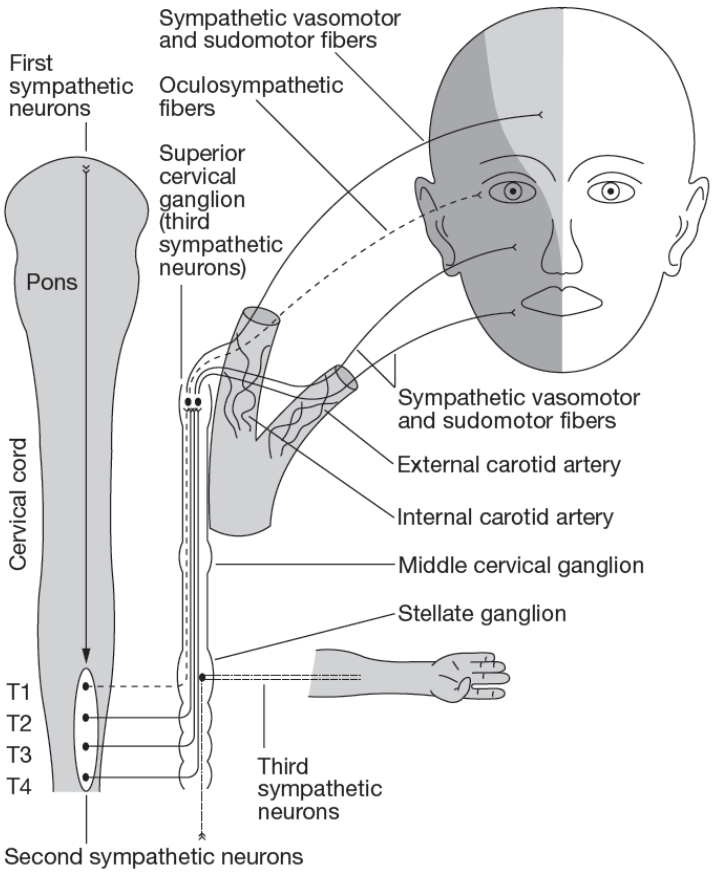
Weight of 10 drops in mg	Vertical (=0°)	30°	60°
	903.4	696.8	528.2
	779.7	700.8	519.1
	858.0	687.7	**940.2**
	839.0	646.0	**493.6**
	867.0	660.8	504.1
	834.8	643.2	658.9
	904.3	620.0	499.3
	819.1	757.7	618.7
	798.6	745.0	632.2
	784.9	595.7	567.0
	769.9	655.1	586.9
	794.3	734.3	603.3
Mean	829.4	678.6	596.0
Standard deviation	46.4	50.6	122.1
Relative standard deviation (%)	5.6	7.5	20.5
Mean codeine dose in mg	20.7	17.0	14.9

Eur J Pediatrics 2009; 168:819-824

IMAGE DE LA SEMAINE

Patiente de 63 ans, opérée d'une masse surrénale néoplasique avec extension péricavale et diaphragmatique et métastases pulmonaires.
En salle de réveil, apparition d'une vasodilatation hémi–faciale marquée. Il s'agit d'un syndrome d'Harlequin, à ne pas confondre avec l'autre syndrome d'Harlequin, qui est une ichtyose congénitale sévère.
Cette symptomatologie est liée à une dystonie de la chaîne sympathique cervicale. Elle peut se marquer par un flush unilatéral avec anhydrose, éventuellement un myosis + ptosis (signe de Claude Bernard Horner).
Le flush est une vasodilatation liée à une thermorégulation perturbée.
Un article de 2005 sorti dans Nature Neurology décrit en détails, les différentes lésions qui peuvent être à l'origine de ce syndrome. La plupart du temps, c'est bénin mais parfois être le signe d'un problème de compression de la chaîne sympathique cervicale.
Chez la patiente de cette semaine, il n'y a pas eu de cathéter de voie centrale, qui aurait pu être suspecté.

J.L.S.



G. Wasner et al. - Harlequin syndrome - one face of many etiologies. Nature Clinical practice Neurology 2005; 1(1): 54-59

AnesthWeekly est une newsletter du service d'Anesthésie des Cliniques Universitaires Saint Luc. *Ed. Resp.*: J.L. Scholtes

L'ENFANT PORTEUR D'UNE TRACHEOTOMIE

La trachéotomie reste quelque chose de stressant chez l'enfant, sans parler du nourrisson ou même du nouveau-né. Le dernier congrès de l'ADARPEF (Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques Francophones) s'est tenu à Lille conjointement avec le CARORL (Club d'Anesthésie Réanimation en ORL). Ce fut l'occasion de belles conférences autour des voies aériennes supérieures de l'enfant.

Francis Veyckemans a traité le sujet de la trachéotomie chez l'enfant, à sa manière habituelle, c-à-d claire et 'didactissime'. Je vous joins le fichier.

On peut tous être un jour ou l'autre confronté à la prise en charge d'un tel patient soit

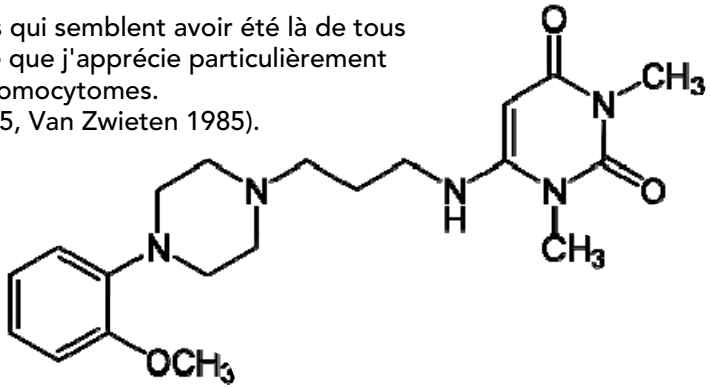
- ✔ *qu'il a besoin d'une trachéotomie*
- ✔ *qu'il est déjà porteur d'une trachéotomie mais doit être opéré d'autre chose ou a besoin d'une révision de sa trachéotomie*
- ✔ *qu'il a eu une trachéotomie antérieurement*
- ✔ *qu'il est porteur d'une canule en 'T'*

PRAEVENTIONI MELIOR QUAM REMEMDIUM

LE COIN DU CLINICIEN

URAPIDIL - EBRANTIL R(*)

Il est parfois bon de revoir la fiche technique de médicaments qui semblent avoir été là de tous temps. Aujourd'hui, petit regard sur l'urapidil, une molécule que j'apprécie particulièrement ayant eu la chance de m'occuper régulièrement de phéochromocytomes.
On en parle au début des années '80 (Kellar 1984, Sanders 1985, Van Zwieten 1985).
L'autorisation de mise sur le marché en Belgique date de 1988.
C'est un produit utilisé en Europe, au Japon et en Chine, mais pas aux USA. Actuellement, elle est distribuée par TAKEDA.



L'urapidil est un hypotenseur sympatholytique.
Il agit sur trois cibles:

1. en périphérie, comme antagoniste des récepteurs de type alpha-1
2. en central, comme antagoniste des récepteurs alpha-1 du tractus solitaire -> inhibition du baroréflexe à l'hypotension d'où maintien d'une fréquence cardiaque stable
3. en central, comme agoniste de récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A} qui diminue le tonus sympathique

La liaison aux protéines plasmatiques est de 80%.
Métabolisme hépatique avec élimination urinaire.
La demi-vie est de 2 à 3 heures.

En I.V., le délai d'action est rapide, 1 à 4 minutes.
La diminution de la pression artérielle moyenne survient sans tachycardie réflexe, avec une contractilité cardiaque bien conservée. La fonction ventriculaire gauche est améliorée par diminution de la postcharge et la précharge.

Un point intéressant est le fait que la P.I.C. (pression intracrânienne) n'est pas modifiée.
L'urapidil entraîne également une vasodilatation au niveau de la circulation pulmonaire.
On n'a pas décrit de phénomène de tachyphylaxie, ni d'effet 'rebond' à l'arrêt de l'administration.

En cas de perfusion continue, il est recommandé de protéger la seringue de la lumière.

L'urapidil peut être utilisé dans les crises hypertensives (pré)éclamptiques.

J.L.S.

(*) *Eupressyl en France*