LA LIDOCAINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Jean Joris
Département d'Anesthésie - Réanimation, Université de Liège, CHU de Liège, Domaine du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique
Courriel : Jean.Joris@chu.ulg.ac.be

INTRODUCTION

Les deux propriétés les plus connues des anesthésiques locaux sont le blocage de la transmission nerveuse du potentiel d'action, exploité lors des anesthésies locales et loco-régionales, et l'effet antiarythmique. Ces effets sont dûs au blocage des canaux sodiques. En plus de ces propriétés bien documentées, la lidocaïne administrée par voie intraveineuse possède d'autres propriétés par interaction avec d'autres systèmes cellulaires : propriétés anesthésiques, analgésiques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, bronchodilatatrices, antimicrobiennes, neuroprotectrices, … . [1] Ces propriétés peuvent se manifester pour des concentrations inférieures à celles nécessaires pour inhiber les canaux sodiques et impliquent différents mécanismes et récepteurs : blocage de courants potassiques, de récepteurs cholinergiques muscariniques, dopaminergiques, *N*-methyl-*D*-aspartate (*NMDA*), canaux sodiques, inhibition des leucocytes polymorphonucléaires et macrophages, … . Ces observations permettent d'envisager que les concentrations sériques d'anesthésique local obtenues au cours de techniques d'anesthésie (analgésie) locorégionale, péridurale ou de bloc périphérique, puissent exercer un effet pharmacologique significatif [1]. Aussi, certains évoquent qu'une partie des effets bénéfiques de l'analgésie péridurale utilisant des anesthésiques locaux dépendrait d'une action systémique [2]. Dans cette partie, nous allons nous attarder sur quelques propriétés de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse, qui la désignent comme une alternative pertinente à l'analgésie péridurale pour la chirurgie digestive.

1. EFFETS ANALGÉSIQUES ET ANTI-HYPERALGIQUES

La lidocaïne administrée par voie systémique possède des propriétés analgésiques. Cette analgésie s'exerce en bloquant spécifiquement les décharges toniques au niveau des neurones périphériques excités par des stimuli nociceptifs [3] ; le seuil d'excitabilité de fibres A∂ et C est augmenté, mais pas celui des fibres Aß [4]. En plus de cette action périphérique, une action directe

sur la transmission nociceptive au niveau spinal est également décrite [5, 6]. La lidocaïne bloque les récepteurs *NMDA*, [7] diminue les dépolarisations postsynaptiques déclenchées par l'activation des récepteurs *NMDA* et des neurokinines, [5] réduit les phénomènes de «wind-up» (emballement, hypersensibilité) des potentiels d'action au niveau spinal, [8] autant d'étapes impliquées dans la genèse de l'hyperalgie et de l'allodynie. Un blocage des canaux sodiques peut également contribuer à l'effet analgésique de la lidocaïne systémique [9]. Chez l'animal, les réponses nociceptives secondaires à des stimulations viscérales (distension rectale, réflexes viscéro-moteurs, voire réflexes cardiovasculaires) sont également inhibées par la lidocaïne [10].

Ces différentes propriétés de la lidocaïne intraveineuse la rendent adaptée pour traiter les douleurs neuropathiques [4, 11-15]. Une méta-analyse récente confirme une efficacité, quoique limitée, de la lidocaïne par voie systémique sur les douleurs neuropathiques chez l'homme [16]. Après amputation d'un membre, elle diminue les douleurs de moignons, mais n'a aucun effet sur les douleurs fantômes [17]. L'effet analgésique varie avec la dose ; il apparaît pour des concentrations sériques voisines de 2 µg/ml avec une faible variabilité inter-individuelle [4, 13]. En plus de l'effet analgésique, la lidocaïne est anti-hyperalgique ; [18, 19] elle réduit la zone d'allodynie des patients souffrant de douleurs neuropathiques [4, 11, 12]. Le site d'action de cet effet anti-hyperalgique serait à la fois périphérique et central [4, 11, 12]. Un blocage des récepteurs *NMDA* pourrait contribuer à cet effet [7].

2. EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE

En plus de l'effet analgésique, la lidocaïne intraveineuse possède des propriétés anti-inflammatoires [1]. Cet effet s'explique par une inhibition de l'activation des leucocytes polymorphonucléaires. La lidocaïne inhibe plusieurs étapes de l'activation des leucocytes : [1, 20] l'adhésion et la margination des leucocytes, le chimiotactisme, la production de métabolites réactifs de l'oxygène et la sécrétion de médiateurs inflammatoires comme les cytokines, [21-23] le « priming » des polymorphonucléaires, [24] … La lidocaïne atténue l'activation de la réponse inflammatoire, mais n'inhibe pas complètement les fonctions leucocytaires [1]. Ceci explique que la crainte de voir l'inhibition des leucocytes accroître le risque infectieux n'est pas confirmée en clinique humaine. Conséquence de cet effet anti-inflammatoire, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'exsudation induites par différents irritants chez le rat sont réduites par la lidocaïne [25, 26]. Des observations similaires sont rapportées chez l'homme en cas de brûlures cutanées [27].

L'effet anti-inflammatoire dépend de l'inhibition de la sous-unité Gaq de la protéine G membranaire [20,28]. Cette même sous-unité est impliquée dans l'effet anti-thrombotique de la lidocaïne. Le blocage de ce récepteur entraîne un effet d'intensité proportionnelle à la durée de l'inhibition [2].

Cet effet anti-inflammatoire est confirmé par plusieurs études animales sur l'ischémie - reperfusion, dans des modèles animaux de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en cas de maladies inflammatoires des intestins, … [1]. Chez l'homme, la lidocaïne intraveineuse administrée pendant la période peropératoire diminue de façon significative la libération de toute une série

de cytokines pro-inflammatoiores sans affecter la libération de cytokines anti-inflammatoires [22, 23].

3. EFFET ANESTHÉSIQUE

Plusieurs études ont rapporté un effet anesthésique de la lidocaïne chez plusieurs espèces animales [29-31]. La concentration mininale anesthésique (MAC) de plusieurs anesthésiques volatils est diminuée de 20 à 35 % par la lidocaïne intraveineuse. Chez l'homme, une étude des années 1950 avait également décrit un effet anesthésique de la lidocaïne [32]. Des études récentes de l'effet anesthésique de la lidocaïne intraveineuse ont rapporté des résultats contradictoires. Des études expérimentales utilisant des stimulations électriques tétaniques comme stimuli nociceptifs n'ont pu mettre en évidence d'effet anesthésique [33-35]. Par contre, au cours de stimulations chirurgicales véritables, un effet d'épargne des besoins en agents anesthésiques halogénés est rapporté dans plusieurs études [36, 37]. Il semble donc que cet effet anesthésique requiert une stimulation chirurgicale avec tout son cortège d'activations périphériques et centrales. Une potentialisation de l'effet hypnotique du propofol a également été rapportée récemment au moment de l'intubation endotrachéale, lors de l'induction de l'anesthésie [38, 39]. Dans une série d'études, nous avons confirmé que l'effet anesthésique de la lidocaïne intraveineuse ne se manifeste qu'en cas d'agression tissulaire chirurgicale, est dose-dépendant, et résulte probablement d'un effet analgésique plutôt que hypnotique.

4. LIDOCAÏNE ET ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE

Grâce à ses effets analgésiques, anti-hyperalgiques et anti-inflammatoires décrits ci-dessus, il paraît pertinent d'utiliser la lidocaïne intraveineuse pour traiter les douleurs postopératoires. Plusieurs études ont rapporté, de fait, que l'administration intraveineuse peropératoire de lidocaïne au cours de chirurgies abdominales, digestives [37, 40] et urologiques [41, 42] diminue les douleurs et/ou la consommation morphinique postopératoire. L'inconfort abdominal est lui aussi amélioré par la lidocaïne [37]. Cette observation est à mettre en relation avec les résultats d'études animales décrivant une inhibition par la lidocaïne des réponses nociceptives secondaires à des stimulations viscérales [10]. De même, un effet analgésique significatif est observé chez des patients brûlés sévères [43]. L'efficacité analgésique de la lidocaïne ne s'observe pas seulement dans les conditions de repos, mais également en cas de mobilisation. Toutefois, quelques études n'ont pu observer d'effet analgésique de la lidocaïne associée à la morphine en cas de techniques d'analgésie contrôlée par le patient (PCA) [44-46]. Les concentrations sériques obtenues alors sont probablement insuffisantes. Les bénéfices de la lidocaïne intraveineuse ont été documentés en cas de chirurgie viscérale. Les douleurs viscérales seraient particulièrement sensibles à l'action de la lidocaïne intraveineuse [47]. Bien qu'une étude préliminaire chez des patients opérés de prothèse de genou ne retrouve pas d'effet analgésique, d'autres études sont nécessaires avant de conclure sur l'effet de cette thérapeutique en cas de chirurgie orthopédique.

5. ACTION SUR L'ILÉUS POSTOPÉRATOIRE

L'effet anti-inflammatoire et l'épargne morphinique de la lidocaïne intraveineuse sont bénéfiques pour raccourcir l'iléus postopératoire [37]. Un effet direct de cet anesthésique local sur la motilité gastro-intestinale est également suggéré [41]. En effet, Herroeder et al. décrivent un raccourcissement de la durée de l'iléus postopératoire après colectomie par laparotomie alors qu'ils n'ont pas retrouvé d'effet analgésique ni d'épargne morphinique [22]. Il n'est donc pas étonnant que la lidocaïne accélère la reprise du transit intestinal après chirurgie digestive [22, 37, 41, 48].

CONCLUSION

La lidocaïne intraveineuse exerce plusieurs propriétés similaires à celles des anesthésiques locaux administrés par voie périmédullaire. Certains évoquent dès lors l'hypothèse qu'une partie des bénéfices de la péridurale dépende d'un effet systémique des anesthésiques locaux. La lidocaïne intraveineuse apparaît comme une alternative intéressante à l'analgésie péridurale en cas de contre-indications de cette technique ou de refus des patients. Ses propriétés rencontrent les exigences qu'on attend d'une technique analgésique utilisée dans un programme de réhabilitation accélérée [37, 49]. L'efficacité de la lidocaïne intraveineuse a jusqu'à maintenant été documentée en cas de chirurgie viscérale. D'autres études sont requises avant d'étendre ces résultats à la chirurgie orthopédique. L'analgésie procurée par la lidocaïne intraveineuse reste évidemment inférieure à celle de la péridurale ou d'un bloc périphérique. Néanmoins, en association avec une stratégie d'analgésie balancée bien menée, elle permet de s'en approcher.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Hollmann MW, Durieux ME: Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000;93: 858-75

[2] Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, Durieux ME: Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. Anesthesiology 2004;100:852-60

[3] Tanelian DL, MacIver MB: Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. Anesthesiology 1991;74:934-6

[4] Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL: Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. Pain 1996;66:69-77

[5] Nagy I, Woolf CJ: Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. Pain 1996;64:59-70

[6] Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z: The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. Pain 1985;23:361-74

[7] Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T: Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Br J Pharmacol 2003;138:876-82

[8] Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH: Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. Pain 1992;49:33-41

[9] Kuno M, Matsuura S: Sites and mechanisms of action of lidocaine upon the isolated spinal cord of the frog. Brain Res 1982;249:87-93

[10] Ness TJ: Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. Anesthesiology 2000;92:1685-91
[11] Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D: Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. Neurology 2000;54:564-74
[12] Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D: Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. Neurology 2004;62:218-25
[13] Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR: The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. Anesth Analg 1996;82:91-7
[14] Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS: Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Anesthesiology 2005;102:1023-30
[15] Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS: Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. Anesthesiology 2006;104:527-36
[16] Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB: Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2005;101:1738-49
[17] Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, Raja SN: Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. Anesthesiology 2002;96:841-8
[18] 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
[19] Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, Weidner C, Schmelz M: Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. Pain 2000;85:217-24
[20] Hollmann MW, Difazio CA, Durieux ME: Ca-signaling G-protein-coupled receptors: a new site of local anesthetic action? Reg Anesth Pain Med 2001;26:565-71
[21] Beloeil 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
[22] Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Bottiger BW, Bauer H, Dijkgraaf OG, Durieux ME, Hollmann MW: Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. Ann Surg 2007;246:192-200
[23] 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
[24] Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME: Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. Anesthesiology 2001;95:113-22
[25] Nellgard P, Jonsson A, Bojo L, Tarnow P, Cassuto J: Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. Acta Anaesthesiol Scand 1996;40:287-92
[26] Rimback G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G: Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. Anesthesiology 1988;69:881-6
[27] Mattsson U, Cassuto J, Tarnow P, Jonsson A, Jontell M: Intravenous lidocaine infusion in the treatment of experimental human skin burns - digital colour image analysis of erythema development. Burns 2000;26:710-5
[28] Hollmann MW, McIntire WE, Garrison JC, Durieux ME: Inhibition of mammalian Gq protein function by local anesthetics. Anesthesiology 2002;97:1451-7
[29] Doherty TJ, Frazier DL: Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. Equine Vet J 1998;30:300-3
[30] Dzikiti TB, Hellebrekers LJ, van Dijk P: Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 2003;50:190-5

[31] Pypendop BH, Ilkiw JE: The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. Anesth Analg 2005;100:97-101
[32] De Clive-Lowe SG, Desmond J, North J: Intravenous lignocaine anaesthesia. Anaesthesia 1958;13:138-46
[33] Hodgson PS, Liu SS, Gras TW: Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Anesthesiology 1999;91:1687-92
[34] Hodgson PS, Liu SS: Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. Anesthesiology 2001;94:799-803
[35] Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Tayefeh F, Bjorksten AR: Lidocaine does not depress reflex dilation of the pupil. Reg Anesth 1997;22:461-5
[36] Wu CT, Borel CO, Lee MS, Yu JC, Liou HS, Yi HD, Yang CP: The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 2005;100:448-53
[37] Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL: Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. Anesthesiology 2007;106:11-8
[38] Kim WY, Lee YS, Ok SJ, Chang MS, Kim JH, Park YC, Lim HJ: Lidocaine does not prevent bispectral index increases in response to endotracheal intubation. Anesth Analg 2006;102:156-9
[39] Senturk M, Pembeci K, Menda F, Ozkan T, Gucyetmez B, Tugrul M, Camci E, Akpir K: Effects of intramuscular administration of lidocaine or bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol evaluated by bispectral index. Br J Anaesth 2002;89:849-52
[40] Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, Faxen A, Rimback G: Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. Anesth Analg 1985; 64: 971-4
[41] 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
[42] Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W: Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. Anesth Analg 2004;98:1050-5, table of contents
[43] Jonsson A, Cassuto J, Hanson B: Inhibition of burn pain by intravenous lignocaine infusion. Lancet 1991;338:151-2
[44] Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, Cruz CA, Carr DB: Equivalent outcomes during postoperative patient-controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. Anesth Analg 1996;83:102-6
[45] Chia YY, Tan PH, Wang KY, Liu K: Lignocaine plus morphine in bolus patient-controlled intravenous analgesia lacks post-operative morphine-sparing effect. Eur J Anaesthesiol 1998;15: 664-8
[46] De Kock M, Lavandhomme P, Scholtes JL: Intraoperative and postoperative analgesia using intravenous opioid, clonidine and lignocaine. Anaesth Intensive Care 1994;22:15-21
[47] Ness TJ, Randich A: Which spinal cutaneous nociceptive neurons are inhibited by intravenous lidocaine in the rat? Reg Anesth Pain Med 2006;31:248-53
[48] Rimback G, Cassuto J, Tollesson PO: Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. Anesth Analg 1990;70:414-9
[49] Kaba A, Detroz BJ, Laurent SR, Lamy ML, Joris JL: Acute rehabilitation program after laparoscopic colectomy using intravenous lidocaine. Acta Chir Belg 2005;105:53-8