

# Surdosage en anesthésiques locaux

Dr David CLEVENOT ICAR 2008

Les anesthésiques locaux (AL) sont de plus en plus utilisés dans notre pratique anesthésique quotidienne. Leur utilisation est liée à une faible incidence de survenue d'accidents toxiques à condition de respecter les règles d'utilisation et de prévention. Lorsque des doses sont administrées de manière excessive, par injection intraveineuse ou dans un site inapproprié, le risque de toxicité aussi bien systémique que local, devient important. Les convulsions et surtout l'arrêt cardiaque restent les conséquences les plus graves de cette toxicité<sup>1</sup>. L'atteinte cardiaque longtemps considérée comme inéluctable, bénéficie depuis peu, de l'apport des solutions d'intralipides. Cependant l'action délétère des AL, par un surdosage « local », ne doit pas être négligée. Ceux-ci sont en effet responsables d'une toxicité sur les myocytes, les neurones, les cellules myocardiques et plus récemment, les chondrocytes, même si les implications cliniques restent à ce jour peu documentées.

Les deux familles d'AL à notre disposition (amino-amides et amino-esters) ont pour effet d'inhiber la conduction et l'excitation neuronales en interagissant avec les canaux sodiques membranaires. Dès leur découverte en 1884 et 1905, la cocaïne et la procaine ont été responsables de réactions allergiques par l'intermédiaire de leur structure dérivée de l'acide para-aminobenzoïque. La synthèse du premier agent amino-amide par Lofgren en 1943 plus stable et moins allergisant que les amino-esters explique que la famille de ces composés reste actuellement la plus largement utilisée en pratique clinique. Tous les amino-amides ont une structure similaire : un noyau aromatique lipophile, une chaîne amide intermédiaire et un groupe hydrophile secondaire ou tertiaire. C'est le carbone proximal du groupe amine qui forme le centre de chiralité de ces composés, leur permettant ainsi d'exister sous deux formes non superposables : les énantiomères. Les différences spatiales entre ces énantiomères produisent des différences dans leur activité biologique par des liaisons aux récepteurs spécifiques de leur chiralité : c'est la stéréospecificité.

Jusqu'ici, les AL étaient produits en mélanges racémiques (50 % d'énantiomères S (-), 50 % de R (+)); on sait maintenant que les énantiomères S (-), ou lévogyres, ont un profil de toxicité systémique moindre que les dérivés R (+), ou dextrogyres, aussi bien sur le cœur que sur le système nerveux central<sup>2</sup> et c'est ce qui a conduit à produire des solutions pures d'énantiomères S (-) comme la ropivacaine (dérivé propyl de la bupivacaine) ou la lévobupivacaine, énantiomère S (-) de la bupivacaine.

La dose d'anesthésique local administrée dans les techniques d'anesthésie locorégionale passe toujours dans la circulation sanguine. Le pic plasmatique est élevé lors d'une injection intraveineuse accidentelle alors que la résorption induit un pic plus ou moins retardé selon le site d'injection..

## Toxicité systémique

Les effets systémiques des anesthésiques locaux à des concentrations plasmatiques élevées sont essentiellement neurologiques et cardiovasculaires. Malgré la mise à disposition par l'industrie pharmaceutique d'énantiomères lévogyres réputés moins « toxiques », la toxicité systémique des AL et en particulier l'atteinte cardiaque reste d'actualité<sup>3-7</sup>. Même si la ropivacaine et la levobupivacaine semblent moins toxiques que la bupivacaine (tolérance observée plus élevée pour de fortes doses injectées au cours des études animales). Il n'en demeure pas moins que ces drogues sont elles aussi responsables de toxicité neurologique et surtout cardiologique<sup>3,9-12</sup>.

## Toxicité neurologique

Le système nerveux central étant plus sensible aux AL, toute symptomatologie neurotoxique n'est pas forcément associée à l'atteinte cardiaque. Les signes de toxicité nerveuse sont donc plus fréquents que les signes de toxicité cardiaque. Ainsi, l'incidence des convulsions est de l'ordre de 0,3 à 1,8/10000 pour les blocs centraux et de 0,9 à 5,3/10000 pour les blocs nerveux périphériques du membre supérieur selon le type de bloc<sup>13</sup>. En cas de surdosage, les premiers signes de toxicité systémique neurologique sont initialement subjectifs, avec altérations auditives ou visuelles, picotements des lèvres et de la langue et céphalées. Apparaissent ensuite les signes objectifs avec somnolence puis agitation, myoclonies, nystagmus et enfin la logorrhée. A doses plus élevées, on rencontre les crises convulsives, le coma et l'arrêt cardio-respiratoire. L'hypercapnie, l'acidose et l'hypoxie augmentent la toxicité nerveuse des anesthésiques locaux. Le traitement repose sur des mesures standards : oxygénothérapie, anticonvulsivants, et assistance respiratoire invasive si nécessaire.

## Toxicité cardiaque

Les AL bloquent les canaux ioniques transmembranaires de manière dose-dépendante et fréquence-dépendante. Ainsi, à fortes doses, les canaux calciques et potassiques sont bloqués et des troubles de conduction apparaissent à tous les niveaux, facilitant alors l'apparition d'un rythme ventriculaire dominant, plus ou moins associé à des phénomènes de réentrées. On observe donc une bradycardie, un allongement du PR et du QRS, puis la survenue d'une tachycardie ou d'une fibrillation ventriculaire voire d'une asystolie. Aux troubles du rythme, s'associe un effet inotrope négatif favorisant le collapsus. Parallèlement au blocage des canaux ioniques, les AL inhibent les réactions de phosphorylation mitochondriale, entraînant par ce biais une cardiomyotoxicité comparable à l'atteinte musculaire « locale » des AL (cf ci-après). La réanimation obéit aux dernières recommandations [Société française d'anesthésie et de réanimation. Société de réanimation de langue française. Prise en charge de l'arrêt cardiaque. Ann Fr Anesth Reanim 2007; 26:1008-19] avec toutefois quelques spécificités :

- la réanimation et notamment le massage cardiaque externe doivent être prolongés
- l'utilisation de l'adrénaline doit être modérée car il existe un phénomène de « use-dependance » (qui augmente l'intensité du bloc induit par les AL par la stimulation répétée de la cellule myocardique imprégnée d'AL)
- les Intralipides doivent apparaître dans l'algorithme de prise en charge.

## Intralipides

Encore récemment, la cardiotoxicité des AL était une complication sans traitement spécifique et pour sauver les patients d'un arrêt cardiaque causé par la bupivacaine, la CEC était la seule méthode vraiment efficace<sup>14,15</sup>.

En 1997, Weinberg<sup>16</sup> est confronté à un arrêt cardiaque chez un jeune homme après seulement 22 mg de bupivacaine. Les investigations retrouveront un déficit sévère en carnithine. A partir de ce cas, il démontre que la bupivacaine interfère avec le transport lipidique mitochondrial carnithine-dépendant et met en évidence qu'un prétraitement par infusion de lipides chez le rat fait augmenter la dose de bupivacaine requise pour induire l'asystolie<sup>17</sup>. Chez le chien, l'administration précoce d'une solution de lipides en bolus associée à une réanimation standard prévient le collapsus circulatoire dû à la cardiotoxicité des AL<sup>18</sup>.

L'utilisation de telles solutions chez l'Homme, après arrêt cardiaque réfractaire à la réanimation cardio-pulmonaire standard, a permis le retour à une efficacité cardio-circulatoire dans les 10 à 30 minutes<sup>19</sup>

et ce :

- quelque soit le bloc : interscalénique<sup>20</sup>, supraclaviculaire<sup>7</sup>, infraclaviculaire<sup>6</sup>, axillaire<sup>21</sup>, lombaire par voie postérieure<sup>3,5</sup> ;
- quelque soit l'âge : de 13 ans<sup>5</sup> à 91 ans<sup>5</sup> ;
- quelque soit l'AL utilisé : ropivacaine<sup>5</sup>, lévobupivacaine<sup>3</sup>, mépivacaine<sup>6,7,20</sup>, bupivacaine<sup>7,20</sup> ;
- quelque soit la solution lipidique utilisée : Intralipides 20%<sup>3,20</sup>, Medialipid 20%<sup>5</sup>, ou Liposyn III 20%<sup>7</sup>, utilisée en bolus comme dans la majorité des cas rapportés ou en continu sur 30 min sans bolus<sup>7</sup>.

Si l'intérêt d'utiliser une solution d'intralipides lors de la réanimation paraît désormais incontournable, sa place dans l'arbre décisionnel reste controversé et les partisans d'une utilisation précoce et systématique se heurtent à ceux qui préconisent une utilisation raisonnée après une réanimation de base bien conduite. McCutchen plaide pour une utilisation précoce qui ne retarde pas la mise en route des autres procédures de réanimation et permet probablement d'améliorer la rapidité de récupération d'un rythme efficace<sup>4</sup>. Par ailleurs, plusieurs cas cliniques ont rapporté une administration de plus en plus précoce des solutions lipidiques : après 20 minutes de réanimation standard pour Rosenblatt<sup>20</sup>, après 10 minutes pour Warren<sup>7</sup> et Litz<sup>21</sup>, dans les minutes suivant le diagnostic de toxicité aux AL pour Ludot et Litz en 2008<sup>5,6</sup>.

Ainsi, ces différentes données ont conduit les utilisateurs d'AL à équiper leurs sites de travail d'un stock de solutions lipidiques rapidement disponibles et facilement accessibles. Ceci explique l'évolution de la prise en charge de la toxicité cardiaque dans l'équipe de Litz entre 2006 et 2008. Pour Moore, l'utilisation systématique d'intralipides ne se justifie pas et pourrait retarder une réanimation efficace, entraînant hypoxie et acidose, aggravant alors le statut clinique du patient<sup>22</sup>.

Ainsi, doit-on administrer la solution lipidique aux moments des convulsions afin de prévenir à la fois la récurrence des crises et surtout l'évolution vers l'atteinte cardiaque, ou doit-on utiliser les mesures et le traitement spécifiques à la toxicité neurologique systémique qui n'évoluera pas systématiquement vers une toxicité cardiaque ?

Malgré leur place prépondérante dans notre arsenal thérapeutique et la publication croissante de cas cliniques en leur faveur, il subsiste des interrogations quant à leur utilisation :

- quelle concentration idéale à injecter ? quel volume idéal injecter ?
- quelle composition idéale en chaînes latérales lipidiques ?
- nécessité d'une perfusion continue ?
- timing d'administration ?
- innocuité de ces solutions ?

Actuellement, on propose un bolus de 1,5 à 3 mL/Kg d'une solution lipidique à 20% sans perfusion continue systématique. Les cas d'utilisation chez l'Homme publiés jusqu'ici ne suffisent pas à valider ce protocole basé sur des modèles animaux et pourtant adopté par plusieurs pays<sup>23,24</sup>. Il y a quelques années<sup>25</sup>, la gravité de l'hyperthermie maligne et son caractère imprévisible, ont fait stocker le dantrolène dans tous les secteurs d'anesthésie malgré un protocole d'administration basé seulement sur quelques études humaines et animales. Les procédures retenues dans les différents pays, et notamment en France ([http://www.alrf.fr/rubrique\\_généralités/complications](http://www.alrf.fr/rubrique_généralités/complications)), placent l'administration des intralipides après une réanimation bien conduite.

Et ce d'autant que le maintien d'une circulation coronaire efficace par le massage cardiaque externe est la condition indispensable pour que l'émulsion lipidique atteigne son site d'action<sup>26</sup>. La rapidité d'administration repose sur du personnel spécialisé et disponible appliquant une procédure écrite, claire, visible et connue de tous les acteurs, avec un stock d'émulsion lipidique à disposition.

Il nous faut enfin connaître les éventuels effets secondaires potentiellement dangereux qui ont été rapportés<sup>27</sup>

lors de leur utilisation :risque accru d'infection, thrombophlébite, altération de la réponse inflammatoire et du système réticulo-endothélial, embols graisseux pulmonaires, spléniques, placentaire et cérébraux, hypertension pulmonaire, résistance à la warfarine, augmentation de la pression intracrânienne en cas de traumatisme crânien grave. Lors d'une utilisation courte comme dans l'intoxication aux AL, seul le risque allergique, incluant le choc anaphylactique, peut être retenu.

### **Crises porphyriques**

Les médicaments susceptibles de déclencher une crise porphyrique sont répertoriés sur le site du Centre Français des Porphyries ([www.porphyrie.net](http://www.porphyrie.net)) ou sur le centre européen ([www.drugs-porphyrria.org](http://www.drugs-porphyrria.org)). Ainsi la bupivacaine et la lévobupivacaine sont classées comme non porphyrinogènes, la ropivacaine et la mépivacaine comme possiblement porphyrinogènes et donc à éviter si possible et la lidocaïne comme probablement porphyrinogène imposant son éviction de l'arsenal de soins du patient porphyrique même si aucun cas clinique n'a été rapporté.

En cas de crise (signes gastro-intestinaux au premier plan avec douleurs abdominales, vomissements ou diarrhée, urines rouges se colorant à la lumière...), le traitement symptomatique repose sur le traitement de la douleur et de l'anxiété et sur une bonne hydratation sucrée ; le traitement étiopathogénique reposant sur l'administration de Normosang® à la dose de 3 à 4 mg/kg qui bloque la synthèse des porphyrines.

### **Méthémoglobinémie**

La prilocaïne est l'AL le plus souvent responsable de méthémoglobinémie associant une cyanose, une dyspnée, une tachycardie et une hypoxie dès que la concentration de méthémoglobine dépasse 20% de l'hémoglobine totale<sup>28</sup>. La méthémoglobinémie survient préférentiellement chez le prématuré et le nourrisson<sup>29</sup>. Les maladies de l'hémoglobine, un déficit en G6PD et la prise de sulfamides sont des facteurs prédisposants. Le traitement consiste à injecter 1 à 2 mg/kg de bleu de méthylène en intraveineux mais passe surtout par la prévention en respectant les doses maximales. Par exemple 0,15 à 0,2 g/Kg d'EMLA® (Eutectic Mixture of Local Anesthetics).

### **Hypersensibilité aux AL**

Si les réactions d'hypersensibilité retardée sont retrouvées avec tous les types d'AL, les réactions d'hypersensibilité immédiate restent exceptionnelles<sup>30</sup>. La suspicion d'allergie aux AL s'avère le plus souvent être une simple réaction vagale ou un passage intravasculaire accidentel d'un AL associé à un vasoconstricteur<sup>31</sup> et correspond à une vraie réaction d'hypersensibilité immédiate dans moins de 0,5% des cas.

### **Toxicité locale**

#### **Myotoxicité**

Les AL aux doses utilisées pour les anesthésies loco-régionales (ALR) sont responsables d'une myotoxicité. Les différents mécanismes sont aujourd'hui bien identifiés par les travaux expérimentaux mais la pertinence clinique de ces complications musculaires est encore peu documentée.

L'injection d'AL autour du nerf s'accompagne d'une diffusion de l'agent dans le tissu musculaire adjacent. C'est en ophtalmologie que le nombre de cas de myotoxicité rapportés est le plus important et l'incidence des diplopies transitoires ou permanentes résultantes est rétrospectivement de 0,25%, voire plus importante en cas de chirurgie rétrobulbaire. Après un cathétérisme périmerveux de 34 heures pour une chirurgie d'épaule<sup>32</sup>,

l'IRM et la biopsie musculaire prescrits devant une douleur persistante, ont retrouvé au 54<sup>e</sup> jour des lésions de nécrose au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien avec, à 3 mois, une régénération musculaire. L'administration de bupivacaine ou de ropivacaine à des concentrations proches de celles communément utilisées en pratique clinique induit des signes de toxicité musculaire aiguë<sup>33</sup> caractérisée par des lésions histopathologiques aspécifiques, quantitativement dépendantes de la molécule (lésions plus sévères avec la bupivacaine comparativement à la ropivacaine) et de sa concentration locale<sup>34</sup>.

Les mécanismes physiopathologiques de cette toxicité sont basés sur des modifications du métabolisme de la cellule musculaire striée. Les AL modifient d'une part l'homéostasie calcique et, d'autre part, perturbent le métabolisme mitochondrial. Concernant l'homéostasie, il existe, en présence d'AL, une augmentation intracytosolique du calcium par action spécifique au niveau des canaux calciques ryanodine dépendants<sup>35</sup>. Cette action dépend de la quantité injectée, de l'agent utilisé et de la stéréospécificité<sup>36</sup>. De plus, avec la bupivacaine, ce relargage de calcium est associé à une inhibition de la recapture, ces deux phénomènes favorisant la persistance d'une concentration intracytosolique élevée de calcium. Concernant le métabolisme mitochondrial, les AL découplent les oxydations phosphorylantes entraînant une diminution de la synthèse mitochondriale d'ATP. Cette dernière dépend de la concentration et de la liposolubilité de l'AL mais pas de la stéréospécificité<sup>37</sup>. L'inhibition du flux d'électrons résultant est à l'origine d'une modification du potentiel de membrane provoquant l'ouverture du pore de transition de perméabilité entraînant alors la cellule vers un processus d'apoptose ou de nécrose<sup>33,38</sup>. La plupart de ces lésions apoptotiques sont rencontrées avec la bupivacaine : ainsi la perfusion continue pendant 6 heures de bupivacaine dans un cathéter fémoral sur modèles animaux entraîne des lésions apoptotiques et nécrotiques sur les masses musculaires adjacentes. La réversibilité complète de ces lésions est à confirmer : une prolifération des myoblastes est observée dans les 2 à 7 jours après l'injection<sup>39,40</sup>; le muscle squelettique paraissant complètement cicatrisé entre 4 et 6 semaines en séquence T1 d'IRM. Dans la majorité des cas cliniques rapportés, c'est la bupivacaine qui était utilisée et aucune étude clinique n'a comparé la myotoxicité induite par différents AL. Paradoxalement il existe peu de conséquences cliniques malgré l'importance et la reproductibilité des lésions musculaires observées lors des études expérimentales. L'absence de signes spécifiques rend le diagnostic de myotoxicité des AL difficile et explique sans doute le peu de données cliniques publiées à ce jour.

Le principe de précaution doit nous obliger à choisir avec précision la nature de l'AL, la durée du traitement et la concentration de la solution d'AL surtout si un cathéter périmerveux est utilisé<sup>41</sup>. On s'attachera à rechercher la concentration minimale efficace, la durée maximale nécessaire et l'existence d'une éventuelle altération du métabolisme calcique ou mitochondrial préexistante pouvant augmenter le risque de myotoxicité : l'hypoxie chronique, l'ischémie musculaire chronique par artériopathie périphérique ou garrot prolongé, une myopathie mitochondriale congénitale, un diabète de type 2.

### **Chondrotoxicité**

L'injection intra-articulaire d'AL est une technique simple pour la prise en charge analgésique des arthroscopies de genou. Jusqu'à présent, peu d'études ont rapporté une toxicité cardiaque après injection intra-articulaire de bupivacaine<sup>42,43</sup> et sa relative innocuité explique la large utilisation de cette technique. En 2004, Dogan et son équipe mettent en évidence une augmentation de l'inflammation au niveau du cartilage articulaire de genou de lapin après injection de bupivacaine 0,5% *versus* sérum physiologique<sup>44</sup>. En 2006, c'est Chu qui démontre qu'une solution de bupivacaine à 0,5% est toxique *in vitro* sur les chondrocytes bovins, même après une courte exposition de 15-30 minutes<sup>45</sup> ; de la même manière en 2007, Karpie observe dans une moindre mesure ces effets toxiques avec une solution de lidocaine à 1%<sup>46</sup>. Enfin, en 2008, ces effets toxiques sont retrouvés sur le cartilage humain.

Chu<sup>47</sup> expose des chondrocytes humains à des doses et des durées d'exposition décroissantes et retrouvent une cytotoxicité significative même après utilisation de bupivacaine à 0,25% pendant 15 minutes, le cartilage intact semblant plus résistant aux effets toxiques de la bupivacaine ; Piper<sup>48</sup> a comparé la chondrotoxicité de

la bupivacaïne, de la ropivacaïne et du sérum salé isotonique sur du cartilage articulaire sain biopsié et sur culture de chondrocytes : il retrouve une moindre toxicité de la ropivacaïne 0,5% comparativement à la bupivacaïne 0,5% sur les chondrocytes en culture et une relative innocuité de la ropivacaïne sur le cartilage sain alors que la bupivacaïne reste toxique. L'action pro-inflammatoire de la bupivacaïne et l'apoptose induite par les AL pourrait expliquer ces phénomènes. Malgré cela, aucune répercussion clinique n'a pour l'instant été clairement établie : l'utilisation d'une injection unique et la dilution dans le liquide synovial pourraient expliquer l'absence d'effets toxiques in vivo. Ainsi, Chu<sup>47</sup> ne retrouve pas de différence significative entre bupivacaïne à 0,125% et sérum salé isotonique sur les chondrocytes bovins ou humains. En attendant d'autres études humaines, la prudence doit nous faire choisir une injection unique d'une forme lévogyre d'AL pour l'injection intra-articulaire lorsqu'elle se justifie<sup>49</sup>.

### Neurotoxicité

Tous les AL semblent toxiques sur les modèles expérimentaux avec deux facteurs importants que sont la durée d'exposition du nerf et la quantité d'AL appliquée. Ils sont, on l'a vu, susceptibles de rompre l'homéostasie du calcium et d'induire la mort cellulaire de neurones en cultures<sup>50</sup>. La bupivacaïne et la ropivacaïne ont une toxicité intermédiaire entre la lidocaïne, la plus toxique, et la mepivacaïne, la moins toxique<sup>51</sup>. La lidocaïne, surtout adrénalinée, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne sont responsables d'une baisse du débit sanguin du nerf sciatique de rats<sup>52</sup> Bouaziz. Anesthesiology 2003. Néanmoins, les répercussions cliniques de ces variations du débit sanguin sur un nerf sain restent à démontrer.

Il y a quelques années, des cas de syndrome de la queue de cheval<sup>53</sup> et d'irritation radiculaire transitoire [Sneider 1993] ont permis d'incriminer la lidocaïne fortement concentrée dans l'espace intrathécal ou via un microcathéter responsable d'une « mal distribution » de l'AL dans le LCR<sup>54</sup>.

### Cardiotoxicité

La toxicité de la bupivacaïne sur la mitochondrie peut expliquer en partie la dépression myocardique observée ; cet effet cardiodépresseur dépend de la liposolubilité de l'AL et non de sa stéréospécificité<sup>37</sup>. En plus de leur action découplante sur les chaînes respiratoires, les AL altèrent le transport transmembranaire des acides gras à longue chaîne au niveau cardiaque en inhibant la carnithine-acylcarnitine translocase, diminuant ainsi les substrats préférentiels du muscle cardiaque issus du métabolisme des acides gras<sup>55</sup>.

### **Dose « bloc-dépendante », « site-dépendante » et « patient-dépendante » plutôt que « dose maximale pour un AL donné »**

La notion de surdosage est difficile à appréhender car elle sous-entend l'idée d'une dose maximale à ne pas dépasser pour éviter les effets toxiques des AL ; le problème est que cette « dose maximale » dépend de nombreux facteurs et qu'elle ne prend en compte que les effets toxiques systémiques.

La notion de dose maximale en milligrammes pour chacun des AL, le plus souvent calculée à partir d'études animales ou chez le volontaire sain, est aujourd'hui dépassée<sup>56</sup>, d'autant que les limites diffèrent selon les pays.

- Les doses, ramenées au poids, doivent être « bloc » spécifique et « site » spécifique :

La vascularisation locale du site d'injection va conditionner la précocité du pic de concentration : la même concentration plasmatique de lidocaïne est ainsi atteinte après 300 mg en intercostal, 500 mg en péri-dural, 600 mg en interscalénique et 1000 mg en infiltration sous cutanée au niveau des jambes !

Cette concentration plasmatique est modifiée par l'adjonction d'un vasoconstricteur : réduite de 50% après infiltration sous cutanée mais de seulement 20 à 30% en intercostal, péri-dural ou interscalénique.

- Les doses doivent être réduites en fonction des particularités pharmacologiques des AL induites par l'âge ou

certaines pathologies : les doses doivent être réduites de 10 à 20% après 70 ans par diminution de la clairance des AL et par augmentation de la sensibilité des nerfs à ces derniers ; avant l'âge de 4 mois, la faible concentration en Alpha1 Glycoprotéine et en orosomucoïde donne une fraction libre d'AL plus importante comparativement aux enfants plus âgés, nécessitant là encore une adaptation posologique. De même, la diminution de la clairance rénale, et l'insuffisance cardiaque décompensée, par l'altération des perfusions rénales et hépatique qu'elle entraîne, doivent faire réduire les posologies de 10 à 20%.

Chez la femme enceinte, les doses d'AL doivent être réduites en raison de la sensibilité accrue des nerfs (par augmentation de la progestérone) et de l'espace péridural plus étroit.

- les doses doivent encore être réduites pour les AL amido-amides en cas d'utilisation concomitante avec le propranolol, la cimetidine ou l'itraconazole pour la bupivacaine ou la ciprofloxacine, l'itraconazole et la fluvoxamine pour la ropivacaine du fait de leur métabolisme hépatique via le cytochrome P450<sup>56</sup>.

- le cas particulier des perfusions continues d'AL : il existe *a priori* peu de risque de toxicité systémique car le pic sérique est retardé et la forme libre diminue par augmentation des protéines inflammatoires (Alpha1glycoprotéines et orosomucoïdes) en post-opératoire<sup>56</sup>. Il existe par contre, un risque de toxicité locale avec nécrose musculaire ou cartilagineuse par augmentation de la durée d'exposition.

## Conclusion

L'utilisation récente des solutions d'intralipides a transformé la prise en charge et le pronostic de l'atteinte cardiaque systémique due à la toxicité des AL, mais leur place dans l'algorithme thérapeutique et leur innocuité lors de leur utilisation restent à définir clairement. Il reste à convaincre et à informer les utilisateurs de l'intérêt des procédures d'administration de ces solutions<sup>57</sup> qui permettent de ne retarder ni la réanimation standard ni l'administration des intralipides. La simulation de telles situations peuvent sans aucun doute nous permettre d'anticiper les éventuels problèmes ou méconnaissances au sein de nos structures de soins<sup>58</sup>.

Par ailleurs, la meilleure compréhension des phénomènes toxiques cellulaires, en particulier l'atteinte mitochondriale, doit nous rendre plus vigilants quant aux répercussions cliniques, même si ces dernières sont encore peu décrites dans la littérature sans doute par méconnaissance de cette toxicité par les différents utilisateurs de ces agents. En attendant, nous devons modifier nos standards d'utilisation des AL ? L'objectif tendra à choisir l'AL le plus adapté à une situation clinique donnée, réduire son volume et ses concentrations afin d'éviter le « surdosage local » et prévenir ou réduire les effets délétères de ces produits. La mise sur le marché de formes lévogyres a été un premier pas. L'apport de nouveaux matériaux (aiguilles, cathéters périnerveux) associé à l'évolution des techniques (neurostimulateur et échographie) nous permettent d'améliorer la qualité de nos pratiques et de réduire ainsi volumes et concentrations utilisées.

## Bibliographie

1. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7
2. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992; 17: 311-6
3. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007; 62: 516-8
4. McCutchen T, Gerancher JC. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 178-80
5. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106: 1572-4

6. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg* 2008; 106: 1575-7
7. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106: 1578-80
8. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? *Drugs* 2001; 61: 333-42
9. Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, Ozier YM. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *Anesthesiology* 2003; 99: 1451-3
10. Klein SM, Pierce T, Rubin Y, Nielsen KC, Steele SM. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg* 2003; 97: 901-3
11. Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 904-6
12. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, Giraud D, Saissy JM, Mion G, et al. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology* 2003; 99: 1449-51
13. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97: 1274-80
14. Soltész EG, van Pelt F, Byrne JG. Emergent cardiopulmonary bypass for bupivacaine cardiotoxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 357-8
15. Long WB, Rosenblum S, Grady IP. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989; 69: 403-6
16. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 1997; 9: 668-70
17. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-5
18. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202
19. Rowlingson JC. Lipid rescue: a step forward in patient safety? Likely so! *Anesth Analg* 2008; 106: 1333-6
20. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-8
21. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006; 61: 800-1
22. Moore DC. Lipid rescue from bupivacaine cardiac arrest: a result of failure to ventilate and maintain cardiac perfusion? *Anesthesiology* 2007; 106: 636-7
23. Groban L, Butterworth J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity: has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 167-9
24. Weinberg G. Reply to Drs. Goor, Groban and Butterworth - lipid rescue: caveats and recommendations for the 'silver bullet'. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2004; 29: 74-5
25. Picard J, Ward S, Meek T. Antidotes to anesthetic catastrophe: lipid emulsion and dantrolene. *Anesth Analg* 2007; 105: 283-4
26. Malinovsky JM, Mazoit JX, Sztark F, Estebe JP, Capdevila X, Samii K, et al. Toxicité systémique des anesthésiques locaux et solutions lipidiques: une alternative supplémentaire intéressante. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 132-4
27. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* 2008; 106: 1337-9
28. Schroeder TH, Dieterich HJ, Muhlbauer B. Methemoglobinemia after axillary block with bupivacaine and additional injection of lidocaine in the operative field. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 480-2
29. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998; 101: E1
30. Gonzalez-Delgado P, Anton R, Soriano V, Zapater P, Niveiro E. Cross-reactivity among amide-type local anesthetics in a case of allergy to mepivacaine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 311-3
31. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 611-4
32. Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, Hogan K. Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 1994; 80: 942-7
33. Zink W, Seif C, Bohl JR, Hacke N, Braun PM, Sinner B, et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 2003; 97: 1173-9
34. Amaniti E, Drampa F, Kouzi-Koliakos K, Kapoukranidou D, Pourzitaki C, Tsalié E, et al. Ropivacaine myotoxicity after single intramuscular injection in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 130-5
35. Zink W, Graf BM, Sinner B, Martin E, Fink RH, Kunst G. Differential effects of bupivacaine on intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation: potential mechanisms of its myotoxicity. *Anesthesiology* 2002; 97: 710-6
36. Zink W, Missler G, Sinner B, Martin E, Fink RH, Graf BM. Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on



- intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation in murine skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2005; 102: 793-8
- 37.Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000; 93: 456-62
- 38.Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L, Penzo D, Betto R, Bortolotto S, et al. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem* 2002; 277: 12221-7
- 39.McLoon LK, Nguyen LT, Wirtschafter J. Time course of the regenerative response in bupivacaine injured orbicularis oculi muscle. *Cell Tissue Res* 1998; 294: 439-47
- 40.Duguez S, Feasson L, Denis C, Freyssenet D. Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E802-9
- 41.Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie: roles et implications en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007; 26: 319-33
- 42.Sullivan SG, Abbott PJ, Jr. Cardiovascular toxicity associated with intraarticular bupivacaine. *Anesth Analg* 1994; 79: 591-3
- 43.Convery PN, Milligan KR, Quinn P, Sjøvall J, Gustafsson U. Efficacy and uptake of ropivacaine and bupivacaine after single intra-articular injection in the knee joint. *Br J Anaesth* 2001; 87: 570-6
- 44.Dogan N, Erdem AF, Erman Z, Kizilkaya M. The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *J Int Med Res* 2004; 32: 513-9
- 45.Chu CR, Izzo NJ, Papas NE, Fu FH. In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 2006; 22: 693-9
- 46.Karpie JC, Chu CR. Lidocaine exhibits dose- and time-dependent cytotoxic effects on bovine articular chondrocytes in vitro. *Am J Sports Med* 2007; 35: 1621-7
- 47.Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, Papas NE, Logar A. The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 814-20
- 48.Piper SL, Kim HT. Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 986-91
- 49.Kamath R, Strichartz G, Rosenthal D. Perspective: cartilage toxicity from local anesthetics. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 871-3
- 50.Johnson ME, Saenz JA, DaSilva AD, Uhl CB, Gores GJ. Effect of local anesthetic on neuronal cytoplasmic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology* 2002; 97: 1466-76
- 51.Radwan IA, Saito S, Goto F. The neurotoxicity of local anesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 2002; 94: 319-24
- 52.Myers RR, Heckman HM. Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology* 1989; 71: 757-62
- 53.Drasner K, Sakura S, Chan VW, Bollen AW, Ciriales R. Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 847-52
- 54.Lambert DH, Hurley RJ. Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 817-9
- 55.Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000; 92: 523-8
- 56.Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564-75
- 57.Corcoran W, Butterworth J, Weller RS, Beck JC, Gerancher JC, Houle TT, et al. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: a survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesth Analg* 2006; 103: 1322-6
- 58.Smith HM, Jacob AK, Segura LG, Dilger JA, Torsher LC. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg* 2008; 106: 1581-4

1. **Recommandations formalisées d'experts sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque co-organisée par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, la Société de Réanimation de Langue Française.** 2006; [www.sfar.org](http://www.sfar.org) <<http://www.sfar.org/>>. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007; 26: 1008-1019