



# **TOXICITÉ DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX : QUOI DE NEUF ?**

**Jean-Xavier Mazoit, Hélène Beloeil**

Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du  
Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

## **INTRODUCTION**

Après quelques années qui nous avaient fait croire que tout avait été dit sur les anesthésiques locaux, ces molécules, dont les ancêtres ont plus d'un siècle d'existence, reviennent au centre de l'actualité dans notre spécialité. Leurs effets anti-inflammatoires et antinociceptifs propres les font considérer comme intéressants même sur le plan médico-économique puisque leur emploi semble diminuer la durée d'hospitalisation. Par ailleurs, l'usage quasi-exclusif des énantiomères S des agents d'action longue ainsi qu'une pratique plus « responsable » de l'ALR semblent avoir réduit l'incidence des accidents toxiques, ou du moins leur gravité. L'apparition d'un possible antidote aux effets toxiques devrait, faut-il l'espérer, rendre l'ALR encore plus sûre. Néanmoins, comme toujours lorsque des progrès sont réalisés, des phénomènes toxiques jusque-là ignorés se font jour. C'est le cas de la toxicité musculaire des anesthésiques locaux. Nous envisagerons donc les deux aspects de la toxicité des anesthésiques locaux, la toxicité systémique comme la toxicité locale.

## **1. TOXICITÉ SYSTÉMIQUE**

Les anesthésiques locaux bloquent les canaux ioniques dépendants du voltage, c'est-à-dire les canaux qui s'activent brutalement lors d'une remontée du potentiel de membrane à la suite d'une stimulation (mécanique, électrique, etc...) [1]. Les canaux bloqués sont, par ordre d'importance, les canaux sodiques responsables de l'initiation du potentiel d'action, puis à des concentrations plus élevées les canaux potassiques responsables de la repolarisation, enfin à des concentrations encore plus élevées les canaux calciques responsables par exemple de la contraction cardiaque. Ces actions, en particulier le blocage sodique, expliquent pourquoi à faibles concentrations les anesthésiques locaux sont d'excellents anticonvulsivants et des antiarythmiques (de la classe Ib de Vaughan-Williams). Malheureusement, les concentrations nécessaires au voisinage du nerf sont au moins 100 fois plus importantes que les concentrations plasmatiques qui entraînent des accidents toxiques. Il suffit que l'anesthésique

local passe un peu rapidement dans la circulation pour qu'un accident toxique soit observé. Il peut s'agir soit d'un passage intravasculaire lors de l'injection, soit d'une absorption rapide dans une zone hypervascularisée comme le cou par exemple. Des facteurs favorisants comme l'acidose, l'hypercapnie ont pu être relevés. De même, les nourrissons sont plus sensibles pour des raisons multiples (faible liaison protéique, métabolisme encore immature, fréquence cardiaque élevée) ; par contre, la grossesse n'est pas un facteur favorisant comme on l'a cru longtemps.

### **1.1. CIRCONSTANCES CLINIQUES, PHYSIOPATHOLOGIE**

La toxicité systémique des anesthésiques locaux est connue depuis plus d'un siècle, mais c'est depuis la publication par Albright en 1979 de sept cas d'arrêt cardiaque à la suite d'une injection de bupivacaïne ou d'étidocaïne [2] que le sujet est apparu comme préoccupant à l'heure de l'anesthésie moderne. Début 2008, une compilation des accidents graves ayant entraîné la mort ou ayant nécessité une réanimation lourde relève 58 cas : 36 à la bupivacaïne, 8 à la lidocaïne et 2 à la mépivacaïne, 9 à la ropivacaïne, 3 à la lévobupivacaïne. Les accidents dus à la ropivacaïne ou à la lévobupivacaïne ont pu être réanimés rapidement sans problème à l'exception de l'un d'entre eux. Sur le plan clinique, la toxicité neurologique survient avant la toxicité cardiaque, ceci pour tous les anesthésiques locaux à l'exception de la bupivacaïne racémique pour laquelle on décrit souvent un tableau de troubles de la conduction majeurs sans signes neurologiques. Les « nouveaux » anesthésiques locaux lévogyres expriment une toxicité neurologique survenant avant la toxicité cardiaque (ou simultanément avec elle). Ceci est à bien connaître car les manifestations convulsives peuvent masquer les signes ECG au tout début.

### **1.2. MÉCANISMES D'ACTION CONDUISANT À LA TOXICITÉ**

Au niveau neurologique, les anesthésiques locaux sont anticonvulsivants à faibles doses (celles que l'on observe habituellement à la suite d'un bloc nerveux), puis proconvulsivants par inhibition préférentielle des neurones sous-corticaux inhibiteurs, enfin survient une inhibition globale avec coma aux doses les plus fortes.

Sur le plan cardiaque, les anesthésiques locaux (y compris la lidocaïne) ralentissent la conduction intraventriculaire et dispersent les vitesses de conduction entraînant des phénomènes de réentrée. Il n'y a pas de bloc auriculo-ventriculaire à proprement parler car le nœud auriculo-ventriculaire est sous la dépendance des canaux calciques moins sensibles que les canaux sodiques. Un phénomène majeur est celui du bloc phasique. Ceci correspond à ce qu'il est convenu d'appeler la « use-dependence » sur le plan électrophysiologique [3]. Il s'agit simplement d'un renforcement du bloc lorsque la fréquence de stimulation augmente. Au niveau cardiaque, toute tachycardie va donc augmenter l'intensité du bloc. Les énantiomères S ont la propriété de provoquer un bloc phasique moindre [4]. C'est à cette propriété que l'on attribue la plus grande facilité de réanimation observée avec la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne comparées à la bupivacaïne racémique.

### **1.3. LES ÉNANTIOMÈRES S SONT MOINS TOXIQUES POUR LE CŒUR**

Les anesthésiques locaux amides (à l'exception de la lidocaïne) ont un carbone asymétrique. Ainsi, deux énantiomères (isomères de configuration) existent

donc, une forme S et une forme R. Ce classement fait intervenir le sens de substitution des résidus sur le carbone asymétrique. Ces isomères sont qualifiés d'isomères optiques car ils font tourner la lumière polarisée. Attention, il existe une grande confusion. Le sens de rotation de la lumière polarisée n'est pas lié au sens de rotation sur le carbone asymétrique. Ainsi, la ropivacaïne (S(-)-N-propyl-2',6'-pipécoloxylidide) et la lévobupivacaïne (S(-)-N-butyl-2',6'-pipécoloxylidide) font-elles tourner la lumière à gauche, il s'agit de formes lévogyres. Par contre la S(+)-mépivacaïne (N-méthyl-2',6'-pipecoloxylidide) fait tourner la lumière à droite, c'est un isomère dextrogyre.

Il est impossible de différencier les énantiomères par leurs propriétés physicochimiques comme le pKa ou le caractère « lipophile » de la molécule. Par contre, les propriétés biologiques diffèrent de façon marquée. Ainsi, la lévobupivacaïne a-t-elle un effet bien plus faible que son homologue R(+) ou que le mélange racémique R:S(+/-) sur la conduction intraventriculaire [4]. Ceci concerne aussi bien le bloc tonique (bloc de base) que le bloc phasique (bloc lié à la fréquence cardiaque). Même à faibles doses, juste inférieures à celles qui entraînent des manifestations toxiques, cette différence a pu être observée chez le volontaire sain [5-8]. Par contre, il n'existe aucune différence sur le plan neurologique, comme d'ailleurs il n'existe aucune différence notable sur le bloc nerveux analgésique ou sensitif.

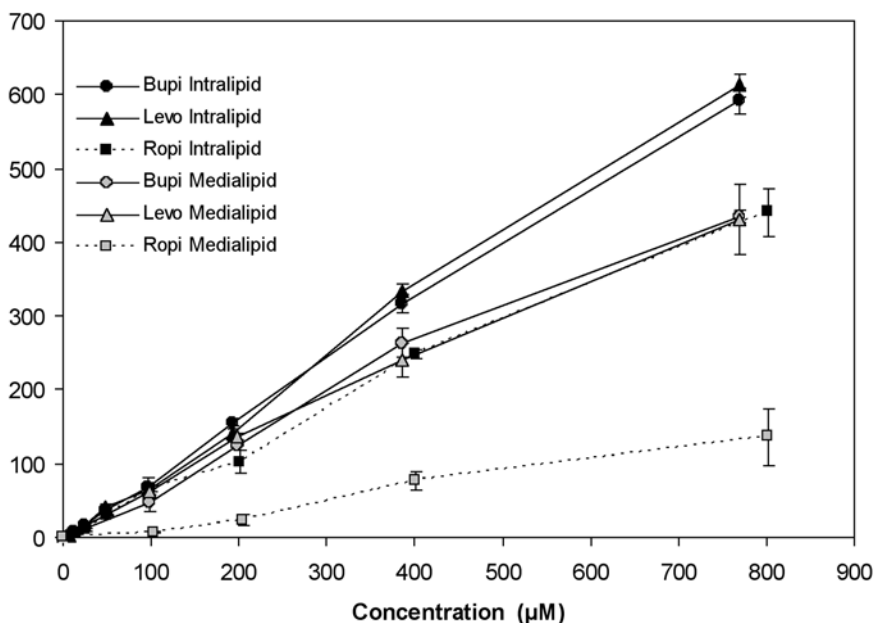
Ce qui frappe lorsque l'on s'intéresse de prêt aux rares accidents décrits avec les énantiomères S (ropivacaïne ou lévobupivacaïne), c'est la facilité avec laquelle ces accidents ont pu être réanimés. En général en cas de toxicité due à la bupivacaïne racémique, l'adrénaline, même à faible dose, entraîne des effets secondaires à type de tachycardie ventriculaire, voire de fibrillation ventriculaire ; avec la ropivacaïne ou avec la lévobupivacaïne, l'adrénaline a le plus souvent suffit à réanimer rapidement le patient dans les cas rapportés.

#### **1.4. LES ÉMULSIONS LIPIDIQUES**

En 1998 Guy Weinberg et son équipe publient un article dans lequel ils proposent l'Intralipide® comme antidote à la toxicité cardiaque de la bupivacaïne à la suite d'une étude chez le rat [9]. Cette équipe travaillait sur les interactions mitochondrie, émulsions lipidiques et anesthésiques locaux. En fait, les concentrations d'anesthésiques locaux nécessaires pour provoquer un effet délétère sur les fonctions mitochondriales et le cycle de Krebs sont 1 000 fois supérieures à celles qui induisent des accidents cardiaques. Cet effet est plus en relation avec la toxicité locale au site d'injection. Chez l'homme, l'Intralipide® a été utilisé avec succès dans quelques cas de manifestations toxiques. A l'heure actuelle, six cas cliniques dont trois vraiment convaincants ont été publiés [10-12]. Une intoxication grave à un antidépresseur et un anticonvulsivant (bupropion et lamotrigine) a également bénéficié avec succès de cette thérapeutique [13]. Chez l'animal, il semble que la perfusion d'émulsion lipidique fasse mieux que l'alcalinisation dans l'intoxication aux tricycliques [14].

Le mécanisme d'action le plus communément admis est celui de la captation des molécules d'anesthésique local par les gouttelettes lipidiques, de la même façon que le propofol ou l'étomidate sont véhiculés par l'excipient lipidique. Nous avons testé cette propriété au laboratoire en mesurant la solubilité des anesthésiques locaux de longue durée d'action dans deux émulsions, le Médialipide®

et l'Intralipide® [15]. A relativement faible concentration d'anesthésique local (jusqu'à 64 mg.l<sup>-1</sup>) la solubilisation est relativement linéaire (Figure 1).



**Figure 1** : Solubilité des trois anesthésiques locaux dans les émulsions à 1 % à des concentrations allant de 0,5 à 125 mg.ml<sup>-1</sup>. Au-delà, un phénomène de saturation survient.

Au-delà de cette concentration, un phénomène de saturation survient et un modèle de fixation à un seul site devient le plus approprié pour rendre compte de la liaison. Aux concentrations inférieures à 64 mg.ml<sup>-1</sup>, le coefficient de partage émulsion/tampon à 25°C est de 0,96 et 0,27 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne dans le Médialipide® à 1 %, soit 19,2 et 5,47 dans l'émulsion classique à 20 % (nous avons testé la linéarité aux faibles concentrations). Il n'existait pas de différence entre lévobupivacaïne et bupivacaïne racémique classique, ce qui correspond bien à un phénomène purement physico-chimique. La différence observée entre les deux anesthésiques locaux est de 3,5 ce qui correspond environ au rapport de « lipophilie » des deux agents. Il est paradoxal de remarquer qu'à cet égard, la ropivacaïne, moins toxique que la bupivacaïne est moins sensible à l'effet du Médialipide®. Nous avons continué les mesures avec l'Intralipide® - la différence entre les deux émulsions réside dans la longueur des acides gras, l'Intralipide® ayant des acides gras à chaînes longues, le Médialipide® des acides gras à chaîne moyenne. Là encore il existe une grande différence. Le coefficient de partage pour la solution à 1 % était de 3,7 et 1,5 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne respectivement. Ceci correspond à un coefficient de partage hypothétique de 74,4 et 30,2 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne dans une solution à 20 %. De même qu'avec le Médialipide®, un phénomène de saturation était observé aux plus fortes concentrations.

Au total, il est préférable d'utiliser l'Intralipide® qui est 3 à 4 fois plus puissant en termes de captation des anesthésiques locaux (Figure 1). Cet effet de « pom-

page » est nettement plus important avec la bupivacaïne et la lévobupivacaïne qu'avec la ropivacaïne. Ainsi, l'émulsion agit comme un énorme volume de distribution ajouté brutalement dans la circulation. Il convient cependant de ne pas oublier que pour que l'émulsion puisse « pomper » l'anesthésique local hors du myocarde, un débit coronaire minimum doit exister ; les mesures classiques de réanimation doivent donc être entreprises, et ceci sans attendre l'effet de l'émulsion [16].

Le débat à l'heure actuelle est le suivant : doit-on recommander l'utilisation des émulsions au moindre signe de toxicité ou doit-on en réserver l'usage aux cas les plus graves ? Il semble que la tendance soit à une utilisation assez large, c'est-à-dire dès l'apparition des premiers signes de toxicité. La posologie est de 2 à 3 ml d'émulsion à 20 % par kg de poids. En fait, la posologie doit s'adapter à la clinique et la bonne dose est celle qui est efficace. Une perfusion continue de complément ne semble pas nécessaire, la surveillance attentive du patient doit suffire. Il faut cependant rappeler que les émulsions lipidiques ne sont pas sans danger [17] et que leur administration doit être raisonnée.

## **2. TOXICITÉ LOCALE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX**

La toxicité des anesthésiques locaux (en particulier celle des esters) est connue depuis plus d'un siècle. Dès l'apparition des amides et en particulier de la lidocaïne, de nombreux auteurs ont attiré l'attention sur la toxicité de la lidocaïne, toxicité locale due en fait le plus souvent aux conservateurs. Néanmoins, la publication de syndromes de la queue-de-cheval et de syndromes radiculaires transitoires a remis le sujet à l'ordre du jour [18]. Le retrait du marché de la lidocaïne spécifiquement conditionnée pour la rachianesthésie a réglé le problème, et la toxicité neurologique directe est actuellement un sujet du passé.

### **2.1. TOXICITÉ MUSCULAIRE**

La toxicité musculaire est, par contre, d'actualité. Les anesthésiques locaux à très fortes concentrations -observées au voisinage du site d'injection- sont particulièrement toxiques au niveau cellulaire. La bupivacaïne est même utilisée depuis longtemps pour induire des myopathies du type Duchenne chez l'animal [19]. La bupivacaïne est un agent découplant et elle inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire [20-22]. Il est possible qu'elle agisse aussi en amont au début même du cycle de Krebs. Parmi les différents anesthésiques locaux d'action longue, il est difficile à l'heure actuelle de savoir lesquels sont les plus toxiques pour le muscle, ce d'autant que les concentrations utilisées ne sont pas toujours comparables [23-25]. Une chose semble sûre, il n'existe pas de stéréospécificité comme pour la toxicité cardiaque : les énantiomères S sont aussi toxiques que les mélanges racémiques. Bien que les résultats publiés soient contradictoires, il semble que la ropivacaïne qui possède un carbone de moins sur sa chaîne latérale soit moins toxique que la bupivacaïne et la lévobupivacaïne (du moins, à concentration identique).

Cette toxicité doit être interprétée dans un contexte clinique et anatomique. Elle a été rendue responsable de diplopies postopératoires le plus souvent transitoires après anesthésie régionale de l'œil [26]. A ce propos, il faut se souvenir que les muscles oculomoteurs sont particulièrement sensibles à toute agression. Pour ce qui est des autres blocs, il faut différencier entre ceux où l'injection se fait au contact du muscle avec toujours une injection partiellement

intramusculaire (péribulbaire, blocs périphériques,...) et ceux où l'injection se fait à distance d'un muscle (bloc centraux essentiellement). Ces derniers blocs sont certainement à préférer chez les patients sportifs professionnels, les patients porteurs d'une pathologie mitochondriale. Il n'est cependant pas question de remplacer l'anesthésie péribulbaire qui a montré un bénéfice majeur par une anesthésie générale dont on connaît la lourdeur et le risque dans les circonstances de la chirurgie ophtalmologique.

## CONCLUSION

Les anesthésiques locaux lévogyres doivent être privilégiés en raison de leur moindre toxicité ; seule la rachianesthésie bénéficie encore de la bupivacaine classique en raison de sa meilleure efficacité et des doses faibles injectées. En cas de toxicité systémique il faut pouvoir disposer rapidement d'émulsion lipidique. Ce dernier traitement ne dispense pas d'une réanimation classique bien conduite. Enfin, la toxicité musculaire est un élément à prendre en compte.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Catterall WA. Molecular mechanisms of gating and drug block of sodium channels. *Novartis Found Symp* 2002;241:206-18;218-32
- [2] Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51: 285-7
- [3] Yanagidate F, Strichartz GR. Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:95-127
- [4] Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000;93:784-92
- [5] Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989;69: 563-9
- [6] Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78: 507-14
- [7] Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245-9
- [8] Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003;97:412-6
- [9] 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
- [10] Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW et al. Successful Use of a 20% Lipid emulsion to resuscitate a Patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8
- [11] 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
- [12] Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516-7
- [13] Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med*. 2007 Aug 31
- [14] Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178-85
- [15] JX Mazoit, Le Guen R. Binding of long acting local anesthetics to a lipid emulsion. *Anesthesiology* 2007 Abstract A2109

- [16] Malinovsky JM, Mazoit JX, Sztark F et al. Toxicité systémique des anesthésiques locaux et solutions lipidiques : une alternative supplémentaire intéressante. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008;27:132-4
- [17] Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701
- [18] Malinovsky JM, Pinaud M. Neurotoxicité des agents administrés par voie intrathécale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:647-58
- [19] Jirmanová I. Ultrastructure of motor end-plates during pharmacologically-induced degeneration and subsequent regeneration of skeletal muscle. *J Neurocytol* 1975;4:141-55
- [20] Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie: rôles et implications en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007;26:319-33.
- [21] Sun X, Garlid KD. On the mechanism by which bupivacaine conducts protons across the membranes of mitochondria and liposomes. *J Biol Chem*. 1992;267:19147-54
- [22] 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
- [23] Zink W, Bohl JR, Hacke N, Sinner B, Martin E, Graf BM. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. *Anesth Analg* 2005;101:548-54
- [24] Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:333-40
- [25] Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M, Morau D, Malgat M, Molimard M, Mercier J, Lacampagne A, Sztark F, Capdevila X. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. *Anesthesiology* 2007;106:1026-34
- [26] Hamada S, Devys JM, Xuan TH, Ganem S, Sahel JA, Héran F, Plaud B. Role of hyaluronidase in diplopia after peribulbar anesthesia for cataract surgery. *Ophthalmology* 2005;112:879-82