

Nouveautés sur la toxicité des anesthésiques locaux

J.-M. Malinovsky, M.-P. Terrien

Service d'Anesthésie Réanimation, Pôle URAD, Hôpital Maison Blanche, 51092 Reims cedex

E-mail : jmmalinovsky@chu-reims.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'incidence des complications toxiques systémiques des anesthésiques locaux est rare. Ce type de complication est décrit avec tous les anesthésiques locaux utilisés pour l'anesthésie locorégionale. Le respect des bonnes pratiques de repérage, d'injection fractionnées et du respect des doses totales injectées en est la meilleure prévention.
- La toxicité systémique des anesthésiques locaux se manifeste par de signes neurologiques (signes subjectifs, puis signes objectifs) et des troubles du rythme cardiaque. Les signes neurologiques et les troubles du rythme ventriculaires sont des signes de gravité de leur toxicité systémique.
- En cas de convulsions sans atteinte cardiaque, on injecte un anticonvulsivant (midazolam ou propofol) ou une émulsion lipidique.
- En cas de troubles de conscience, il faut protéger les voies respiratoires d'une inhalation en réalisant une intubation trachéale.
- En cas d'arrêt cardiaque, la réanimation doit impérativement débiter par un massage cardiaque externe. L'utilisation d'adrénaline peut renforcer le bloc induit par les anesthésiques locaux.
- En cas de troubles du rythme avec une pression artérielle toujours présente permettant une perfusion coronaire efficace, on peut administrer de première intention une émulsion lipidique.
- L'efficacité des émulsions lipidiques pour traiter les troubles du rythme cardiaque induits par les anesthésiques locaux a été montrée au laboratoire, et rapportée chez quelques patients.
- Il existe une fixation plus rapide des anesthésiques locaux sur les solutions lipidiques à chaînes longues que sur les solutions lipidiques à chaînes moyennes.
- Il est recommandé de disposer d'émulsions lipidiques près des salles où sont réalisées les anesthésies locorégionales. La dose optimale d'émulsion lipidique à administrer dans ce cas n'est pas connue.

INTRODUCTION

Les anesthésiques locaux sont des anesthésiques pouvant entraîner des complications locales ou systémiques importantes (1). En dehors des exceptionnelles réactions d'hypersensibilité allergiques, des crises porphyriques et de l'oxydation de l'hémoglobine (méthémoglobinémie) les signes de toxicité systémiques sont maintenant surtout rapportés après une administration périnerveuse du fait du développement de ce type de techniques d'anesthésie locorégionale. Depuis la commercialisation des isomères lévogyres des anesthésiques locaux, la cohorte de signes prémonitoires de type neurologiques est moins présente qu'avec la bupivacaïne. Dans leurs formes les plus graves, la toxicité systémique peut conduire à l'arrêt cardiaque et reste une urgence thérapeutique. Le respect de règles d'or pour réaliser les injections en est la meilleure prévention.

LES SIGNES DE TOXICITÉ SYSTÉMIQUE

Ils sont dus à la fraction libre (non liée aux protéines plasmatiques : albumine et acide $\alpha 1$ glycoprotéique) des anesthésiques locaux après leur résorption à partir de l'injection périnerveuse ou à un passage vasculaire. Quand les concentrations plasmatiques d'acides sont faibles la fraction libre de l'anesthésique local augmente et majore le risque de toxicité systémique (enfant < 6 mois, insuffisance rénale, ...) (2,3). Les premiers signes sont souvent neurologiques, parfois associés aux troubles du rythme cardiaque en cas de résorption massive ou d'injection intraveineuse accidentelle. Le passage vasculaire est dépendant du site d'administration. Ainsi, un trouble du rythme cardiaque et un arrêt cardiaque ont été décrits après gargarisme à la lidocaïne (4). La résorption après injection intercostale des anesthésiques locaux est rapide. Dans ce cas, l'intérêt d'injecter une solution adrénaline permet de ralentir la vitesse de passage dans ce type de bloc et classiquement d'allonger la durée du bloc. En cas de bronchoscopie ou de chirurgie plastique la résorption peut être très retardée (jusqu'à plus de 24 heures après anesthésie dite tumescente) (5,6).

SIGNES DE TOXICITÉ NEUROLOGIQUE SYSTÉMIQUE

Les effets des anesthésiques locaux sur le SNC sont biphasiques. Dans un premier temps il y a stimulation (signes subjectifs prémonitoires) puis dépression du SNC (toxicité objective). Les signes subjectifs sont surtout décrits par le patient (intérêt de réaliser les injections chez un sujet éveillé pour pouvoir les décrire). Il s'agit d'engourdissements (les picotements péri-buccaux sont très évocateurs), des étourdissements, des sensations de vertiges, des bourdonnements d'oreilles, des troubles visuels voire une diplopie, une anxiété ou une somnolence. Puis des frissons, des trémulations musculaires et des secousses musculaires apparaissent. Ces signes sont en général prémonitoires des signes objectifs. Ils sont une alerte devant inciter à l'arrêt des injections d'anesthésique local.

Les signes objectifs sont la perte de conscience, les convulsions puis le coma et la dépression respiratoire. L'incidence des troubles de conscience et la dépression respiratoires sont peut fréquents, estimés à 1/500 blocs d'après une étude déjà ancienne de Brown et al. (7).

Selon les propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux les signes prémonitoires peuvent ne pas être rapportés (ropivacaïne et lévobupivacaïne) et les troubles neurologiques seraient plus fréquents avec la mépivacaïne et la lidocaïne.

LES SIGNES CARDIOVASCULAIRES

Les troubles de conduction cardiaque sont des signes de gravité de la toxicité cardiaque au même titre que les signes neurologiques objectifs. Les premiers signes sont l'élargissement du complexe QRS sur l'électrocardiogramme. Cet élargissement est majoré en cas d'augmentation de la fréquence cardiaque (adrénaline, bloc dit « use-dependant ») Puis la perte de la conduction auriculoventriculaire induite par les anesthésiques locaux va permettre l'apparition de troubles du rythme ventriculaires, principalement par phénomène de réentrée au niveau du tissu de conduction ventriculaire. Ceci aboutit à la tachycardie ventriculaire observée, la fibrillation ventriculaire, voire l'arrêt cardiaque. Le blocage de la conduction auriculoventriculaire est secondaire au blocage des canaux ioniques transmembranaires (sodiques, potassiques et calciques selon les doses injectées). Une fois entrés dans la cellule, les anesthésiques locaux vont bloquer la chaîne respiratoire mitochondriale cellulaire (8,9). Les isomères lévogyres (lévoropivacaïne et lévobupivacaïne) entraînent une toxicité cardiaque moindre que celle induite par la bupivacaïne (10-12). C'est la raison de l'utilisation de plus en plus répandue de lévoropivacaïne et lévobupivacaïne.

L'effet inotrope des anesthésiques locaux survient quand leurs concentrations plasmatiques sont très élevées, au moins 10 fois supérieures à celles provoquant les troubles du rythme cardiaque.

LES FACTEURS FAVORISANT LA TOXICITÉ SYSTÉMIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Ils sont multiples et souvent associés. La dose injectée et résorbée dans la circulation sanguine est le principal facteur de toxicité. Selon le type d'anesthésique local, l'adjonction éventuelle d'un vasoconstricteur, et le site d'injection les concentrations plasmatiques après injection d'anesthésique local sont différentes. La résorption des anesthésiques locaux est rapide après injection dans le scalp, les blocs de la face, les blocs de la région cervicale et pour les blocs du tronc. Elle est rapide après les blocs du membre supérieur et plus lente pour les blocs du membre inférieur et du périnée. La résorption sanguine est plus lente après une rachianesthésie (et la dose injectée faible) qu'après anesthésie péridurale.

Éviter l'injection d'anesthésique dans une zone inflammatoire ou d'infection,

réaliser l'injection en fractionnant les doses et en respectant les doses totales à injecter sont des recommandations de bonne pratique. Les doses maximales à respecter pour chaque anesthésique local sont résumées dans le tableau 1. Elles ont été établies à partir des données de la littérature chez des sujets sains. Il faut probablement diminuer les doses maximales à injecter dans certaines situations physiologiques et en cas de comorbidité. Chez les petits enfants (<6 mois), les femmes enceintes ou chez les patients avec une altération de la fonction rénale les concentrations en acide $\alpha 1$ glycoprotéique sont diminuées, donc la fraction libre de l'anesthésique local augmentée. Des signes systémiques (convulsions, arrêt cardiaque) sont parfois rapportés chez les patients insuffisants rénaux au stade terminal en respectant la dose totale de l'anesthésique local. A l'inverse, les états inflammatoires, la chirurgie et la période postopératoires sont des circonstances dans lesquelles les concentrations plasmatiques d'acide $\alpha 1$ glycoprotéique sont augmentées, expliquant la faible incidence de la toxicité systémique des anesthésiques locaux en postopératoire.

Tableau 1.- Doses à ne pas dépasser, selon la nature de l'anesthésique local injecté, avec ou sans adjonction d'un vasoconstricteur, selon les RPC de la Sfar pour la réalisation des « blocs périphériques des membres chez l'adulte » publiées en 2002 (13).

	Solution non-adrénaline Bloc du membre supérieur	Solution adrénaline Bloc du membre inférieur
Lidocaïne	500 mg 7 mg.kg^{-1} ** 30 mg.kg^{-1}	700 mg 10 mg.kg^{-1}
Mépipivacaïne	400 mg $5-6 \text{ mg.kg}^{-1}$	400 mg $5-6 \text{ mg.kg}^{-1}$
Ropivacaïne	225 mg 3 mg.kg^{-1}	300 mg 4 mg.kg^{-1}
Bupivacaïne	150 mg 2 mg.kg^{-1}	180 mg $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$
Lévo-bupivacaïne	200 mg 3 mg.kg^{-1}	

** anesthésie tumescence (injection sous-pression pour la cure de lipoaspiration)

LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des signes neurologiques et cardiovasculaires en rapport avec une toxicité des anesthésiques locaux est une urgence thérapeutique. Les troubles neurologiques sont souvent annonciateurs des troubles du rythme cardiaque. La prise en charge a significativement changé depuis quelques années après la publication de réanimation accélérée des patients présentant une toxicité systémique des anesthésiques locaux grâce aux émulsions lipidiques.

Les troubles du rythme sont dus au blocage des récepteurs ioniques transmembranaires de la paroi du cardiomyocyte. Ce blocage est plus important si la fréquence cardiaque est

élevée, ou accélérée par l'utilisation d'adrénaline (bloc « use-dependant »). Avant l'utilisation des émulsions lipidiques il était recommandé de ralentir la fréquence cardiaque en administrant soit de la clonidine soit de l'amiodarone.

Le principe de l'action des émulsions lipidiques n'est pas totalement connu. L'effet des lipides au niveau cellulaire est de lever le bloc des anesthésiques locaux et d'apporter des substrats énergétiques pour reprendre un métabolisme cellulaire normal. L'efficacité des émulsions lipidiques est en partie expliquée par la grande affinité des anesthésiques locaux pour ces émulsions du fait de leur liposolubilité. L'affinité dépend des propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux. Elle est très importante pour la bupivacaïne, plus faible pour la lévobupivacaïne et la ropivacaïne, peu importante pour la mépivacaïne et la lidocaïne. Cependant, l'efficacité d'une émulsion lipidique pour lever la toxicité de la lidocaïne a déjà été rapportée. Pour lever plus rapidement le bloc induit par les anesthésiques locaux, les émulsions doivent arriver dans le cardiomyocytes et par action de masse capter les anesthésiques locaux fixés sur les récepteurs membranaires. Il est donc impératif que la circulation coronaire soit efficace. Selon la nature de l'émulsion lipidique, l'affinité est différente. Elle est plus importante avec les solutions lipidiques à chaînes longues (Intralipides® à 20 %) qu'avec les solutions lipidiques à chaînes moyennes (Médialipides® à 20 %) (rapport 2,5-3,0 : 1,0). L'affinité des anesthésiques locaux pour ces solutions est augmentée en cas d'alcalose et de normothermie. Il est possible de voir réapparaître des anomalies de l'ECG après un traitement efficace par les lipides d'un trouble du rythme cardiaque par le relargage à partir des tissus adipeux répartis dans l'organisme. Une surveillance électrocardioscopique de plusieurs heures (minimum 8 h) s'impose donc après la mise en œuvre du traitement d'un trouble du rythme induit par les anesthésiques locaux. La dose initiale recommandée par la Sfar, d'après les publications de cas cliniques de son efficacité, est de 3 mL.kg⁻¹ pour la solution d'Intralipide® à 20 % (soit 200 mL pour un sujet de 70 kg). Certains recommandent de perfuser le reste du flacon (300 mL en général) pendant 2 à 3 heures.

Quand les signes neurologiques sont isolés, les principes du traitement sont :

- arrêt des injections d'anesthésique local (intérêt de l'injection chez un sujet éveillé)
- calmer le sujet s'il est toujours conscient
- administrer un anticonvulsivant, petites doses de midazolam ou de propofol si l'état hémodynamique du sujet est conservé (absence d'hypotension)
- administrer une solution lipidique
- en cas de troubles de conscience il faut protéger les voies aériennes d'une inhalation par l'intubation trachéale. Il est possible de réaliser une anesthésie en séquence rapide en évitant l'hypotension artérielle et administrant un curare d'action rapide (succinylcholine) en dehors de ses contre-indications

La prise en charge des troubles du rythme grave dépend de l'efficacité circulatoire. Si la

perfusion coronaire reste efficace, on peut recourir à l'administration d'une émulsion lipidique de première intention. En revanche, en cas de non-perfusion coronaire la réanimation de l'arrêt cardiaque selon les recommandations de la Sfar doit être débutée immédiatement. Il faut entreprendre un massage cardiaque externe, une perfusion vasculaire et l'administration d'adrénaline par bolus de 1 mg toutes les minutes pour récupérer une perfusion tissulaire. Dans ce cas le massage cardiaque doit être prolongé, des cas de récupération *ad integrum* ayant été rapportés après MCE de plus de 45 minutes. Il faut réaliser une intubation trachéale pour protéger les voies respiratoires et ventiler le patient. Le schéma de prise en charge est différent selon que la perfusion coronaire est efficace ou le n'est pas :

- Si la perfusion coronaire est inefficace :
 - o Massage cardiaque externe, parfois de longue durée
 - o Adrénaline par bolus de 1 mg toutes les minutes et selon l'efficacité de ce traitement
 - o Intubation trachéale et ventilation assistée
 - o Défibrillation si fibrillation ventriculaire
 - o Puis administration d'une émulsion lipidique
- Si la perfusion coronaire est efficace :
 - o Perfusion d'une émulsion lipidique
 - o Réanimation du sujet avec remplissage vasculaire et utilisation d'un vasoconstricteur (adrénaline) à doses titrées

Il est fortement recommandé de disposer de ce type de traitement dans les blocs opératoires où sont réalisées les ALR. La conservation des émulsions lipidiques dans le chariot d'urgence est souhaitable. Une fiche d'urgence reprenant les grandes lignes du traitement est disponible sur le site de la Sfar (<http://www.sfar.org/article/340/toxicite-systemique-aigue-des-anesthésiques-locaux>). Elle peut être affichée dans les blocs opératoires.

Ce type de traitement, les émulsions lipidiques, a montré une efficacité pour traiter les signes toxiques des anesthésiques locaux. Il est également efficace avec d'autres médicaments liposolubles induisant une toxicité cardiaque ou neurologique comme les antidépresseurs.

LES ALTERNATIVES POUR POURSUIVRE L'ANESTHÉSIE

En cas de survenue d'une toxicité systémique des anesthésiques locaux, il faut la traiter et ne pas réinjecter d'anesthésique local. Selon que l'ALR est réalisée pour un acte urgent ou non, l'alternative pour poursuivre l'anesthésie est différente.

Si l'ALR est efficace et que les signes de toxicité cardiaque et neurologique ont disparu, on peut réaliser l'acte opératoire. En cas d'acte opératoire urgent, il faut poursuivre avec une technique d'anesthésie générale. Si l'acte opératoire n'est pas urgent, il est préférable de sursoir à l'intervention et de la reporter.

CONCLUSION

La toxicité systémique des anesthésiques locaux est une urgence thérapeutique. Il faut assurer une bonne perfusion des différents organes. L'administration des solutions lipidiques a significativement modifié les grandes lignes de leur prise en charge. Il est recommandé de disposer d'émulsions lipidiques dans les blocs opératoires où sont réalisées les ALR. Le meilleur traitement de cette toxicité est sa prévention. Elle consiste au respect des doses totales à injecter pour les différents anesthésiques locaux, au fractionnement des doses et d'éviter l'injection intravasculaire accidentelle de ces agents anesthésiques.

Il faut donc lever le blocage membranaire et récupérer un métabolisme cellulaire. Pour pallier à l'arrêt cardiaque il faut un massage cardiaque externe efficace qui permet d'assurer une perfusion coronaire pour espérer lever le blocage induit, et « laver la cellule » de l'anesthésique local

Certains auteurs ont pu recommander l'utilisation de thérapeutiques visant à améliorer la balance énergétique cellulaire, dont la perfusion de glucose et d'insuline ou la perfusion d'une émulsion lipidique. Cependant, pour expliquer l'efficacité d'une perfusion lipidique, l'hypothèse la plus communément admise reste celle d'une captation des anesthésiques locaux et leur fixation par les gouttelettes lipidiques, au même titre que ces gouttelettes véhiculent les molécules de propofol. Weinberg a été le premier à montrer l'utilité de ces émulsions dans une série de modèles animaux (14-16).

Puis, en 2006, deux cas cliniques ont rapporté le succès de l'administration de solutions d'Intralipide® pour réanimer les patients ayant un trouble du rythme grave induit par des anesthésiques locaux (17,18). Dans le premier cas, après un bloc interscalénique à la bupivacaïne, un patient de 58 ans a présenté des convulsions puis une asystolie (18). Dans le second cas clinique, après un bloc axillaire à la ropivacaïne, un patient de 84 ans a présenté des troubles du rythme puis une asystolie (17). Dans ces deux cas, après 20 et 10 min de réanimation classique infructueuse, une perfusion de 1 à 1,5 ml/kg d'Intralipide® à 20 %, suivie de réinjections jusqu'au retour d'un rythme cardiaque efficace (avec un maximum de 3 ml/kg de solution d'Intralipide®), et d'un entretien par une perfusion de 0,2 à 0,5 ml/kg par minute pendant deux heures, ont permis de retrouver une situation hémodynamique efficace. Dans ces deux cas publiés, la résolution des troubles du rythme cardiaque par une émulsion lipidique n'a été utilisée qu'en dernier recours, après l'échec des techniques de réanimation classiques d'un arrêt cardiaque. D'autres cas montrant l'efficacité des émulsions lipidiques ont depuis été publiés après administration de ropivacaïne ou de lévobupivacaïne (19,20). Des convulsions isolées en rapport avec une toxicité des anesthésiques locaux ont été efficacement traitées par une solution lipidique (20). Des convulsions et un arrêt cardiocirculatoire avec des modifications importantes des complexes QRS après l'administration de lévobupivacaïne péridurale chez une femme de 75 ans ont été traités par une émulsion lipidique à 20 % et métaraminol (19). Dans un autre cas, une

tachycardie ventriculaire survenant quelques minutes après l'injection d'un mélange de lidocaïne et ropivacaïne dans un bloc lombaire par voie postérieure a été rapidement traitée par une solution lipidique, sans autre manœuvre de réanimation (21). Cependant, dans un cas clinique publié en 2009, une récurrence des troubles du rythme cardiaque a été observée 40 min après un bolus de 150 mL et la perfusion de 350 mL d'émulsion lipidique (22). Dans toutes ces publications, une dose totale de 2 à 3 ml/kg a été utilisée, parfois en un seul bolus ou en plusieurs injections, parfois suivie d'une perfusion continue.

Les solutions lipidiques ont été testées avec succès dans d'autres circonstances. Chez l'animal, elles ont permis la réanimation après administration d'une dose létale de vérapamil (23), ou une dose létale de clomipramine (24). Plus récemment, une solution d'Intralipide® a récemment permis de réanimer une jeune femme en arrêt cardiaque après ingestion d'une dose toxique de bupropion (Zyban®, assimilé à un antidépresseur, agissant comme inhibiteur de la capture de noradrénaline et de la dopamine au niveau cérébral), et de lamotrigine, un antiépileptique (25).

Tous ces cas cliniques soulignent l'intérêt potentiel de ces solutions lipidiques pour le traitement des signes toxiques cardiaques et neurologiques des anesthésiques locaux. Il reste néanmoins de nombreuses inconnues avec ce type de thérapeutique. La composition des chaînes latérales des lipidiques semble peu importante, car des solutions d'Intralipide® ou de Médialipide® ont été rapportées efficaces. La fixation des anesthésiques locaux sur les chaînes lipides est 2,5 fois plus rapide avec les émulsions contenant des triglycérides à chaînes longues (Intralipides®) que celles avec des chaînes moyennes (Médialipides®) (26). La concentration idéale en lipides de la solution à injecter reste encore inconnue, comme celle de la nécessité d'une perfusion d'entretien.

Il faut rappeler que le traitement d'un arrêt cardiocirculatoire après injection aux anesthésiques locaux suit les règles habituelles de la réanimation (<http://sfar.org/t/spip.php?article314>). Un malade qui convulse ou qui est en arrêt circulatoire nécessite sans une réanimation immédiate et adaptée avec le maintien de la perméabilité des voies aériennes avec intubation et la ventilation en oxygène pur, un massage cardiaque, et l'injection de vasopresseurs ou d'une cardioversion (en cas de fibrillation ventriculaire). Cette réanimation peut s'avérer longue et difficile, nécessitant une bonne organisation afin de garantir un massage cardiaque efficace même après 30 minutes de réanimation (27). L'utilisation des solutions lipidiques dont l'efficacité est fortement suggérée ne doit en aucun cas retarder la réanimation cardiorespiratoire, ce d'autant que le maintien d'une circulation coronaire efficace par le massage cardiaque est la condition indispensable pour que l'émulsion atteigne son site d'action, quel que soit le mécanisme d'action (28). Il est donc nécessaire de maintenir une pression de perfusion tissulaire avec des amines vasoactives, mais contrairement aux autres étiologies d'arrêts cardiaques, il faut limiter les doses d'adrénaline, car l'accélération de la fréquence cardiaque peut renforcer le bloc de conduction induit par les anesthésiques locaux. Contrairement à ce qui est recommandé en cas d'arrêt cardiaque de cause

"indéterminée", il ne faut pas injecter d'amiodarone (antiarythmique de classe III) qui surajouterait son effet à celui de l'anesthésique local (antiarythmique de classe Ib, mais aussi inhibiteur des canaux potassiques) (29).

À la lecture des quelques cas rapportés dans la littérature, la posologie recommandée semble être de 3 ml/kg d'une solution lipidique à 20 %, en bolus. La solution qui doit être recommandée actuellement est la solution d'Intralipide®, du fait de la rapidité de fixation des anesthésiques locaux. Cependant, selon l'approvisionnement des établissements en solutions lipidiques l'injection de Médialipide® est également possible, et dans ce cas il faut augmenter les doses injectées. La nécessité d'une perfusion d'entretien ne paraît pas indispensable, mais une récurrence des troubles du rythme est possible. De toute façon, la surveillance clinique et électrocardiographique attentive dans les suites devrait permettre sa mise en route si nécessaire. Il est important que cette nouvelle thérapeutique qui a montré son efficacité dans un certain nombre de cas soit disponible rapidement en cas de toxicité systémique des anesthésiques locaux. Il est recommandé d'en disposer dans les salles où sont réalisées les anesthésies locorégionales.

RÉFÉRENCES

1. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious Complications Related to Regional Anesthesia: Results of a Prospective Survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
2. Tanoubi I, Vialles N, Cuvillon P, Ripart J. [Systemic toxicity with mepivacaine following axillary block in a patient with terminal kidney failure]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006;25:33-5.
3. Lascarrou JB, Thibaut F, Malinovsky JM. Arrêt cardiorespiratoire dans les suites immédiates d'un bloc plexique axillaire à la ropivacaine chez une insuffisante rénale chronique dialysée. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008;27:495-8.
4. Zuberi BF, Shaikh MR, Jatoi NUN, Shaikh WM. Lidocaine toxicity in a student undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2000;46:435 %R 10.1136/gut.46.3.435.
5. Day R, Chalmers DR, Williams KM, Campbell TJ. The death of a healthy volunteer in a human research project: implications for Australian clinical research. *Med J Aust* 1998;168:449-51.
6. Rao RB, Ely SF, Hoffman RS. Deaths Related to Liposuction. *N Engl J Med* 1999;340:1471-5.
7. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-8.

8. Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie: rôles et implications en anesthésie-réanimation. . *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:319-33.
9. 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.
10. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, Giraud D, Sav^Øssy JM, Mion G, Benhamou D. Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block: Successful Resuscitation. *Anesthesiology* 2003;99:1449-51.
11. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac Resuscitation After Incremental Overdosage with Lidocaine, Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine in Anesthetized Dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
12. Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, Ozier YM. Cardiac Arrest after Injection of Ropivacaine for Posterior Lumbar Plexus Blockade. *Anesthesiology* 2003;99:1451-3.
13. Mazoit JX. Comment gérer la toxicité systémique des anesthésiques locaux ? In: SFAR, ed. *Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. Recommandations pour la Pratique Clinique* Paris: Elsevier, 2004:187-201.
14. 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.
15. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62:516-8.
20. Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516-7.
21. 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.
22. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;108:1344-6.
 23. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-11.
 24. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178-85, 85 e1-4.
 25. 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* 2008;51:412-5, 5 e1.
 26. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
 27. Pham-Dang C, Beaumont S, Floch H, Bodin J, Winer A, Pinaud M. [Acute toxic accident following lumbar plexus block with bupivacaine]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:356-9.
 28. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauter A, Gritsch C, Wenzel V, Muller T, Luckner G, Lindner KH, Strohmenger H-U. A Comparison of the Combination of Epinephrine and Vasopressin with Lipid Emulsion in a Porcine Model of Asphyxial Cardiac Arrest After Intravenous Injection of Bupivacaine. *Anesth Analg* 10.1213/01.ane.0000278866.01963.79 2008;106:1566-71.
 29. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Med Chem* 2004;11:13-28.