Pharmacologie des anesthésiques locaux

H. Beloeil, J.-X. Mazoit

Les anesthésiques locaux (AL) sont des agents qui bloquent de façon réversible la conduction nerveuse. Ce sont des aminoamides ou aminoesters. En terme de pharmacocinétique, ce sont des bases faibles qui se fixent aux composants du sang ; hématies et protéines sériques. Les concentrations d'AL sont particulièrement élevées au site d'action, puisqu'ils sont administrés localement. La durée d'action des AL dépend de la vitesse de leur résorption systémique. Les esters sont hydrolysés dans le sérum et les hématies par des estérases non spécifiques. Après leur passage dans le courant sanguin, les AL amides sont éliminés par le foie via le système du cytochrome P450. Les AL sont utilisés pour leur capacité à bloquer la transmission de l'influx nerveux le long de la membrane lipidique axonale. Ils agissent par obstruction du pore central du canal sodique auquel ils accèdent par la face cytoplasmique. Leur action n'est pas limitée aux seuls canaux sodiques : les AL ont un effet sur les canaux potassiques et calciques. Les AL ont, en outre, des propriétés anti-inflammatoires intrinsèques et peuvent moduler la réponse inflammatoire. De plus, un bloc nerveux permet d'atténuer le développement de la sensibilisation du système nerveux secondaire à une agression tissulaire (comme une chirurgie) et responsable des phénomènes d'hyperalgésie, réduisant ainsi la morbidité postopératoire et accélérant la réhabilitation. Les AL ont un effet sur une multitude de processus cellulaires dont notamment les prostaglandines impliquées dans l'inflammation, les mitogen-activated protein kinase *(MAPK) qui jouent un rôle fondamental dans la transduction du signal de la surface de la cellule jusqu'au noyau et la maintenance du signal après inflammation, les récepteurs couplés aux protéines G qui interviennent dans la communication intra- et intercellulaire, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) facteur clé du développement de l'hyperalgésie périopératoire. Les AL altèrent également le métabolisme énergétique, ce qui pourrait expliquer leur myotoxicité. En termes de toxicité, la plupart des anesthésiques sont d'abord toxiques au niveau du système nerveux central puis, à plus forte concentration, ils deviennent cardiotoxiques. Les AL diminuent la conduction intraventriculaire et prolongent la période réfractaire. Ils ont, de plus, une toxicité propre pour la fibre nerveuse qui peut entraîner des troubles neurologiques transitoires. Les énantiomères S, comme la ropivacaïne et la lévobupivacaïne, s'ils ne mettent pas à l'abri des accidents cardiaques semblent permettre une réanimation beaucoup plus efficace. Cette réanimation a été récemment bouleversée par les publications montrant l'intérêt de la perfusion d'une émulsion lipidique dès l'apparition des signes cardiaques ou nerveux de toxicité. Il est aujourd'hui formellement recommandé de disposer de flacons d'émulsion intralipidique dans la structure dans laquelle on pratique une anesthésie locorégionale.*

© 2010 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Anesthésiques locaux ; Intralipide ; Canal sodique ; Transport axonal ; Bupivacaïne ; Ropivacaïne ; Lévobupivacaïne

Plan

- **Introduction** 2
- **Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux** 2
  - Chiralité 2
  - Formes galéniques 2
- **Pharmacocinétique** 2
  - Liaison aux composants du sang 2
  - Concentration au site d'action et absorption 4
  - Distribution 6
  - Élimination 6
- **Pharmacodynamie** 8
  - Mode d'action des anesthésiques locaux 8
  - Action sur la conduction nerveuse 11
  - Action des adjuvants 12
  - Action sur le système nerveux central 12
  - Action sur le système cardiovasculaire 12
- **Toxicité** 13
  - Toxicité sur la fibre nerveuse 13
  - Toxicité sur le système nerveux central 13
  - Toxicité cardiaque 14
  - Autres actions toxiques 14

Allergie 14
Interaction avec d'autres médicaments 14
■ **Considérations pratiques** **15**
Posologie 15
Surveillance 15
■ **Perspectives** **15**

■ Introduction

Vingt-quatre ans après l'extraction de la cocaïne par Niemann en 1860, la première utilisation de ses propriétés anesthésiques eut lieu en 1884 par Köller. Depuis lors, de nombreuses molécules ont été synthétisées, d'abord les esters par les chimistes allemands avant la Seconde Guerre mondiale, puis plus récemment les amides par les chimistes suédois. Il semble que nous soyons arrivés au bout de cette classe pharmacologique dont les derniers-nés sont la ropivacaïne et la lévobupivacaïne. En effet, malgré l'existence de nouvelles formes galéniques et l'usage de nouveaux agents, la connaissance fine des mécanismes conduisant à la transmission des signaux douloureux doit conduire à douter de la synthèse possible de l'agent idéal. C'est par une meilleure connaissance de la pharmacologie et des conditions de prescription qu'un usage parfaitement sûr de ces agents est possible [1].

■ Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux (AL) sont des agents qui bloquent de façon réversible la conduction nerveuse. Ce sont des bases faibles, de poids moléculaire compris entre 220 et 288 daltons (Da) (Tableau 1). Leur structure comporte un noyau aromatique (hydrophobe), une chaîne intermédiaire et un résidu hydrophile comportant une amine tertiaire [2]. La nature du lien entre le noyau aromatique et la chaîne intermédiaire différencie les aminoamides des aminoesters, et le degré de substitution du noyau aromatique influence l'hydrophobie et l'encombrement stérique, ainsi que le pKa [a]des esters (Fig. 1). Tous les AL utilisés en pratique clinique ont un groupement amine tertiaire situé entre la chaîne intermédiaire et le résidu hydrophile. Cela leur procure un meilleur équilibre entre forme ionisée et forme non ionisée. Le pKa des AL varie de 7,6 pour la mépivacaïne à 8,9 pour la procaïne. Pour un pH plasmatique de 7,40, 60 % à 85 % des molécules amides sont sous forme ionisée, valeur passant à plus de 90 % pour les esters (Tableau 2). Cette prédominance de la forme ionisée est responsable d'une large diffusion dans tous les secteurs hydriques de l'organisme. Les AL sont très solubles dans les solvants organiques (le coefficient de partage huile/eau varie entre 1,7 pour la procaïne et 800 pour l'étidocaïne), ce qui explique leur diffusion rapide au travers des membranes biologiques.

[a] Le pKa est le pH où la moitié des molécules est sous forme ionisée (forme qui diffuse bien dans les compartiments hydriques), et la moitié sous forme non ionisée (forme qui diffuse bien au travers des membranes cellulaires).

Chiralité

De nombreuses molécules comportent un carbone asymétrique [3]. Ce carbone asymétrique conduit à distinguer des isomères que l'on appelle énantiomères ou isomères optiques (appellation due au pouvoir rotatoire de ces molécules en solution). La lidocaïne ne comporte pas de carbone asymétrique et donc pas d'énantiomères. La plupart des autres aminoamides (mépivacaïne, prilocaïne, bupivacaïne) portent en revanche un carbone asymétrique et on note d'importantes différences d'activité et de toxicité entre les formes lévogyres et dextrogyres de ces produits. La ropivacaïne est un énantiomère S pur. Il en est de même de la lévobupivacaïne, énantiomère S de la bupivacaïne.

Formes galéniques

La plupart des AL sont commercialisés sous forme de sels (chlorhydrates en Europe) dont le pH est maintenu entre 4,0 et 5,5 pour assurer leur parfaite solubilité [4]. Il n'existe plus de conservateur ni d'antioxydant dans les solutions non adrénalinées. En revanche, les formes adrénalinées contiennent des conservateurs du type oxybenzoate ou métabisulfite, incriminés dans des réactions allergiques. La crème *Eutectic Mixture of Local Anesthetics* (EMLA®), destinée à l'application topique, est composée d'un mélange équimolaire de prilocaïne et de lidocaïne [5].

■ Pharmacocinétique (Tableaux 2 et 3)

Liaison aux composants du sang

Les AL se fixent aux composants du sang hématies et protéines sériques comme l'α-1-glycoprotéine acide (AGA) et l'albumine. Ces différents systèmes tampons ont une importance différente, l'AGA étant de loin le plus important, car il est spécifique.

Tableau 1.
Propriétés physicochimiques des principaux anesthésiques locaux.

Agent	Poids moléculaire	pKa	Coefficient de partage [a]	Fixation protéique	Délai d'action	Durée d'action	Puissance
Esters							
Procaïne	236	8,9	0,02	6 %	Long	1 h-1 h 30	0,5
Chloroprocaïne	271	8,7	0,14	?	Court	0,5-1 h	1
Tétracaïne	264	8,5	4,1	80 %	Long	3-4 h	4
Amides							
Lidocaïne	234	7,9	2,9	65 %	Court	1 h 30-2 h	1
Prilocaïne	220	7,9	0,9	55 %	Court	1 h 30-2 h	1
Mépivacaïne	246	7,6	0,8	75 %	Court	2-3 h	1
Bupivacaïne	288	8,1	27,5	95 %	Intermédiaire	3 h-3 h 30	4
Levobupivacaïne	288	8,1	27,5	95 %	Intermédiaire	3 h-3 h 30	4
Étidocaïne	276	7,7	141	95 %	Court	3 h-4 h	4
Ropivacaïne	274	8,1	6,1	94 %	Intermédiaire	2 h 30-3 h	3,3

[a] Coefficient de partage n-Heptane/tampon à pH 7,40. Données reprises de Denson et Mazoit, 1992 [1].

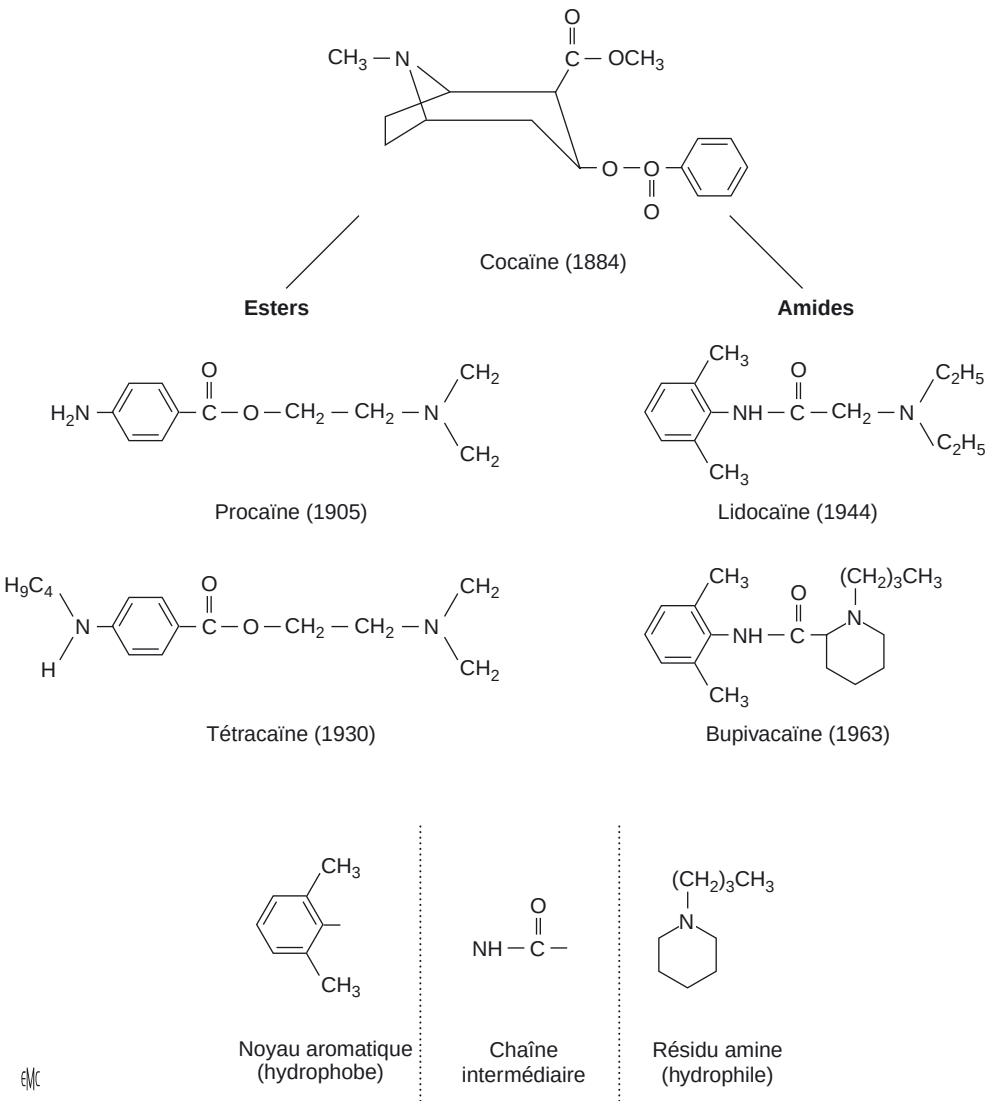


Figure 1. Structure des anesthésiques locaux. Depuis la découverte de la cocaïne par Niemann en 1860, de nombreuses autres molécules ont été synthétisées. Deux familles existent : les esters et les amides. En bas est représentée la formule de la bupivacaïne. Les anesthésiques locaux sont de petites molécules qui comportent une partie lipophile (ou hydrophobe selon la nomenclature actuelle), une chaîne intermédiaire qui détermine le type (ester ou amide), un résidu hydrophile qui comporte un groupement amine tertiaire. C'est ce résidu hydrophile qui détermine la puissance et la durée d'action. Celles-ci sont fonction de l'encombrement stérique de la molécule, mais surtout du coefficient de partage entre les graisses et l'eau. Le groupement amine tertiaire est capital, car c'est lui qui, par ses propriétés d'ionisation, permet la traversée des membranes biologiques.

Fixation aux hématies

Les éléments figurés du sang interviennent peu dans la fixation des AL (le rapport de concentration entre le sang et le plasma varie de 65 % à 80 %, ce qui correspond à environ 15-30 % des molécules d'AL présentes dans le sang, fixées par les globules) [6]. Le réservoir représenté par les hématies est assez peu important en pratique, car il est le fait d'une conjonction de diffusion passive et d'une fixation non spécifique. Cette fixation est non saturable et ce système tampon peut prendre de l'importance dans deux situations opposées :

- lorsque la concentration sanguine est très élevée, au-delà des concentrations toxiques ;
- à l'inverse lors d'une anémie.

Dans le premier cas, les systèmes habituels de fixation (AGA en particulier) sont dépassés et tous les systèmes annexes hématies, sérum albumine entrent en jeu. Dans le second cas, les hématies fixent moins de 15 % des molécules d'anesthésique local lorsque l'hématocrite descend en dessous de 30 %.

Liaison aux protéines sériques

La liaison des AL de type amide aux protéines du sérum est importante. Comme toutes les bases faibles, les amides sont principalement liés à l'AGA et à la sérum albumine [7]. L'AGA est 50 à 80 fois moins abondante dans le plasma que ne l'est l'albumine, en particulier chez le nourrisson. La fixation des AL à la sérum albumine se caractérise par une faible affinité, mais par une grande capacité (pratiquement insaturable) tandis que l'affinité de la fixation à l'AGA est élevée alors que sa capacité est faible [8].

Liaison à l'α-1-glycoprotéine acide

L'AGA, ou orosomucoïde, est la principale protéine sérique impliquée dans la liaison des amides. C'est une des protéines impliquées dans la réaction dite de « phase aiguë ». Sa concentration est faible à la naissance (0,20 g l^{-1}) et augmente progressivement dans la première année de vie jusqu'à 0,8 à 1 g l^{-1}. La concentration d'AGA augmente en cas de syndrome inflammatoire et en particulier dans les 6 heures qui suivent une intervention chirurgicale ou un traumatisme. De plus, tous les états inflammatoires, dont le cancer, s'accompagnent d'une modification structurelle de la protéine avec augmentation de l'affinité pour les molécules comme les AL. Il est important de noter que l'acidose diminue l'affinité des AL pour l'AGA [9]. Chez le nourrisson, la liaison à l'AGA est rapidement saturée aux concentrations usuelles [10]. Les capacités de fixation des AL, sont donc réduites durant les 6 à 9 premiers mois de vie. Il convient d'en tenir compte dans les doses utilisées à cet âge.

Liaison à l'albumine

L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sérum, sa concentration moyenne étant de 40 g l^{-1} chez l'adulte. Les molécules basiques comme les AL se fixent à l'albumine de manière non spécifique, avec une affinité faible, très inférieure

Tableau 2.
Pharmacocinétique de la bupivacaïne et de la ropivacaïne.

	S/P	fu	Vss [a] (l)	CLT/f (ml min^{-1} kg^{-1})	CLU/f (ml min^{-1} kg^{-1})	T1/2 [a] (h)
Bupivacaïne						
i.v. adulte	0,6	0,05	0,85-1,3	4,5-8,1	±100	1,8
Péridurale adulte				4-5,6		5,1-10,6
Caudale injection unique						
Nourrissons	0,16 (0,05-0,35)	3,9	7,1			
Enfants (5-10 ans)			2,7	10		
Péridurale continue						
Nourrissons		(0,06-0,24) [b]		5,5-7,5 [b]	36-73	
		(0,03-0,18) [c]		3,5-4 [c]	36-73	
Ropivacaïne						
i.v. adulte	0,7	0,05	0,5-0,6	4,2-5,3	± 100	1,7
Péridurale adulte				4,0-5,7	±70	2,9-5,4
Caudale injection unique						
Nouveau-nés		0,07			50-58	
Nourrissons		0,05-0,10	2,1	5,2		
Enfants		5,2 (1,3-7,3)	2,4	7,4	151	
Péridurale continue						
Nouveau-nés			2,4	4,26		
Nourrissons			2,4	6,15		
Enfants		0,04		8,5	220	
Lévobupivacaïne						
i.v. adulte		0,045	0,72	4,2	116	2,6
Caudale injection unique						
Nourrissons				6,3 [d]		

Noter les différences de demi-vie (T1/2) entre la voie intraveineuse (i.v.) et la voie péridurale (liée au phénomène de flip-flop). De même, il existe d'importantes différences de clairance (CL) entre adultes, enfants et nourrissons et entre voie i.v., injection unique et administration péridurale prolongée. Ces différences s'expliquent simplement par le phénomène du demi-temps contextuel qui biaise les calculs d'une part et par le syndrome inflammatoire postopératoire qui augmente la liaison aux protéines sériques. La clairance de la forme libre est peu affectée par ce phénomène inflammatoire. Après injection par voie caudale ou péridurale, Tmax, le temps de survenue du pic de concentration (Cmax) qui survient est de 20 à 30 minutes avec la lidocaïne, la mépivacaïne ou la bupivacaïne. Tmax est beaucoup plus tardif avec la ropivacaïne (45-120 minutes). S/P est le rapport de concentration sang/plasma, fu est la fraction libre dans le sérum et Vss est le volume of distribution à l'équilibre. CL/f : Clairance/biodisponibilité. T : fraction totale ; U : fraction libre.
[a] Volume apparent, T1/2 et volumes mesurés après injections non intraveineuses sont surestimés à cause de l'effet flip-flop.
[b] Après 3 heures d'administration.
[c] Après 48 heures, CLT diminue avec le temps, car la liaison protéique augmente.
[d] Prélèvement sur une courte période (4 heures), ce qui conduit à une surestimation de CL.

à celle existant pour l'AGA [8]. Néanmoins, lorsque la fixation à l'AGA est saturée, deux systèmes continuent à fixer les AL : les érythrocytes et l'albumine. Pratiquement toutes les hypoalbuminémies s'accompagnent d'une augmentation du taux d'AGA, une protéine compensant l'autre. Seul le syndrome néphrotique voit une baisse majeure des deux protéines sériques, ce qui peut entraîner une importante diminution des capacités de fixation des AL.

Conséquences en clinique

L'acidose est la principale cause d'augmentation de la fraction libre des AL [9]. L'insuffisance rénale et l'ictère, qui sont des circonstances classiques d'augmentation de la fraction libre de nombre de médicaments acides, ne semblent pas influencer la fixation protéique des AL en eux-mêmes [11].

Au total, dans la période postopératoire, il existe un syndrome inflammatoire qui augmente les capacités de fixation au niveau du sérum. Ainsi, la concentration totale va augmenter sans que la concentration libre qui est la seule toxique dans la période postopératoire augmente de façon dangereuse. Il faut malgré tout remarquer que la diminution de fraction libre qui résulte de ce phénomène entraîne une diminution de clairance hépatique. Ainsi, le gain vis-à-vis de la toxicité reste modeste puisque, toutes choses égales par ailleurs, la concentration libre reste inchangée.

Chez l'adulte, au cours d'une administration périnerveuse prolongée, il a été montré avec la bupivacaïne que la toxicité était directement liée à la concentration libre (les premiers signes de toxicité neurologique apparaissent pour des concentrations libres supérieures à 0,25 à 0,3 mg l^{-1}) [12]. Il faut remarquer que cette concentration est la même que celle qui a été publiée au cours d'essais chez des volontaires recevant une perfusion courte de bupivacaïne [13]. En revanche, toujours dans ces circonstances de syndrome inflammatoire, la concentration totale peut être très élevée, et la prise en compte de cette seule concentration totale n'apporte aucun élément susceptible de guider la thérapeutique. En fin de compte, la surveillance clinique biquotidienne (au minimum) des patients semble être le moyen le plus simple et le plus efficace de détection des effets secondaires.

Concentration au site d'action et absorption

Les concentrations d'AL sont particulièrement élevées au site d'action puisqu'ils sont administrés localement. Des concentrations excessives pourraient s'avérer directement neurotoxiques, mécanisme que l'on a évoqué pour expliquer certaines complications neurologiques après rachianesthésie [14]. La durée d'action des AL dépend de la vitesse de leur résorption systémique. Ce phénomène a été bien étudié dans le cas de l'anesthésie épidurale (Fig. 2). La résorption à partir du site d'action peut varier avec l'âge en raison de modifications de la vascularisation ou de la quantité de graisse contenue dans l'espace épidural.

Après rachianesthésie, anesthésie péridurale, bloc nerveux périphérique

Des différences anatomiques et physiologiques importantes de la sphère périrachidienne existent entre les adultes, les

Tableau 3.
La pharmacocinétique en pratique : concentrations observées après différentes voies d'administration.

	Dose	Cmax	Tmax
Lidocaïne			
Adulte bloc axillaire	400 mg 2 %	3-4	25
Bupivacaïne			
Adulte péridurale	100 mg 0,5 % [a]	0,53	21
Enfants (caudale)			
1-6 mois	2,5 mg kg^{-1} 0,5 %	0,6-1,9	28
5,5-10 ans	2,5 mg kg^{-1} 0,25 %	0,96-1,64	29
Enfants (péridurale)			
3-36 mois	3,75 mg kg^{-1} 0,5 % [a]	1,35	20
7,5-10 an	1,875 mg kg^{-1} 0,25 % [a]	0,55-1,10	20
Enfants (bloc ilio-inguinal)			
10-15 kg	0,25 ml kg^{-1} 0,5 %	0,43-4,0	18
15-30 kg	–	0,35-1,34	16
Ropivacaïne			
Adulte péridurale	150 mg 0,75 %	1,09	25
Enfants (caudale)			
0-3 mois	2 mg kg^{-1} 0,2 %	0,42-1,58	10-143
3-12 mois	–	0,41-1,28	7-67
1-7 ans	2 mg kg^{-1} 0,2 %	0,49-1,05	65
Enfants (péridurale)			
3 -11 mois	1,7 mg kg^{-1} 0,2 %	0,55-0,72	60
12-48 mois	–	0,54-0,75	60
Enfants (bloc ilio-inguinal)			
1-2 ans	3 mg kg^{-1} 0,5 %	0,68-1,84	45
3-4 ans	–	0,90-4,77	52
5-12 ans	–	0,64-4,77	45
Lévobupivacaïne			
Adulte péridurale	127,5 mg 0,75 %	1,20	15
Enfant (caudale)			
< 1 an	2 mg kg^{-1} 0,2 %	0,80	30

[a] Avec adrénaline 1/200 000.

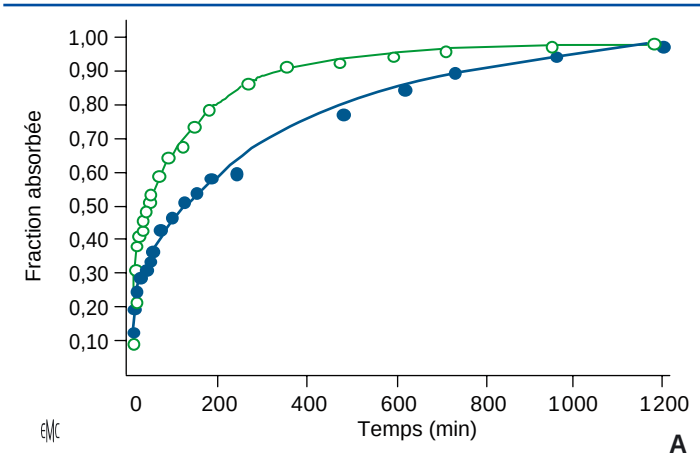
enfants et les nourrissons. Ainsi, le volume de liquide céphalorachidien dans lequel se déplacent les molécules d'AL est, par rapport au poids, environ quatre fois plus abondant chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte. La production de liquide céphalorachidien (LCR) est également nettement plus importante chez le nourrisson que chez l'adulte. Tout cela explique en partie que la durée d'action d'une rachianesthésie soit beaucoup plus courte chez un nourrisson que chez un adulte et ce, malgré une dose administrée proportionnellement plus importante. Le volume de LCR est en revanche moindre chez la femme enceinte, ce qui doit faire diminuer les doses par rapport à celles préconisées en dehors de la grossesse pour obtenir un même niveau d'analgésie.

L'espace épidural est une région graisseuse située entre la dure-mère et les vertèbres et dont le réseau veineux est riche dans sa partie antérieure. L'injection de seulement 2 ml dans l'espace épidural suffit à élever la pression du LCR de 20 mmHg chez l'adulte, pendant plus de 10 à 20 minutes [16], et plus encore en présence d'une hypertension intracrânienne et d'une diminution de la compliance cérébrale. Les AL agissent directement sur les racines nerveuses dans leur traversée du LCR, et aussi lorsqu'elles traversent l'espace épidural. L'importance de la traversée méningée des AL est mal connue, mais on suppose que plus de 5 % à 10 % de la dose injectée dans l'espace épidural traversent les méninges [17].

Après application topique

L'absorption rapide et importante des AL après pulvérisation sur les muqueuses pharyngolaryngées a longtemps fait redouter cette technique chez les jeunes enfants. Néanmoins, dans une étude récente, les taux plasmatiques de lidocaïne sont toujours restés inférieurs aux concentrations toxiques après pulvérisation dans le pharynx d'un à deux sprays de lidocaïne à 5 % (8 à 16 mg de lidocaïne) chez des nourrissons devant subir une intervention oto-rhino-laryngologique (ORL). Cette technique semble donc sûre [18].

Différents mélanges d'AL utilisés sous forme de gel ont été étudiés pour l'anesthésie de plaies cutanées. L'absorption, à partir de ce site, varie avec la vascularisation de la zone et l'importance de la perte de substance. Après application d'un mélange équimolaire de prilocaïne et de lidocaïne (crème EMLA®), la résorption systémique des AL reste extrêmement modeste, même après application sur une cicatrice [19]. Cependant, certains ont déconseillé l'EMLA® chez le nouveau-né, car la prilocaïne qu'elle contient fait courir le risque de méthémoglobinémie. En fait, la méthémoglobinémie reste exceptionnelle même chez le nouveau-né et son pronostic est excellent. En revanche, il faut éviter l'EMLA® chez le nourrisson traité par triméthoprime-sulfaméthoxazole, car les facteurs de risque s'additionnent [20]. L'EMLA® reste donc très utilisée pour les ponctions veineuses, les circoncisions, les ponctions lombaires



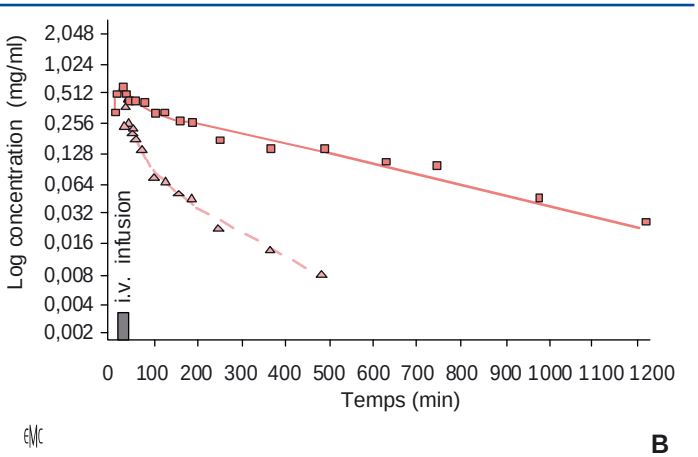


Figure 2.
A. Fractions de lidocaïne (ronds blancs) et de bupivacaïne (ronds noirs) absorbées à partir de l'espace épidural dans le courant sanguin chez deux patients. Trois heures après une injection épidurale unique, 50 % de la bupivacaïne et 30 % de la lidocaïne restent dans l'espace épidural.
B. Effet de cette résorption retardée sur la diminution de concentration plasmatique (effet flip-flop). La courbe inférieure (triangles et pointillés) représente la concentration après injection intraveineuse (i.v.) d'une petite quantité de bupivacaïne marquée, tandis que la courbe supérieure (carrés et courbe pleine) représente la concentration plasmatique après injection épidurale au même moment chez le même sujet. La lente diminution de concentration après l'injection épidurale est due au phénomène d'absorption retardée qui interfère avec la phase d'élimination. D'après Burm et al. [15].

ou d'autres actes invasifs chez l'enfant, même nouveau-né, bien que son efficacité ait été remise en cause pour les ponctions veineuses chez le prématuré [21]. Cette inefficacité pourrait s'expliquer par le débit sanguin cutané élevé propre au nourrisson, avec résorption rapide des principes actifs.

Chez l'enfant plus âgé et l'adulte, la résorption des AL après injection sous-cutanée est très rapide, en particulier dans les territoires très vascularisés comme le cuir chevelu. Pour minimiser les risques de toxicité systémique, il faut impérativement limiter les doses injectées, utiliser des solutions adrénalinées et interdire par cette voie les produits les plus puissants (bupivacaïne).

Réinjections

Des réinjections sont souvent nécessaires en salle d'opération, avec deux options possibles :

- usage d'un agent de courte durée d'action, moins toxique, mais qui peut s'accumuler dangereusement ;
- usage d'un agent de longue durée d'action, plus toxique, mais nécessitant moins de réinjections. En pratique, les agents d'action courte sont moins hydrophobes et sont absorbés beaucoup plus rapidement que ne le sont les agents d'action longue.

Dès que l'on prévoit un acte supérieur à 1 heure 30, il faut préférer les agents d'action longue.

Effets des adjuvants

L'adrénaline et la clonidine sont souvent utilisées pour prolonger l'action des AL au site d'action. Cet effet a surtout été étudié pour les blocs centraux. L'adrénaline diminue la hauteur du pic de concentration sérique des AL (la concentration maximale de la lidocaïne peut être diminuée de 40 %), mais non le délai pour atteindre ce pic (Tmax). Elle prolonge le bloc en réduisant le débit sanguin local et en ralentissant la clairance des AL [22]. Après une injection épidurale chez l'adulte, l'effet de l'adrénaline est d'autant plus net que les AL sont de courte durée d'action, comme la lidocaïne, alors qu'elle est moins efficace avec la bupivacaïne [23]. Les effets de la clonidine sur la résorption des AL à partir de l'espace épidural restent mal connus. Aux doses utilisées (1 µg/kg), la clonidine ne diminue pas leur résorption.

Distribution

Les phénomènes de distribution interviennent peu dans la cinétique observée en postopératoire. Lors d'une injection unique, il faut environ 2 à 3 heures pour que la courbe de concentration artérielle croise celle de concentration veineuse [24]. Cela s'observe avec tous les agents et montre l'importance du phénomène de distribution. La distribution semble arriver à son équilibre après environ 12 à 18 heures d'administration [23]. Le volume de distribution des AL de type amides est d'environ 1,5 à 2 l kg^{-1}, ce qui permet un relatif effet tampon lors des variations de concentrations brutales. Si une injection (ou une réinjection) est malencontreusement intravasculaire, la concentration toxique initialement observée (concentration qui peut conduire à des accidents dramatiques) décroît rapidement.

La clairance des médicaments par les organes est complexe et dépend du temps de transit au travers de l'organe, ainsi que des constantes d'association et de dissociation avec les protéines et les globules rouges. Après leur passage dans le courant sanguin, les molécules d'AL passent par le poumon où une partie non négligeable est trappée avant d'arriver au cerveau ou au cœur.

Clairance pulmonaire

Dans les premières minutes qui suivent une injection intraveineuse rapide, les AL de type amide sont temporairement captés par le poumon [25], la captation pulmonaire de la bupivacaïne semblant plus importante que celle de la lidocaïne. Cependant, ce système se sature rapidement et le poumon ne prévient pas complètement une augmentation rapide des concentrations sériques.

Clairance cérébrale

Après une augmentation rapide de la concentration artérielle des AL, comme lors d'une administration en bolus, l'extraction cérébrale des AL est bien supérieure à ce que laisserait présager la concentration de leur fraction libre. En administration continue, en revanche, la toxicité de la bupivacaïne est strictement parallèle à la concentration de sa fraction libre.

Clairance myocardique

La toxicité myocardique de la bupivacaïne a fait l'objet de nombreuses publications, mais la captation de cet anesthésique local par le cœur reste mal connue. Dans une série de travaux sur le cœur isolé de lapin, il a été établi que l'extraction myocardique de la bupivacaïne et de la lidocaïne était plus faible qu'attendu [26]. En particulier, la bupivacaïne ne semble pas s'accumuler dans le myocarde, quel que soit l'énantiomère [27]. Il en est de même pour la ropivacaïne [27]. De plus, lorsque le débit coronaire est maintenu, elle s'élimine rapidement. Cela souligne l'intérêt d'un massage cardiaque efficace dans les arrêts cardiaques induits par la bupivacaïne, car c'est lui qui va permettre l'élimination de la molécule.

Passage transplacentaire

Tous les AL peuvent être utilisés en obstétrique. L'hydrolyse plasmatique rapide des esters limite leur passage transplacentaire, mais leur métabolite, l'acide para-amino-benzoïque, passe librement la barrière placentaire. Il semble toutefois dépourvu d'effets sur le fœtus. Les AL de type amide traversent facilement le placenta, car ils sont en grande partie sous forme non ionisée (faible pKa, hydrophobie importante, etc.). Ainsi, le passage transplacentaire de la lidocaïne est-il légèrement plus important que celui de la bupivacaïne [28] et il augmente encore en cas d'acidose fœtale [29]. La lidocaïne doit donc être utilisée avec prudence dans ce contexte. En particulier, on peut observer une augmentation brutale de sa concentration dans les artères utérines après réalisation d'un bloc paracervical, qui fait courir un risque toxique chez le fœtus. On notera également que des taux plasmatiques fœtaux élevés et potentiellement toxiques peuvent être observés après administration épidurale de lidocaïne à 2 %, même adrénalinée, pour l'anesthésie d'une césarienne [30].

Élimination

Métabolisme

Esters

Comme la succinylcholine, la cocaïne ou l'héroïne, les esters sont hydrolysés dans le sérum et les hématies par des estérases non spécifiques ou pseudocholinestérases. Seule la cocaïne a un métabolisme hépatique de relative importance. Les esters ont longtemps été considérés comme des agents très sûrs à cause de la dégradation plasmatique rapide. En effet, leurs métabolites sont inactifs et non toxiques et seul l'acide para-amino-benzoïque peut induire des réactions toxiques, principalement d'origine allergique. Malgré tout, certains patients présentent une déficience en pseudocholinestérases. Ils sont à risque de présenter des réactions toxiques, en particulier avec la tétracaïne qui est un agent particulièrement toxique. En revanche, ni la procaïne ni la 2-chloroprocaïne n'ont été rendues responsables de tels accidents.

Amides (Fig. 3 à 5)

Après leur passage dans le courant sanguin, les AL amides sont éliminés par le foie. Cette élimination passe par le système du cytochrome P450. La lidocaïne et la bupivacaïne sont

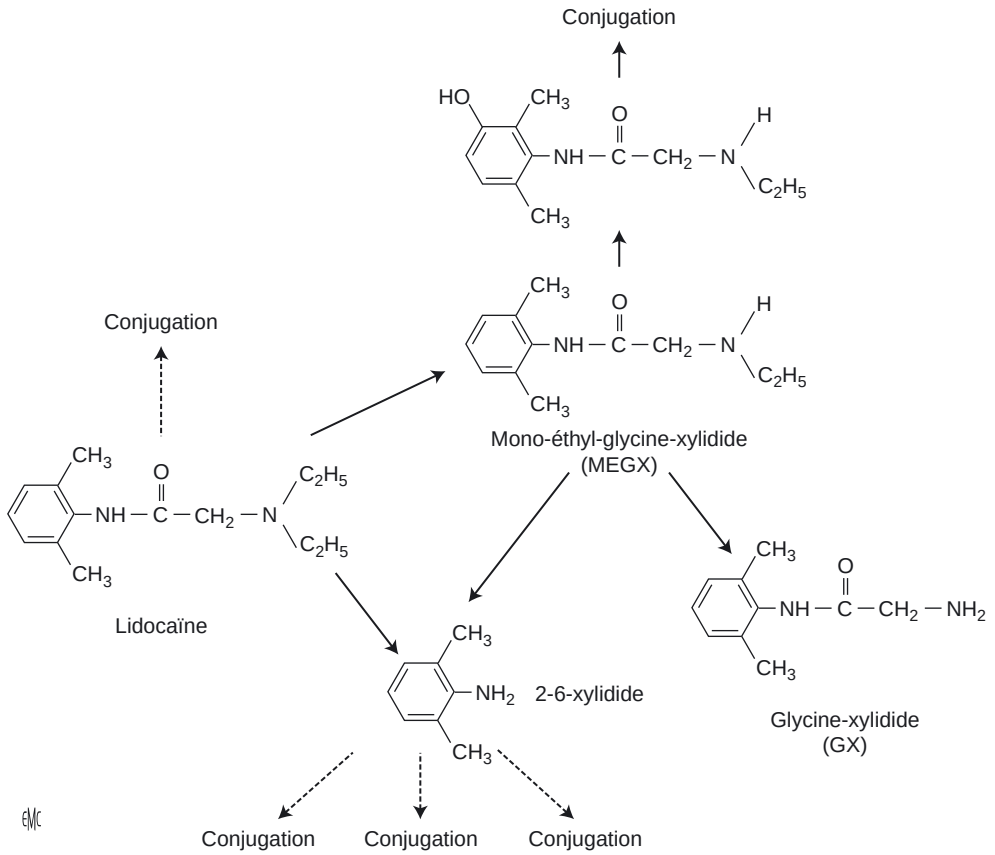


Figure 3. Métabolisme de la lidocaïne. La lidocaïne est métabolisée principalement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les deux principaux métabolites sont le MEGX (mono-éthyl-glycine-xylidide) métabolite principal, actif et potentiellement toxique, et le GX (glycine-xylidide), métabolite accessoire.

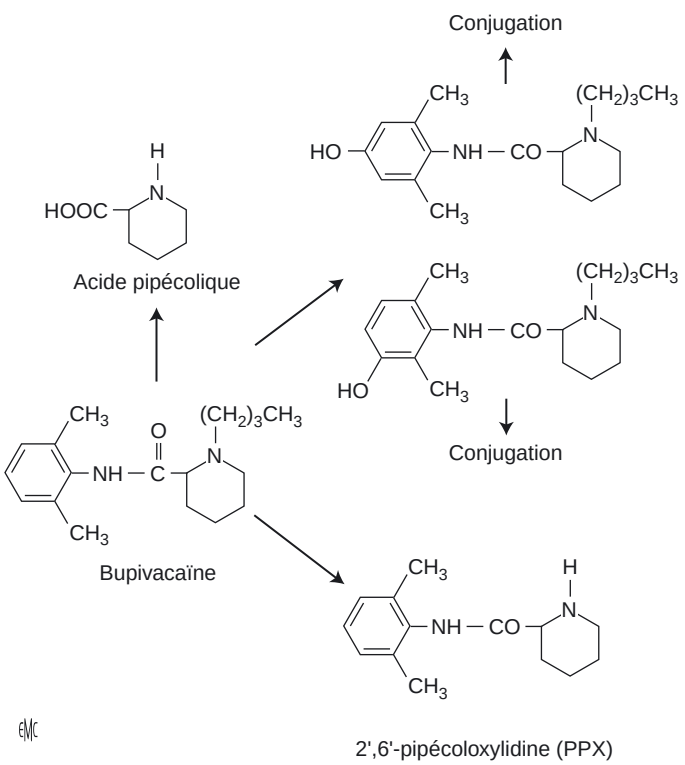


Figure 4. Métabolisme de la bupivacaïne. La bupivacaïne est métabolisée principalement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Le métabolite principal est la PPX (2',6'-pipécoloxylidine) produit en quantité suffisamment faible pour que sa toxicité potentielle soit négligeable. Les autres produits du métabolisme sont les dérivés hydroxylés et l'acide pipécolique.

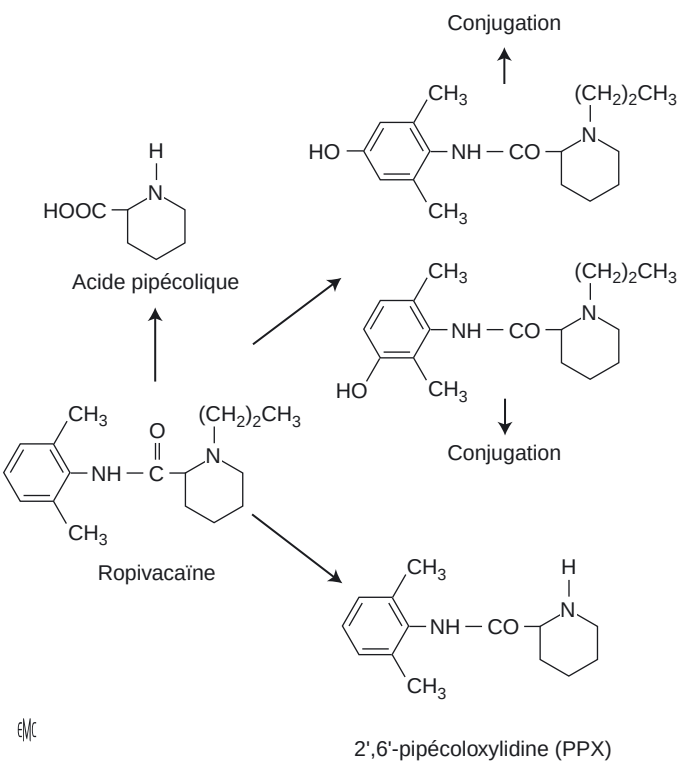


Figure 5. Métabolisme de la ropivacaïne. Contrairement à la lidocaïne et à la bupivacaïne, la ropivacaïne est métabolisée principalement par le CYP1A2. Les dérivés hydroxylés dont la 3-hydroxyropivacaïne sont les métabolites principaux. La PPX et l'acide pipecolique sont produits en plus faible abondance.

principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 [31], alors que la ropivacaïne est principalement métabolisée par le CYP1A2 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4 [32]. Ces enzymes ne sont pas matures à la naissance, ce qui explique que la bupivacaïne, qui a une clairance basse à la naissance, voit sa clairance augmenter dans la première année de la vie [33]. En ce qui concerne la ropivacaïne, le phénomène semble encore plus important puisque le CYP1A2 est déficient à la naissance et met plusieurs années avant d'être totalement fonctionnel. Ainsi, il a été montré que la clairance de la ropivacaïne atteint son maximum vers l'âge de 8 ans [34]. La clairance de la bupivacaïne comme celle de la ropivacaïne est de 3 à 6 ml kg^{-1} par minute au cours d'une administration prolongée. Cette clairance est relativement faible (elle représente un tiers à un cinquième du débit sanguin hépatique). Elle est plus faible que celle qui est observée après administration unique. L'augmentation de la fixation protéique est en grande partie responsable de cette diminution de clairance. En fait, après 12 à 24 heures d'administration, la concentration libre atteint un plateau aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [10]. Néanmoins, une baisse de clairance intrinsèque au cours du temps ne peut pas être exclue. Une telle baisse a pu être montrée avec la lidocaïne chez l'homme et avec la bupivacaïne chez l'animal.

Certains métabolites pourraient être toxiques. Fort heureusement, aucun n'atteint le seuil de concentration toxique, qu'il s'agisse du MEGX (mono-éthyl-glycine-xylidide), métabolite principal de la lidocaïne ou du PPX (pipécoloxylidine), métabolite principal de la bupivacaïne et de la ropivacaïne.

■ Pharmacodynamie

Mode d'action des anesthésiques locaux

Les AL agissent en bloquant la transmission de l'influx nerveux le long de la membrane lipidique axonale. Cette membrane cytoplasmique est formée d'une double couche de phospholipides relativement fluide au sein de laquelle sont enchâssées de très nombreuses protéines aux fonctions diverses. Cette membrane, bien que constituée en son centre d'éléments hydrophobes, laisse passer librement de grandes quantités d'eau. En revanche, le mouvement des ions, et en particulier celui des cations, est totalement contrôlé. La membrane phospholipidique est quasiment imperméable aux anions qui sont des molécules de trop grande taille pour passer librement. La pompe Na^+/K^+ adénosine triphosphatase (ATPase), qui maintient le gradient de potentiel électrique de chaque côté de la bicouche, échange en permanence deux ions K^+ qui sont attirés vers l'intérieur contre trois ions Na^+ qui sont chassés à l'extérieur. Au total, la concentration de Na^+ est de 140 mmol à l'extérieur pour 14 mmol à l'intérieur et celle de K^+ est de 4 mmol à l'extérieur pour 140 mmol à l'intérieur. Il se crée ainsi une différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane. La convention veut que l'on donne le potentiel zéro à l'extérieur de la cellule. Au total, le potentiel de membrane est d'environ – 90 mV.

Action au niveau du canal sodique

La structure du canal sodique diffère sensiblement selon les espèces et à l'intérieur d'une espèce selon le tissu considéré. Il s'agit d'une volumineuse glycoprotéine à laquelle sont associées des sous-unités accessoires [35]. Le canal est composé d'une sous-unité α de 260 kDa associée à des sous-unités β de 33 à 36 kDa (Fig. 6). La sous-unité α possède quatre protéines homologues comportant chacune six domaines transmembranaires qui ménagent en leur sein un pore hydrophile. Le passage de la position de repos à la position ouverte et à la position inactive est dû à un changement de conformation stérique avec transfert d'environ 12 charges électriques le long du pore. Les sous-unités β qui entourent le pore semblent participer à la modulation du signal et aux relations avec l'environnement immédiat en particulier au niveau des nœuds de Ranvier. L'utilisation de diverses toxines et la réalisation de chimères (canaux dont la séquence d'acides aminés a été modifiée par génie génétique) ont permis de mieux comprendre le fonctionnement des canaux ainsi que l'action des agents pharmacologiques. Un

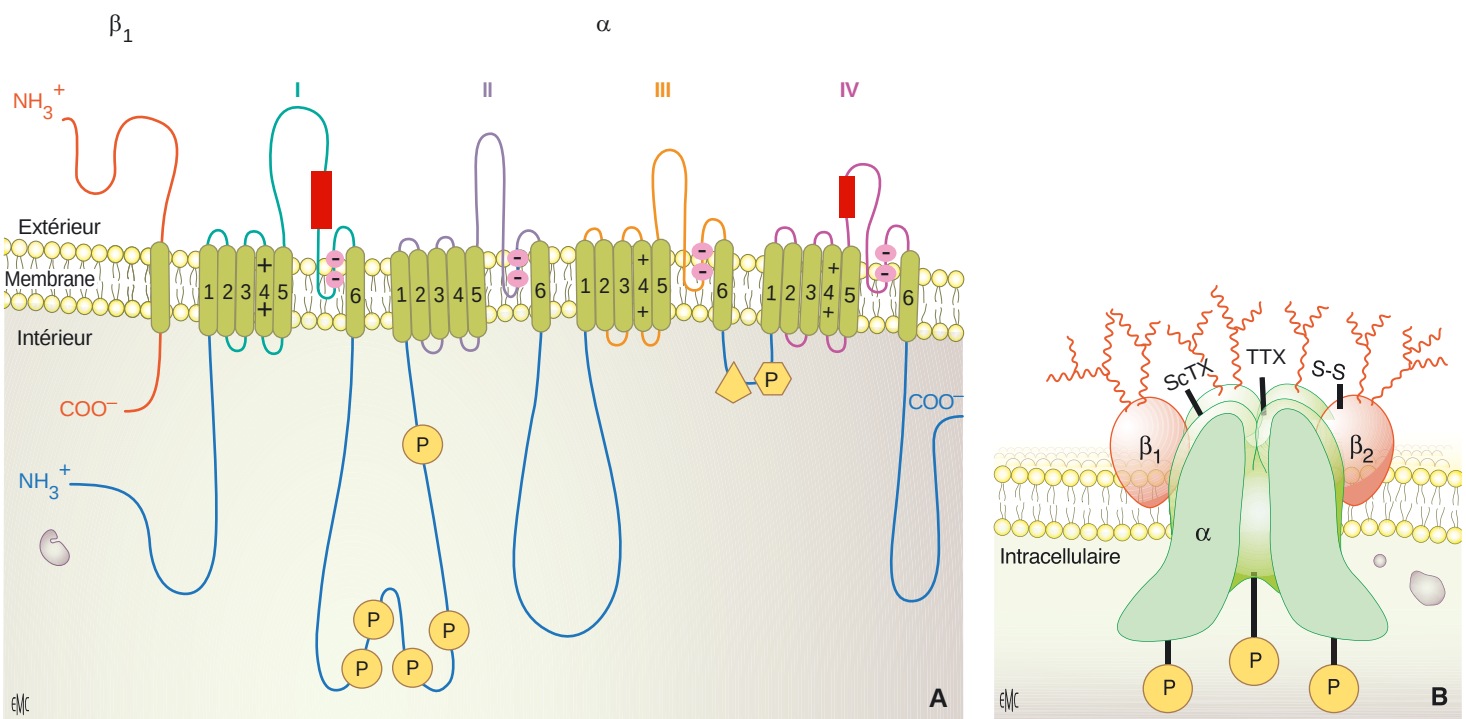


Figure 6. Canal sodique. La glycoprotéine formant le canal est composée de quatre sous-unités α, entourées de sous-unités β.
A. Représentation 3D du canal.
B. Ponts disulfures, sites de fixation des principales toxines et sites de phosphorylation (P) permettant une modulation de l'activité du canal. Les anesthésiques locaux (AL) se fixent à l'intérieur du canal. Adapté d'après Catterall [36].

domaine transmembranaire sert de capteur sensible à la différence de potentiel de chaque côté de la membrane. Lorsque le voltage atteint un seuil défini, le canal s'ouvre brutalement et laisse entrer les ions sodium à l'intérieur de la cellule. Quelques millisecondes plus tard, le canal s'inactive. Cette inactivation rapide est due à la fermeture d'une porte sur la face cytoplasmique. Cette « porte » est formée d'une grande boucle intracellulaire. Alors que la plupart des toxines animales (scorpion, poisson fugu produisant la tétrodotoxine [TTX]) agissent en se liant fortement à la partie externe du canal, la plupart des agents pharmacologiques (AL, antiépileptiques, antiarythmiques) agissent par obstruction du pore central auquel ils accèdent par la face cytoplasmique. Il en est de même pour les bloqueurs des canaux potassiques et calciques. À l'heure actuelle, parmi les 10 à 11 variantes de canaux référencés [37], le système nerveux périphérique en exprime huit de façon plus ou moins abondante. Par exemple, le canal Nav 1.6 est le canal spécifique des nœuds de Ranvier. Il apparaît progressivement au cours du développement avec la myélinisation axonale [38].

Comme tous les canaux, les canaux sodiques voient leur action modulée, notamment par les enzymes de phosphorylation. Peu de choses sont encore connues en ce qui concerne l'effet de ces enzymes. Au niveau du neurone sensitif primaire, les deux types principaux de canaux, les canaux sensibles et les canaux résistants à la TTX participent à cette neuromodulation. Ainsi, dans les petites fibres Aδ et C au cours de la plupart des états douloureux chroniques, il existe une plasticité rapide qui conduit à une modification des populations canalaires. Les canaux Nav 1.7 (« TTX sensibles ») et surtout les canaux Nav 1.8 (« TTX résistant ») sont régulés à la hausse [39]. Ces derniers canaux (Nav 1.8) semblent jouer un rôle majeur dans la chronicisation des phénomènes d'hyperalgésie. De plus, il semble que cette neuroplasticité puisse survenir très rapidement, en quelques heures. Les mêmes canaux semblent aussi pouvoir, selon les circonstances, être inactivés plus ou moins rapidement. Cette modification de la vitesse d'inactivation, observée en particulier lors de lésions tissulaires chroniques, mène à des potentiels tardifs et à des oscillations qui pérennisent le phénomène douloureux [40, 41]. Ces altérations de la décharge des canaux sodiques sont fortement accentuées lorsque le pH local diminue, et l'on sait bien que ce facteur est crucial dans le déclenchement des phénomènes douloureux [42]. C'est ce type de décharge anormale que la lidocaïne semble atténuer, d'où son effet bénéfique à faibles doses dans les douleurs de type neuropathique [40, 41].

Si le canal est bloqué par des agents non ionisés, le bloc est d'intensité immédiatement maximale (bloc tonique), tandis que les agents ionisés produisent un bloc dont l'intensité s'accroît avec la fréquence de stimulation (bloc phasique, *use-dependent bloc* ou *rate dependent bloc*) (Fig. 7) [44]. Ce phénomène semble résulter d'une action préférentielle des AL sur les canaux ouverts ou inactivés. En revanche, sur les canaux au repos, l'accès ou la fixation des AL ionisés est plus difficile. De plus, selon que l'accès au récepteur a lieu par la voie hydrophile (c'est-à-dire par le cytosol) ou par l'intérieur de la membrane, l'effet est plus ou moins important et prolongé. À cet égard, l'hydrophobicité des AL joue un rôle capital. C'est cette observation qui a mené aux théories du récepteur modulé ou du récepteur gardé. En fait, depuis que l'on connaît précisément les mécanismes moléculaires à la base de l'action bloquante des AL sur le canal, ces différentes théories ont perdu de leur intérêt [45]. En fait, l'hydrophobicité (ou de manière impropre, mais plus imagée la liposolubilité) est le facteur principal qui gouverne la latence d'action, la puissance et la durée d'action des AL, les autres facteurs étant le poids moléculaire et le pKa.

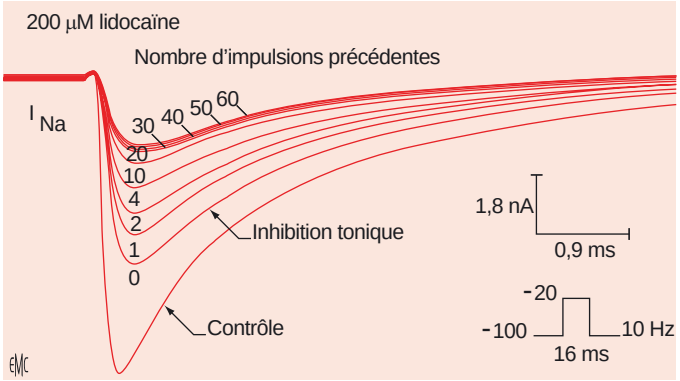


Figure 7. Illustration du bloc phasique. La conduction nerveuse, comme la conduction cardiaque, est un phénomène qui se répète avec une fréquence élevée, même au repos. Cette figure montre une expérience de *voltage clamp* sur un axone géant de calmar, où on a mesuré le courant sodique entrant (d'où le sens négatif des courbes), I_{Na} à la suite d'une stimulation. Les courbes successives sont superposées. La courbe contrôle est obtenue sans anesthésique local. La courbe 0 est obtenue en présence de 200 µM de lidocaïne dans la préparation (il s'agit d'une concentration déjà élevée) : c'est le bloc tonique. Lorsque l'on stimule l'axone de façon répétée (10 fois par seconde), l'intensité du bloc augmente, c'est le bloc phasique qui se superpose au bloc tonique. On obtient un état stable sans que le courant soit totalement aboli. Ce phénomène dû au phénomène de « récepteur modulé » explique les particularités de la toxicité cardiaque des anesthésiques locaux (AL). D'après Chernoff [43].

Action sur les autres canaux transmembranaires

Canaux potassiques

La famille des canaux potassiques est très variée. Elle comprend trois types de canaux : les canaux voltage-dépendants, les canaux de fuite ou de fond et les canaux à rectification entrante. À la différence du système nerveux central (SNC) et du myocarde, les nerfs périphériques n'expriment qu'un petit nombre de canaux potassiques.

Les canaux potassiques activés par le voltage (comme les canaux sodiques) sont formés d'un tétramère d'une protéine comprenant six régions transmembranaires. Au cours de la dépolarisation, un canal potassique s'ouvre en même temps que le canal sodique. Ce canal est relativement lent en ce sens que le flux d'ions potassium qui sortent de la cellule augmente plus lentement et ne devient significatif que lorsque le canal sodique est déjà refermé. Ce canal se referme spontanément, mais il n'existe pas de phase d'inactivation. La sortie d'ions K^+ accélère le phénomène de repolarisation. En effet, l'action de la Na^+/K^+ ATPase est beaucoup trop lente pour repolariser rapidement la membrane à elle seule. Dans le nerf, le potentiel d'action est court à la différence du muscle. La repolarisation est préférentiellement effectuée par les canaux potassiques activés par le voltage Kv1.1, Kv1.2 et Kvβ2.1. Leurs effets peuvent être modulés de façon relativement importante par des kinases, des phosphatases et des guanosines triphosphatases (GTPases). De même que la modulation de l'expression des canaux sodiques est au premier plan dans les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie, on retrouve un phénomène similaire bien que de plus faible importance avec les canaux potassiques et même calciques [46].

À la différence des canaux sodiques, les canaux potassiques sont les mêmes que les fibres soient myélinisées ou non. La seule différence consiste en un regroupement des canaux potassiques au niveau juxtaparanodal (la partie de la fibre recouverte par la myéline juste avant qu'elle ne commence à s'amincir au niveau du nœud de Ranvier), et un peu au niveau internodal central dans les fibres myélinisées, alors que les canaux sont uniformément répartis dans les fibres non myélinisées.

Canaux calciques

Les canaux calciques lents sont nombreux et diversifiés dans leur nature et leur fonction. Ils réalisent la liaison entre la transmission du signal et l'effet (contraction musculaire, sécrétion). De même, ils sont à l'origine de la libération des

neuromédiateurs comme l'acétylcholine. On les trouve en grand nombre au niveau des synapses, dans les cellules musculaires lisses et le myocarde. À la différence des canaux sodiques, ils ne s'inactivent pas brutalement, créant ainsi une dépolarisation prolongée. Leur rôle dans la conduction neuronale est peu important. Alors que les synapses contiennent tous les types de canaux calciques, les axones en sont presque dépourvus. Cependant, il a été montré récemment que les fibres non myélinisées, et même les fibres myélinisées possédaient des canaux calciques, et que ceux-ci avaient une certaine importance fonctionnelle [47].

Action sur les processus cellulaires

Effet anti-inflammatoire

Les AL sont connus depuis plus de 10 ans pour posséder des propriétés anti-inflammatoires [48]. Les AL ont des propriétés anti-inflammatoires intrinsèques [49] et peuvent moduler la réponse inflammatoire [50]. Ainsi la ropivacaïne atténue l'inflammation créée in vitro par l'adjonction de lipopolysaccharide (LPS) sur des cellules épithéliales de rats. Des résultats in vivo dans la même étude mettaient également en évidence une réduction de l'inflammation du liquide bronchoalvéolaire de rats par la ropivacaïne [51]. La bupivacaïne peut modifier la réponse inflammatoire systémique secondaire à un traumatisme local (injection de carragénine) dans un modèle validé de douleur inflammatoire postopératoire chez le rat. Ainsi, la production systémique de cytokines induite par un traumatisme inflammatoire périphérique est inhibée par la bupivacaïne administrée par voie systémique intramusculaire [50] ou par un bloc nerveux ipsi- ou controlatéral [52]. L'inhibition de la production systémique de cytokines par la bupivacaïne passerait par un mécanisme différent du blocage des canaux sodiques. Dans des modèles de lésion inflammatoire ou de lésion thermique chez le volontaire sain, l'effet protecteur des AL apparaît sur l'hyperalgésie secondaire surtout thermique. Cet effet se traduit en clinique humaine par un bénéfice à l'administration intraveineuse de lidocaïne au cours de certaines chirurgies. Cela a été montré en chirurgie colique [53] et prostatique [54] : diminution des niveaux de douleur au mouvement et de la consommation de morphine au deuxième et troisième jour postopératoire. Ces études ont mis en évidence une diminution de la durée de séjour, une reprise du transit plus précoce et une réhabilitation postopératoire plus rapide. La lidocaïne diminuait de façon significative la libération périopératoire de cytokines pro-inflammatoires.

En outre, un bloc nerveux permet d'atténuer le développement de la sensibilisation du système nerveux secondaire à l'agression tissulaire et responsable des phénomènes d'hyperalgésie, réduisant ainsi la morbidité postopératoire et accélérant la réhabilitation [55]. Par exemple, Beilin et al. [56] ont mis en évidence qu'un plus faible niveau de douleur postopératoire était associé à une diminution significative de la production de cytokines pro-inflammatoires chez les patients recevant une analgésie péridurale mixte (opiacés et anesthésiques locaux) en comparaison à une analgésie de type morphiniques à la demande ou *patient controlled analgesia* (PCA)-morphine. Cet effet est plus marqué lorsque l'analgésie péridurale est débutée en préopératoire et résulte de la capacité des AL ou du blocage de l'influx nerveux à moduler la réponse inflammatoire. Ainsi, un bloc sciatique prolongé chez l'animal peut induire une réduction de l'hyperalgésie, de l'œdème et de la douleur inflammatoire [57]. Un bloc périphérique a donc un double impact sur l'inflammation et l'hyperalgésie, cet effet n'apparaissant qu'à partir d'une durée suffisante du bloc nerveux périphérique. En bloquant la transmission nerveuse au niveau du site de l'agression tissulaire, les AL peuvent atténuer l'inflammation d'origine neurogène.

Action sur le transport axonal

L'étude de l'effet des AL sur le transport axonal des molécules participant à l'inflammation (notamment le *tumor necrosis factor alpha* [TNF-α]) reste très confidentielle à ce jour. Une étude, concernant des cultures cellulaires, a montré que la lidocaïne était capable d'inhiber le transport axonal dans son ensemble, avec une inhibition réversible, dose-dépendante et bidirectionnelle [58]. Des travaux très récents non encore publiés, réalisés par l'équipe du laboratoire d'anesthésie de la Faculté de Paris-Sud, ont permis d'objectiver un transport lent rétrograde du TNF-α dans les conditions inflammatoires expérimentales. Ce transport axonal était aboli par un bloc périnerveux à la bupivacaïne et également par une perfusion périnerveuse in vitro.

Action des anesthésiques locaux sur la prostaglandine E2 (PGE2)

La PGE2 est le principal neurotransmetteur non spécifique de la corne postérieure de la moelle. La PGE2 intervient dans les processus inflammatoires en sensibilisant les récepteurs périphériques, mais également au niveau du système nerveux central, en augmentant notamment l'excitabilité des neurones. Au-delà de la participation des prostaglandines à l'inflammation, PGE2 faciliterait la transmission médullaire douloureuse. De plus, l'expression de cyclo-oxygénase 1 (COX-1) et de COX-2 dans la corne dorsale de la moelle est augmentée du même côté qu'une incision plantaire chez le rat. L'augmentation de PGE2 dans le liquide céphalorachidien (LCR) constatée après inflammation périphérique expérimentale (injection intraplantaire de carragénine) est abolie si les animaux reçoivent préalablement de la bupivacaïne sous forme d'un bloc sciatique. Dans cette étude, l'administration systémique de bupivacaïne ne diminuait pas les concentrations de PGE2 dans le LCR, plaidant pour un phénomène segmentaire [59]. Il a récemment été montré que l'inhibition de l'hyperalgésie et de l'inflammation locale par un bloc nerveux était associée à une inhibition de l'augmentation de l'expression de COX-2 dans la moelle et les ganglions rachidiens. La production secondaire de PGE2 dans le LCR était également inhibée. La bupivacaïne administrée par voie systémique ne modifiait ni l'hyperalgésie ni l'expression de COX-2 [59]. Une étude n'a pas mis en évidence de diminution de l'expression de COX-2 après la réalisation du bloc nerveux à la ropivacaïne préalablement à une incision plantaire [60].

Action des anesthésiques locaux sur la voie des « mitogen-activated protein kinase » (MAPK)

Les MAPK jouent un rôle fondamental dans la transduction du signal de la surface de la cellule jusqu'au noyau et la maintenance du signal après inflammation. Elles sont régulées par une cascade de phosphorylation comportant trois niveaux. *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) et p38 MAPK, activées par des voies différentes, jouent un rôle dans l'inflammation. Il existe une activation des deux isoformes de ERK (ERK1/2) au niveau des neurones médullaires après inflammation périphérique. Plusieurs études ont mis en évidence le rôle de p38 MAPK dans la signalisation de la douleur. Au niveau du ganglion de la racine dorsale des neurones primaires sensitifs, p38 MAPK est activée par l'inflammation périphérique et par une lésion nerveuse. Son rôle clé dans la facilitation de la signalisation nociceptive au niveau médullaire a été démontré par Svensson et al. [61]. Une action des AL sur la voie des MAPK a été mise en évidence, même si, jusqu'à présent, celle-ci n'a été que très peu élucidée. Tan et al. ont les premiers montré in vitro une action des AL sur la voie des MAPK. Dans leur première étude, les AL, à des concentrations cliniquement pertinentes, inhibaient in vitro l'activation d'ERK médiée par le récepteur muscarinique et cela par un mécanisme n'impliquant pas les canaux sodiques [62]. Dans la seconde étude, la tétracaïne entraînait in vitro une mort cellulaire et une phosphorylation des MAPK, ERK, JNK et p38 [63]. Plus récemment, Yanagidate et al. [64] ont montré, toujours in vitro, que la bupivacaïne inhibait l'activation de ERK en bloquant l'influx calcique au niveau médullaire. Ces résultats in vitro n'ont pas été confirmés ex vivo. En effet, au cours d'une inflammation créée localement par l'injection de carragénine, Beloeil et al. [65]

n'ont pas observé d'effet de la bupivacaïne ou de la TTX administrées par un bloc sciatique ou par voie systémique sur les concentrations de cytokines et de p38 MAPK au niveau spinal et au niveau des ganglions rachidiens.

Action des anesthésiques sur les récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G jouent un rôle fondamental dans la communication intra- et intercellulaire. Ils sont impliqués notamment dans la transmission de l'information du système nerveux autonome. Les AL ont une action inhibitrice sur un certain nombre de ces récepteurs : récepteurs au thromboxane A2, à l'acide lysophosphatidique, muscariniques m1 et m3, etc. Dans une série de plusieurs publications, Hollman et al. ont montré que les AL inhibent plus spécifiquement la protéine Gq [66]. Ces propriétés peuvent se manifester pour des concentrations inférieures à celles nécessaires pour inhiber les canaux sodiques. Les effets des AL non attribuables à leur action sur les canaux sodiques (anti-inflammatoire, antithrombotique) pourraient être expliqués en partie par cette inhibition des protéines G.

Action des anesthésiques sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Depuis le développement de la kétamine comme médicament antihyperalgésique, l'activation des récepteurs NMDA a été identifiée comme un facteur clé dans le développement de l'hyperalgésie. In vitro, tous les AL peuvent inhiber l'activation des récepteurs NMDA, par des mécanismes vraisemblablement indirects et variés [67]. Il a été montré que la lidocaïne diminue les dépolarisations postsynaptiques déclenchées par l'activation des récepteurs NMDA et des neurokinines, réduit les phénomènes d'hypersensibilité (*wind-up*) des potentiels d'action au niveau spinal, autant d'étapes impliquées dans la genèse de l'hyperalgésie et de l'allodynie.

Action des anesthésiques locaux sur les mitochondries

Les AL altèrent le métabolisme énergétique. Les AL découplent la phosphorylation oxydative des mitochondries in vitro. In vivo, les AL modifient le métabolisme énergétique mitochondrial en diminuant significativement l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire [68]. Ces phénomènes pourraient expliquer la myotoxicité des AL. Il a en outre été montré que c'est via les mitochondries que la lidocaïne induit un effet proapoptotique après administration intrathécale [69].

Action sur la conduction nerveuse

Rappel de physiologie de la conduction nerveuse

Les nerfs regroupent des fibres de diamètre variable et de fonctions diverses (fibres motrices, sensitives). Le nerf est entouré de gaines conjonctives protectrices. On distingue, de l'extérieur vers l'intérieur, l'épinèvre qui entoure le nerf (c'est le prolongement des méninges), le périnèvre qui délimite les différents fascicules à l'intérieur du nerf, et l'endonèvre qui est un tissu conjonctif situé entre les fibres. Ces différents tissus sont de bons isolants électriques qui permettent à l'information de circuler sans qu'un bruit parasite ne vienne perturber le signal. On voit cependant plus loin, que le bruit (au sens physique du terme) est une composante importante du signal. Un nerf regroupe un très grand nombre de fibres. Ainsi, le nerf pneumogastrique chez l'homme comporte environ 100 000 fibres.

Conduction décrémentielle

Il se produit une extinction progressive du signal nerveux que l'on appelle la conduction décrémentielle et dont les particularités dépendent de la fibre et de sa myélinisation, de la localisation du bloc, de la concentration et de la nature de l'agent utilisé. De plus, l'intensité du bloc produit par les AL est étroitement corrélée à la fréquence de stimulation du nerf. Après une première stimulation, l'intensité du potentiel d'action décroît progressivement d'un nœud à l'autre (de moins en moins de canaux atteignent le seuil de dépolarisation en raison de la diminution régulière du champ électrique provoqué par les AL) (Fig. 8). Cependant, après leur sortie de la zone baignée par l'anesthésique, les fibres récupèrent toutes leurs propriétés conductrices en raison du rôle de « répétiteur de signal » joué par les nœuds de Ranvier (Fig. 8). Malgré tout, comme le signal nerveux est un phénomène répétitif (même en l'absence de toute stimulation, la fréquence de « décharge » d'une fibre est habituellement supérieure ou égale à 0,5 Hz), et que l'intensité du bloc causé par les AL augmente avec la fréquence de stimulation, le signal va disparaître dans une majorité de fibres au bout de quelques stimulations.

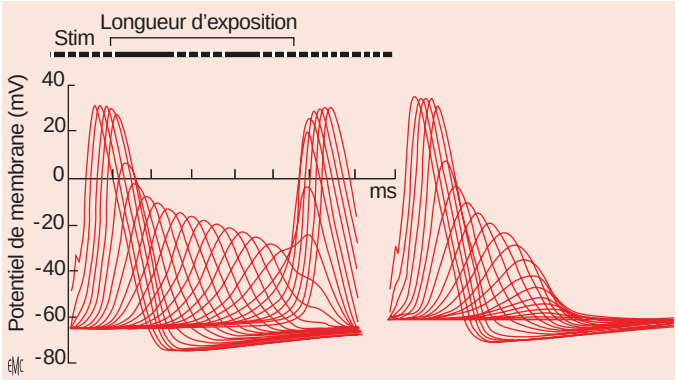


Figure 8. Conduction décrémentielle. Le haut de la figure représente un axone dont la partie médiane baigne dans une solution d'anesthésique local (AL). Les potentiels générés par les nœuds successifs sont représentés en bas. Après stimulation (à gauche), la dépolarisation se propage de nœud en nœud. Dans la partie immergée dans la solution d'AL, l'intensité du potentiel décroît progressivement car de moins en moins de canaux atteignent le seuil de dépolarisation. Cependant, le premier nœud après la zone immergée peut être complètement dépolarisé, permettant ainsi la transmission de l'influx. Comme la conduction se fait par trains de dépolarisation, le bloc phasique est impliqué. Comme le bloc phasique ajoute ces effets à ceux du bloc tonique, la conduction est de plus en plus altérée et le potentiel est interrompu après quelques nœuds. La partie droite de la figure représente l'effet obtenu après 10 stimulations à 50 Hz.

Bloc différentiel

L'effet des AL dépend du degré de myélinisation des fibres : il est plus marqué pour les fibres peu ou non myélinisées. Cela s'explique essentiellement par le fait que la distance entre les nœuds de Ranvier est généralement corrélée à la taille de la fibre. On compte ainsi 20 à 30 nœuds par cm sur les fibres Aδ et au maximum six nœuds par cm sur les fibres Aα. L'influx nerveux pouvant « sauter » deux, voire trois nœuds de Ranvier consécutifs, les AL doivent bloquer la dépolarisation de deux ou trois nœuds de Ranvier adjacents pour interrompre la conduction nerveuse des axones myélinisés. Ainsi, pour une même distance baignée par l'anesthésique local, une fibre Aδ a cinq à huit fois plus de nœuds bloqués qu'une fibre Aα. Le bloc différentiel s'observe surtout lorsque l'on réalise une anesthésie spinale ou épidurale. Ce bloc différentiel est caractérisé par la dissociation entre bloc-moteur, bloc sensitif et bloc végétatif qui sont dus au blocage respectif des fibres Aα, Aβ, Aδ, et des fibres C (Tableau 4). Lors d'une administration prolongée en période postopératoire, on observe (et d'ailleurs on recherche) une dissociation entre bloc sensitif et bloc-moteur. L'idéal est d'avoir un bloc des afférences douloureuses sans bloc-moteur. L'utilisation de solutions peu concentrées, en créant un gradient longitudinal de concentration plus favorable, permet au bloc différentiel d'exprimer tout son effet. Cet effet se voit également au niveau des nerfs périphériques.

Chez l'enfant, on utilise des solutions d'AL moins concentrées que chez l'adulte. La myélinisation progressive des fibres

Tableau 4.
Classification des fibres nerveuses.

Type de fibre	Myélinisation	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
Aα	+++	10-25	60-100	Fibres motrices et proprioceptrices
Aβ, Aγ	+++	4-12	20-100	Fibres sensitives et proprioceptrices
Aδ	+	1-6	5-25	Douleur, température, toucher
B	+	< 3	3-15	SNA préganglionaire
C	0	0,3-2	0,2-2,5	SNA postganglionaire, douleur, température, toucher

SNA : système nerveux autonome.

nerveuses avec l'âge semble expliquer en partie pourquoi des solutions peu concentrées d'anesthésiques font facilement apparaître un bloc-moteur prolongé chez le nourrisson et le jeune enfant. La myélinisation n'est pas terminée avant l'âge de 12 ans chez l'homme. Des concentrations de bupivacaïne ou de ropivacaïne de 0,15 % à 0,2 % semblent adaptées chez l'enfant avant 8-10 ans, pour la pratique de gestes chirurgicaux [70]. Des concentrations supérieures peuvent induire un bloc-moteur résiduel prolongé, peu souhaitable chez ces enfants. En période postopératoire, des concentrations bien plus faibles sont recommandées.

Tachyphylaxie

La tachyphylaxie, c'est-à-dire la diminution progressive de l'efficacité d'une dose identique de médicament au cours du temps, a été notée aussi bien avec les amides qu'avec les esters lors de bloc centraux ou périphériques. Pour l'expliquer, on a évoqué des facteurs pharmacocinétiques (voir plus haut) ou des facteurs pharmacodynamiques (régulation de la transmission de la douleur, etc.).

Action des adjuvants

L'installation du bloc dépend de la quantité de la fraction libre disponible pour traverser la fibre nerveuse (effet du pKa) et de la liposobilité (hydrophobie). Les anesthésiques de faible pKa (lidocaïne et mépivacaïne), proche de ceux des fluides extracellulaires, sont à 50 % sous forme neutre, non ionisée, et diffusent donc facilement au travers des membranes. Leur délai d'installation est plus court que ceux des agents de pKa élevé (tétracaïne, bupivacaïne) qui sont plus ionisés au pH extracellulaire. Pour augmenter la fraction non ionisée des AL, certains ont été tentés d'adjoindre du bicarbonate à la solution utilisée, mais le résultat est décevant, et les risques liés à la précipitation des solutions non négligeables [71].

La puissance et la durée d'action dépendent principalement du degré d'hydrophobie (liposolubilité) et du poids moléculaire de chaque AL. La puissance et la durée d'action d'un AL dépendent de sa solubilité dans les lipides qui favorise la diffusion au travers des membranes cellulaires. Ainsi, la procaïne et la chloroprocaïne, peu liposolubles, ont une puissance et une durée d'action bien moindres que la bupivacaïne ou l'étidocaïne (très liposolubles). De plus, la diffusion systémique d'un anesthésique local hydrophobe peut être limitée lorsque l'environnement dans lequel il est injecté (espace épidural par exemple) est riche en graisses.

L'adrénaline est l'adjuvant le plus souvent utilisé, habituellement à la concentration de 5 µg ml^{-1} (200 000e), pour atténuer le pic de concentration sérique [72], augmenter la durée d'action ou pour détecter une injection intravasculaire lors de doses-test. On a pu établir que cette concentration était optimale chez l'adulte avec la plupart des AL. Des concentrations supérieures ne diminuent pas plus la résorption à partir du site d'injection. Chez l'enfant, certains auteurs ont suggéré que les solutions adrénalinées à 200 000e pouvaient favoriser des complications neurologiques par diminution du débit sanguin médullaire, et recommandé d'éviter des concentrations supérieures à 400 000e avant l'âge de 1 an. Néanmoins, aucune différence de débit sanguin médullaire n'a été observée chez des jeunes lapins recevant une anesthésie épidurale avec de la lidocaïne à 2 % avec et sans adrénaline [73].

La clonidine augmente la durée et la qualité de l'analgésie procurée par des AL injectés par voie périmédullaire. Elle agirait sur les cordons postérieurs de la moelle en facilitant des efférences inhibitrices [74], mais on ne peut formellement exclure qu'elle ait une action systémique. Aux doses utilisées, la clonidine n'agit pas par une réduction de la résorption des AL, mais elle diminue toutefois le débit sanguin médullaire [75]. Par voie épidurale, sa dose efficace et dépourvue d'effet secondaire (sédation, hypotension artérielle) est de 1 µg/kg. Contrairement à la clonidine, on n'a jamais pu mettre en évidence un effet pharmacologique direct de l'adrénaline lié à la stimulation des récepteurs α-2 adrénergiques et qui expliquerait le renforcement du bloc par l'adrénaline.

Action sur le système nerveux central

Comme tous les inhibiteurs du canal sodique, les AL sont des antiépileptiques à basse concentration. Pour la lidocaïne, par exemple, des concentrations sériques inférieures à 5 µg ml^{-1} sont anticonvulsivantes, tandis que des concentrations de 7 à 10 µg ml^{-1} sont proconvulsivantes. Des concentrations encore supérieures (15-20 µg ml^{-1}) induisent une dépression globale avec coma et collapsus cardiovasculaire.

Action sur le système cardiovasculaire

Rappel de physiologie de la conduction cardiaque et action des anesthésiques locaux sur les canaux transmembranaires

Les AL bloquent puissamment les canaux sodiques. La lidocaïne est le chef de file des antiarythmiques de classe IB dans la classification de Vaughan-Williams. Au niveau du cœur, la conduction est beaucoup plus complexe qu'au niveau des fibres nerveuses. La conduction auriculaire et la conduction ventriculaire reposent sur des canaux sodiques, la conduction nodale quant à elle repose quasi exclusivement sur les canaux calciques. Elle n'est donc pratiquement pas touchée lors des accidents sauf peut-être aux doses extrêmes. Ainsi, la pratique de l'anesthésie locorégionale n'est aucunement contre-indiquée en cas de bloc auriculoventriculaire [76]. La gravité des accidents provoqués par la bupivacaïne est liée au ralentissement considérable de la conduction intraventriculaire avec création de zones de réentrée par dispersion majeure des vitesses de conduction intraventriculaire. Le facteur clé de la toxicité est représenté par le bloc phasique (renforcement du bloc lié à l'augmentation de la fréquence de stimulation) opposé au bloc tonique de base : les agents les plus toxiques sont ceux qui ont un effet qui augmente quand la fréquence cardiaque augmente. C'est le même phénomène que la *use-dependence* ou *rate dependence* que l'on observe en électrophysiologie au niveau cellulaire. En utilisant un modèle de cœur isolé de lapin, de la Coussaye et al. ont montré que les AL, et tout particulièrement la bupivacaïne, diminuent la vitesse de conduction ventriculaire sans augmenter la période réfractaire dans les mêmes proportions [77]. Cela conduit à un risque de réentrée, d'autant plus qu'il existe en outre une dispersion importante des vitesses de

conduction. Cet effet est majoré par le bloc phasique qui se surajoute lorsque la fréquence cardiaque augmente [78]. Cet effet est moindre avec certains isomères (lévobupivacaïne et ropivacaïne), ce qui rend leur usage préférable. L'effet sur les canaux potassiques, bien qu'intervenant à des concentrations plus importantes (sauf pour le canal *human ether-a-go-go related gene* [HERG] qui est bloqué à des concentrations semble-t-il plus faibles) peut se surajouter et conduire rapidement à une fibrillation ventriculaire particulièrement difficile à traiter.

Action sur la conduction intraventriculaire et la contractilité

Les AL diminuent la conduction intraventriculaire et prolongent la période réfractaire. Cependant, et c'est là tout le problème, la conduction ventriculaire est d'autant plus ralentie que la période réfractaire est allongée [77-79]. Cette diminution de la longueur d'onde tend à induire des phénomènes de réentrée, et cela d'autant plus qu'il existe une dispersion majeure des vitesses de conduction intraventriculaire. Ce bloc intraventriculaire est majoré par la tachycardie. Cette augmentation du bloc est liée au bloc phasique [80]. À cet égard, Mazoit et al. ont montré sur le cœur isolé de lapin que les énantiomères S, lévobupivacaïne et ropivacaïne, sont moins toxiques que les mélanges racémiques [68]. Sur la même préparation expérimentale, il est apparu que les lapins nouveau-nés se comportaient de façon identique aux lapins adultes. En fait, la toxicité accrue des AL observée chez les nouveau-nés et les nourrissons semble provenir uniquement du fait que ces jeunes patients ont une fréquence cardiaque bien plus élevée que celle qui est observée habituellement chez l'adulte. C'est pour cette même raison que l'utilisation de l'adrénaline pour la réanimation des arrêts cardiaques à la bupivacaïne a pu être remise en question. En fait, en l'état actuel, l'adrénaline est le seul médicament maniable dans ces circonstances, et c'est le seul qui a fait la preuve de son efficacité. Les AL dépriment la contractilité cardiaque à des concentrations 1,5 à 2 fois plus élevées (en termes de rapport d'ED50) que celles qui dépriment la conduction [81]. Cependant, sur le plan clinique, ce n'est pas la baisse de contractilité qui va jouer sur le pronostic du patient, mais bien les troubles de conduction générateurs d'arythmies graves.

Action sur les vaisseaux

Les effets des AL sur les vaisseaux restent mal connus. Ils provoquent souvent une vasodilatation, par le biais du bloc sympathique, mais aussi directement. Cependant, ils peuvent être soit vasodilatateurs, soit vasoconstricteurs en fonction de leur concentration et du vaisseau étudié [82]. Le mécanisme précis par lequel les AL agissent sur la vasomotricité reste encore inconnu. L'action vasoconstrictrice de la ropivacaïne sur les vaisseaux épiduraux pourrait expliquer sa moindre résorption lors des anesthésies périmédullaires.

■ Toxicité

Toxicité sur la fibre nerveuse

Atteintes définitives

À la suite de plusieurs observations de syndromes de la queue-de-cheval après des rachianesthésies à la lidocaïne, on a évoqué une toxicité locale des AL. Cet agent peut, par neurotoxicité directe, provoquer des accidents sévères et surtout définitifs [83]. Ces complications, à type de myélite, d'arachnoïdite ou de syndrome de la queue-de-cheval, sont rares (environ 2 pour 10 000), mais leurs conséquences sont dramatiques. On les a rapportées après injection unique ou, plus fréquemment, après rachianesthésie continue au travers de microcathéters, ce qui a fait vivement déconseiller l'usage des microcathéters par voie intrathécale. Cette neurotoxicité semble attribuable à la présence de concentrations élevées de la solution injectée autour des racines nerveuses. Ces concentrations sont d'autant plus élevées que les vitesses d'injection sont très lentes (< 100 µl/s), que l'on emploie des aiguilles de petite taille, de type Whitacre (plus que de type Sprotte) [84] et que le biseau est dirigé en direction caudale. On a rapporté un effet toxique direct des molécules d'AL principalement avec la lidocaïne et la tétracaïne. La bupivacaïne, quant à elle, ne semble pas ici incriminée, car elle ne provoque pas de lésions histologiques de neurotoxicité, même à fortes concentrations (0,75 %) et que surtout, aucune neurotoxicité n'a été rapportée lors de son emploi. De même, la prilocaïne n'a jamais été incriminée dans ces accidents. Quelques rares cas ont été décrits avec la mépivacaïne.

Au plan histologique, cette neurotoxicité se manifeste par un œdème et des inclusions lipidiques au niveau des fibres et une lyse des cellules de Schwann, ces lésions semblant être corrélées à la concentration d'anesthésique local [85]. Le mécanisme qui semble expliquer ce phénomène au niveau cellulaire est :

- une altération de la respiration mitochondriale par les AL [85] ;
- une apoptose cellulaire provoquée par cette altération [86].

Troubles neurologiques transitoires

On a rapporté des symptômes neurologiques transitoires chez 15 % à 25 % des patients après rachianesthésie à la lidocaïne à 5 %. Ces troubles, que l'on peut dépister par un interrogatoire soigneux dans les jours qui suivent le geste, ont également été décrits avec la bupivacaïne à 0,5 %, mais de façon beaucoup plus épisodique (environ 1 %) [87]. Ces irritations radiculaires transitoires se manifestent par des douleurs débutant dans les lombes, 1 à 10 heures après la levée du bloc, irradiant le long d'un trajet nerveux et persistant souvent 1 à 4 jours après la rachianesthésie. Aucun signe objectif de déficit ne peut être détecté à l'examen clinique. Ces douleurs sont majorées par la mobilisation et souvent calmées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une incontinence urinaire modérée et passagère est également possible. Ces troubles ont également pu être décrits après anesthésie péridurale. En obstétrique et en pédiatrie, ces irritations radiculaires transitoires n'ont été que peu étudiées et on connaît encore mal leur réelle incidence sur ces terrains particuliers.

Toxicité sur le système nerveux central

La concentration d'anesthésique local susceptible de provoquer des accidents systémiques est généralement inversement proportionnelle à la puissance de l'agent utilisé. La plupart des anesthésiques sont d'abord toxiques au niveau du système nerveux central puis, à plus forte concentration, ils deviennent cardiotoxiques. Tel n'est cependant pas le cas de la bupivacaïne et de l'étidocaïne qui peuvent s'avérer cardiotoxiques avant toute manifestation neurologique, en particulier chez l'enfant. La fréquence des accidents convulsifs est d'environ un sur 600 à 1 000 blocs [88]. À cet égard, les blocs, qui se situent au niveau cervical comme les blocs interscaléniques, sont les plus risqués.

La toxicité neurologique des AL se traduit par des signes annonciateurs subjectifs (fourmillements des extrémités, céphalées, goût métallique dans la bouche, malaise général avec angoisse, attitude ébrieuse, vertiges, logorrhée, hallucinations visuelles ou auditives, bourdonnements d'oreille, empâtement de la parole, nystagmus, fasciculations au niveau des lèvres ou de la langue). Ces signes sont masqués au cours de l'anesthésie générale ou chez le nourrisson. Les signes objectifs (vomissements, contractions musculaires, tremblements) précèdent de peu les convulsions qui peuvent être inaugurales sous anesthésie générale, les convulsions étant alors révélatrices de la toxicité neurologique. L'hypercapnie est un facteur favorisant des convulsions, par un effet direct sur le système nerveux central et par augmentation de la fraction libre du produit. Dans une étude, des rats nouveau-nés sont apparus moins sensibles aux effets toxiques de la ropivacaïne que les animaux plus âgés [89]. Tous les agents sont capables d'induire des accidents convulsifs.

Le rapport des toxicités neurologiques de la bupivacaïne, de la ropivacaïne et la lidocaïne est d'environ 4/3/1 correspondant au rapport de puissance approximatif de ces agents. Les accidents neurologiques à type de convulsions sont en général bénins lorsqu'ils surviennent au bloc opératoire. Il n'en est pas de même lorsque le patient n'est pas dans une structure adaptée. C'est pourquoi il est capital de se mettre à l'abri de ce genre d'accident dans la période postopératoire. L'administration continue des agents, outre le fait qu'elle met à l'abri du phénomène de « pics et vallées », prévient l'injection par mégarde dans une voie veineuse. Le traitement des convulsions doit être rapide : oxygénation et contrôle des voies aériennes, administration d'anticonvulsivants si nécessaire. L'utilisation des benzodiazépines et/ou du thiopental pour prévenir et/ou traiter les convulsions est efficace, mais doit être prudente en raison des effets cardiovasculaires propres à ces produits.

Toxicité cardiaque

Les AL de longue durée d'action induisent des effets toxiques majeurs lorsque leur concentration plasmatique atteint ou dépasse 3-5 mg l^{-1} pour la bupivacaïne racémique, 5-6 mg/l pour la lévobupivacaïne et 5-8 mg l^{-1} pour la ropivacaïne [90-92]. Une injection intravasculaire entraîne une bradycardie, un élargissement du QRS, puis soit une asystolie, soit des torsades de pointes, soit une tachycardie ventriculaire et finalement une fibrillation ventriculaire. Contrairement à une idée répandue, la grossesse ne prédispose pas particulièrement à la toxicité [93]. Les accidents cardiaques peuvent survenir avant tout prodrome neurologique. Cela est particulièrement vrai chez l'enfant, même en cas d'administration prolongée [94]. Plus de 20 agents médicamenteux ont été proposés pour traiter les accidents, et jusqu'à très récemment le seul qui avait prouvé son efficacité était l'adrénaline [95]. C'est toujours le cas. Une réanimation prolongée peut s'avérer nécessaire, associant intubation, ventilation et massage cardiaque. De petites doses d'adrénaline (0,2 à 1 mg en bolus) doivent être injectées jusqu'à efficacité, ou le plus souvent jusqu'à passage de l'asystolie à la fibrillation ventriculaire. Un ou plusieurs chocs électriques externes sont alors nécessaires. Une certaine alcalinisation est également à conseiller, car l'acidose majore la toxicité. Les énantiomères S, comme la ropivacaïne et la lévobupivacaïne, s'ils ne mettent pas à l'abri des accidents cardiaques semblent permettre une réanimation beaucoup plus efficace comme en témoignent les premières publications sur le sujet [91, 92]. Toutes ces recommandations ont été bouleversées par les publications initialement expérimentales [96] puis cliniques [97] montrant l'intérêt de la perfusion d'une émulsion lipidique dès l'apparition des signes cardiaques ou nerveux de toxicité. Cela permet une récupération simple et rapide, mais ne dispense pas des recommandations de réanimation. Bien que la durée de l'administration des lipides et leur efficacité dans des situations très particulières comme l'asphyxie soient actuellement discutées, il est aujourd'hui formellement recommandé de disposer de flacons d'émulsion intralipidique dans la structure dans laquelle on pratique une anesthésie locorégionale. Une étude récente a montré la supériorité de l'Intralipide® sur le Médialipide®.

Autres actions toxiques

Méthémoglobinémies

Une méthémoglobinémie peut se développer dans les heures qui suivent l'administration de prilocaïne, mais aussi plus rarement de lidocaïne [98]. Les enfants de moins de 1 an sont particulièrement sensibles. Chez les patients prédisposés, un métabolite, l'orthotoluidine, peut s'accumuler. Cet agent oxydant puissant inhibe la méthémoglobine réductase (dont le taux est plus bas chez le nourrisson que chez l'adulte). La méthémoglobinémie se manifeste par une cyanose quand la concentration de méthémoglobine dépasse 20 % à 30 % de l'hémoglobine totale, puis apparaissent dyspnée, tachycardie, céphalées, vertiges et une hypoxie. Cette complication est rarement mortelle (il faut une méthémoglobinémie supérieure à 70 %). Son traitement repose sur des injections intraveineuses de bleu de méthylène (1 à 5 mg kg^{-1}) pour transformer la méthémoglobine en hémoglobine. La crème EMLA® contient de la prilocaïne, mais son emploi est dénué de risques quand elle est utilisée en quantité normale, même chez le nouveau-né (0,15-0,2 g kg^{-1} chez l'enfant, 30 g chez l'adulte). Il faut néanmoins connaître les facteurs prédisposants : hémoglobinopathie, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), exposition à l'aniline et autres oxydants, prématurité, traitement par les sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole) [99].

Toxicité musculaire des anesthésiques locaux

La bupivacaïne est myotoxique lorsqu'elle est injectée localement [100]. Cette toxicité s'observe particulièrement au niveau oculaire, mais également au niveau des autres muscles de l'organisme. La physiopathologie en est mal connue. Il semble s'agir, comme pour la toxicité neurologique locale, d'un trouble de l'homéostasie calcique, possiblement proche de l'hyperthermie maligne [86]. L'injection intramusculaire de bupivacaïne est d'ailleurs un modèle animal validé de myopathie de Duchenne. Il ne faut pas confondre la toxicité locale de la bupivacaïne (et, dans une moindre proportion, celle de la lidocaïne) et la pratique de l'anesthésie locorégionale. S'il est parfaitement admis que les patients porteurs de myopathie de Duchenne ou de myopathie mitochondriale peuvent avantageusement bénéficier de blocs centraux, il n'en va pas de même pour les blocs périphériques pour lesquels l'injection périnerveuse, qui est également intramusculaire le plus souvent, semble relativement contre-indiquée.

Porphyries

Les AL de type amides ont la réputation de précipiter les crises porphyriques. Cependant, il existe une divergence dans la classification des agents selon les auteurs. En effet, en l'absence d'accident avéré bien documenté, un agent est généralement réputé toxique en fonction de critères expérimentaux animaux (test sur l'embryon de poulet) ou s'il appartient à une classe chimique réputée dangereuse en raison de son métabolisme. Il existe ainsi très peu d'études publiées sur le sujet. La lidocaïne est réputée potentiellement dangereuse, bien que les études qui sont à la base de ce dogme soient anciennes et contradictoires. La littérature fait essentiellement état d'anesthésies locorégionales pratiquées sans problème, en particulier avec la bupivacaïne qui est certainement sûre. Deux excellentes mises au point ont été publiées sur le sujet récemment [101].

Allergie

L'allergie aux AL du type amide est rare [102]. La plupart des réactions rapportées au cours de soins dentaires correspondent en fait à un passage intravasculaire d'adrénaline. En pratique, l'allergie concerne surtout les esters ayant un noyau para-amino-benzoïque, c'est-à-dire les agents comme la procaïne, la choroprocaïne et la tétracaïne. Dans ce cas, Il existe de plus une allergie croisée avec certains conservateurs, présents dans les solutions adrénalinées (il convient de souligner que seuls les agents adrénalinés contiennent encore des sulfites). Quelques cas rares d'allergie à des amides comme la lidocaïne ou la bupivacaïne ont cependant été rapportés [103]. Ces réactions ne conduisent en général pas à des tableaux dramatiques, et il ne semble exister dans la littérature que des cas d'hypersensibilité isolés sans gravité.

Interaction avec d'autres médicaments

Les AL entraînent des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (déplacement de sites de fixation protéique, diminution du débit sanguin hépatique ou de la clairance

Tableau 5.
Doses maximales utilisables pour la première injection.

Agent	Bloc au membre supérieur	Bloc au membre inférieur
Lidocaïne adrénalinée	500 mg	700 mg
Mépivacaïne [a]	400 mg	400 mg
Bupivacaïne adrénalinée	150 mg	180 mg
Ropivacaïne	225 mg	300 mg

[a] Il n'existe pas de solution adrénalinée en France. Les solutions non adrénalinées ne sont pas recommandées, car elles entraînent des concentrations au pic supérieures à celles qui sont observées avec les solutions adrénalinées (l'usage de l'adrénaline est contre-indiqué seulement lorsqu'une circulation terminale peut être compromise : bloc pénien, espaces interdigitaux, rachianesthésie, anesthésies oculaires [ces deux dernières contre-indications sont d'ailleurs tout à fait relatives]).

intrinsèque) ou pharmacodynamiques (déplacement du site effecteur), mais toutefois moins importantes que ce qu'on pensait il y a 10 ans. Les AL peuvent être déplacés de leur site de liaison sur l'α-1-glycoprotéine acide par d'autres AL, d'où une toxicité additive. Heureusement, c'est le plus souvent l'agent le plus toxique qui déplace le moins toxique. L'extraction hépatique de la lidocaïne dépend étroitement du débit sanguin hépatique. Ainsi, au cours de toute baisse du débit cardiaque, les concentrations plasmatiques de lidocaïne peuvent dépasser celles attendues. Il faut également rappeler que les métabolites de la lidocaïne diminuent la clairance intrinsèque hépatique. Enfin, parmi les facteurs pouvant accroître la toxicité de la bupivacaïne, il faut citer l'interaction avec les benzodiazépines, qui n'a toutefois été rapportée que dans des études expérimentales et n'a pas eu à ce jour d'implications cliniques. Les benzodiazépines gardent toutes leurs indications en prémédication ou comme anticonvulsivants.

■ Considérations pratiques

Posologie

Après une injection initiale, la posologie obéit aux règles simples de la pharmacocinétique (Tableau 5). Deux injections successives ne doivent pas être effectuées avec un intervalle de temps les séparant inférieur à la moitié ou au tiers de la demi-vie de l'agent considéré soit 30 minutes pour la lidocaïne, et la mépivacaïne, et 45 minutes pour la bupivacaïne et la ropivacaïne. La dose utilisée pour la deuxième injection doit correspondre au plus au tiers de la dose initiale maximale autorisée après le temps précité, ou à la moitié de cette dose après 60 et 90 minutes respectivement. Cela tient compte de l'effet réservoir (effet tampon) au site d'injection. À partir de la 3e-4e injection, il faut considérer que le réservoir est plein, et donc les règles habituelles de la pharmacocinétique s'appliquent : injection de la moitié de la dose après une demi-vie (90 minutes pour la lidocaïne et 120 à 150 minutes pour la bupivacaïne et la ropivacaïne), ou injection du tiers de la dose après la moitié d'une demi-vie (45 minutes pour la lidocaïne et 60 à 80 minutes pour la bupivacaïne et la ropivacaïne). La règle de l'additivité de la toxicité des mélanges doit s'appliquer avec rigueur.

Après plusieurs injections, la perfusion périneurale continue est de loin préférable sur le plan de la sécurité. En effet, cette technique évite, d'une part, le phénomène de pics et vallées et, d'autre part, l'injection brutale intraveineuse en cas d'erreur de ligne de perfusion. Sur le plan de la sécurité, il n'est pas possible d'effectuer simultanément une perfusion à visée analgésique et des injections discontinues. Le Tableau 6 résume les doses recommandées pour la perfusion continue. Il convient de ne pas les dépasser. Après l'âge de 4 mois, l'adjonction d'opiacés s'impose au cours des analgésies péridurales, car une perfusion d'AL seuls conduit inévitablement à une tachyphylaxie rapide.

Tableau 6.
Posologie habituelle en postopératoire (blocs centraux ou périphériques).

	Bupivacaïne	Ropivacaïne
3-6 mois	0,25 mg kg^{-1} h^{-1}	0,25 mg kg^{-1} h^{-1}
6 mois-2 ans	0,25-0,3 mg kg^{-1} h^{-1}	0,25-0,3 mg kg^{-1} h^{-1}
> 2 ans	0,3-0,35 mg kg^{-1} h^{-1}	0,35-0,4 mg kg^{-1} h^{-1}
De 4 à 12 ans	0,4 mg kg^{-1} h^{-1}	0,4-0,5 mg kg^{-1} h^{-1}
Adultes	12 à 20 mg h^{-1}	12 à 25 mg h^{-1}

CL : clairance totale ; Css : concentration à l'état stable. Dose = CL × Css.

Surveillance

La surveillance est uniquement clinique. Elle doit s'attacher à retrouver les signes annonciateurs de la toxicité, et cela deux fois par jour. Les dosages ne sont pas une aide à la prescription (la concentration libre ne se dose pas en routine, il n'existe pas de dosage rapide que l'on peut rendre « on-line »). Les dosages ne peuvent servir qu'a posteriori, pour possiblement affirmer ou infirmer un passage intraveineux.

■ Perspectives

Encapsulation, amides quaternaires, tétrodotoxine, antidépresseurs tricycliques, autant de pistes pour l'avenir. Pour prolonger les effets des AL, une méthode séduisante consiste à les encapsuler dans des liposomes. Plusieurs équipes en sont aux phases animales ultimes avant les premiers essais chez l'humain. Il convient cependant d'être réservé, car on sait bien, avec l'expérience acquise en cancérologie, que les microsphères elles-mêmes sont mal dégradées et que le véhicule des AL risque de persister très longtemps après l'injection. L'usage d'amines quaternaires semble séduisant. Le problème majeur consiste à leur faire passer la barrière cellulaire, ou pour le moins à trouver un véhicule qui, à l'instar des marqueurs intracellulaires utilisés en recherche biologique, permette à ces agents d'entrer dans la cellule. La tétrodotoxine (TTX) est une toxine marine extrêmement puissante qui bloque le canal sodique par l'extérieur. Son addition aux AL devrait permettre de moduler l'action de ceux-ci en prolongeant leur effet. Néanmoins, la puissance excessive de la TTX rend sa manipulation délicate et les travaux en sont encore à un stade de recherche initiale. Les antidépresseurs tricycliques, qui sont aussi des bloqueurs sodiques, ont également été étudiés. Ils permettent de prolonger la durée du bloc nerveux. Mais une neurotoxicité importante a été mise en évidence chez l'animal.

Enfin, une équipe a mis en évidence la possibilité de réaliser un bloc sensitif pur. L'association de capsaïcine (qui active TRPV1, récepteur présent sur les neurones nociceptifs activés par la chaleur et la capsaïcine) et d'un dérivé de la lidocaïne (QX 314), amine quaternaire qui bloque les canaux sodiques lorsqu'il est appliqué en intracellulaire, permet d'obtenir un bloc prolongé sensitif pur [104].

■ Références

[1] Denson DD, Mazoit JX. Physiology and pharmacology of local anesthetics. In: Sinatra RS, editor. *Acute pain mechanisms and management*. St Louis: CV Mosby; 1992. p. 124-39.

[2] Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;**72**:711-34.

[3] Nau C, Strichartz GR. Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* 2002;**97**:497-502.

[4] Cartwright PD, Fyhr P. The manufacture and storage of local anesthetics. *Reg Anesth* 1988;**13**:1-2.

[5] Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. *Anesth Analg* 1994;**78**:574-83.

[6] Mazoit JX. Pharmacology of local anesthetics. In: Bissonnette B, Dalens B, editors. *Principles and practice of pediatric anesthesia*. New York: McGraw-Hill; 2001.
[7] Kremer JM, Wilting J, Jansen LH. Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacol Rev* 1988;**40**:1-47.
[8] Denson DD, Coyle DE, Thompson GA, Myers JA. Alpha1-acid glycoprotein and albumin in human serum bupivacaine binding. *Clin Pharmacol Ther* 1984;**35**:409-15.
[9] Denson DD, Coyle DE, Thompson GA, Santos D, Turner PA, Myers JA, et al. Bupivacaine protein binding in the term parturient: effects of lactic acidosis. *Clin Pharmacol Ther* 1984;**35**:702-9.
[10] Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, Samii K, Mazoit JX. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* 2001;**95**: 87-95.
[11] Chauvin M, Mazoit JX, Andrivon F, Gobeau O, Duvaldestin P. Bupivacaine pharmacokinetics during axillary brachial plexus block in renal failure. *Anesthesiology* 1987;**67**:A261 [abstract].
[12] Denson DD, Myers JA, Hartrick CT, Pither CP, Coyle DE, Raj PP. The relationship between free bupivacaine concentration and central nervous toxicity. *Anesthesiology* 1984;**61**:A211 [abstract].
[13] 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.
[14] Bedford RF. From the FDA: 5 % lidocaine for spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1995;**83**:33A [abstract].
[15] Burm AG, Vermeulen NP, van Kleef JW, de Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet* 1987;**13**:191-203.
[16] Grocott HP, Mutch WA. Epidural anesthesia and acutely increased intracranial pressure. Lumbar epidural space hydrodynamics in a porcine model. *Anesthesiology* 1996;**85**:1086-91.
[17] Bromage PR, Joyal AC, Binney JC. Local anesthetic drugs: penetration from the spinal extradural space into the neuraxis. *Science* 1963;**140**: 392-4.
[18] Sitbon P, Laffon M, Lesage V, Furet P, Autret E, Mercier C. Lidocaine plasma concentrations in pediatric patients after providing airway topical anesthesia from a calibrated device. *Anesth Analg* 1996;**82**: 1003-6.
[19] Cassidy SC, Jones PR, Cox S, Walson PD, Allen HD. Serum lidocaine concentrations after subcutaneous administration in patients undergoing cardiac catheterization in a peadiatric institution. *J Pediatr* 1996;**129**:464-6.
[20] Jacobson B, Nilsson A. Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidocaine cream and trimetoprim sulfamethoxazole. A case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;**29**:453-5.
[21] 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.
[22] Bernards CM, Kopacz DJ. Effect of epinephrine on lidocaine clearance *in vivo*: a microdialysis study in humans. *Anesthesiology* 1999;**91**: 962-8.
[23] Burm AG. Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989;**16**:283-311.
[24] Mather LE, Cousins MJ. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs* 1979;**18**:185-205.
[25] Sharrock NE, Mather LE, Go G, Sculco TP. Arterial and pulmonary arterial concentrations of the enantiomers of bupivacaine after epidural injection in elderly patients. *Anesth Analg* 1998;**86**:812-7.
[26] Mazoit JX, Orhant EE, Boïco O, Kantelip JP, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lidocaine and bupivacaine in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993;**77**:469-76.
[27] 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.
[28] Ala-Kokko TI, Pienimaki P, Herva R, Hollmen AI, Pelkonen O, Va K. Transfert of lidocaine and bupivacaine across the isolated perfused human placenta. *Pharmacol Toxicol* 1995;**77**:142-8.
[29] Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, Arney TL, Paschall RL, Downing JW. Effects of fetal pH on local anesthetic transfert across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;**85**:608-15.
[30] Downing JW, Johnson HV, Gonzalez HF, Arney TL, Herman NL, Johnson RF. The pharmacokinetics of epidural lidocaine and bupivacaine during cesarean section. *Anesth Analg* 1997;**84**:527-32.
[31] Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B, Villard PH, Puyoou F, Durand A, et al. Oxidative metabolism of bupivacaine into pipecolylxylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000;**28**:383-5.
[32] Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, Hiroi T, Imaoka S, Asada A, et al. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 1995;**82**:214-20.
[33] Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;**300**: 355-60.
[34] Lonnqvist PA, Westrin P, Larsson BA, Olsson GL, Lybeck A, Huledal G, et al. Ropivacaine pharmacokinetics after caudal block in 1-8 year old children. *Br J Anaesth* 2000;**85**:506-11.
[35] Catterall WA. A 3D view of sodium channels. *Nature* 2001;**409**: 988-9 (991).
[36] Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiol Rev 1992;**72**:S15-S48 et Ragsdale DS et al, Science 1994 ; 265 : 1724-8.
[37] Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; **28**:365-8.
[38] Rasband MN, Trimmer JS. Developmental clustering of ion channels at and near the node of Ranvier. *Dev Biol* 2001;**236**:5-16.
[39] Dib-Hajj SD, Fjell J, Cummins TR, Zheng Z, Fried K, LaMotte R, et al. Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Pain* 1999;**83**:591-600.
[40] Strichartz GR, Zhou Z, Sinnott C, Khodorova A. Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain. *Novartis Found Symp* 2002;**241**: 189-201.
[41] Persaud N, Strichartz GR. Micromolar lidocaine selectively blocks propagating ectopic impulses at a distance from their site of origin. *Pain* 2002;**99**:333-40.
[42] Baker MD, Bostock H. The pH dependence of late sodium current in large sensory neurons. *Neuroscience* 1999;**92**:1119-30.
[43] Chernoff DM. Kinetic analysis of phasic inhibition of neuronal sodium currents by lidocaine and bupivacaine. *Biophys J* 1990;**58**:53-68.
[44] Courtney KR. Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA 968. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;**195**:225-36.
[45] Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na+ channels by local anesthetics. *Science* 1994;**265**:1724-8.
[46] Liu X, Zhou JL, Chung K, Chung JM. Ion channels associated with the ectopic discharges generated after segmental spinal nerve injury in the rat. *Brain Res* 2001;**900**:119-27.
[47] Brown AM, Westenbroek RE, Catterall WA, Ransom BR. Axonal L-type Ca2+ channels and anoxic injury in rat CNS white matter. *J Neurophysiol* 2001;**85**:900-11.
[48] Beloeil H, Mazoit JX. Effets des anesthésiques locaux sur la réponse inflammatoire postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;**28**:231-7.
[49] Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;**93**: 858-75.
[50] 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.
[51] Blumenthal S, Borgeat A, Pasch T, Reyes L, Booy C, Lambert M, et al. Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology* 2006;**104**:961-9.
[52] Beloeil H, Ababneh Z, Chung R, Zurakowski D, Mulkern RV, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 1): hyperalgesia, edema, and systemic cytokines. *Anesthesiology* 2006;**105**:128-38.
[53] Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;**106**:11-8.

[54] Groudine SB, Fisher HA, Kaufman Jr. RP, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, et al. 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.
[55] Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;**91**:8-15.
[56] Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;**97**:822-7.
[57] Gentili ME, Mazoit JX, Samii KK, Fletcher D. The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats. *Anesth Analg* 1999;**89**:979-84.
[58] Kanai A, Hiruma H, Katakura T, Sase S, Kawakami T, Hoka S. Low-concentration lidocaine rapidly inhibits axonal transport in cultured mouse dorsal root ganglion neurons. *Anesthesiology* 2001;**95**: 675-80.
[59] Beloeil H, Gentili M, Benhamou D, Mazoit JX. The effect of a peripheral block on inflammation-induced PGE2 and COX expression in rats. *Anesth Analg* 2009;**109**:943-50.
[60] Kroin JS, Ling ZD, Buvanendran A, Tuman KJ. Upregulation of spinal cyclooxygenase-2 in rats after surgical incision. *Anesthesiology* 2004; **100**:364-9.
[61] Svensson CI, Marsala M, Westerlund A, Calcutt NA, Campana WM, Freshwater JD, et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia is a critical link in inflammation-induced spinal pain processing. *J Neurochem* 2003;**86**:1534-44.
[62] Tan Z, Dohi S, Ohguchi K, Nakashima S, Nozawa Y. Local anesthetics inhibit muscarinic receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinases in rat pheocromocytoma PC12 cells. *Anesthesiology* 1999;**91**:1014-24.
[63] Tan Z, Dohi S, Chen J, Banno Y, Nozawa Y. Involvement of the mitogen-activated protein kinase family in tetracaine-induced PC12 cell death. *Anesthesiology* 2002;**96**:1191-201.
[64] Yanagidate F, Strichartz GR. Bupivacaine inhibits activation of neuronal spinal extracellular receptor-activated kinase through selective effects on ionotropic receptors. *Anesthesiology* 2006;**104**: 805-14.
[65] Beloeil H, Ji RR, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 2): cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord. *Anesthesiology* 2006;**105**:139-45.
[66] Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, et al. Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 2004;**100**: 852-60.
[67] Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauerte SK, Hoenemann CW, Vegh V, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in Xenopus laevis oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth* 2006;**96**:77-87.
[68] Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M, Morau D, Malgat M, Molimard M, et al. 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.
[69] Werdehausen R, Braun S, Essmann F, Schulze-Osthoff K, Walczak H, Lipfert P, et al. Lidocaine induces apoptosis via the mitochondrial pathway independently of death receptor signaling. *Anesthesiology* 2007;**107**:136-43.
[70] Mazoit JX, Dalens B. Ropivacaine in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;**16**:305-7.
[71] Benhamou D, Labaille T, Bonhomme L, Perrachon N. Alkalinization of epidural 0.5 % bupivacaine for cesarean section. *Reg Anesth* 1989;**14**: 240-3.
[72] Burm AG, Van Kleef JW, Gladines MP, Olthof G, Spierdijk J. Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. *Anesth Analg* 1986;**65**:1281-4.
[73] Bouaziz H, Okubo N, Malinovsky JM, Benhamou D, Samii K, Mazoit JX. Age-related effect of epidural lidocaine with and without epinephrine on spinal cord blood flow in anesthetized rabbits. *Anesth Analg* 1999;**88**:1302-7.
[74] Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993;**78**: 277-87.
[75] Langerman L, Grant GJ, Zakowski M, Golomb E, Ramanathan S, Turndorf H. Prolongation of epidural anesthesia using a lipid drug carrier with procaine, lidocaine, and tetracaine. *Anesth Analg* 1992;**75**: 900-5.
[76] Eledjam JJ, de la Coussaye JE, Colson P, Viel E, Bassoul B, Bertinchant JP, et al. Is epidural anaesthesia using bupivacaine safe in patients with atrio-ventricular conduction defects? *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;**33**:402-4.
[77] de La Coussaye J, Brugada J, Allessie MA. Electrophysiologic and arrhythmogenic effects of bupivacaine. A study with high-resolution ventricular epicardial mapping in rabbit hearts. *Anesthesiology* 1992; **77**:32-41.
[78] 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.
[79] Aya AG, de la Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX, et al. Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology* 2002;**96**:641-50.
[80] Mazoit JX, Kantelip JP, Orhant EE, Talmant JM. Myocardial uptake of lignocaine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the isolated perfused heart of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1990;**101**:843-6.
[81] Pu Q, Mazoit JX, Cao LS, Mao W, Samii K. Effect of lignocaine in myocardial contusion: an experiment on rabbit isolated heart. *Br J Pharmacol* 1996;**118**:1072-8.
[82] Iida H, Ohata H, Iida M, Nagase K, Uchida M, Dohi S. The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs. *Anesth Analg* 2001;**93**:1552-6.
[83] Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, DeFontes J, et al. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;**72**:275-81.
[84] Holman SJ, Robinson RA, Beardlsley D, Stewart SF, Klein L, Stevens RA. Hyperbaric dye solution distribution characteristics after pencil-point needle injection in a spinal cord model. *Anesthesiology* 1997;**86**:966-73.
[85] Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;**250**:406-13.
[86] 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.
[87] Freedman JM, De-Kun I, Drasner K, Jaskela MC, Larsen B, Wi S. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998;**89**:633-41.
[88] 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.
[89] Kohane DS, Sankar WN, Shubina M, Hu D, Rifai N, Berde CB. Sciatic nerve blockade in infant, adolescent, and adult rats: a comparison of ropivacaine with bupivacaine. *Anesthesiology* 1998;**89**:1199-208.
[90] Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjovall 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.
[91] Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999;**90**:1784-6.
[92] Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, Ozier YM. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *Anesthesiology* 2003;**99**:1451-3.
[93] Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001;**95**: 1256-64.
[94] Maxwell LG, Martin LD, Yaster M. Bupivacaine-induced cardiac toxicity in neonates: successful treatment with intravenous phenytoin. *Anesthesiology* 1994;**80**:682-6.

[95] Simon L, Kariya N, Pelle-Lancien E, Mazoit JX. Bupivacaine-induced QRS prolongation is enhanced by lidocaine and by phenytoin in rabbit hearts. *Anesth Analg* 2002;**94**:203-7.
[96] 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.
[97] 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.
[98] 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.
[99] 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.
[100] Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, Hogan K. Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 1994;**80**:942-7.
[101] James MF, Hift RJ. Porphyrias. *Br J Anaesth* 2000;**85**:143-53.
[102] Warrington RJ, McPhillips S. Allergic reaction to local anesthetic agents of the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**100**:855.
[103] Cuesta-Herranz J, de las Heras M, Fernandez M, Lluch M, Figueredo E, Umpierrez A, et al. Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:427-8.
[104] Binshtok AM, Bean B, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature* 2007;**449**:607-10.

H. Beloeil (helene.beloeil@bct.aphp.fr).
J.-X. Mazoit.
Département d'anesthésie, Hôpital Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.
Laboratoire d'anesthésie UPRES EA3540, Faculté de médecine Paris-Sud, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Beloeil H., Mazoit J.-X. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010.

Disponibles sur www.em-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations | Cas clinique