



Toxicité des anesthésiques locaux

Toxicity by local anesthetic drugs

Pr. François SZTARK *

Pôle d'anesthésie-réanimation
CHU de Bordeaux

Points essentiels à retenir :

Actuellement, la prévention du risque toxique par les anesthésiques locaux repose sur:

- le respect des posologies,
- la rigueur du geste technique
- et la surveillance continue du patient pendant la procédure.

L'effet principal des anesthésiques locaux (AL) est de bloquer de façon transitoire l'entrée de sodium à la phase initiale du potentiel d'action et de bloquer ainsi la conduction nerveuse. Après l'injection d'un AL, le premier effet attendu est le blocage du canal sodique. Mais, à la suite d'un surdosage ou d'une injection vasculaire accidentelle, des effets toxiques cardiaques ou neurologiques, à l'issue parfois léthale, peuvent être observés. Les mesures de prévention et le traitement de ces accidents reposent sur une bonne connaissance de la pharmacologie de ces produits.

1. Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux

Les AL sont des bases faibles de poids moléculaire compris entre 200 et 300 Da. Leur structure comporte un noyau aromatique (hydrophobe), une chaîne intermédiaire et un pôle hydrophile. Ils sont classés en deux familles : les aminoesters (procaïne, tétracaïne) et les aminoamides (lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, ropivacaïne, étidocaïne). En Europe, les esters ne sont pratiquement plus utilisés. Les caractéristiques physico-chimiques de ces molécules (liposolubilité, degré d'ionisation, fixation aux protéines) expliquent leurs propriétés pharmacologiques propres (Tableau I). La lidocaïne ne comporte pas de carbone asymétrique, à la différence de la bupivacaïne, de la ropivacaïne ou de la mépivacaïne. La bupivacaïne et la mépivacaïne sont commercialisées sous la forme d'un mélange racémique. La ropivacaïne est commercialisée sous la forme de l'énantiomère S qui serait moins toxique. La forme lévogyre de la bupivacaïne, lévobupivacaïne, devrait être commercialisée cette année.

Les AL de type amide sont commercialisés sous deux formes : adrénalinées au 1/200 000e (5 µg/ml)

contenant un conservateur, et non adrénalinées, ne contenant ni conservateur ni antioxydant. Les AL de puissance faible (lidocaïne, prilocaïne et mépivacaïne) ont un délai d'action court (5 à 10 min selon le site) et une durée d'action de 1h 30min à 2 h. Les AL les plus puissants (ropivacaïne et bupivacaïne) ont un délai d'action plus long (10 à 20 min) et une durée d'action de 2h 30min à 3h 30min.

Tableau I. Propriétés physico-chimiques des principaux anesthésiques locaux amino-amides

	Poids moléculaire	pKa	Fixation protéique	Coefficient de partage
Lidocaïne	234	7,9	65%	2,9
Prilocaïne	220	7,9	55%	0,9
Mépivacaïne	246	7,6	75%	0,8
Bupivacaïne	288	8,1	95%	27,5
Etidocaïne	276	7,7	95%	141,0
Ropivacaïne	274	8,1	94%	6,1

2. Mécanismes d'action des anesthésiques locaux

Les AL agissent principalement en bloquant le canal sodique responsable de la phase initiale du potentiel d'action (1). Alors que la plupart des toxines agissent sur le versant extérieur du canal sodique, les AL doivent traverser la bicouche phospholipidique de la membrane pour se fixer et agir à la fois sur la partie interne de la membrane ou au sein même du canal.

*Auteur :

Pr. François SZTARK

Adresse: Service d'Anesthésie Réanimation 1

Groupe Hospitalier Pellegrin

33076 Bordeaux Cedex

Téléphone : +33 5 56 79 55 14

On décrit un *bloc tonique* du canal sodique provoqué par les AL après une stimulation unique, et un *bloc phasique* qui est observé avec l'augmentation progressive de la fréquence de stimulation (1). Ces différences d'action sont expliquées par le blocage du canal dans différentes configurations.

On décrit de nombreuses autres cibles cellulaires potentielles pour les AL qui expliquent certains effets toxiques : inhibition des canaux potassiques et calciques, atteinte mitochondriale avec diminution de la synthèse d'ATP

3. Rappels de Pharmacocinétique

Les AL sont destinés à agir au site d'injection, c'est leur concentration locale qui est responsable de l'effet observé (2). La résorption systémique est une étape de leur élimination, permettant leur métabolisme ultérieur.

La fixation protéique de tous les amides est importante. Les facteurs diminuant cette fixation (acidose, hypoventilation, âge inférieur à un an ou au contraire très avancé) augmentent la toxicité systémique des AL. La rapidité de l'injection des AL est associée à une majoration de la fraction libre, ce qui augmente encore le risque toxique.

Le métabolisme des AL de type amide est exclusivement hépatique, par le système du cytochrome P450, et dépend du débit sanguin hépatique. Les circonstances pouvant conduire à un risque de surdosage en lidocaïne sont d'abord celles qui conduisent à une baisse du débit cardiaque : insuffisance cardiaque, état de choc, bêta-bloquants... Les concentrations libres de bupivacaïne ou de ropivacaïne augmentent lors d'une insuffisance hépatocellulaire grave.

L'addition d'adrénaline dans la solution ralentit l'absorption systémique des AL et allonge habituellement la durée du bloc.

La vitesse d'apparition de l'AL dans le sang est fonction du site d'injection : elle est plus rapide dans les zones céphaliques bien vascularisées qu'au niveau des membres inférieurs. Le pic d'absorption décroît selon l'ordre suivant (2) :

- Scalp (infiltration), anesthésie par infiltration dans d'autres territoires : ces voies nécessitent souvent l'injection d'un volume important d'AL et peuvent présenter des risques liés à un phénomène d'absorption très précoce. L'enfant est particulièrement exposé à un risque de surdosage.
- Anesthésie topique ORL : Comme au niveau du scalp, l'anesthésie topique au niveau de la sphère ORL et respiratoire peut conduire à une résorption extrêmement rapide.
- Bloc intercostal : l'absorption est rapide dès 6 à 10 minutes.
- Blocs fémoral, ilio-fascial.

Il convient d'être prudent pour les réinjections d'AL, même espacées, en raison du risque toxique des doses cumulées.

4. Toxicité des anesthésiques locaux

Depuis le rapport d'Albright en 1979 décrivant six cas d'arrêt cardiaque secondaires à l'administration de bupivacaïne ou d'étidocaïne, les articles rapportant la toxicité systémique des AL sont nombreux. L'évolution de la recherche pharmacologique, le développement et la standardisation des techniques d'anesthésie locorégionale rendent compte de la faible incidence actuelle des accidents d'origine toxique par injection intravasculaire directe. Dans le rapport de la *hot-line* SOS anesthésie régionale, 56 complications majeures étaient imputables à une anesthésie locorégionale sur les 158 083 comptabilisées (3). Il est intéressant de noter qu'un arrêt cardiovasculaire est survenu chez 11 patients avec un décès pour 4 d'entre eux, une défaillance respiratoire chez 7 patients, des crises comitiales chez 8 patients et des neuropathies périphériques chez 26 patients. Ces accidents graves semblent liés aux techniques utilisées. En effet les arrêts cardiaques sont essentiellement décrits après une rachianesthésie (2,7/10000) ou après un bloc du plexus lombaire par voie postérieure (80/10000). En revanche, les neuropathies périphériques peuvent survenir après tout bloc périphérique ou rachianesthésie.

4.1. Toxicité locale

La neurotoxicité et la myotoxicité sont des complications locales des anesthésies loco-régionales. Les AL peuvent provoquer des lésions réversibles ou irréversibles au niveau du myocyte ou du neurone. Plusieurs travaux expérimentaux ont montré que les mécanismes mis en jeu étaient multiples avec essentiellement une dysfonction du métabolisme calcique et mitochondrial associée à des modifications histopathologiques des tissus. Ce risque est directement lié à la concentration locale d'AL au niveau cellulaire et l'optimisation des protocoles d'anesthésie ou d'analgésie loco-régionale devrait contribuer à diminuer l'incidence de ces complications.

Ainsi, la lidocaïne hyperbare à 5% peut provoquer des accidents sévères et surtout définitifs à type de myélite, d'arachnoïdite, paraplégie ou de syndrome de la queue de cheval. Il a été rapporté plusieurs cas de lésions définitives avec cet AL injecté trop lentement, avec une aiguille de petit calibre dont le biseau était orienté en direction caudale. En revanche, cette neurotoxicité n'a pas été montrée avec la bupivacaïne. Chez le lapin, Malinovsky et al n'ont pas mis en évidence ce type de lésion avec la ropivacaïne (4). Cette toxicité correspond à la présence d'une concentration locale très élevée de l'AL dans le LCR par défaut de dilution d'une solution très concentrée.

Les troubles neurologiques transitoires sont plus fréquents et moins graves car réversibles. Il s'agit d'irritations radiculaires transitoires qui se manifestent 1 à 10 heures après la levée du bloc, sous forme de douleur irradiant dans les fesses et les membres

inférieurs et persistant plusieurs jours. Aucun signe objectif de déficit n'est détecté à l'examen clinique. Les douleurs sont majorées par la mobilisation et souvent calmées par les AINS. Sur une série de 1 863 patients bénéficiant d'une anesthésie spinale, Freedman et al ont montré que ces symptômes se développaient chez des patients recevant pour la plupart de la lidocaïne, les autres de la bupivacaïne (5). La position gynécologique semble augmenter le risque (6); en revanche, la dilution de la lidocaïne ne modifiait pas l'incidence de ces troubles (7).

L'enquête SOS ALR retrouve 9 patients avec des complications après stimulation nerveuse périphérique (3). Pour la plupart des cas, des paresthésies à la ponction ou des seuils de stimulation trop faibles (< 0,5 mA) étaient rapportés. L'étiologie traumatique et non pas toxique est ici au premier plan. Le développement de l'utilisation du neurostimulateur permet une identification en théorie atraumatique des troncs nerveux. De plus, le type d'aiguille pourrait jouer un rôle dans le risque de survenue des traumatismes nerveux et leur gravité; l'emploi d'aiguille à biseau court est recommandé (8).

Le diagnostic de myotoxicité ou de neurotoxicité par les AL est complexe avec des signes cliniques souvent aspécifiques dans un contexte inflammatoire et chirurgical. Le tableau clinique dépend du site d'injection, de la technique utilisée. Tandis que la dysfonction des muscles périorbitaires est de diagnostic simple, l'évaluation de cette atteinte sur un muscle strié périphérique après une ALR périphérique paraît plus complexe. L'apparition d'une faiblesse musculaire, d'une douleur à la pression des masses musculaires, à l'étirement musculaire suggère le diagnostic de myotoxicité. La mise au repos du muscle permettra le soulagement de la douleur. De même, les éléments paracliniques sont peu contributifs. Une élévation plasmatique des enzymes musculaires (créatine kinase) peut être associée à des signes de myopathie inflammatoire ou nécrotique à l'électromyogramme, à des signes de nécrose musculaire, d'œdème en T1 à l'imagerie par résonance magnétique. Seule la biopsie musculaire pourrait être contributive à ce diagnostic.

La conduite à tenir devant une suspicion de complication neurologique dans les suites immédiates d'une anesthésie locorégionale consiste à éliminer une autre cause. Par exemple, après un bloc central, une lésion médullaire compressive doit être recherchée rapidement par une IRM. Par ailleurs, la réalisation d'un EMG ou la mesure des potentiels évoqués dans les 24 heures suivant la survenue des troubles doit permettre d'éliminer les étiologies traumatiques de ponction ou liées à l'installation.

4.2. Toxicité systémique

Les AL de type amide diffusent dans les tissus et sont absorbés dans le système vasculaire avant un métabolisme hépatique suivi d'une élimination

principalement rénale. Les manifestations toxiques systémiques surviennent pour des concentrations qui varient inversement avec la puissance de l'AL. Il s'agit d'une atteinte neurologique ou cardiaque (9).

4.2.1. Toxicité neurologique

Au cours des accidents toxiques, les signes neurologiques sont en général les plus précoces, à l'exception de quelques cas de toxicité cardiaque après injection de bupivacaïne. En clinique, les premiers signes neurologiques d'intoxication se traduisent par des engourdissements ou paresthésies des lèvres, des étourdissements ou des vertiges, des bourdonnements d'oreille, des troubles de l'accommodation visuelle, voire une diplopie, une désorientation temporo-spatiale, une anxiété, une agitation ou une somnolence. Par ailleurs, le malade peut présenter des frissons, des secousses musculaires ou trémulations affectant le bas du visage ou la partie distale des membres, un nystagmus ou un empâtement de la voix. La crise convulsive généralisée survient pour des concentrations plus élevées, le stade ultime étant le coma avec dépression respiratoire. L'incidence de ces accidents neurologiques est variable selon le type de bloc (1/800 à 1/1500 blocs) (10).

Une revue récente de la littérature fait le point des travaux sur la toxicité des AL réalisés sur animal entier en soulignant la difficulté de modéliser et d'interpréter les résultats (11). L'ensemble de ces données est en faveur d'une moindre toxicité de la ropivacaïne et de la lévobupivacaïne comparées à celle de la bupivacaïne. En revanche, on ne peut pas encore conclure sur la différence éventuelle de toxicité entre la ropivacaïne et la lévobupivacaïne. Ladd et al ont étudié la toxicité neurologique centrale directe et ses conséquences myocardiques après perfusion carotidienne directe de ropivacaïne, de bupivacaïne et de lévobupivacaïne, chez la brebis (12). Les modifications du tracé électroencéphalographique et les manifestations neurologiques sont doses-dépendantes avec une moindre toxicité à dose cumulée égale de la ropivacaïne et une toxicité maximale de la bupivacaïne. La pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la contraction myocardique, stigmates d'une stimulation sympathique, ont été relevés. Cette activation semble dépendante également de la dose et la nature de l'AL. En revanche, le type de trouble du rythme semble indépendant de la nature de l'AL. En clinique, depuis la série de Knudsen et al sur volontaires sains donnant comme seuil neurotoxique une concentration plasmatique de la fraction libre de ropivacaïne à 0,6 mg/l et de bupivacaïne à 0,3 mg/l, la littérature rapporte de nombreux cas cliniques de crises convulsives avec les différents AL (9). Récemment, ce type de crise a été aussi décrit lors d'un bloc lombaire par voie postérieure avec la lévobupivacaïne (13).

En présence de convulsions, l'optimisation de l'oxygénation est primordiale afin d'éviter l'hypoxie-

hypercapnie qui aggrave la toxicité des AL. En présence de signes cardiaques associés, l'intubation de la trachée et la ventilation artificielle peuvent être nécessaires. Par ailleurs, il est classiquement recommandé d'utiliser des doses modérées de benzodiazépines ou de thiopenthal (200 mg maximum) pour ne pas aggraver la dépression myocardique (14).

4.2.2. Toxicité cardiaque

Classiquement, la cardiotoxicité des AL se manifeste sous deux formes. Au cours d'une atteinte toxique cérébrale, une activation du système nerveux sympathique entraîne tachycardie et hypertension artérielle masquant l'effet direct de l'AL sur le cœur. Puis, avec des concentrations croissantes d'AL, des troubles du rythme et de la contraction myocardique surviennent.

Le blocage du canal sodique cardiaque par les AL s'accompagne d'un ralentissement de la conduction intraventriculaire et de la création de zones de réentrée par dispersion majeure des vitesses de conduction intraventriculaires (15). Sur cœur de lapin isolé, la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne diminuent la vitesse de conduction ventriculaire sans augmenter la période réfractaire (16). La dispersion des vitesses de conduction explique le risque majeur de réentrée. De plus, outre un effet dose-dépendant, la toxicité de ces agents est caractérisée par un accroissement de l'effet quand la fréquence cardiaque augmente : c'est la *use-dependence* ou bloc phasique (17). Sur l'électrocardio-gramme, un élargissement du QRS est classiquement décrit avec possible modification du QT. Cet effet est stéréospécifique avec une toxicité moindre de la lévobupivacaïne et de la ropivacaïne comparée à celle de la bupivacaïne racémique. Une bradycardie classiquement décrite peut se compliquer de tachycardie ventriculaire et de torsades de pointe suivies de fibrillation ventriculaire et d'asystolie. Sur le mouton, la lévobupivacaïne semble moins arythmogène que le mélange racémique (18). Sur cœur isolé de cochon, Graf et al ont montré un effet stéréospécifique des isomères de la bupivacaïne (pour de faibles concentrations) et de la ropivacaïne (pour de fortes concentrations) sur la conduction atrioventriculaire, conduction sous la dépendance des canaux calciques (19).

Les anomalies de la contractilité ne surviennent que pour des concentrations 5 à 10 fois supérieures à celles qui entraînent des troubles de la conduction. La ropivacaïne à dose équivalente, sur le cœur isolé ou sur l'animal entier, apparaît moins cardiopresseur que la bupivacaïne (19, 20). En revanche, sur ces mêmes modèles, la nature dextrogyre ou lévogyre de l'isomère ne semble pas influencer la toxicité contrairement à la liposolubilité de l'AL (18). Les mécanismes de cette dépression de l'inotropisme sont encore mal connus. Il s'agit probablement d'une action intramyocytaire de la molécule, en particulier mitochondriale (21). La production mitochondriale d'ATP nécessaire à la fonction pompe du cœur est diminuée proportionnelle-

ment à la concentration et à la liposolubilité de l'AL utilisé (22, 23). Ainsi, la baisse de la fréquence cardiaque, l'altération de la fonction mitochondriale et un effet anti-calciqme membranaire pourraient expliquer ce phénomène. En clinique, cette dépression myocardique se traduit par la survenue d'un collapsus.

La réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire survenant à la suite d'une injection intravasculaire (ou absorption très rapide) d'AL doit suivre les recommandations internationales (24). L'intubation trachéale est associée à un massage cardiaque externe parfois prolongé. L'utilisation de faibles doses d'adrénaline (5 à 10 µg/kg) doit permettre le maintien d'une hémodynamique minimale. Ces faibles doses ont pour objectif d'éviter la survenue d'une tachycardie ou fibrillation ventriculaire qui peuvent être induites par de fortes doses d'adrénaline. La cardioversion est recommandée en cas de fibrillation ventriculaire. Enfin, les autres médicaments de l'arrêt cardiaque doivent être évités pour ne pas surajouter des effets néfastes à ceux de l'AL en cause. L'utilisation de lidocaïne n'est pas non plus recommandée, car les effets toxiques de plusieurs AL peuvent être synergiques (25).

En revanche, plusieurs études expérimentales et plusieurs cas cliniques déjà publiés soulignent l'intérêt potentiel de solutions lipidiques pour le traitement des signes toxiques cardiaques et neurologiques des anesthésiques locaux (45-47). Cependant, l'utilisation des solutions lipidiques dont l'efficacité n'est encore que fortement soupçonnée ne doit en aucun cas retarder la réanimation cardio-respiratoire. Il est néanmoins important que cette nouvelle thérapeutique soit disponible rapidement et il paraît logique d'en disposer dans les salles où sont réalisées les anesthésies locorégionales. La posologie recommandée semble être de 3 ml/kg d'une solution lipidique à 20 %, en bolus. La solution qui doit être recommandée actuellement est la solution d'Intralipide® bien que celle de Médialipide® ait également été utilisée avec succès dans un cas. La nécessité d'une perfusion d'entretien ne paraît pas indispensable, la surveillance clinique et électrocardiographique attentive dans les suites devrait permettre sa mise en route si nécessaire.

4.2.3. Autres accidents

Une méthémoglobinémie peut être observée après administration de prilocaïne qui n'est présente que dans la crème EMLA®. Son usage est en fait sans risque si l'on respecte la dose préconisée. Le traitement de la méthémoglobinémie repose sur l'injection intraveineuse de bleu de méthylène (1 à 5 mg/kg).

L'allergie aux AL de type amide est très rare, mais les solutions adrénalinées contiennent des conservateurs qui peuvent provoquer des réactions allergiques. L'allergie est plus fréquente avec les esters, qui ne sont plus utilisés en clinique. La plupart des réactions rapportées notamment au cours de soins dentaires correspondent à un passage intravasculaire d'adrénali-

ne, voire à une simple réaction vagale.

4.3. Facteurs influençant la toxicité des anesthésiques locaux

La toxicité des AL peut être modifiée par des agents pharmaceutiques ou par des conditions physiopathologiques liées aux antécédents du malade. Les interactions médicamenteuses sont pharmacocinétiques (déplacement de sites de fixation protéique, diminution du débit sanguin hépatique...) ou pharmacodynamiques (interaction au site effecteur).

4.3.1. Interactions médicamenteuses

Plusieurs études soulignent les interactions entre les médicaments à visée cardiovasculaire et les AL. En 1990, De Kock et al. ont montré chez le rat traité par digitalique une diminution des doses toxiques et léthales de la bupivacaïne (26). Ces résultats suggèrent de contrôler l'imprégnation digitalique préopératoire des patients. Pour les inhibiteurs calciques, outre la compétition de fixation protéique, le blocage du canal calcique associé au blocage du canal sodique par les AL donne des résultats parfois contradictoires. Sur organe isolé, Herzig et al. ont montré que le vérapamil et la nifédipine potentialisaient l'effet inotrope négatif de la bupivacaïne (27). De même, Bruguerolle a souligné l'influence de ces inhibiteurs calciques sur la toxicité neurologique de la bupivacaïne chez la souris (28). Chez les animaux traités par vérapamil, diltiazem ou bépridil, le temps de latence pour obtenir des convulsions est plus court et la mortalité des animaux est plus élevée. En revanche, en matière de cardiotoxicité, Adsan n'a pas retrouvé d'interférence entre ces molécules in vivo chez le rat (29). Chez l'homme, un bloc du troisième degré a été rapporté ainsi que des bradycardies. Actuellement, le vérapamil trouve une indication en injection locale associée aux AL pour augmenter la durée d'un bloc (30). Finalement, l'association avec les bêta-bloquants suggère la prudence. En effet, l'association propranolol et bupivacaïne allonge le QRS et le temps de conduction (31). Cet effet est probablement secondaire à l'affinité des AL pour les récepteurs bêta2-adrénergiques.

Plus récemment, des études ont souligné les interactions entre sévoflurane, propofol et AL. Chez le rat, la dose neurotoxique de la bupivacaïne est multipliée par 2,5 avec le sévoflurane et par 4 avec le propofol (32). De même, la cardiotoxicité de la bupivacaïne est modifiée par ces deux agents chez le rat. En effet, en présence de propofol ou de sévoflurane, les troubles du rythme apparaissent pour des doses de bupivacaïne augmentées. Les mécanismes impliqués dans cet effet protecteur sont mal connus mais un site d'action central est suggéré. De plus, l'intralipide, solvant du propofol, contribue directement à diminuer la cardiotoxicité de la bupivacaïne en augmentant la synthèse de monoxyde d'azote et en constituant un piège lipidique qui réduit

la concentration plasmatique libre de bupivacaïne (33).

4.3.2. États pathologiques

De nombreux états pathologiques peuvent modifier la toxicité des AL. Ainsi, quelques études ont étudié l'influence de l'hypoxie aiguë ou chronique. Par exemple, chez le cochon normocapnique, une hypoxie aiguë ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mm Hg}$) entraîne convulsions, arythmie et asystolie pour des doses de bupivacaïne non toxiques chez l'animal normoxique (34). Ces résultats sont retrouvés chez les chiens hypoxiques recevant des doses de ropivacaïne habituellement non toxiques (35). De plus, l'association hypoxie-hypercapnie majore l'altération du débit cardiaque. En revanche, l'alcalose hypocapnique semble avoir une propriété cardioprotectrice. Peu d'études ont évalué l'impact de l'hypoxie chronique sur la toxicité des AL. Au niveau mitochondrial chez le rat, la production d'ATP est sensible à l'hypoxie chronique et la toxicité de la bupivacaïne sur le ventricule gauche est majorée dans ce cas (36).

Chez la femme enceinte, la gestation est probablement un facteur aggravant comme le montre les études chez l'animal. Ainsi, Santos et al ont montré chez la brebis, un risque toxique plus élevé pour la ropivacaïne, la lévobupivacaïne et la bupivacaïne (37). Ce phénomène pourrait s'expliquer par la potentialisation de la cardiotoxicité par le bêta-oestradiol (38). En revanche, le passage placentaire de ces trois AL ne permet de mesurer que de faibles concentrations plasmatiques de fraction libre de ces molécules (39).

Une attention particulière doit être portée aux patients avec des maladies neuromusculaires pour lesquels une évaluation précise du rapport bénéfice/risque d'une anesthésie locorégionale doit être réalisée. En effet, les patients porteurs d'une sclérose en plaque ont une barrière hémato-encéphalique plus perméable aux anesthésiques locaux (40, 41). La démyélinisation du tissu médullaire prédispose à une toxicité plus importante des agents anesthésiques locaux. Du fait de concentrations médullaires plus faibles, l'anesthésie péridurale semble, a priori, présenter un certain avantage par rapport à la rachianesthésie. Par ailleurs, la ponction lombaire en elle-même ne semble pas induire de poussée aiguë. En revanche, les périodes pré et post-opératoires, caractérisées par un stress, une émotion intense ou une infection, sont des facteurs aggravant ou déclenchant les poussées évolutives de la maladie. Ainsi, la réalisation de techniques d'anesthésie locorégionale peut générer des problèmes médicolégaux et la plupart des équipes préfèrent y renoncer de principe chez ces patients. Par ailleurs, chez un patient souffrant de syndrome de Guillain-Barré ou présentant des troubles neurologiques périphériques autres, l'utilisation d'une anesthésie rachidienne est toujours très controversée. Dans le cas du syndrome de Guillain-Barré, il semble exister une

plus grande susceptibilité aux anesthésiques locaux (42). Toutefois, l'avantage que procure l'analgésie péridurale lors du travail obstétrical (diminution de la douleur et donc du risque d'exacerbation de la dysautonomie) et le risque d'une anesthésie générale chez la parturiente ont tendance à faire préférer l'anesthésie rachidienne dans ce contexte. Dans le cas des myopathies mitochondriales, la toxicité des anesthésiques locaux sur ces organelles doit mener le praticien à les utiliser avec prudence. En effet, 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 de même pour les blocs périphériques pour lesquels l'injection périnerveuse, ou intramusculaire, est en principe contre-indiquée (43, 44).

5. Conclusion

Malgré les progrès de l'industrie pharmaceutique, les anesthésiques locaux restent des molécules avec un risque toxique potentiel. Comme le résumait un éditorial présentant la « *Conference on Local Anesthetic toxicity* » de 2001 à Miami, « *One hundred years later, I can still make your heart stop and your legs weak ...* ». Etudier la toxicité de ces molécules en clinique reste difficile car, heureusement les cas sont rares. Mais nous pouvons toujours extrapoler les études sur modèles animaux. **Actuellement, la prévention du risque toxique repose sur le respect des posologies (Tableau II), la rigueur du geste technique et la surveillance continue du patient pendant la procédure.**

Tableau II. Doses maximum utilisables pour la première injection chez l'adulte

Agents	Bloc au membre supérieur	Bloc au membre inférieur
Lidocaïne adrénalinée	500 mg (7 mg.kg ⁻¹)	700 mg (10 mg.kg ⁻¹)
Mépipivaïne	400 mg (5-6 mg.kg ⁻¹)	400 mg (5-6 mg.kg ⁻¹)
Bupivacaïne adrénalinée	150 mg (2 mg.kg ⁻¹)	180 mg (2,5 mg.kg ⁻¹)
Ropivacaïne	225 mg (3 mg.kg ⁻¹)	300 mg (4 mg.kg ⁻¹)

Références

- Butterworth JFt, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;72(4):711-34.
- Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences. Conférence d'experts, SFAR 2002 (www.sfar.org).
- Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97(5):1274-80.
- Malinovsky JM, Charles F, Baudrimont M, Peroon Y, Le Corre P, Pinaud M, et al. Intrathecal ropivacaïne in rabbits: pharmacodynamic and neurotoxicologic study. *Anesthesiology* 2002;97(2):429-35.
- Freedman JM, Li DK, Drasner K, Jaskela MC, Larsen B, Wi S. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: an epidemiologic study of 1,863 patients. *Anesthesiology* 1998;90(4):575-9.
- Hiller A, Karjalainen K, Balk M, Rosenberg PH. Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine or general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82(4):575-9.
- Pollock JE, Liu SS, Neal JM, Stephenson CA. Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. *Anesthesiology* 1999;90(2):445-50.
- Selander D, Dhuner KG, Lundborg G. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. An experimental study of the acute effects of needle point trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21(3):182-8.
- Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjoval J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaïne, bupivacaïne and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78(5):507-14.
- 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(2):321-8.
- Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(1):3-11.
- Ladd LA, Chang DH, Wilson KA, Copeland SE, Plummer JL, Mather LE. Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaïne, levobupivacaïne, and ropivacaïne in sheep. *Anesthesiology* 2002;97(2):418-28.
- Breslin DS, Martin G, Macleod DB, D'Ercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaïne for lumbar plexus block: A report of two cases. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(2):144-7.
- Sawaki K, Ohno K, Miyamoto K, Hirai S, Yazaki K, Kawaguchi M. Effects of anticonvulsants on local anaesthetic-induced neurotoxicity in rats. *Pharmacol Toxicol* 2000;86(2):59-62.
- de La Coussaye JE, Brugada J, Alessie MA. Electrophysiologic and arrhythmogenic effects of bupivacaïne. A study with high-resolution ventricular epicardial mapping in rabbit hearts. *Anesthesiology* 1992;77(1):132-41.
- Aya AG, de la Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX, et al. Comparison of the effects of racemic bupivacaïne, levobupivacaïne, and ropivacaïne on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology* 2002;96(3):641-50.
- Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaïne, levobupivacaïne, and ropivacaïne on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000;93(3):784-92.
- Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaïne and bupivacaïne in sheep. *Anesth Analg* 1998;86(4):797-804.
- Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaïne and ropivacaïne are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002;96(6):1427-34.
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaïne-, levobupivacaïne-, or ropivacaïne-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93(3):743-8.
- de La Coussaye JE, Bassoul B, Albat B, Peray PA, Gagnol JP, Eledjam JJ, et al. Experimental evidence in favor of role of intracellular actions of bupivacaïne in myocardial depression. *Anesth Analg* 1992;74(5):698-702.
- Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaïne and ropivacaïne on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998;88(5):1340-9.
- Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaïne isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000;93(2):456-62.
- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. An international consensus on science. *Circulation* 2000;102(8 Suppl):II-384.

25. Fujita Y, Endoh S, Yasukawa T, Sari A. Lidocaine increases the ventricular fibrillation threshold during bupivacaine-induced cardiotoxicity in pigs. *Br J Anaesth* 1998;80(2):218-22.
26. De Kock M, Gautier P, Vandewalle F, Renotte MT. Digoxin enhances bupivacaine toxicity in rats. *Reg Anesth* 1991;16(5):272-7.
27. Herzig S, Ruhnke L, Wulf H. Functional interaction between local anaesthetics and calcium antagonists in guineapig myocardium: 1. Cardiodepressant effects in isolated organs. *Br J Anaesth* 1994;73(3):357-63.
28. Bruguerolle B. Effects of calcium channel blockers on bupivacaine-induced toxicity. *Life Sci* 1993;53(21):PL349-53.
29. Adsan H, Tulunay M, Onaran O. The effects of verapamil and nimodipine on bupivacaine-induced cardiotoxicity in rats: an in vivo and in vitro study. *Anesth Analg* 1998;86(4):818-24.
30. Reuben SS, Reuben JP. Brachial plexus anesthesia with verapamil and/or morphine. *Anesth Analg* 2000;91(2):379-83.
31. Timour Q, Freysz M, Couzon P, Loufoua J, Bertrix L, Gerentes I, et al. Possible role of drug interactions in bupivacaine-induced problems related to intraventricular conduction disorders. *Reg Anesth* 1990;15(4):180-5.
32. Ohmura S, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 1999;88(1):155-9.
33. 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(4):1071-5.
34. Heavner JE, Dryden CF, Jr., Sanghani V, Huemer G, Bessire A, Badgwell JM. Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1992;77(1):142-7.
35. Porter JM, Markos F, Snow HM, Shorten GD. Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. *Br J Anaesth* 2000;84(1):92-4.
36. Nouette-Gaulain K, Forestier F, Malgat M, Marthan R, Mazat JP, Sztark F. Effects of bupivacaine on mitochondrial energy metabolism in heart of rats following exposure to chronic hypoxia. *Anesthesiology* 2002;97(6):1507-11.
37. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001;95(5):1256-64.
38. Moller RA, Datta S, Strichartz GR. Beta-estradiol acutely potentiates the depression of cardiac excitability by lidocaine and bupivacaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34(5):718-27.
39. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999;90(6):1698-703.
40. Perel A, Reches A, Davidson JT. Anaesthesia in the Guillain-Barre syndrome. A case report and recommendations. *Anaesthesia* 1977;32(3):257-60.
41. Martz DG SD, Matjasko MJ. Neurologic disease. In: Benumof JL E, editor. *Anesthesia and uncommon diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Compagny; 1998. p. 4-37.
42. Vassiliev DV, Nystrom EU, Leicht CH. Combined spinal and epidural anesthesia for labor and cesarean delivery in a patient with Guillain-Barre syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(2):174-6.
43. Murat I, Esteve C, Montay G, Delleur MM, Gaudiche O, Saint-Maurice C. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of bupivacaine during epidural anesthesia in children with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology* 1987;67(2):249-52.
44. Rosaeg OP, Morrison S, MacLeod JP. Anaesthetic management of labour and delivery in the parturient with mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth* 1996;43(4):403-7.
45. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106: 1340-2.
46. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008; 108:907-13.
47. Malinovsky JM, Mazoit JX, Sztark F, Estèbe JP, Capdevila X, Samii K, Eledjam JJ, Benhamou D, Bonnet F, Bouaziz H, Weinberg G and Le Comité douleur-anesthésie locorégionale de la Sfar. Toxicité systémique des anesthésiques locaux et solutions lipidiques : une alternative supplémentaire intéressante. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 132-4.