

République Algérienne Démocratique et Populaire.
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique.
Faculté de Médecine.
Département de la pharmacie.
Université SAAD DAHLEB Blida 1.



Thème

Intoxication aux anesthésiques locaux lors de la pratique de l'anesthésie locorégionale.

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement le 25 juillet 2021
En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Réalisé par:

OUFFA YASMINA

TOUBRINET HAMZA

AOUAMEUR FARIDA

Encadré par :

Dr. FERHAT KHEDAOUJ Maître Assistante en Anesthésie et réanimation C.H.U DOUERA.

Devant le jury:

Président : Pr. AMZIANE BELKACEM MCA en Anesthésie et réanimation C.H.U DOUERA.

Examineur : Dr. BOUCHACHIA HAMZA Assistant en chimie Analytique ANPP ALGER.

Année universitaire : 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

”قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ“

صدق الله العظيم (البقرة -32)





REMERCIEMENTS



Au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions ALLAH qui nous a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.



Nous adressons nos sincères remerciements



A notre promoteur le Docteur FERHAT KHEDAOU DJ Maître assistante en Anesthésie et Réanimation.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet et d'avoir dirigé ce travail qui a retenu toute notre attention.

Vos conseils et critiques ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Ce travail est le fruit du suivi sans relâche, dont vous avez fait preuve à notre égard.

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos éminentes qualités humaines et scientifiques.

Un remerciement spécial pour les corrections expresses, cela est très admirable. Recevez ici l'expression de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

A notre président de jury :

Monsieur le professeur : AMZIANE BELKACEM MCA en Anesthésie et Réanimation.

Vous nous faites un grand honneur d'accepter et de Présider notre mémoire. Vos qualités professionnelles suscitent notre admiration.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde estime et notre haute considération.

A notre Examineur :

Monsieur le Docteur : BOUCHACHIA HAMZA Assistant en chimie Analytique

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté d'honorer votre présence, c'est un grand honneur pour nous de vous avoir parmi les membres du jury, nous souhaitons que le présent travail vous plaise. Veillez accepter nos vifs remerciements.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toute personne qui nous a aidé dans ce travail, et avec qui nous avons eu la chance de travailler,
Merci



DEDICACES



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, et la reconnaissance...



Je dédie ce modeste travail



A l'ÉTERNEL ALLAH, qui m'a guidé et protégé jusqu'à ce jour.

A ma très chère mère ;

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu avais consenti pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portés depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

Si je suis là aujourd'hui, ce n'est que grâce à toi !!

Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices, bien que je m'en acquitterai jamais assez.

Puisse Allah, le tout puissant t'accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne te déçoives, Ton fils qui t'aime énormément...

A mes frères et sœurs

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, j'ai toujours pu compter sur vous quel que soit le moment !! Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès, que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde...

A ma famille maternelle

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte

L'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.



Je dédie ce modeste travail



A mes chers amis

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié soit éternelle.

A Mohamed, khaled , Ali, Abdehak , Abdkader, Sid Ahmed , Salah , Abdo , Zakaria. Youba

C'est l'occasion pour moi de vous remercier très sincèrement pour vos encouragements et de vous dire que je vous aime, Merci pour vous soutien et vous présence et la grande considération que vous me portez.

A mon très cher Mohamed;

Mon conseiller, et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles....

Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

À mes yeux tu es l'être le plus cher que j'aime tant, que dieu te bénisse et te protège.

A mes deux binômes Yasmina et Farida

Merci de m'avoir supporté (dans tous les sens du terme !).

HAMZA



Je dédie ce modeste travail



A mes très chers parents OUFFA MAHIDDINE et OUFFA Fatiha

Qui ont si œuvré et si sacrifié pour voir ma réussite, tant par leurs amour, leurs soutien, et leurs présences. Je vous dois la personne que je suis devenue. Que vous trouviez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mes sentiments affectueux.

A ma très chère sœur Lamia et mes frères Mohamed et OTHMANE

Qui m'ont toujours encouragé et soutenu. Que DIEU vous réserve un avenir plein de bonheur et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma très chère amie Bouchra

Je ne peux trouver les mots pour t'exprimer mon amour et mes pensées. Je te considère comme une sœur. Je te dédie ce travail et je te souhaite tout le bonheur du monde.

A ma très chère copine Yasmine,

Merci d'être l'épaule sur laquelle je peux compter, pour ton aide et ton soutien. Je te dédie ce travail et je te souhaite beaucoup de réussite et de succès.

A ma très chère amie Fahima,

Les mots ne pourraient exprimer mon affection et mes pensées, pour ton encouragement. En témoignage de l'amitié qui nous unit, je te dédie ce travail.

A ma très chère amie Khaoula

Tu as toujours offert soutien et réconfort, j'exprime envers toi une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels, merci mon amie.

A groupe OXY'JEUNES BLIDA

Vous avez été pour moi une seconde famille et je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés ensemble.

Je vous dédie ce travail et je vous remercie pour l'estime et l'affection que vous m'avez accordée durant toutes ces années !

A mes chers trinômes Hamza et Farida

Pour votre dévouement, votre soutien et votre compréhension, que DIEU vous procure tout le bonheur que vous méritiez.

Yasmina



Je dédie ce modeste travail



A ma chère mère

*Qui s'est battue pour nous et pour ces jours. je me souviendrai toujours de toi
dans mes jours heureux. Rabi yerhmek*

A mon cher père

Que Dieu te guérisse et te protège pour nous

A mes chers frères, Amin et Nasreddine

A mes chères sœurs, Amel et Feriel

*Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études
(sans oublier mon frère sid Ali rabi yerhmo)*

A ma chère grand-mère

Qui je souhaite une bonne santé.

A toute ma famille

A tout mes chères amies

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A mes chers binôme Yasmina et Hamza

*Pour ses sympathies et pour leurs indéfectibles soutiens et leurs patiences
infinies.*

Farida

*A Tous ceux ayant contribué à ce travail de près ou de loin que
votre nom soit mentionné ou pas,*

Je vous dis tout haut Merci.

Résumé :

L'Anesthésie Locorégionale, grâce aux progrès réalisés ces vingt dernières années, tant sur le plan matériel, anesthésique locaux que des techniques, a vu ses indications et sa pratique se développer et rarement exposé à des accidents aux anesthésiques locaux au niveau locale ou systémique.

L'objectif de notre travail est d'établir d'une part la gravité de l'intoxication des anesthésiques locaux lors de la pratique de l'anesthésie locorégionale et d'autre part de préconiser un traitement préventif.

Il s'agit d'une étude descriptive, où nous rapportons 03 cas clinique de toxicité aux AL après réalisation d'une anesthésie locorégional au niveau de service de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier Universitaire de Douera :

1^{er} cas clinique, une intoxication par Lidocaïne après une ALRIV du membre supérieur.

2^{ème} cas clinique, une intoxication aux AL après un ALR périphérique de membre supérieur infraclaviculaire (bloc pléxique) d'un adulte de 39 ans.

3^{ème} cas clinique, chez un patient âgé de 35 ans ; une intoxication aux AL après avoir réalisé un ALR de bloc fémoral associé à une rachianesthésie.

La prévention de ces complications passe par la maîtrise des techniques d'anesthésie locales et locorégionales, le respect de mesures simples de sécurité, la connaissance de la pharmacologie des produits utilisés, le dépistage rapide des prodromes annonçant les complications graves et la prise en charge rapide de ces manifestations.

Mots clés : Anesthésie locorégionale, anesthésique local, Toxicité, prévention

Abstract:

Loco-regional Anesthesia, thanks to the progress made over the last twenty years, both in terms of equipment, local anesthetic as well as techniques, has seen its indications and practice to develop and rarely exposed to local or systemic local anesthetic accidents.

The objective of our work is to establish on the firstly the seriousness of the toxicity of local anesthetics during the practice of loco-regional anesthesia and the secondary to recommend a preventive treatment.

This was a descriptive study that reported 03 clinical cases of local anesthetic toxicity through the loco-regional anesthesia, carried out at surgery orthopedic unit of the Douera Hospital-University Centre:

The 1st clinical case is intoxication by Lidocaïne after in LRAIV of the upper limb.

The 2nd clinical case is intoxication by local anesthetics after a peripheral nerve block of the upper limb of an adult at 39 years old.

The 3rd clinical case is a 35 years old patient who has intoxication by local anesthesia after realization of femoral block associated with spinal anesthesia.

The prevention of these complications requires mastery of local and loco-regional anesthesia technical, compliance with simple safety measures, Knowledge of the pharmacology of the products used, rapid detection of prodromal announcing serious complications and management, rapidity of these manifestations

Keywords: Loco-regional anesthesia, local anesthetic, toxicity, prevention.

الملخص:

التخدير الموضعي، وبفضل التقدم المحرز على مدار العشرين عاما الماضية، سواء من حيث المعدات ؛ والمخدرات الموضعية وكذلك التقنيات، مؤشرات وممارساته تتطور وازداد ما يتعرض لحوادث المخدرات الموضعية على مستوى الموضعي أو النظامي.

الهدف من عملنا هو تحديد من جهة مدى خطورة التسمم بواسطة المخدر الموضعي خلال ممارسة التخدير الموضعي ومن ناحية أخرى للتوصية بالعلاج الوقائي.

كان عملنا عبارة عن دراسة وصفية؛ إذ قمنا بتقرير حول 3 حالات سريرية من التسمم بواسطة المخدر الموضعي بعد القيام بالتخدير الموضعي ثم إجراؤها في قسم جراحة العظام للمركز الاستشفائي الجامعي بالدويرة.

الحالة الأولى لتسمم بواسطة الليدوكاين بعد تخدير موضعي عن طريق الحقن الوريدي للطرف العلوي.

الحالة الثانية لتسمم بواسطة المخدر الموضعي بعد تخدير موضعي محيطي للطرف العلوي تحت الترقوة لشخص يبلغ من العمر 33 سنة.

الحالة الرابعة لمريض يبلغ من العمر 33 سنة تسمم بواسطة المخدر الموضعي ليدوكاين بعد إجراء تخدير نخاعي شوكي مشترك مع تخدير موضعي محيطي للطرف السفلي (المجموعة الفخذية).

تتطلب الوقاية من هذه المضاعفات التمكن من تقنيات التخدير الموضعي والسطحي؛ و المثال إجراءات السلامة البسيطة؛ ومعرفة علم الدوية للمنتجات المستخدمة؛ والكشف السريع عن علامات التي تعلن عن مضاعفات خطيرة؛ وإدارة سرعة هذه المظاهر.

الكلمات المفتاحية: التخدير الموضعي ؛ المخدر الموضعي ؛ التسمم؛ الوقاية.

Table de matière

Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
Table de matières	
Liste des abréviations ;	V
Introduction générale ;	1

REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I : généralités sur l'anesthésie et les anesthésiques locaux

1. Généralité sur l'anesthésie.....	05
Définition de l'anesthésie	05.
Anesthésie générale.....	05.
Anesthésie locale.....	10.
1. 4. Anesthésie locorégionale(ALR)	13.
2. Techniques d'ALR	14.
L'ALR intraveineuse (ALRIV).....	14.
Blocs péri médullaires (rachianesthésie et péridurale) ou Anesthésie centrale.....	16
2.2 .1.La rachianesthésie.....	16.
2.2.2. La péridurale.....	17.
Blocs périphériques (plexique et tronculaire).....	18.
Blocs tronculaires	18
Bloc plexique.....	20
3. Les molécules utilisées en anesthésique locorégional	
3.1 <i>Opiïdes</i>	22
Morphine	23
α -2-agonistes	23
Anesthésiques locaux (AL)	23
Caractéristiques des molécules AL et la Posologie	24

Chapitre II : Pharmacologie générale des anesthésiques locaux

1. Historique	33
2- Définition	35.
3 .Structure chimique des anesthésiques locaux.....	36.
4. Classification des anesthésiques locaux	37.
5. Relation structure activité	40.
6. Les propriétés physico-chimiques de l'anesthésique local :.....	42
Liposolubilité	42
pKa (constante d'ionisation)	44
Fixation aux protéines	46
Chiralité.....	47
Vasomotricité.....	48
7. Pharmacocinétiques des anesthésiques Locaux.....	50
Absorption.....	50.
7.2 Distribution et Demi-vie plasmatique.....	54.
Métabolisme et la biotransformation	57.
Élimination et Excrétion	62.
8 .Pharmacodynamie des anesthésiques locaux	64.
Rappel d'électrophysiologie cellulaire d'une fibre nerveuse	64
Site d'action des AL.....	69
Mécanisme d'action des anesthésiques locaux.....	70
Facteurs influençant l'activité des anesthésiques locaux :	72
Action générale des anesthésiques locaux.....	75.
8.4.1. Action sur le système nerveux central	75.
8.4.2 .Action sur le système nerveux autonome(SNA).....	76.
Action Cardiovasculaires	77.

Action sur le muscle strié et la jonction neuromusculaire.....	79
Effets respiratoires	79.
Effets sur l'utérus	79.
Action sur la musculature lisse digestive	80.
Les propriétés thérapeutiques des anesthésiques locaux :	80.
.Usage clinique des AL	80.
8.5.2. Contre indications générales d'utilisation des AL (contre indications Absolues):.....	83.
Les Effets indésirables et secondaires des anesthésiques locaux :	84.

Chapitre III : toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR

1.Introduction	90.
2. Toxicité des anesthésiques locaux lors l'ALR.....	91.
Toxicité locale des anesthésiques locaux.....	91.
La neurotoxicité locale.....	91.
La myotoxicité ou la toxicité musculaire	93.
Mécanisme de la toxicité locale	96.
Neurotoxicité des autres agents.....	99.
Toxicité systémique des anesthésiques locaux TSAL:	100.
Circonstances et descriptions cliniques, physiopathologie de TSAL:.....	102
Toxicité neurologique (Toxicité nerveuse centrale):	103.
Toxicité cardiovasculaire	105.
Autres manifestations générales.....	110.
Malaise vagal.....	110
Facteurs influençant la toxicité des anesthésiques locaux :.....	111.
Les factures liées aux AL.....	111.
Facteurs liés au terrain (Facteurs intrinsèques).....	112.
Facteurs extrinsèques	116..
3. Lipides et intoxication par les AL	118.
L'émulsion lipidique	118.
Mécanismes impliqués dans les effets d'une association ELI-AL.....	121
Place des émulsions lipidiques dans les recommandations professionnelles lors d'un surdosage systémique en anesthésique local	124
Recommandations nationales et internationales.....	125.
4. Prévention et traitement des toxicités locorégionaux lors de l'utilisation d'AL.....	127
.	
Prévention des toxicités locorégionaux lors de l'utilisation d'AL :.....	127
Traitement de l'intoxication par AL.....	134.
Traitement d'une TSAL	135.

5. Utilisation des AL dans le cadre de recommandations : aspects pratiques.....	139
7.L’avenir	141
8. Conclusion.....	142.

PARTIE PRATIQUE

Observation médicale

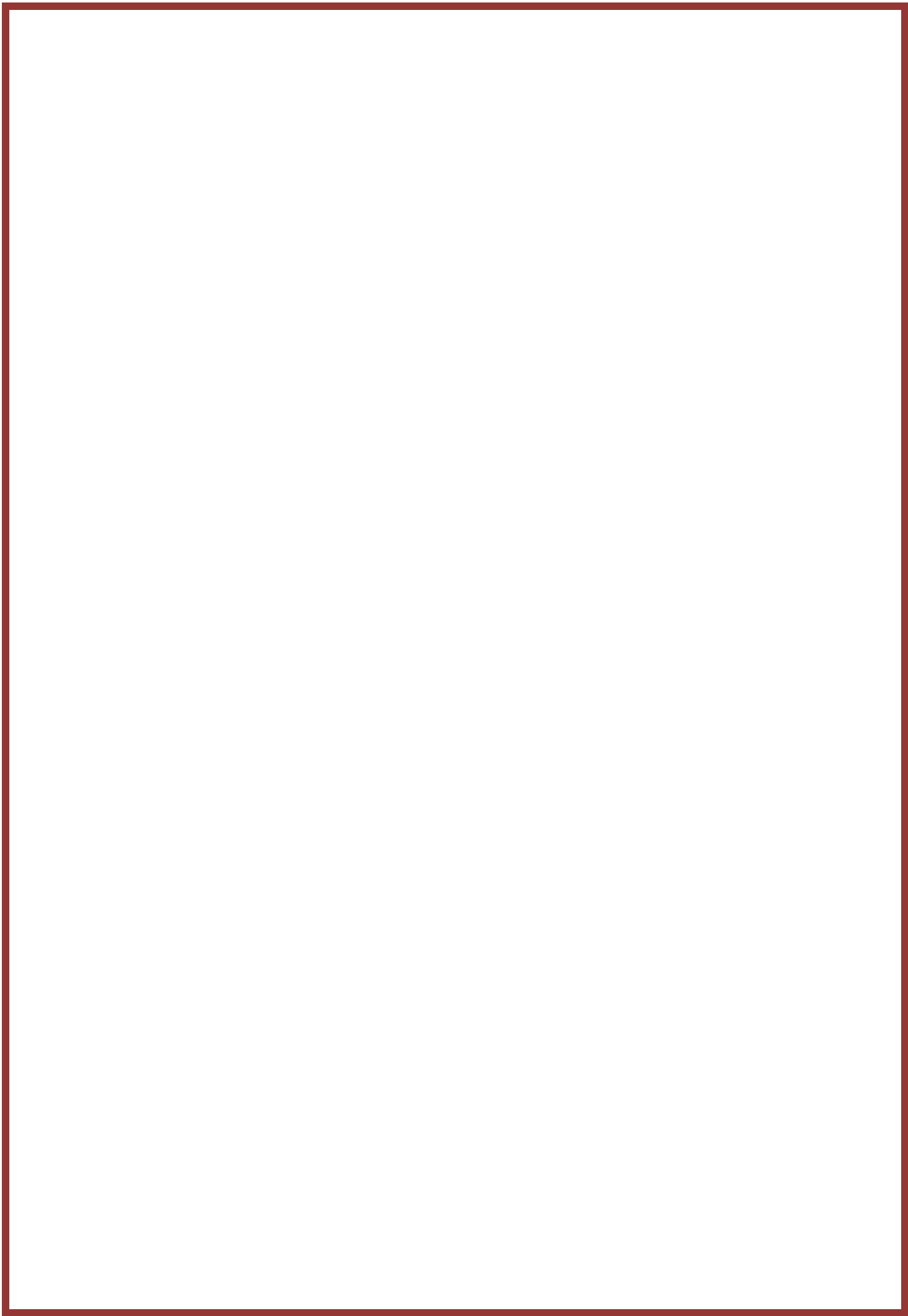
Cas clinique no 1	147.
Intoxication à Lidocaïne après une ALRIV.....	147.
Cas clinique no 2	151.
Intoxication aux AL après une ALR de bloc pléxique	151.
Cas clinique no 3	153.
Intoxication aux AL après une ALR de bloc fémoral associé à une rachianesthésie.	153

Conclusion générale

Liste des figures

Référence Bibliographique

Annexes



Liste des abréviations

AG : Anesthésie générale	IV : Intraveineuse
ALR : Anesthésie locorégionale	IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique.
AL : Anesthésiques locaux	INJ : Injection
ALRIV : Anesthésie locorégionale en intraveineux	IC : Insuffisance cardiaque
APM : Anesthésie périmédullaire	IH : Insuffisance hépatique
APD : Anesthésie péridurale	IM : Intramusculaire
ASA : American Society of Anesthésiologies	ID : Intradermique
ASRA : American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine	IR : Insuffisance respiratoire
ATCD : Antécédents	HTA : Hypertension artérielle
ATP : Adenosine triphosphate.	GX : glycine xylidide
ADH : Hormone antidiurétique	KT : Cathéter
AMM : Autorisation de mise sur le marché	LCR : Liquide céphalo-rachidien
CHU : Centre Hospitalier et Universitaire	MEGX : la mono-éthylglycine xylidide
DPO : Douleur postopératoire	mV : Millivolt
EI : Effet Indésirable	ml : Millilitre
ELI : Emulsion lipidique intraveineuse	NVPO : Nausée et vomissement
EVS : Echelle verbale simple	OMS : Organisation mondiale de la santé
FQ : Fréquence cardiaque	pH : Potentiel hydrogène
H : Heure	pKa : Constante d'ionisation

PM : Poids

SNA : Système nerveux autonome

moléculaire

PA : Pression artérielle **Post-o** : Post opératoire

SFAR : Société française d'anesthésie-réanimation

PPX : Pipecolyl xylidide

TA : Tension artérielle

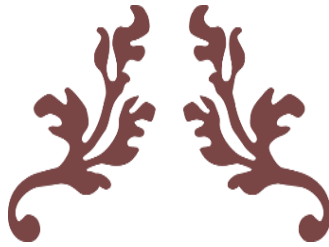
PABA : Acide para aminobenzoïque

TSAL : Toxicité systémique des anesthésiques locaux

RA : Rachianesthésie

RAS : Rien à signaler

SNC : Système Nerveux Central



INTRODUCTION



INTRODUCTION

De nombreux actes de soins, de la simple suture à l'intervention chirurgicale la plus complexe, peuvent nécessiter une **anesthésie**. Selon les circonstances, les médecins peuvent recourir, soit à l'anesthésie locale, soit à l'anesthésie locorégionale, soit à l'anesthésie générale. L'objectif de toute anesthésie est d'empêcher que le patient souffre au moment de l'acte de soin.

Tout acte médical comporte bénéfices thérapeutiques et effets secondaires ou risque, dont la balance doit être au bénéfice du patient. De toutes les disciplines médicales, l'anesthésie est l'une des plus connues, parfois de façon injustifiée, pour générer un certain nombre d'incidents et /ou accidents ou une complication grave.

RENE LERICHE dans son livre « **souvenir de ma vie morte** » raconte comment un accident sans lien avec l'anesthésie peut facilement lui être attribué à tort. Lors de la première rachianesthésie réalisée en France au début du siècle devant l'académie de médecine ; le patient est mis en position assise et décédé brutalement. **R. LERICHE** s'exclame dans une lettre à **Stewart HALSED** « **imaginer quel aurait été l'avenir de la rachianesthésie dans notre pays si le patient était décédé après l'administration d'anesthésiques locaux dans son liquide cébrospinal** ». Le problème de l'attribution d'une complication liée à l'anesthésie est posé ici de manière caricaturale. Si les accidents majeurs (décès, séquelles neurologiques...) très exceptionnels conduisent, à des recherches riches d'enseignement, la connaissance des incidents mineurs sans doute plus fréquents reste beaucoup plus aléatoire, et tributaire de déclaration et du souvenir de l'incident qu'en a son auteur [1].

Sur les huit millions d'anesthésies pratiquées annuellement en France environ 1 800 000 sont des anesthésies locorégionales, dont environ un tiers concernent l'accouchement. C'est dire à l'importance du phénomène, et l'on conçoit bien que, même si la proportion des accidents est faible, le nombre absolu de ces accidents reste un sujet de préoccupation. Une enquête prospective menée en 1980 par l'**INSERM** avait montré que le risque d'accident grave (décès ou coma persistant), partiellement ou totalement lié à l'anesthésie, était de un sur 8 000 anesthésies, toutes techniques confondues. Une étude prospective effectuée en 1994 portant sur plus de 100 000 anesthésies locorégionales a retrouvé 89 complications en relation avec l'anesthésie, parmi lesquelles 34 complications neurologiques (en dehors des convulsions), dont 12 semblaient en relation avec l'agent anesthésique utilisé [2].

L'anesthésie locorégionale a connu un essor considérable ces dernières années favorisées par l'essor de l'échographie. Elle permet une analgésie postopératoire de bonne qualité, une diminution de la consommation de morphine et une grande satisfaction des patients. À court et moyen terme, cette technique permet une réhabilitation plus rapide des patients et diminue l'incidence des douleurs chroniques.

Les complications de l'anesthésie locorégionale (rachianesthésie et les autres types d'ALR) sont de trois ordres. Les complications liées à la ponction ; les complications liées à l'anesthésie elle-même, comme l'hypotension liée au bloc sympathique après rachianesthésie ; enfin les complications liées aux agents eux-mêmes c'est à dire les anesthésiques locaux ; en médecine générale et en médecine d'urgence, leur utilisation est une pratique courante. Les anesthésies locales et locorégionale font partie des gestes techniques pratiques à connaître. L'utilisation de ces AL n'est pas dépourvue de complications. Un surdosage relatif ou absolu peut engendrer des complications neurologiques et cardiaques graves, engageant le pronostic vital du patient, nécessitant des manœuvres de réanimation précoces et adaptées [2]. L'administration d'intra lipide par voie intraveineuse fait aujourd'hui partie des recommandations à suivre lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par une intoxication systémique aux AL.

Depuis plusieurs années la profession s'attache à évaluer la qualité du travail effectué quotidiennement par l'ensemble des médecins anesthésistes réanimateurs. Pour cela il est nécessaire de mesurer l'activité, les prouesses mais aussi les défaillances ou les échecs.

L'objectif de notre travail est d'établir d'une part la gravité de l'intoxication aux anesthésiques locaux lors de la pratique de l'anesthésie locorégionale et d'autre part de préconiser un traitement préventif et curatif de cette intoxication.

Nous allons donc essayer de comprendre quels sont les problèmes que peut rencontrer les médecins anesthésistes-réanimateurs et la conduite à tenir en cas d'intoxication aux AL.

Au cours de ce travail, dans la première partie, nous commencerons à donner quelques notions sur l'anesthésie générale, les différentes techniques d'anesthésie locorégionale et les anesthésiques locaux.

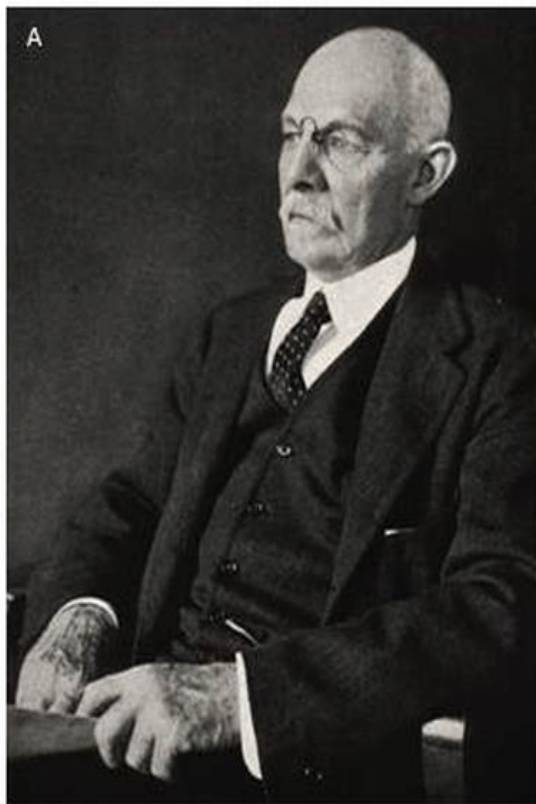
Dans un second temps nous exposerons la pharmacologie générale des anesthésiques locaux et leurs propriétés.

puis nous aborderons la toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'anesthésie locorégionale et la conduite à tenir en cas d'intoxication aux AL.

Enfin, dans la dernière partie c'est la partie pratique, où nous exposerons des cas cliniques sur l'intoxication aux AL lors de la pratique de l'ALR en chirurgie orthopédique au Centre Hospitalier Universitaire de Douera .Alger



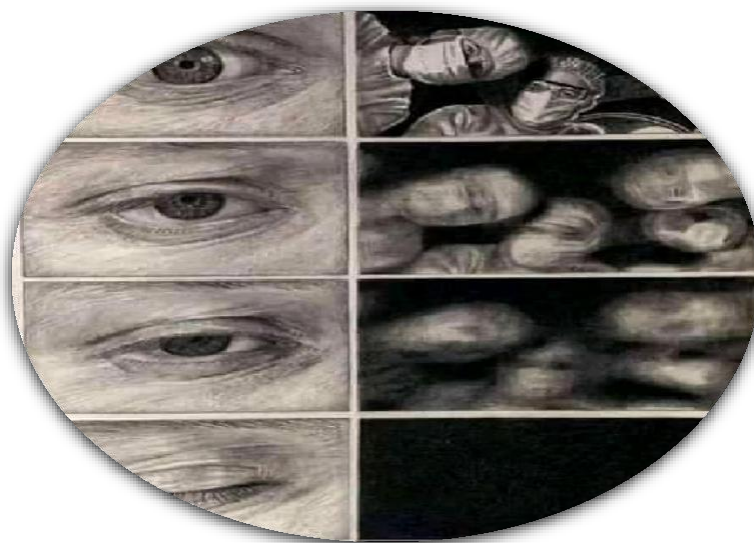
René LERICHE (1897-1955)



William Stewart Halsted (1852-1922).



Chapitre I : généralités sur l'anesthésie et les anesthésiques locaux



1. Généralité sur l'anesthésie :

Définition de l'anesthésie :

L'anesthésie est un terme médical provenant d'un mot grec (**αἰσθησις**) signifiant la faculté de percevoir par les sens, combiné à l'**alpha** (α) privatif et au **nu**(v) euphonique [3].

L'anesthésie se définit ainsi comme l'ensemble de technique qui permet la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical (endoscopie, radiologie), en suppression ou en atténuations des sensations, en particulier des sensations douloureuses [4]. La mise au point des techniques d'anesthésie a largement révolutionné la chirurgie et les actes de soins douloureux. Grâce à l'anesthésie, il est possible d'opérer un patient sans le faire souffrir. Aujourd'hui, de nombreux actes médicaux sont pratiqués sous anesthésie,

- Actuellement trois grands types d'anesthésie existent : Anesthésie générale, Anesthésie locale et locorégionale.

Anesthésie générale :

Anesthésie générale(AG) c'est un état d'inconscience réversible provoqué par les anesthésiques [les hypnotiques, morphino-mimétiques et curares], avec disparition de la perception douloureuse dans tout l'organisme où l'ensemble du corps est anesthésié, ce qui s'accompagne d'une perte de conscience transitoire et relâchements des muscles [3].

Et définie ainsi comme un état comparable au sommeil, produit par l'injection de médicaments par voie intraveineuse et /ou par la respiration de vapeur anesthésique [4].

La plupart des interventions chirurgicales digestives ou thoraciques se pratiquent sous AG.

Les posologies sont fonction du poids du patient (en tenant compte d'une éventuelle obésité), de l'âge (le grand âge demande habituellement une réduction de la posologie), de facteurs toxiques (alcool, drogues), de facteurs génétiques, de la pathologie du patient (insuffisance cardiaque(IC), Insuffisance respiratoire(IR), Insuffisance rénale(IR)ou hépatique(IH), sepsis, myasthénie,...), de l'intensité des stimuli douloureux (provoqués par l'intubation trachéale ou le geste chirurgical) et de la potentialisation par les agents de la prémédication et les autres agents utilisés pour l'anesthésie[5].

Les indications de l'AG sont les actes chirurgicaux impossibles à réaliser sous anesthésie locorégionale ou lorsque cette dernière est contre indiquée (par exemple en cas d'impossibilité d'injecter un médicament à proximité de la colonne vertébrale ou de la moelle épinière).

L'AG a pour objectif de permettre la réalisation d'actes douloureux (chirurgie) ou désagréables (endoscopies). Elle consiste en une perte de conscience pharmacologique [6] qui :

- Evite au malade de sentir la douleur et de se souvenir de l'acte.
- Evite (ou limite) les réactions neuroendocriniennes réflexes à la douleur opératoire : activation sympathique, hypersécrétion d'ADH, cortisol, aldostérone, etc....
- Entraîne un relâchement musculaire suffisant pour permettre la réalisation de l'acte chirurgical.

Pour atteindre cet objectif l'anesthésiste doit ainsi ajouter des médicaments spécifiques destinés à provoquer la perte de conscience du patient pour la durée de l'intervention, On distingue :

a) Agents hypnotiques :

- **Un anesthésique général administré par voie intraveineuse (Hypnotique barbiturique** type thiopental ou **non barbiturique** comme le propofol, l'étomidate, la kétamine)
- **par inhalation (Agents gazeux et volatils)** : protoxyde d'azote, halogénés comme l'halothane, l'isoflurane, le desflurane, le sévoflurane.



Figure I.1: Hypnotique administré par voie I.V et par inhalation.

- b) **Un analgésique central dérivé de la morphine** : fentanyl, alfentanil, sufentanil, rémifentanyl. Cet analgésique est utilisé pour diminuer la stimulation douloureuse (Figure 1.2).



Figure I.2 : Les analgésiques centraux dérivés de la morphine.



Figure I.3 : Agent hypnotique intraveineux (Propofol, Etomidate, Midazolam, Thiopental).

c) Les curares pour accentuer le relâchement musculaire :

Les curares font partie d'une anesthésie dite **balancée**, qui consiste en un judicieux mélange de trois composantes: 1) la perte de conscience, habituellement produite par un hypnotique (intraveineux ou inhalé); 2) l'analgésie, ou absence de douleur, pour laquelle on administre généralement un morphinique; 3) immobilité, ou relâchement musculaire, qui provient de l'action des curares [7].

L'utilisation des curares est indispensable dans certaines chirurgies telles que la chirurgie abdominale et facilite l'intubation trachéale. La **succinylcholine** est un curare dépolarisant, qui provoque souvent des fasciculations musculaires. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 minutes mais elle n'est plus guère utilisée qu'avec l'**étomidate** ou le **thiopental** pour l'anesthésie chez le patient à l'estomac plein. Les **curares non dépolarisants** sont les plus utilisés. Les curares les plus utilisés sont, par durée d'action décroissante le **pancuronium**, le **vécuronium** et le **rocuronium**. Les **benzylisoquinolines** sont, dans le même ordre, l'**atracurium**, le **cisatracurium** et le **mivacurium**. Leur groupement ammonium quaternaire peut déclencher des réactions anaphylactiques [5].



Figure I.4: les Curares.



Figure I.5 : Les curares (Atracurium ; Cisatracurium ;Mivacurium,Suxaméthonium).

✚ Il existe deux catégories d'AG :

1) L'AG avec intubation (introduction d'un tube dans la trachée) :

Les voies aériennes supérieures et la fonction respiratoire du patient sont contrôlées en continu pendant l'intervention. Ce type d'anesthésie est notamment indiqué pour les opérations de longue durée, pour la chirurgie cardiaque ou pulmonaire...

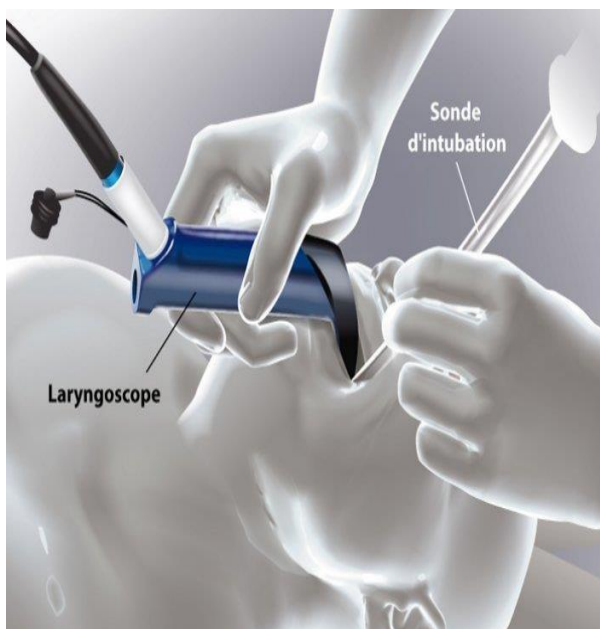


Figure I.6 : Intubation oro-trachéale.

2) L'AG sans intubation (masque d'anesthésie) :

Les voies aériennes supérieures du patient ne sont pas protégées et le patient ventile spontanément. [8]



Figure I.7: AG sous masque.

Anesthésie locale :

Moins étendue que l'ALR, lorsqu'uniquement une zone limitée de l'organisme est anesthésiée. Par exemple, les soins dentaires sont le plus souvent pratiqués sous anesthésie locale d'une partie de la bouche (**Figure I.8**).



Figure I.8 : Anesthésie locale en chirurgie dentaire.

L'**anesthésie locale** correspond à la perte de sensations au niveau d'une zone relativement limitée du corps. Les anesthésiques locaux utilisés dans ce contexte agissent sur le tissu nerveux de la zone à anesthésier, et bloquent temporairement la transmission des messages nerveux, qu'ils soient moteurs, autonomes, sensitifs ou sensoriels [8].

Ainsi, la zone anesthésiée ne transmet plus aucune information au reste du corps pendant le temps de l'anesthésie.

✚ On distingue :

Anesthésie de surface :

a) Anesthésie de contact (Anesthésie topique) ou cutané :

Elle est obtenue par application de certains anesthésique locaux au niveau d'une lésion cutanée ou des muqueuses, Certains anesthésique locaux sous forme de solution ,d'aérosols, de crèmes, de gels ,de pommades ou de suppositoires sont efficaces au niveau du revêtement cutané lésé ou inflammatoire et des muqueuses [3]. Dans la pratique par exemple elle est assurée par une crème **EMLA®** appliquée pendant 90 minutes au moins avant le geste[6]. Elle ne procure qu'une anesthésie cutanée mais rend plus« confortables » toutes les ponctions transcutanées (principalement en pédiatrie et cancérologie). En ophtalmologie, l'instillation d'un collyre anesthésique procure une anesthésie de la cornée, uniquement ne convenant qu'à la chirurgie de la cataracte sous certaines conditions (opérateur consentant, rapide et entraîné).



Figure I.9: Anesthésie topique ou cutané.

b) Anesthésie locale par infiltration (La voie injectable en général sous-cutanée) :

Elle consiste à injecter un anesthésique local en intradermique ou en sous-cutané ou intra muqueuses. L'injection ne doit pas être intra vasculaire. L'effet est alors immédiat et de durée dépendante surtout de l'adjonction ou non d'adrénaline et de l'AL choisi (**lidocaïne (Xylocaïne®)** : 30 à 60 minutes, **bupivacaïne (Marcaïne®)** : 120 à 240 minutes). Le volume injecté dépend de la surface chirurgicale à anesthésier mais il faut

toujours respecter les doses maximales autorisées (**lidocaïne** : 400 mg, **bupivacaïne** : 150 mg) [9].

Le principal inconvénient de cette méthode est la nécessité de recourir à des quantités importantes d'anesthésiques pour traiter une surface peu étendue. Ce type d'anesthésie est réservé à des gestes chirurgicaux mineurs localisés [9].



Figure I.10 : Anesthésie locale par infiltration (La voie intra dermique) de membre inférieur.



Figure I.11 : Infiltration pariétale en injection unique.

L'avantage des anesthésiques locaux est d'agir localement, uniquement au niveau de la zone à anesthésier. Ce type d'anesthésie n'est possible que lorsque l'acte de soin ne concerne qu'une zone limitée et superficielle. Elle peut être pratiquée en dehors d'un bloc opératoire, dans un cabinet médical de ville, par un médecin généraliste ou spécialiste, ou encore par le chirurgien-dentiste dans un cabinet de soins dentaires. La surveillance post-anesthésie reste légère [8].

1. 4. Anesthésie locorégionale(ALR) :

Elle consiste à interrompre la conduction nerveuse dans un territoire bien déterminé de l'organisme, qui consiste à anesthésier une région du corps, par exemple toute la partie inférieure du corps ou seulement un membre, supérieur ou inférieur, une main, un pied, etc.... tout en gardant le patient éveillé ou légèrement sédaté ce qui l'oppose à l'AG où le patient est totalement inconscient.

Lorsqu'une partie de l'organisme est anesthésiée. La personne anesthésiée reste ainsi éveillée pendant la durée d'anesthésie ce qui permet une meilleure récupération après l'intervention. Il peut éprouver des sensations, mais ne ressent aucune douleur en provenance de la zone anesthésiée, Une AG peut être parfois envisagée lorsque par exemple, les effets de l'ALR sont insuffisants [10].

L'ALR est aussi différente de l'anesthésie locale pure, cette dernière ne concerne que la zone opérée sans extension de l'anesthésie au-delà de cette zone, par exemple anesthésie au niveau d'une phalange, d'une portion du cuir chevelu, d'une paupière pour suturer une plaie, pour l'exérèse d'une petite tumeur cutanée, etc....

L'ALR se fait par la mise au contact d'un anesthésique local à la fibre nerveuse, au niveau d'un plexus nerveux (bloc plexique), d'un tronc nerveux (bloc tronculaire) ou dans la zone périmédullaire (rachianesthésie et anesthésie péridurale).

- Les blocs plexique et tronculaires sont des blocs périphériques,
- Les blocs périmédullaires (APM) ; rachianesthésie (RA) et anesthésie péridurale (APD) sont des blocs centraux. **(voire la partie des techniques d'ALR)**

Selon la nature des fibres nerveuses baignées dans l'anesthésique local et sa quantité, il en vient un bloc différentiel sensitif et ou moteur selon le cas [11].

Dans toutes ces procédures, on applique des médicaments particuliers, les anesthésiques locaux, non pas par voie systémique, mais au contact des structures nerveuses, afin d'en abolir sélectivement la stimulation et la conduction. La conscience et la respiration sont ainsi maintenues, les anesthésiés médullaires et les blocs plexiques sont du seul ressort du médecin anesthésiste [12].

Principe d'ALR :

✚ L'ALR est pratiquée dans deux lieux spécifiques :

- Dans un bloc opératoire par un médecin anesthésiste assisté d'un infirmier.
- Dans une salle d'accouchement par un médecin anesthésiste-réanimateur.

✚ Toute **ALR** nécessite une surveillance médicale particulière, qui se déroule en deux grandes étapes :

- ❖ Deux heures au bloc opératoire, dans la salle d'accouchement ou en salle de réveil ;
- ❖ Au moins 24 heures dans un service d'hospitalisation ou à domicile avec la possibilité de joindre un service hospitalier 24 heures / 24 [8].

✚ L'ALR est utilisée quand l'anesthésie générale n'est pas nécessaire ou pas possible.

Par exemple :

- Pour une intervention chirurgicale urgente sur un patient dont l'état cardiaque ou respiratoire ne permet pas le recours à une AG.
- Chez des sujets âgés, afin de leur éviter les contraintes d'une AG (sommolence, nausées et vomissements, complications cardiaques et respiratoires).
- Dans tous les autres cas où il n'est pas utile que le patient soit totalement inconscient (accouchement, intervention de courte durée et peu invasive, etc.) [13].

Anesthésie combinée :

Dans certaines circonstances, pour certaines interventions, l'AG et l'ALR peuvent être avantageusement associées.

Cette procédure est particulièrement indiquée lorsque le cathéter d'ALR est utilisé pour une analgésie post-opératoire dans le cadre d'une prise en charge anesthésique globale péri-opératoire.

2. Techniques d'ALR :

On distingue plusieurs techniques d'ALR selon le type chirurgical utilisé et la région d'anesthésie :

L'ALR intraveineuse (ALRIV):

Occasionnellement on peut injecter par voie I.V. des anesthésiques locaux malgré la faible marge de sécurité et de courte durée d'action de cette méthode d'anesthésie. La lidocaïne est utilisée dans la majorité de cas [3]. elle procure une

anesthésie rapide et agréable.

L'anesthésique, sans vasoconstricteur, consiste en une administration intraveineuse de l'AL **en aval d'un garrot artériel pneumatique (Figure I.12)**. L'AL diffuse de la vascularisation périphérique vers les fibres et les terminaisons nerveuses. Elle est intéressante pour la chirurgie du membre supérieur qu'inférieur et éventuellement du pied, les interventions et les manipulations douloureuses d'une durée inférieure à 1h45. Ce type d'anesthésie n'intéresse que les membres [3].

L'indication principale de cette technique est la chirurgie d'urgence de l'avant-bras et du bras et particulièrement indiquée pour les chirurgies des parties molles et celle de la maladie Dupuytren [6].

La toxicité systémique des AL (en cas de fuite et au lâchage du garrot Avant 30 min) explique que le garrot soit maintenu pendant une heure au moins et que seule la lidocaïne soit utilisée et à de faibles concentrations (0.5%) et sans dépasser une dose totale de 200 mg. Elle est **contre-indiquée** en cas d'impossibilité d'obtenir une occlusion artérielle efficace (obèse, artéritique sévère) [3].

La Bupivacaïne n'est pas utilisable compte tenu de sa forte toxicité cardiovasculaire en cas de lâchage accidentel du garrot [3].

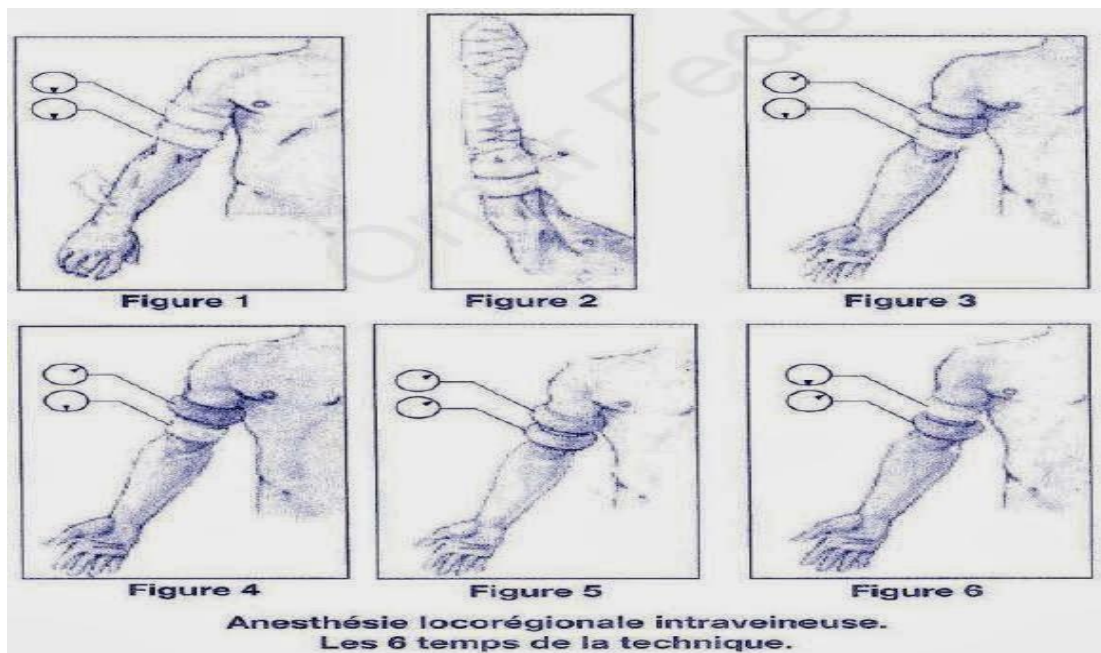


Figure I.12 : Anesthésie locorégionale intraveineuse du membre supérieur.

❖ **Blocs nerveux : La gamme est très variée, nous pouvons citer :**

Blocs périmédullaires (rachianesthésie et péridurale) ou Anesthésie centrale:

Les blocs périmédullaires sont indiqués pour la chirurgie de la région inférieure du corps, c'est-à-dire des membres inférieurs, de la partie inférieure de l'abdomen (césarienne), ou de la région thoracique (péridurale thoracique).

Elle consiste à injecter l'anesthésique local à proximité de la moelle épinière (anesthésie péridurale et rachianesthésie), il est réalisée en intra dural pour la rachianesthésie (injection d'anesthésique local après avoir vu un léger reflux de LCR) et en extradural pour la péridurale (perte de résistance à l'entrée de cet espace virtuel) et induit une anesthésie (bloc moteur, sensitif et analgésique) de type métamérique.

Ils sont indiqués dans toute chirurgie de niveau inférieur à **T₁₀** d'une durée inférieure à 3h : périnéale, urologique, des membres inférieures (orthopédie et traumatologique, veineuse, pariétale abdominale (cures de hernie), gynécologique et obstétricale (césarienne urgente ou programmée), et de la chirurgie de région thoracique (péridurale thoracique).

Anesthésie **péridurale lombaire** et **anesthésie épidurale par voie sacrée** est réalisée en injectant la solution d'anesthésique locale dans l'espace péridurale lombaire. Le bloc sacré en injection dans le canal sacré.

Leur **contre-indication** spécifique est essentiellement **l'hypovolémie** à cause du bloc sympathique induit. Et les risques sont l'hypotension artérielle, une rétention d'urine, des chutes au premier lever (bloc moteur résiduel), des lombalgies et des céphalées « **post ponction dure mérienne** » (accidentelles avec la péridurale).

2.2 .1.La rachianesthésie :

Elle consiste à injecter un anesthésique local dans l'espace sous arachnoïdien au dessous de la terminaison de la moelle épinière L2 [14]. {En intra dural (c'est à-dire dans l'espace contenant le liquide céphalorachidien)}[8](Figure I.13):



Figure I.13: rachianesthésie au-dessous de la terminaison de la moelle épinière L2.

2.2.2. La péridurale :

Elle consiste à injecter un anesthésique local dans l'espace péridurmerien, c'est-à-dire entre la dure mère et la paroi du canal rachidien ; { en extradural (autour de l'espace contenant le liquide céphalorachidien) [8]}. Elle réalise une anesthésie incomplète ou sélective [15].

Les blocs péri médullaires permettent une perte des sensations motrices et douloureuses de la partie basse du corps sur une durée inférieure à 3 heures. Ils sont indiqués dans les interventions de la sphère périnéale (dont interventions gynécologiques et obstétriques, notamment les [césariennes](#) programmées ou en urgence, les interventions urologiques et orthopédiques. Ils sont de deux types selon le lieu d'administration de l'anesthésiant [8].



Figure I.14: Injecter un anesthésique local dans l'espace péridurmerien.

Blocs périphériques (plexique et tronculaire) :

L'ALR périphérique, qui peut être réalisée au niveau du membre supérieur, du membre inférieur ou encore au niveau du tronc (thorax, abdomen) ou de la face. L'injection de l'AL est réalisée à proximité du plexus ou du tronc nerveux à bloquer une fois sa localisation faite grâce à des repères cutanés et profonds, et la neurostimulation. Selon la zone à opérer, appelée anesthésie locorégionale péri nerveuse, ou bien l'injection peut se faire au niveau de la paroi thoracique ou abdominale, permettant la diffusion de l'anesthésique local, appelée anesthésie locorégionale de diffusion. La localisation des structures nerveuses peut se faire par stimulation électrique, par échographie, ou les deux associées.

Ils sont indiqués pour tout geste chirurgical strictement localisé au territoire bloqué, d'une durée limitée à 6h. Ils concernent principalement l'orthopédie (ex : **syndrome du canal carpien, cure de l'hallux valgus**) et la traumatologie (ex : **exploration-suture de plaies**) [3].

Les risques sont spécifiques à chacune des nombreuses techniques. On peut donner à titre d'exemples : paralysie diaphragmatique (bloc du nerf phrénique) et bloc du plexus brachial au cou ; diffusion péri-durale et intrathécale de la solution anesthésique et blocs plexiques [3].

Il en est de même pour les **contre-indications**, on peut citer : l'insuffisance respiratoire (paralysie diaphragmatique homolatérale constante) pour les blocs supraclaviculaires ; la fracture pertrochantérienne pour le bloc sciatique par voie antérieure ; la prothèse vasculaire fémorale pour le bloc fémoral [3].

Blocs tronculaires:

Consiste à infiltrer un tronc nerveux (un nerf) pour obtenir l'anesthésie de son territoire (figure I.15-I.16). Par exemple le bloc du nerf tibial (cubital) entraîne l'anesthésie de la voûte plantaire.



Figure I.15: Anesthésie locorégionale



Figure I.16: Anesthésie locorégionale tronculaire du bras par neurostimulation.

Bloc plexique:

Consiste à infiltrer un plexus (un ensemble de nerfs : médian, ulnaire, radial,.....etc.) pour obtenir une anesthésie d'une région entière. Par exemple, l'infiltration du plexus brachial entraîne une anesthésie de tout le membre supérieur (**Figure 1.17et 1.18**). [13]



Figure I.17 : ALR du plexus brachial sous Echographie.

Les techniques d'ALR périphériques font appel à l'utilisation de l'**échographie**. Elle permet notamment de visualiser les structures nerveuses afin d'avoir un contrôle permanent durant sa réalisation.

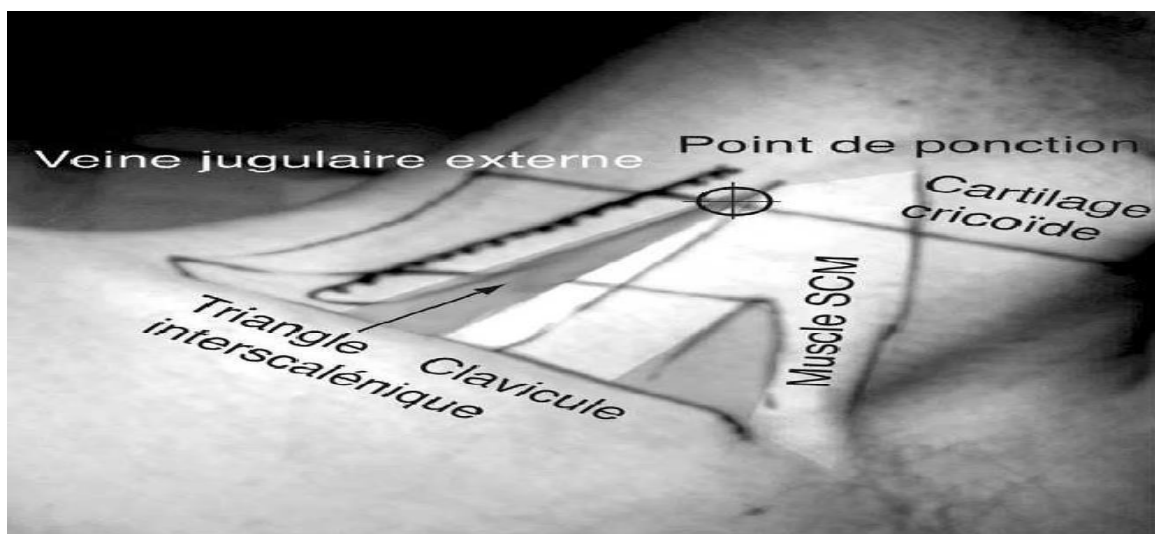


Figure I.18: Bloc du plexus brachial par voie interscalénique de Winnie (Zetlaoui, EMC 2004).

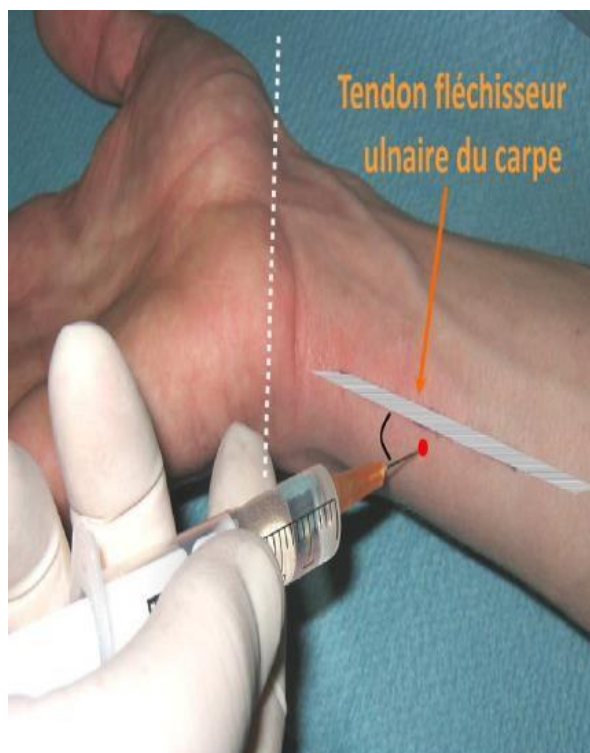


Figure I.19: Bloc du nerf ulnaire.

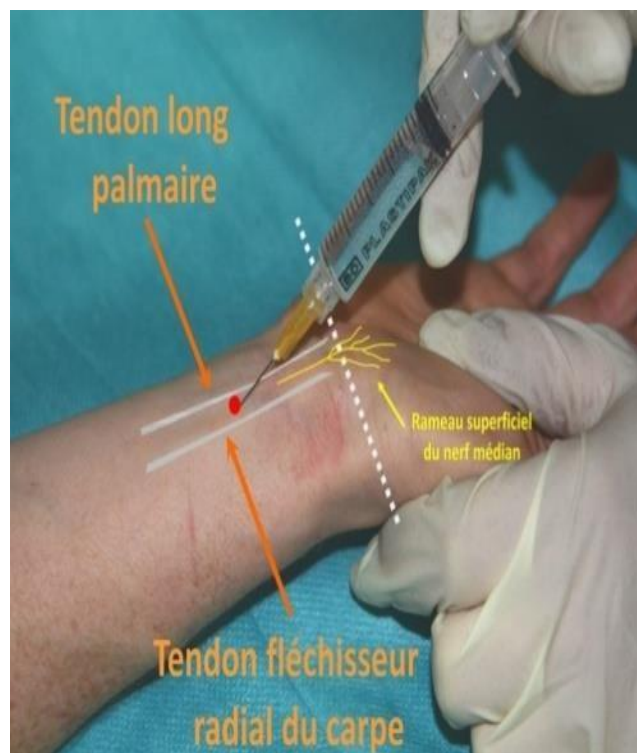


Figure I.20 : Bloc du nerf médian.

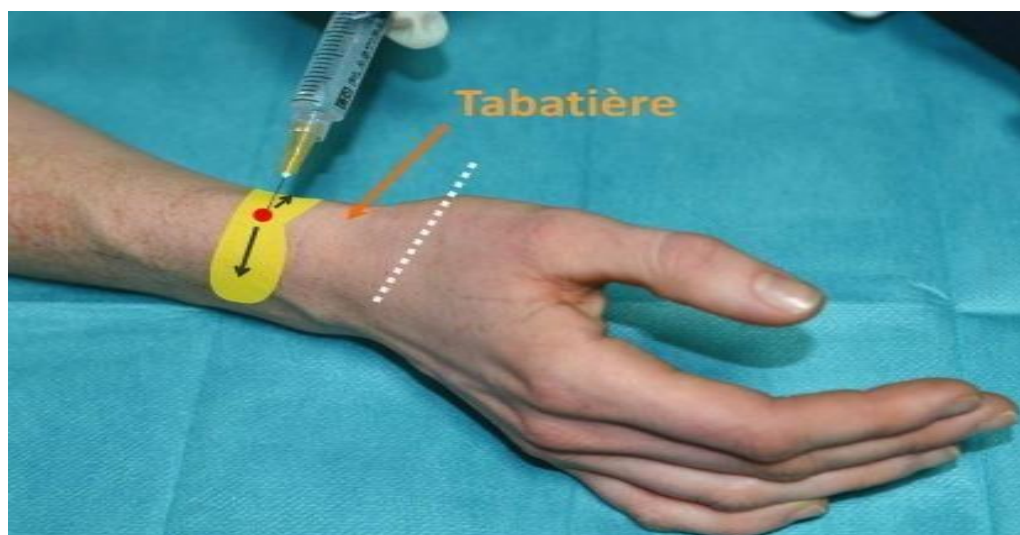


Figure I.21 : Bloc du nerf radial.

3. Les molécules utilisées en anesthésie locorégionale :

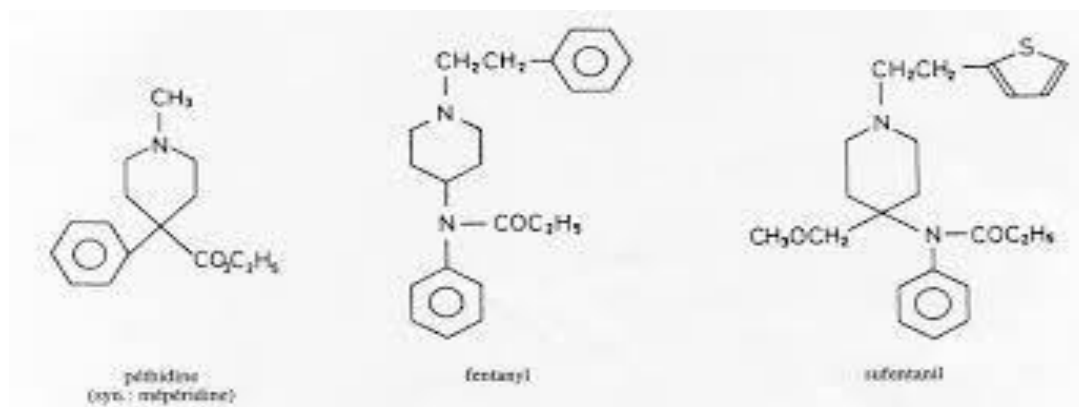
Tout patient pour lequel un acte médical ou chirurgical potentiellement douloureux est indiqué doit pouvoir bénéficier d'une anesthésie adaptée, mais Le choix des anesthésiques utilisés dépende du type d'anesthésie (générale ou locorégionale ou locale) et dépend de la nature de l'intervention, de l'âge du patient, de ses antécédents (comorbidités, traitements) et, si possible, de ses préférences [16]. L'anesthésie générale (AG) a pour objectif la sédation complète, entraînant une perte de connaissance. L'anesthésie locorégionale (ALR) est de plus en plus utilisée comme alternative à l'AG ou peut être associée à une AG pour remplacer en partie ou en totalité les opiacés durant l'intervention, afin d'améliorer l'analgésie postopératoire.

les molécules les plus utilisées en ALR :

Opiïdes :

Les opioïdes suppriment la douleur viscérale et somatique en bloquant de façon sélective les influx nociceptifs, sans interférer avec les fonctions sensorielles et motrices ou déprimer le système nerveux sympathique [17]. Ils provoquent moins d'effets systémiques que celle des anesthésiques locaux et une analgésie plus prolongée et plus profonde [18].

Les molécules les plus couramment utilisées sont : Fentanyl, Sufentanil, Péthidine et Alfentanil [18].



FigureI.22 :structure chimique des molécules opioïde utilisé dans l'ALR.

Morphine

La morphine reste la molécule la plus employée de part sa grande activité, sa longue durée d'action (du fait de son hydrosolubilité) ainsi que son prix modéré [19]. Son principal intérêt réside dans la gestion de la douleur péri- et postopératoire. Elle est utilisée pour l'anesthésie épidurale et l'anesthésie intra-articulaire [20].



Figure I.23 : Structure chimique de morphine.

α -2-agonistes :

Les α -2-agonistes sont uniquement utilisés pour l'anesthésie épidurale. Leur emploi est cependant peu courant ; mais actuellement ils sont de plus en plus utilisés en association à d'autres drogues telles que les AL et les opioïdes dont ils potentialisent l'effet.

Les molécules les plus couramment utilisées sont : Xylazine, Clonidine, Détomidine, et Médétomidine [17].

Anesthésiques locaux (AL):

Depuis la découverte et l'utilisation de la Cocaïne, les AL restent les drogues les plus employées aujourd'hui, même si de nouvelles molécules (opioïdes, α -2- agonistes) sont de plus en plus utilisées en ALR [17]

Cocaïne

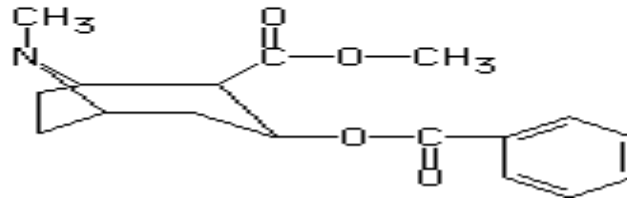
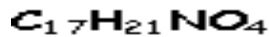


Figure I.24 : structure chimique de cocaïne.

3.4.1. Caractéristiques des molécules AL et la Posologie [3] :

a. Cocaïne :

- Ester de l'acide benzoïque, la cocaïne donne une **anesthésie de surface** accompagnée d'une vasoconstriction lorsque 'elle est utilisée au contact d'une lésion cutanée ou d'une muqueuse.
- Elle provoque une **vasoconstriction** au niveau des muqueuses et diminue le saignement, ce qui réduit sa vitesse d'absorption par la circulation sanguine ;
- Elle surtout utilisée pour la **chirurgie du nez** comme anesthésique de contact .la voie buccale et les injections ne sont pas utilisées.
- Si on l'applique sur l'œil, la cornée peut devenir trouble et grêlée avec risque d'ulcération.
- En solution elle est décomposée par la chaleur ; et l'ébullition l'hydrolyse rapidement.
- Cocaïne peut créer une **accoutumance** en cas d'utilisation prolongée
- On l'utilise en solution à 4% pour l'**anesthésie de contact** du nez. du pharynx, du larynx et de l'arbre trachéobronchique .l'**installation** est immédiate et la durée d'action est de 45 min. la dose maximale est de 200mg.

b. Procaïne (Novocaïne) :

- La procaïne est un ester de l'acide aminobenzoïque utilisé pour les anesthésies par infiltration, les blocs nerveux, la rachianesthésie, l'anesthésie péridurale et le bloc sacré.
- Elle est utilisée par voie IV. dans le traitement des **troubles du rythme cardiaque** d'origine métabolique ou mécanique au cours de l'anesthésie générale, de la chirurgie cardiaque ou de l'hypothermie provoquée.

- La procaine est facilement absorbée à partir de son lieu d'injection, Pour retarder son absorption et prolonger sa durée d'action, il faut ajouter de l'**adrénaline** à la concentration de 1 /200 000 à la solution. A l'absorption fait suite une **hydrolyse rapide** par une enzyme plasmatique (procaine-estérase), ce qui lui vaut en partie sa relative sécurité.
- L'utilisation IV est contre-indiquée en cas de **myasthénie**, car elle entraîne un certain blocage neuromusculaire. Elle ne doit pas être associée aux sulfamides.
- **La coloration en jaune** d'une solution de procaine à 1- 2% indique la présence d'amines dont l'innocuité est totale.
- La procaine ne traversant ni la peau ni les muqueuses, n'est pas utilisable comme anesthésique de contact ;
- **Posologie :**
 - a- Pour l'anesthésie par infiltration et les blocs**, on utilise la solution de 2 à 4% avec ou sans adrénaline au 1 /200 000. L'anesthésie est obtenue en 2 à 5 min et dure 45 à 60 min. la dose maximale est de 1000 mg.
 - b- Pour l'APD**, on utilise 25 ml de la solution à 1,5 %
 - c- Pour le bloc sacré**, 25 ml de la solution à 1,5 %
 - d- Pour la RA**, 50 à 200 mg selon l'effet désiré. La durée de l'anesthésie est inférieure à 1h.
 - e- En anesthésie IV**. la solution à 0,1-0,2 % est injectée lentement (10 -15 ml/min) pendant 1 à 4 h. l'injection de 1000mg IV. en 1h est bien tolérée.

c. Chloroprocaine (Nésacaïne) :

- C'est un anesthésique halogéné très voisin de la procaine avec les mêmes effets pharmacologiques.
- Il est commercialisé sous forme de solution utilisable pour l'anesthésie par infiltration, les blocs nerveux, les blocs sacré et l'anesthésie péridurale. Il n'est pas utilisable comme anesthésique de surface. Il est deux fois plus puissant que la procaine ; ses effets se manifestent rapidement, il est métabolisé 4 à 5 fois plus vite.
- **Posologie :**

a. Pour l'anesthésie par infiltration et les blocs nerveux, on utilise la solution à 1 ou 2% avec ou sans adrénaline au 1/100 000 ou 1/200 000. La dose maximale est de 1000 mg.

b. Pour l'APD et bloc sacré, on utilise 15 à 25 ml de la solution à 2-3% avec adrénaline au 1/200 000.

d. Pipérocaïne (Métycaïne) :

- La Pipérocaïne est un ester de l'acide benzoïque utilisé pour l'anesthésie de contact, l'anesthésie par infiltration, les blocs, la rachianesthésie, et le bloc sacré. Comme anesthésique de la surface, il est moitié moins puissant que la cocaïne.

- **Posologie :**

a. Pour l'anesthésie par infiltration et les blocs, on utilise la solution à 1 ou 2% dont l'effet est immédiat et dure une heure. La dose maximale est de 750mg.

b. Pour le bloc sacré, on utilise 35ml de la solution à 1,5 %

c. Pour la RA, Si on désire une anesthésie en selle, on utilise 1ml de solution à 3% associé à 5% de glucose, ce qui suffit pour assurer une anesthésie de 75min ; la dose maximale est de 100mg.

d. Pour l'anesthésie de contact au niveau du nez, de la gorge et de l'urètre, on utilise la solution à 2-4%

e. Hexylacaïne (Cycaline) :

- L'hexylacaïne est un ester de l'acide benzoïque utilisé pour l'anesthésie de surface. L'anesthésie par infiltration et les blocs. Sa puissance est légèrement supérieure à celles de la procaine mais sa durée d'action est plus longue. Comme anesthésique de contact, elle a la même puissance que cocaïne.

- **Posologie :**

a. Pour les anesthésies par infiltration et les blocs, on utilise la solution à 1 ou 2% sans dépasser 500mg. L'installation de l'anesthésie demande 5 à 15 min et elle dure de 1h à 1h 30. On a signalé des irritations locales et des nécroses cutanées au lieu de l'injection qui, si elle est intradermique, peut entraîner une **escarre**.

b. Pour l'anesthésie de surface, on utilise la solution à 5% sans dépasser 250mg. L'anesthésie s'installe en 2 à 3 min et dure 30 min.

f. Tétracaïne(Pontocaïne) :

- C'est un ester de acide para-aminobenzoïque utilisé pour l'anesthésie de surface, les anesthésie par infiltration, les blocs nerveux, les blocs sacré et la rachi anesthésie. C'est aux U. S.A. l'**AL le plus couramment utilisé pour la RA**. Sa puissance et sa toxicité sont dix fois celles de la procaine. On ne doit pas l'associer aux sulfamides .L'installation de l'anesthésie demande de 5 à 10 min et elle dure 2h
- **Posologie :**
 - a. **Pour les anesthésie par infiltration et les blocs nerveux**, on utilise les solutions à 0,1 ou 0,25% avec sans adrénaline au 1/200000, sans dépasser 100mg.
 - b. **Pour le bloc sacré**, On utilise 35ml de la solution à 0,15% adrénalinée au 1/200000.
 - c. **Pour la RA**, anesthésie du périnée nécessite 5mg, celle du périnée des membres inférieurs 10mg et si l'on veut réaliser une RA haute atteignant le rebord costal, 10 à 12 mg. l'anesthésie dure 1h30 à 2h. L'adjonction d'adrénaline à la dose de ,2 à 0,3mg est possible.
 - d. **Pour l'anesthésie de contact**, on utilise au niveau :
 - 1) **De l'œil**, 0,1 ml de la solution à 0,5%.
 - 2) **Du nez, de la gorge et de la trachée**, 1 ml de solution à 2 %.
 - 3) **Des lésions cutanées ou du rectum**, en pommade à 0,5 à 1 %.
 - 4) **La dose maximale est de 50mg.**

g. Lidocaïne(Xylocaïne) :

- C'est un amide très souvent utilisé pour l'anesthésie de surface, les anesthésie par infiltration, les blocs nerveux, les RA, les anesthésies péridurales et bloc sacré. On l'utilise également par voie IV. En cas trouble de rythme cardiaque d'origine métabolique ou mécanique survenant au cours de l'AG, de la chirurgie cardiaque et de l'hypothermie provoquée.
- **Comparée à la procaine** l'anesthésie est d'installation plus rapide, elle est plus profonde ; plus étendue et durée prolongée. la puissance et la toxicité de la lidocaïne sont deux fois celle de la procaine. Elle a une action vasodilatatrice locale. Si on augmente la concentration, on augmente également la toxicité du fait de son absorption plus rapide.

- Sa durée d'action est l'ordre de 1 h à 1h30, mais de 2 h avec adrénaline.
- **Posologie :**
 - a. **Pour l'anesthésie par infiltration et les blocs**, on utilise 2 à 60 ml de solution à 0,5 à 2% avec adrénaline au 1/200000, ou sans adrénaline, la dose maximale est de 300mg en l'absence d'adrénaline et de 500mg si la solution adrénalinée.
 - b. **Pour l'APD**, on utilise 15 à 30 ml, d'une solution de la 1à2% adrénalinée au 1 /200000 ou non adrénalinée.
 - c. **Pour la RA**, la solution à 5% associée au dextrose à 7,5% est hyperbare.
 - d. **Pour l'anesthésie de contact** de la cornée, du pharynx, du larynx et de l'arbre tracheobronchique, on utilise les solutions de 2 à 4 %, sans dépasser 250mg. Une gelée à 2% permet l'endoscopie urétrale.
 - e. **Pour le traitement des troubles du rythme cardiaque** : en cas de trouble du rythme ventriculaire au cours d'AG et d'arrêt circulatoire, une dose de 50 à 100 mg et /ou la perfusion i .v . lente de 1 à 2mg/min (1mg/ml) est conseillée. La lidocaïne est plus intéressante que la procaïnamide (Pronestyl) car elle réduit l'excitabilité myocardique sans diminuer le débit cardiaque ni déprimer le système vasculaire périphérique.

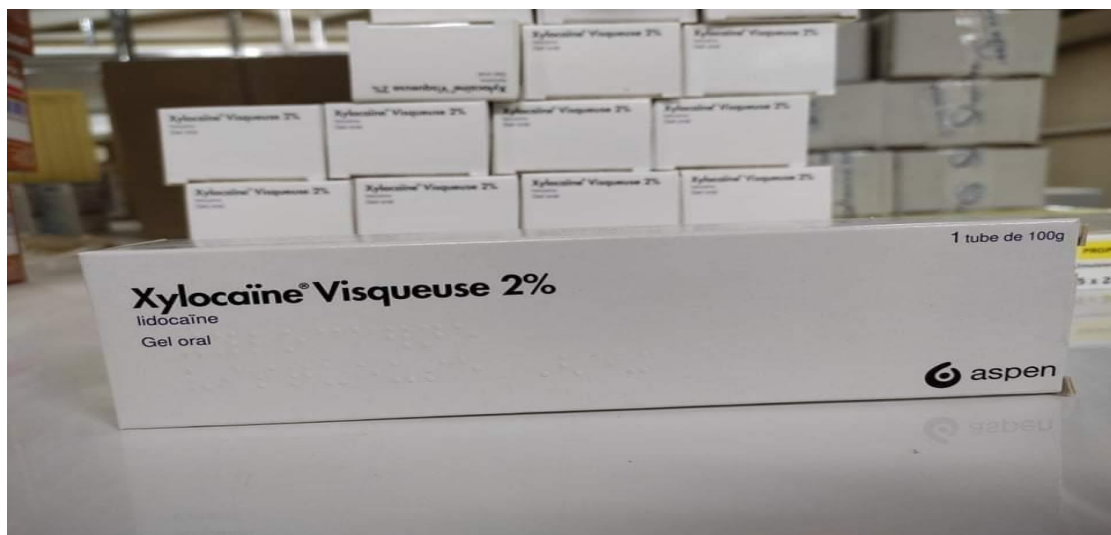


Figure I.25 : Lidocaïne 2% (Xylocaïne®).



Figure I.26 : Lidocaïne 2%(UNICAÏNE®)



Figure I.27 : Lidocaïne 10 mg/ml.

h. Mépivacaïne(Carbocaïne) :

- La mépivacaïne comme la lidocaïne est un amide que l'on utilise pour les anesthésies par infiltration, les blocs rachianesthésie, l'anesthésie péridurale et le bloc sacré. la mépivacaïne n'est pas une anesthésie de contact. Sa puissance et sa toxicité sont **identique à celles de la lidocaïne**.
- L'installation de l'anesthésie est rapide et elle dure 2 h .La mépivacaïne est **moins vasodilatatrice** que la lidocaïne et peut être utilisée sans adjonction d'adrénaline qui n'en augmenterait d'ailleurs pas la durée.
- **Elle est particulièrement indiquée :** (1) chez les patient hypertendus .cardiopathe, diabétique ou atteints de thyrotoxicose ; (2) pour les anesthésies

tronculaires des oreilles, des doigts, des orteils et de la verge ; (3) en obstétrique au cours du travail .Dans tous ces cas, il n'est pas indiqué de lui associer un vasoconstricteur.

- **Posologie :**

- a. **On ne dépassera pas** 1000 mg par 24 h ou 8 mg par kg de poids en cas d'injection unique.
- b. **Pour les anesthésies par infiltration et les blocs**, on utilise 5 à 40 ml de solution à 1 ou 2 %.
- c. **Pour un bloc sacré**, il faut 15 à 30 ml de la solution à 1 ou 2%.

i. Bupivacaïne (Marcaïne) :

- La bupivacaïne s'apparente chimiquement et pharmacologiquement à la mépivacaïne et à la lidocaïne. Sa toxicité est la même que celle de la tétracaïne.
- **Posologie :**
 - a. **Pour les anesthésies par infiltration et les blocs nerveux périphériques**, on utilise des solutions de 0,25 à 0,75% sans dépasser 200mg. Sa durée d'action est de 3 à 8 h. On lui adjoint selon les cas de l'adrénaline au 1/200000.
 - b. **Pour l'APD et le bloc sacré**, on utilise 15 à 30 ml d'une solution de 0,25 à 0,75%.



Figure I.28 : Bupivacaine 5mg /ml.

j. Etidocaïne(Doranest) :

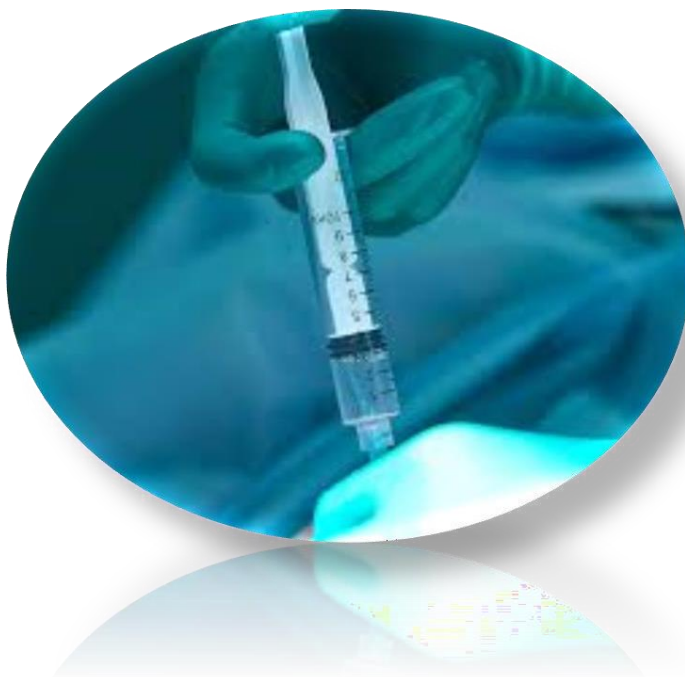
- C'est **le plus récent** des anesthésiques locaux.
- C'est un anesthésique locale de longue durée, de type amide avec une structure proche de celle de la lidocaïne. Elle en diffère par une puissance quatre fois plus élevée pour une toxicité double.
- **Posologie :**

a- Pour les anesthésies par infiltration, les blocs nerveux périphérique,

l'APD et le bloc sacré, on utilise des solutions de 0,5 à 1,5% adrénalinées au 1/200000. La dose maximale est de 300mg. L'anesthésie dure de 4 à 5H.



Chapitre II : Pharmacologie générale des anesthésiques locaux.



1 .Historique :

Les AL s'utilisent depuis la fin du **XIX^{ème}** siècle. Ils ne sont pas l'apanage des médecins anesthésistes mais sont fréquemment employés aussi bien par les urgentistes, chirurgiens, dermatologues, chirurgiens-dentistes en raison de possibilité d'atténuer plus ou moins complètement la sensibilité d'une région [21], en autre termes L' AL est une des conquêtes les plus utiles de l'art de guérir. L'ère actuelle a commencé en **1846** avec utilisation rapporté d'éther comme anesthésique pendant la chirurgie .le champ s'est épanoui rapidement et le domaine de la chirurgie s'est développé de façon exponentielle [22] .et le phénol dans les douleurs dentaires, mais c'est la **Cocaïne** que l'on eut presque exclusivement recours pendant long temps. C'est en **1857** que les premières feuilles de **Coca** parvinrent au laboratoire de **Wöhler** dont ses élèves ont extrait la Cocaïne par **Albert Niemann** en **1860 au Pérou**, les usages de cet anesthésique s'affirmèrent assez rapidement. Mais cette découverte fait suite à des siècles d'utilisation par les indigènes andins qui mâchaient un extrait alcalin de ces feuilles pour ses actions stimulantes et euphorisantes [23]. Et lors de la conquête de Pérou au XVI siècle, les espagnols notèrent que certains indigènes des Andes mâchaient des feuilles de coca (**Érythroxylon coca**). Alors utilisée comme drogue rituelle par l'élite incaïque, la cocaïne va rapidement devenir sous l'action des conquistadors un produit d'utilisation courant pour indien soumis à des tâches pénibles et harassantes [24].

Vingt-quatre ans après l'extraction de la cocaïne à partir d'un extrait de feuilles de coca, un alcaloïde qu'il baptisa cocaïne par **Albert Niemann** en 1860 au Pérou, la première utilisation de ses propriétés anesthésique eut lieu en **1884** par chirurgien viennois **karl koller** en instillation dans le cul de sac conjonctival et constate que son œil est insensible au toucher [25].**[Sigmund Freud** fut le premier à connaître le pouvoir narcotique de cette plante mais c'est le **Karl Koller** en **1884** qui démontra son effet et l'introduisit dans la pratique clinique comme anesthésique topique pour la chirurgie ophtalmologique (Premières expérimentations)] [26].

Au cours de l'année qui suit en 1889, **Halstead** utilise la cocaïne pour faire des blocs périphériques et démontrant que la cocaïne peut interrompre la transmission nerveuse, ouvrait la voie, en chirurgie, à l'anesthésie par blocs nerveux. De son côté **Corning** réalisait une APD chez le chien en 1886 (**Corning** 1^{er} textbook sur l'anesthésie locale) mais cette technique ne sera transposée à l'homme que beaucoup plus tard .c'est **August Bier** qui en **1898** en utilisant le même agent, décrit

la RA (la 1^{ère} RA), et la céphalée posturale qui s'en suit. Étant donné le lien ester de la cocaïne, ce sont d'abord les AL basés sur ce type de lien chimique qui ont été développés [27].

La cocaïne est le principale alcaloïde des feuilles de Coca, elle y est accompagnée d'esters vraies de l'écogonine et d'autres alcaloïdes des structures variables et si la cocaïne est un ester de l'acide benzoïque, n'est plus utilisée comme AL, la modification de la structure de l'acide benzoïque a donné naissance à de nombreux médicaments que l'on classe souvent en fonction de leurs particularités chimiques en dérivés esters, éthers ou amides [25]. Depuis lors, et toujours à la recherche de produits moins toxiques et sans les effets de dépendance psychologique reliés à la cocaïne, de nombreuses molécules ont été synthétisées et les chimistes commencèrent alors à créer des substituts pour avoir un médicament ayant les mêmes fonctions que la Cocaïne mais avec des effets toxiques moindres (troubles psychiques et une dépendance extrêmement importante) [28]. Différents analogues furent alors synthétisés, d'abord les esters par les chimistes allemands, dont l'**Eucaïne**, la **Benzocaïne** en 1890 par **Ritsert**, agent faiblement hydrosoluble et de ce fait peu utilisable. Quinze ans plus tard, **Einhorn** et **Braun** synthétisent la **Procaïne** en 1905 Premier AL synthétique soluble dans l'eau, stable en solution et pourvu d'une bonne marge de sécurité dans son usage local et générale. Les naissances vont ensuite s'échelonner : la **Tétracaïne** en 1930 et la **chloroprocaine** en 1952. Cependant, ces molécules sont des esters, pouvant induire des réactions allergiques et dont la durée d'action est trop courte. Les recherches se sont donc orientées vers des dérivés amides notamment la **Lidocaïne** qui fut synthétisée en 1943 par les chimistes suédois (notamment par **Löfgren**) dont la durée d'action est beaucoup plus prolongée que la **Procaïne** ou la **Tétracaïne**. Cette découverte majeure et son utilisation clinique l'année suivante mènent au développement de cette classe d'AL : la synthèse de **mépivacaïne** en 1957, la **prilocaine** en 1960, et la synthèse de la **Bupivacaïne** en 1963 constitue un autre jalon important dans l'histoire des AL, l'**étidocaïne** en 1971 et Arriver les derniers-nés, des recherches démontrant la cardiotoxicité de la Bupivacaïne ont mené à la découverte de la **Ropivacaïne** en 1996 et la **Lévobupivacaïne** en 1999 [29]. En effet, malgré l'existence de nouvelle forme galénique 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 [30].

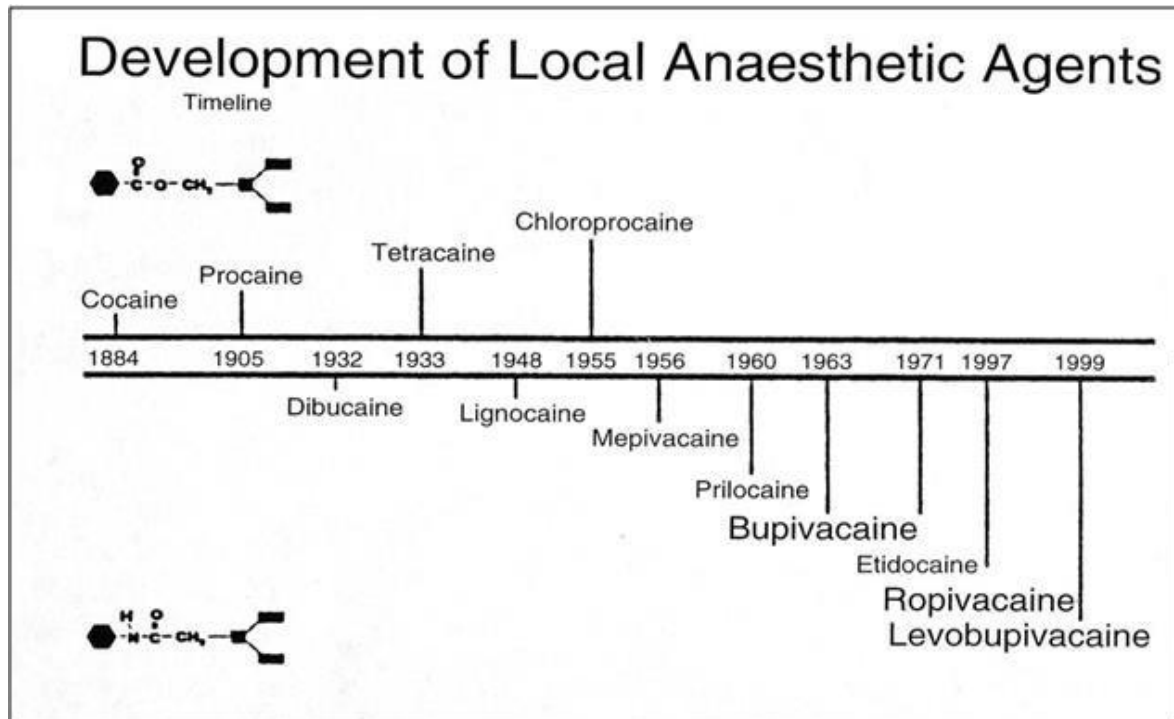


Figure II.1: Développement d'agents anesthésiques locaux. [31]

2-Définition :

Un AL se définit comme une substance qui appliquée au contact du tissu nerveux possède la capacité de bloquer la conduction axonale et dont l'application topique permet un blocage délimité de la transmission nerveuse. Au niveau moléculaire ces médicaments agissent en ralentissant la vitesse de dépolarisation des fibres nerveuses et l'entrée de sodium. Il s'agit d'une propriété fondamentale partagée avec d'autres médicaments tels que certains anti-arythmiques et certains médicaments anticonvulsivants. Ce mécanisme commun explique que les AL aient des applications en cardiologie (traitement des troubles du rythme) mais aussi leurs effets indésirables parfois graves au niveau du SNC [25].

Et aussi, Les AL induisent une perte de sensibilité réversible et localisée, sans altération de la conscience et du système nerveux central [32]. Ils agissent en inhibant la conduction des fibres nerveuses et rendent ainsi insensible la région concernée [33].

Il agit de façon spécifique, temporaire et réversible sur toutes les fibres motrices, sensibles, sensorielles et autonomes à tout niveau du système nerveux par un contact au niveau des terminaisons nerveuses ou des troncs nerveux.

Un AL est destiné à supprimer toute sensation douloureuse, sans perte de conscience, après application locale, infiltration locorégionale ou injection à proximité de structures conductrices [34]. L'action cesse dès que la concentration locale du produit tombe au-dessous d'une certaine valeur par suite de la diffusion dans les tissus.

3 .Structure chimique des anesthésiques locaux :

Les AL sont des amines aromatiques, dont la plupart sont des bases faibles en solution aqueuse. Ils appartiennent aux substances **amphiphiles**, car Les molécules d'AL possèdent des propriétés lipophiles et hydrophiles et leur structure de base est décrite par le schéma de **Löfgren** (figure II.2). Il distingue trois parties : **un cycle aromatique** insaturé (ex: benzoïque) responsable des propriétés lipophiles, **un groupement amine secondaire ou tertiaire** responsable des propriétés hydrophiles lorsqu'il est ionisé, et une **chaîne intermédiaire** court aliphatique (2-3c) aux fonctions ester (-COO-) ou amide (NHCO-) les reliant. Cette distinction permet de les classifier en deux groupes et de définir leur voie de dégradation [35-36]. lofgren 1946 et piette et Reychler 1991.

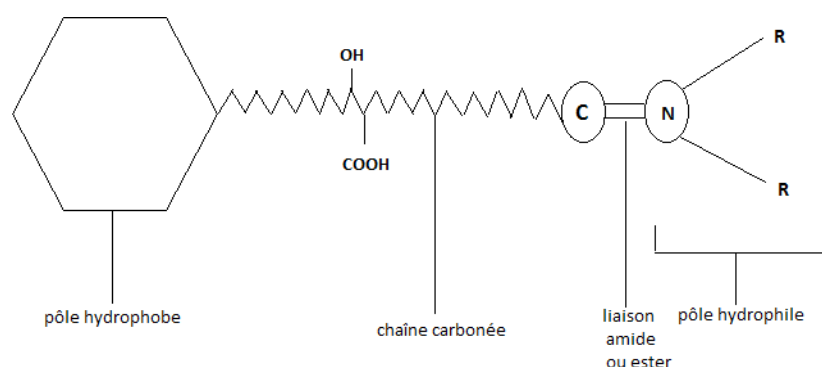
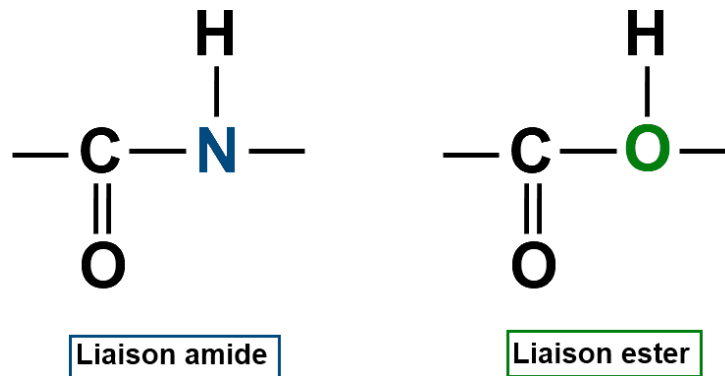


Figure II.2: Schéma de Lofgren représentant la structure chimique de l'anesthésique local [37].

4 .Classification des anesthésiques locaux :

Les propriétés pharmacologiques des différents AL varient principalement en fonction de la nature de la chaîne intermédiaire liaison ester (-COO-) ou amide (-NHCO-). C'est pourquoi on distingue les AL de type **amino-amide** et **amino-ester** [38] :

Figure II.3 : Structure moléculaire des liaisons amide et ester.



❖ Les amino-esters :

Défini par la présence d'une liaison ester (-COOCH₃), La plupart sont des dérivés d'esters de l'acide para-amino-benzoïque, possédant une fonction amine en para. Leur stabilité chimique est plus faible que celle des amides [39] ; le groupe des amino-esters est le plus vieux avec la Procaine, mais n'est pratiquement plus utilisé cliniquement. Il est composé aussi de la Tétracaine, de la Cocaïne et de la Benzocaïne. Les esters possèdent un risque plus élevé de réactions allergiques. L'indication de la procaine reste très limitée aux patients atteints de porphyrie. Les substances les plus employées sont :

1. La Cocaïne ;
2. La Tétracaine ;
3. La Procaine .
4. La Chloroprocaine

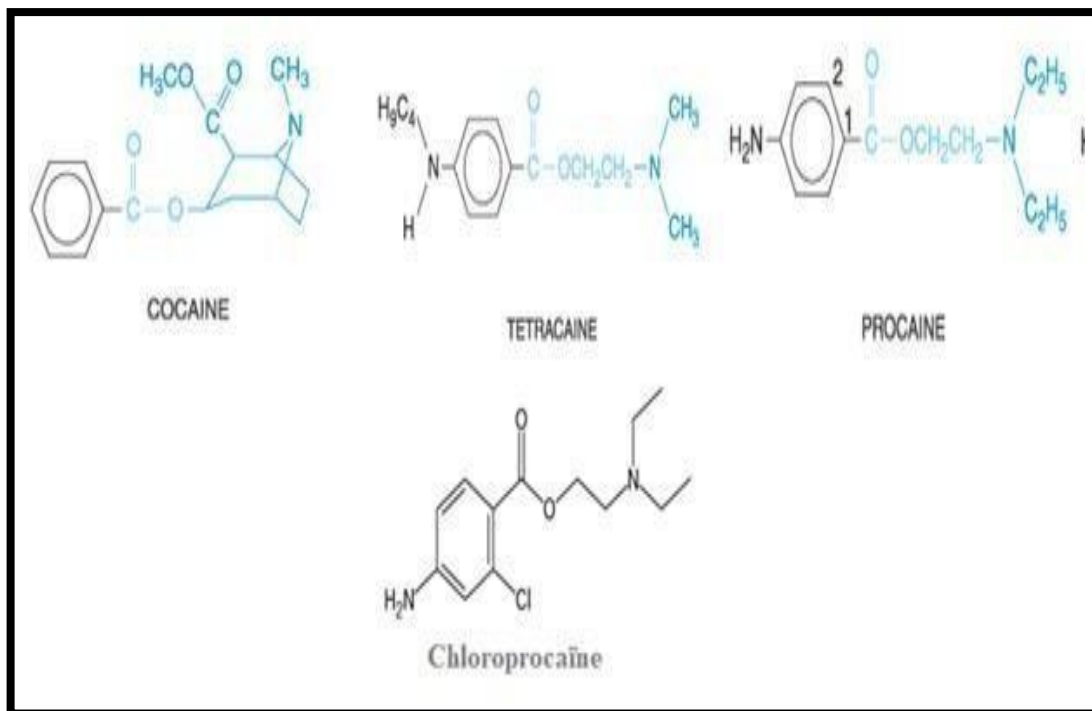


Figure II.4 : Structure chimique des AL amino-esters les plus employés [40].

❖ Les Amino-amides :

Les amino-amides sont caractérisés par leur fonction amide (-NHCOCH-), le plus utilisé est la Lidocaïne. D'autres sont aussi utilisés comme la Mépivacaïne, l'Articaïne et la Prilocaine. Les amino-amides sont préférés pour leur plus grande rapidité d'action, pour leur puissance nettement supérieure associée à une profondeur d'anesthésie plus marquée et pour leur risque d'allergie moins élevé que les esters. La lidocaïne est donc aujourd'hui l'AL le plus utilisé et il est le plus souvent combiné avec un vasoconstricteur (épinéphrine ou norépinephrine) limitant ses effets vasodilatateurs naturels [35-36].

Les substances les plus utilisés sont les suivants :

1. Lidocaïne(xylocaïne®);
2. Prilocaine.
3. Bupivacaine(Marcaïne®) ;
4. Mépivacaine (Carbocaïne®);
5. Ropivacaine(Naropaine®) ;
6. Lévocabupivacaine(Chirocaïne®).
7. Articaine.



Figure II.5 : boîte d'un Lidocaïne (Xylocaïne 5%).

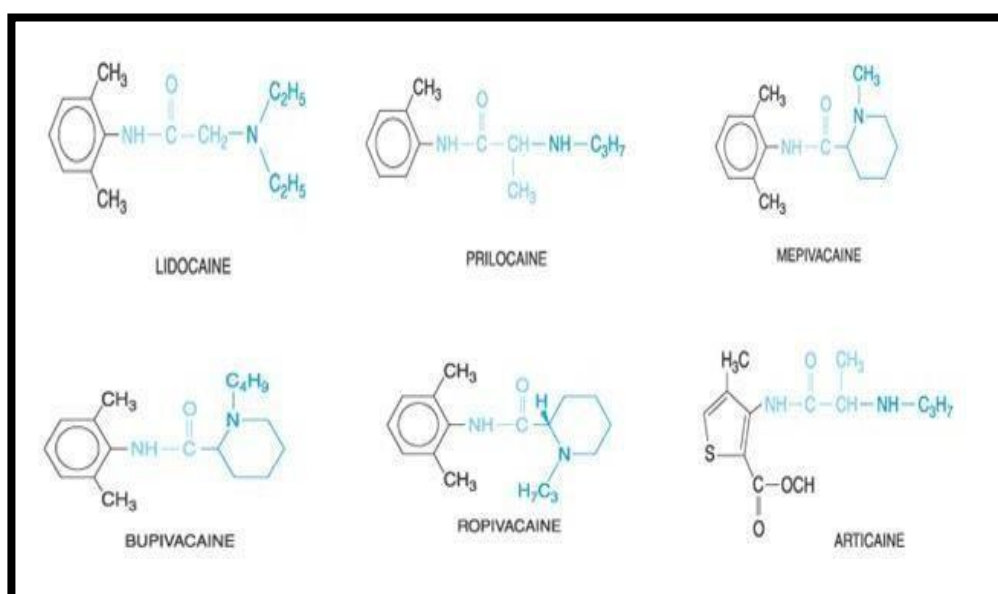


Figure II.6 : Structure chimique des AL amino-amides les plus employés [40]

Tableau 1 : Classification des AL.

Amino esters	Amino amides
✓ Cocaïne (1850)	✓ Lidocaïne (Xylocaïne) (1943)
✓ Procaïne (1905)	✓ Prilocaïne (EMLA ®) (1960)
✓ Tétracaïne (1930)	✓ Mèpivacaïne(Carbocaine) (1957)
	✓ Bupivacaïne (Marcaïne) (1963)/ Lévobupivacaïne(Chirocaïne)
	✓ Etidocaïne(1972)
	✓ Ropivacaïne(Naropeine) (1988)

5. Relation structure activité :

De la structure moléculaire des AL, vont dépendre étroitement la puissance intrinsèque et la demi-vie de l'AL.

- **un groupement lipophile ou hydrophobe** (cycle aromatique type acide benzoïque ou para-amino- benzoïque) au rôle important dans la diffusion à travers de la membrane nerveuse et la fixation du médicament. il est essentiel puisqu'il apporte la liposolubilité de la molécule.
- **une chaîne carbonée intermédiaire** (fonction ester, éther, ou amide) : sa longueur influence la liposolubilité (allongement) et détermine l'affinité de la liaison avec les structure du site d'action (donc son potentiel d'AL) .la substitution des éléments de la chaine détermine quant à elle la liposolubilité et la liaison aux protéines ou l'hydrosolubilité (raccourcissement), et par conséquent détermine la puissance ainsi que la toxicité de la molécule.

-La liaison ester est instable ; les AL du type ester sont donc dégradés rapidement par hydrolyse enzymatique.

-La liaison amide est plus stable ; les anesthésiques de ce groupe subissent une dégradation hépatique plus lente expliquant leur durée d'action plus longue et la naissance de métabolites souvent actifs.

- **un groupement ionisable hydrophile** (amine tertiaire, rarement secondaire, dérivé de l'alcool éthylique ou de l'acide acétique conditionne la répartition sanguine, la diffusion ainsi que l'ionisation de la molécule [41]. Le **groupement amine tertiaire** procure un caractère de **base faible** aux anesthésiques locaux. Ils possèdent donc une forme basique neutre (B) et une forme acide ionisée (BH^+). La forme neutre (B) est la seule capable de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules nerveuses et la forme ionisée (BH^+) est active et capable de se fixer aux récepteurs internes des canaux sodiques voltage dépendants, et a un rôle important la solubilisation de AL dans le sang et les tissus.

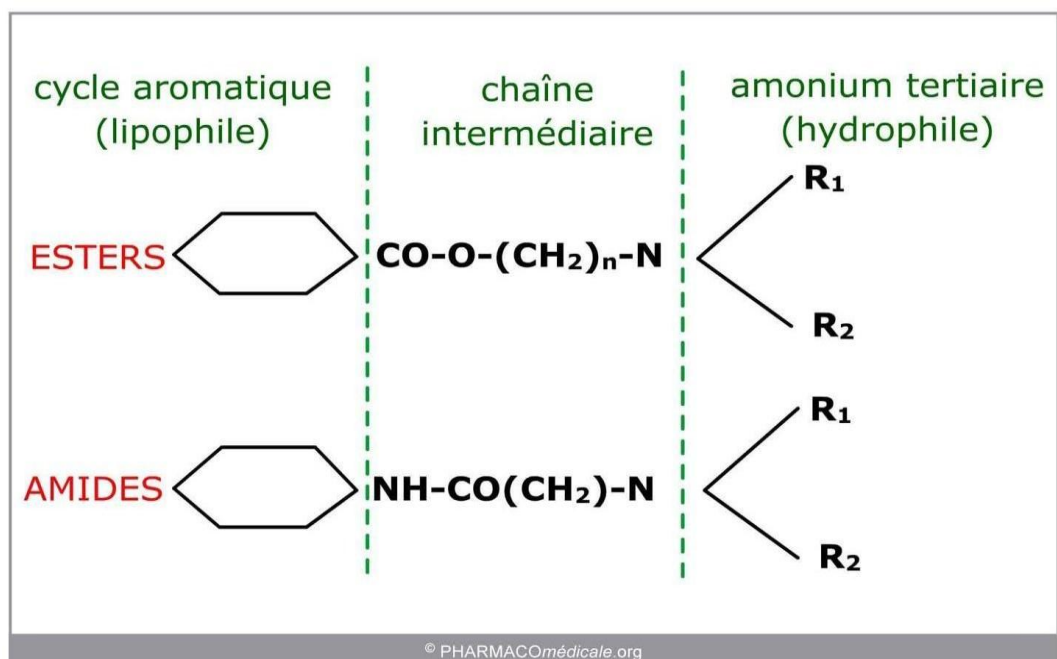


Figure II.7: Structure chimique des anesthésiques locaux.

6. Les propriétés physico-chimiques de l'anesthésique local :

Les AL sont des bases faibles de poids moléculaire (PM) compris entre 200 et 300 Da. Leurs structures chimiques variées leur confèrent des propriétés physicochimiques différentes et conditionnent leurs caractéristiques pharmacodynamiques, telles que leur liposolubilité, leur constante de dissociation (pKa) ou leur liaison aux protéines [42].

Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques de certaine molécule d'AL.

	PM	pKa	Coeff de partage	% liaison protéines	Puissance relative
Mépipacaïne	246	7,6	1	78	1
Lidocaïne	234	7,9	3	64	1
Ropivacaïne	280	8,1	13	94	3
Bupivacaïne	288	8,1	28	96	4

Liposolubilité :

Les membranes étant constituées de complexes lipo-protéiniques, il a été proposé que les agents ayant une plus grande affinité pour les lipides traversent mieux les membranes et qu'une quantité moindre de ces molécules soit nécessaire pour obtenir un effet pharmacologique. Ainsi, on constate que les agents les plus hydrophobes (ou lipophiles) se retrouvent parmi les agents les plus puissants et ayant la plus longue durée d'action (étidocaïne, bupivacaïne, ropivacaïne et tétracaïne)[27].

La Liposolubilité augmente avec le nombre de carbones sur l'anneau aromatique ou l'amine tertiaire » et détermine : la puissance, toxicité, durée d'action de AL [43] ; **Plus la molécule anesthésique est liposoluble plus son action est rapide et puissante et plus sa toxicité systémique est importante.**

La Bupivacaïne possède la liposolubilité la plus élevée et la Procaïne la liposolubilité la plus faible.

-La liposolubilité est représentée par le coefficient de partition dans l'octanol [44]

$$K_{ow} = \frac{C_{op}}{C_w} \quad (3)$$

where C_{op} and C_w are the concentrations, in $g L^{-1}$, of the species in the octanol-rich phase and in the water-rich phase

-On parle aussi souvent d'hydrophobicité.

-L'octanol est un solvant hydrophobe.

Tableau 3 : Effet de liposolubilité des molécules AL sur le potentiel d'action.

TABLE 36-2 RELATIVE IN VITRO CONDUCTION-BLOCKING POTENCY AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF LOCAL ANESTHETIC DRUGS			
Drug	Relative Conduction-Blocking Potency*	Physiochemical Properties	
		pK _a [†]	Hydrophobicity [†]
Low Potency			
Procaine	1	8.9	100
Intermediate Potency			
Mepivacaine	1.5	7.7	136
Prilocaine	1.8	8.0 [‡]	129
Chloroprocaine	3	9.1	810
Lidocaine	2	7.8	366
High Potency			
Tetracaine	8	8.4	5822
Bupivacaine	8	8.1	3420
Etidocaine	8	7.9	7320

From Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, et al: Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol : buffer partition coefficients and pK_a values of clinically used drugs, Anesth Analg 71:158-170, 1990.

*Data derived from C fibers of isolated rabbit vagus and sciatic nerve.

[†]pK_a and hydrophobicity at 36° C; hydrophobicity equals the octanol/buffer partition coefficient of the base. Values are ratios of concentrations.

[‡]Values at 25° C.

pKa (constante d'ionisation) :

L'état d'ionisation dépend du pKa de la molécule et du pH du milieu.

Le pKa est le pH de la solution auquel les concentrations des formes ionisées et non ionisées sont égales. Pour traverser une membrane un AL doit être liposoluble (forme base ou non ionisée), alors que pour agir, il doit être hydrosoluble (forme ionisée). La présence de chacun de ces deux états est importante à des moments précis. La forme base de l'AL traverse les membranes, tandis que la forme ionisée se lie au récepteur à l'intérieur de la cellule nerveuse. Le pKa détermine la proportion de ces deux formes présentes à pH physiologique (**tableau 4**) et dans les solutions dont on aura manipulé le pH, soit pour des fins de conservation, en particulier en présence d'adrénaline dans la solution commerciale d'AL (solution acide), soit en alcalinisant l'AL dans le but, bien relatif, d'en accélérer le début d'action.

La forme non ionisée de l'anesthésique est dite forme base ou neutre. La forme ionisée est la forme cationique. La relation entre le pH du milieu où l'AL est injecté, le pKa et la proportion des formes ionisées et non ionisées est décrite par l'équation

d'Enderson-Has-selbach qui est, pour une base faible [27] :

$$\log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

pH=pka + log (forme non ionisée)/ (forme ionisée) .

pKa : le pH auquel 50% du médicament se retrouve sous forme ionisée (acide, chargé positivement) et 50% sous forme non ionisée (base).

$$\text{pKa} = \text{pH} - \log (\text{base}) / (\text{acide})$$

-La forme **non-ionisée (base)** traverse la membrane cellulaire.

-La forme **ionisée (acide)** bloque le canal sodique à l'extrémité intracellulaire.

Ex : Bupivacaïne pKa= 8,1

Tableau 4: Structure chimique –pKa [44].

	pH = 7,2	pH = 7,4	pH = 8,1
% base	11%	17%	50%
% acide	89%	83%	50%

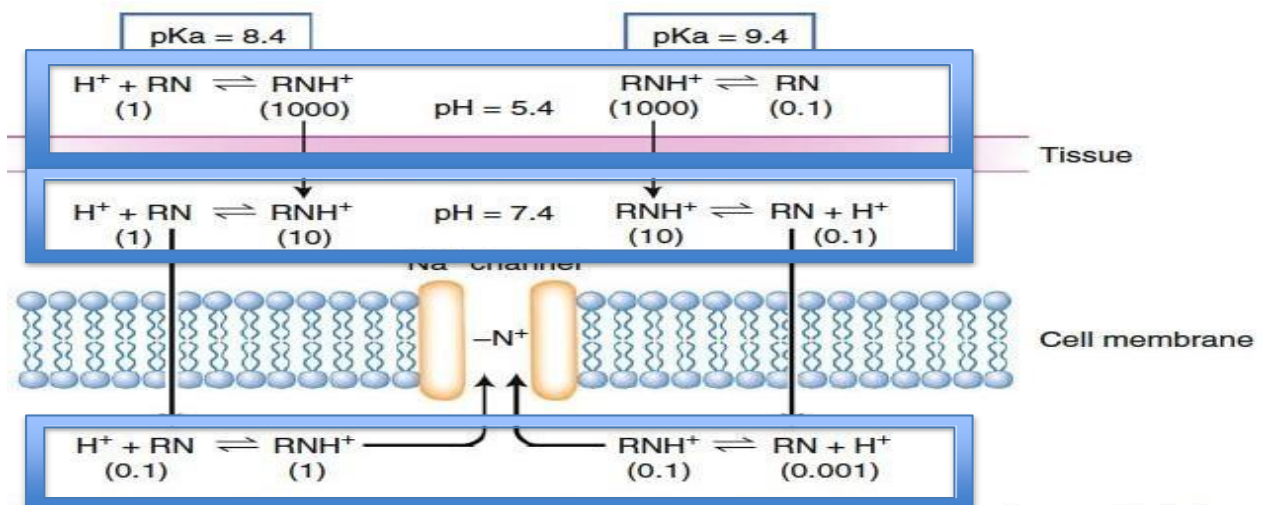


Fig. 5.5 Effect of ionization on activity. Regional anesthesia. The requisites in anaesthesiology. 1st ed. Rathmell James P, Elsevier Mosby 2004, Philadelphia; ISBN 0-323-02042-9. p.18

Figure II.8 : Effet de PKA sur Activité d'AL.

- Plus le pKa est proche du pH physiologique, plus le début d'action est rapide.
- Un AL avec un pKa plus bas va avoir :
 - Un début d'action plus rapide
 - Plus de molécules non-ionisées vont traverser la membrane cellulaire
- Les AL sont des bases faibles (pH = 7,6-9,0) dont la préparation commerciale est acide (pH=4-5).
- L'ajout de bicarbonates augmente le pH de la solution ce qui augmente la proportion de médicament non-ionisé (plus de molécules pour traverser la membrane, début d'action plus rapide).

Remarque :

Au sein de la cellule nerveuse, le PH est plus faible, les AL se retrouvent essentiellement sous forme ionisé.

Dans le plasma, ils se trouvent sous trois formes :

- une forme liée aux protéines (albumine) non dégradée, représentant un réservoir ;
- une forme libre non ionisée, seul forme diffusible à travers les membranes, responsable de l'activité et de la toxicité.
- une forme libre ionisée (dissociée) responsable de la fixation sur les récepteurs cellulaires.

Tableau 5 : pka des anesthésiques locaux [45] :

Molécule	PKA
Procaïne	8,9
Mépivacaïne	7,7
Prilocaïne	8,0
Chloroprocaine	9,1
Lidocaïne	7,8
Tétracaïne	8,4
Ropivacaïne	8,1
Bupivacaïne	8,1
Étidocaïne	7,9

Fixation aux protéines :  **durée d'action**

Elles prennent deux formes: les protéines plasmatiques qui ont un rôle de réservoir et les protéines membranaires qui sont les canaux sodiques voltage dépendants représentant la cible d'action des AL.

Les AL se fixent sur les protéines plasmatiques: l'**albumine** et surtout

l' α 1-Glycoprotéine. Ces protéines plasmatiques étant rapidement saturées, les AL se fixent également sur les protéines tissulaires et c'est l'importance de cette affinité qui

conditionne leur redistribution [46].

Les AL sont liés à des protéines plasmatiques à des degrés divers.

Généralement, plus la concentration plasmatique de la drogue est faible, plus le pourcentage de drogue liée aux protéines plasmatiques est élevé [47].

➤ $\alpha 1$ glycoprotéine acide : Haute affinité
Faible capacité

➤ L'albumine : Faible affinité
Haute capacité

- Rx lipophiles ont une plus grande liaison aux protéines sériques (et non tissulaires)

- Bupivacaïne est très liée aux protéines sériques)

L'importance de la liaison protéique :

1.-Règle la répartition de l'anesthésique local entre le plasma et les hématies.

2.-Modification quantitative des protéines sériques.

3.-Modification du lien protéique. [31]

4-Plus la fixation aux protéines est forte plus la durée d'action et l'efficacité de la molécule anesthésique sont importantes.

Chiralité :

La chiralité est la propriété qu'a une molécule d'exister sous deux formes ayant la même structure chimique, mais chacune d'entre elles étant une image en miroir de l'autre. Ces molécules sont donc des structures tridimensionnelles différentes. Chaque forme est un énantiomère et le mélange à parts égales de deux énantiomères est un mélange racémique. Les énantiomères seront identifiés par le sens de la rotation du plan de lumière polarisé qui en traverse une solution. Ils seront **dextrogyres** ou **lévogyres**. La condition pour qu'il y ait chiralité est qu'il doit y avoir un carbone asymétrique dans la molécule. Plusieurs AL possèdent de tels carbones, retenons la bupivacaïne et la ropivacaïne (la lidocaïne n'en a pas). Chaque énantiomère a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes de l'autre, de même que du mélange racémique. L'intérêt pour ces énantiomères découle des accidents mortels associés à la bupivacaïne et à l'étidocaïne, deux mélanges racémiques, il y a environ 30 ans. Au cours des décennies qui ont suivi, on a mis en marché deux énantiomères

lévogyres purs, la ropivacaïne et par la suite la lévobupivacaïne. L'intérêt pour ces molécules découle de leur toxicité moindre que celle de la bupivacaïne racémique² (Chirocaïne®) [27].

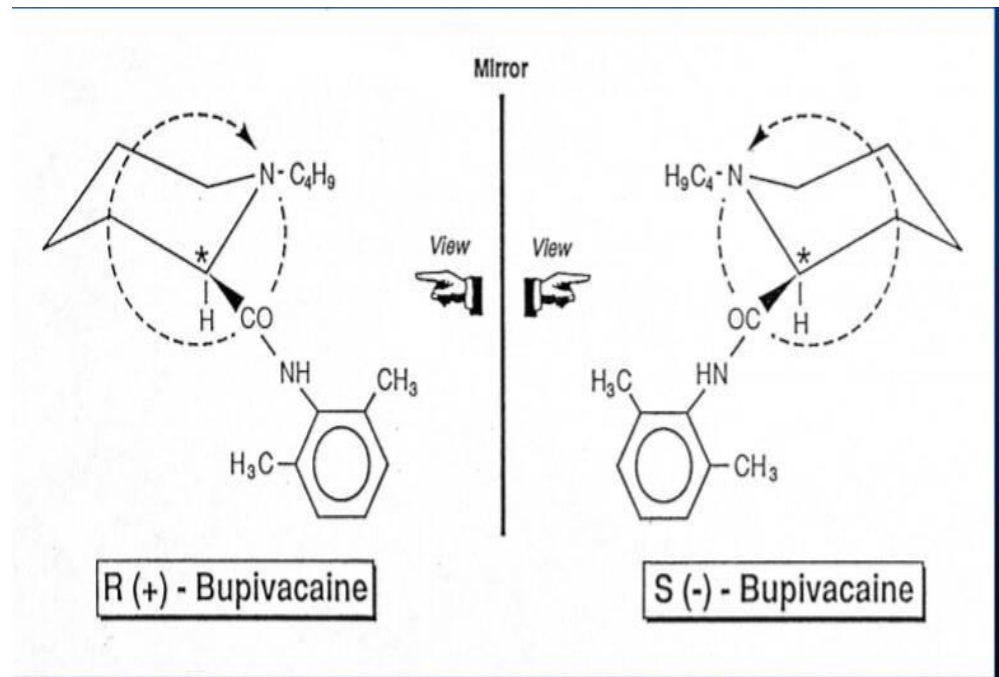


Figure II.9 : chiralité de l'anesthésique locale la bupivacaïne.

Vasomotricité :

Les AL sont la plupart **des vasodilatateurs**, ils entraînent:

- ✓ -Une relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins de degré variable,
- ✓ -Une augmentation de la résorption sanguine, du saignement local et de la toxicité donc des effets secondaires systémiques,
- ✓ -Une diminution de la profondeur et de la durée d'action de l'anesthésie.

Un **vasoconstricteur** (adrénaline ou noradrénaline) est intégré à la solution anesthésique pour diminuer la résorption sanguine, la toxicité systémique, les saignements et augmenter la concentration locale, le temps de contact et la durée d'action. [48]

Cependant, ils peuvent aussi être responsables d'effets néfastes tels qu'une nécrose locale, et interagir avec le terrain du patient.

✚ La plupart des AL ont un effet vasoconstricteur **à faible concentration** et une

activité vasodilatatrice à **forte concentration**. Les énantiomères S de la Ropivacaïne et de la Lévocabivacaïne, sont légèrement vasoconstricteurs [49].

Tableau 6 : Caractéristiques physico-chimiques des AL et sa durée d'action.

Agent	Poids moléculaire	pKa	Coefficient de partage ^a	Fixation protéique	Délai d'action	Durée d'action	Puissance
<i>Esters</i>							
Procaine	236	8,9	0,02	6 %	Long	1 h-1 h 30	0,5
Chloroprocaine	271	8,7	0,14	?	Court	0,5-1 h	1
Tétracaïne	264	8,5	4,1	80 %	Long	3-4 h	4
<i>Amides</i>							
Lidocaïne	234	7,9	2,9	65 %	Court	1 h 30-2 h	1
Prilocaine	220	7,9	0,9	55 %	Court	1 h 30-2 h	1
Méprivaïne	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

7. Pharmacocinétiques des anesthésiques Locaux :

Pour une bonne utilisation des AL dans le domaine pratique et pour éviter les risques d'accidents, il faut bien connaître les caractéristiques du système ADME de chaque molécule utilisée. On distingue quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un produit : absorption, distribution, biotransformation ou métabolisme, élimination ou excrétion. Elles sont en partie responsables de l'intensité et de la durée d'action d'un anesthésique. L'intensité est liée à sa concentration au site d'action et dépend surtout des processus d'absorption et de distribution. La durée de l'action est davantage liée aux mécanismes de biotransformation et d'élimination. Les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et l'excrétion sont importants à considérer car elles dictent si les effets systémiques suivront ou non l'administration d'anesthésiques [50].

Absorption:

Les AL ne sont pas absorbés par la peau saine (à l'exception de certaines formes galéniques particulières, comme celle de la crème EMLA). Au niveau des muqueuses, la plupart des muqueuses permettent une absorption rapide des AL. Par exemple, l'absorption au niveau de la muqueuse orale est rapide grâce à la riche vascularisation des tissus, le pic plasmatique étant de 15 à 30 minutes. L'absorption des solutions anesthésiques locales par les différentes voies d'administration dépend du type d'AL, du site d'injection, de la technique d'injection et de la concentration en vasoconstricteurs et du patient (âge, sexe, pathologies cardio-vasculaires ou hépatiques).

➤ L'absorption varie avec :

1. -Le site d'injection : L'absorption augmente avec la vascularisation (figure II.10).
- Les différentes voies d'administration classiquement utilisées amènent des concentrations plasmatiques fortes variables pour des posologies sensiblement égales : ces différences semblent étroitement liées à l'importance de la vascularisation locorégionale (tableau 7) alors que la richesse en graisse des tissus joue un effet contraire [24].



Figure II.10 : l'ordre croissant d'absorption d'AL selon la vascularisation de site d'injection.

2. -les caractéristiques de l'AL : Le passage sanguin dépend des caractéristiques physico-chimiques de la molécule d'anesthésie locale et son pouvoir vasodilatateur.
3. -La quantité injectée d'AL : plus la concentration d'AL est élevée, plus rapide sera sa diffusion vers le torrent circulatoire et plus grand sera risque de toxicité [24]. L'anesthésique dans la zone d'injection, diminue sa vitesse de diffusion et prolonge ainsi sa durée d'action [51].
4. -La présence de vasoconstricteurs qui augmentent la durée de l'anesthésie.

Remarque :

La surveillance et la mesure de ces taux plasmatiques confirment qu'il y a en permanence compétition entre l'absorption, la distribution et la destruction du produit. On comprend ainsi que la Procaine ou la Chloroprocaine, en raison de leur hydrolyse plasmatique rapide, seront à concentration sanguine plus basse que d'autre AL à métabolisme plus lent. De même le poids moléculaire, le pouvoir vasodilatateur et la vitesse de distribution tissulaire du produit vont nettement influencer cette absorption [24].

Tableau 7 : taux plasmatique de lidocaïne (en ug /ml) après différent mode d'utilisation, d'après MAZZE et DONBAR [24].

	Péridurale Lombaire (5,5mg /kg)	Bloc axillaire (6,2mg /kg)	Caudale (6,6mg /kg)
10 ^e mn	1,8	1,5	0,5
20 e mn	3	2,2	0,9
60 ^e mn	2	1,95	1,35

Tableau 8 : La pharmacocinétique en pratique : concentration observé après différente voies d'administration.

	Dose	C _{max}	T _{max}
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	10-14
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

❖ Importance des Agents vasoconstricteurs et leur influence:

Par diminution de la vitesse de résorption les agents vasoconstricteurs prolongent la durée de l'activité locale. La cocaïne a, (per se), une action vasoconstrictrice, probablement par potentialisation de l'action de la noradrénaline circulante.

En utilisation clinique, les solutions d'AL sont additionnées d'**adrénaline** (au 1 /200 000), de noradrénaline (au 1/100 000) ou d'un agent de synthèse comme la phényléphrine ou l'**angiotonsine**. L'adrénaline a un double effet : par ralentissement de la vitesse d'absorption, effet bloque le produit dans la zone d'injection ; d'autre part, elle permet d'ajuster la destruction à l'absorption dans le torrent circulatoire, d'où une toxicité réduite [24].

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. 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 restée mal connue. Aux doses utilisées (1 µg /kg), la clonidine ne diminue pas leur résorption [30].

Les différents buts recherchés par l'ajout d'un vasoconstricteur sont :

- Accélération et augmentation de l'intensité du bloc nerveux
- Prolongation de l'anesthésie
- Diminution des effets secondaires toxiques systématiques des AL

Autre avantage de l'infiltration d'AL avec vasoconstricteur : la réduction du risque de saignement dans le champ opératoire, ce qui permet au chirurgien de garder une bonne vision.

Remarque :

Les effets d'un vasoconstricteur en relation avec l'anesthésie dépendent :

- d'une part du degré de vascularisation du site d'action du site d'injection,
- d'autre part des propriétés physicochimiques de l'AL.

Ils sont d'autant plus marqués que la résorption de l'AL est rapide, c'est –à-dire que la vascularisation du site d'injection est importante, et d'autant plus faibles que la liposolubilité de l'AL est grande. Pour les AL très lipophiles (comme la bupivacaïne), la résorption systématique est peu abaissée puisque 'ils sont primitivement déjà fortement liés aux structures tissulaires [24].

Distribution et Demi-vie plasmatique:

➤ la distribution :

Lorsqu'un AL est absorbé dans le circuit circulation systémique, une partie des molécules anesthésiques se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques (principalement **l'acide alpha-1 glycoprotéine** et d'une façon moindre **l'Albumine**) ainsi qu'aux hématies et le reste est sous forme libre, ionisée ou non fortement influencée dans son action par le PH ambiant et le coefficient de dissociation du médicament (tableau 6). Il est constaté par ailleurs une fixation tissulaire locale de 1%. La liaison aux protéines plasmatiques semble être liée au lipide : **coefficient de distribution du tampon**.

Le pouvoir de fixation aux protéines plasmatiques est fonction des propriétés physico-chimiques de l'AL: plus la molécule est lipophile, plus elle se fixe facilement.

La fixation protéique de toutes les amines est importante. Ceci explique notamment la rapidité et la durée d'action de l'AL : **70%** de la **lidocaïne** se fixe aux protéines, alors que ce taux est de 95% pour la bupivacaïne et l'étidocaïne hautement lipophile sont liés à des concentrations non toxiques, par exemple. Pour les esters, il est difficile de connaître ce pourcentage car leur dégradation débute dès leur absorption plasmatique ce qui explique leur durée d'action très courte (la demi-vie de la procaine peut être inférieure à 43 secondes) [35-36-50].

Au fur et à mesure que l'anesthésique est absorbé, il est distribué à pratiquement tous les tissus du corps, les plus hautes concentrations étant retrouvées dans les organes les plus perfusés (cerveau, cœur, poumons, foie, reins, puis muscles et tissus adipeux). . normalement , le taux de distribution est suffisamment rapide par rapport à l'absorption pour que les concentrations transitoires toxiques ne se produisent dans aucun tissu .si le médicament est injecté par voie intra vasculaire ,cependant un modèle de distribution séquentielle émerge dans le quel l'anesthésique est d'abord absorbé par les poumons ,rapidement distribué à d'autres organes avec les réserves du sang relativement importantes (les tissus équilibrant rapidement sont : **le cerveau , cœur, foie , reins , rate**), puis redistribués aux muscles et la graisse . Bien que **les poumons** jouent un rôle potentiellement utile dans la mise en tampon d'un anesthésique injecté au cours de la première minute [50].

La fixation plasmatique module l'effet de l'AL en influençant son transport, son blocage temporaire sur des sites tissulaires ou en limitant sa diffusion à certains secteurs de

l'organisme, la fraction libre non dissocié, vraie d'un produit à l'autre en fonction du coefficient de dissociation, de l'ionisation (Pka), de la quantité fixée aux protéines (tableau 9).

Tableau 9 : Variation du pourcentage de fixation protéique de différents AL (à une concentration de 5ug/ml), d'après TUCKER [24] :

Anesthésique local	Pka à 25C°	Coefficient de dissociation	Fixation protéique
Bupivacaïne	8,1	27,5	85
Mépipivacaïne	7,65	0,8	66
Lidocaïne	7,86	2,9	51
Prilocaïne	7,89	0,4	55

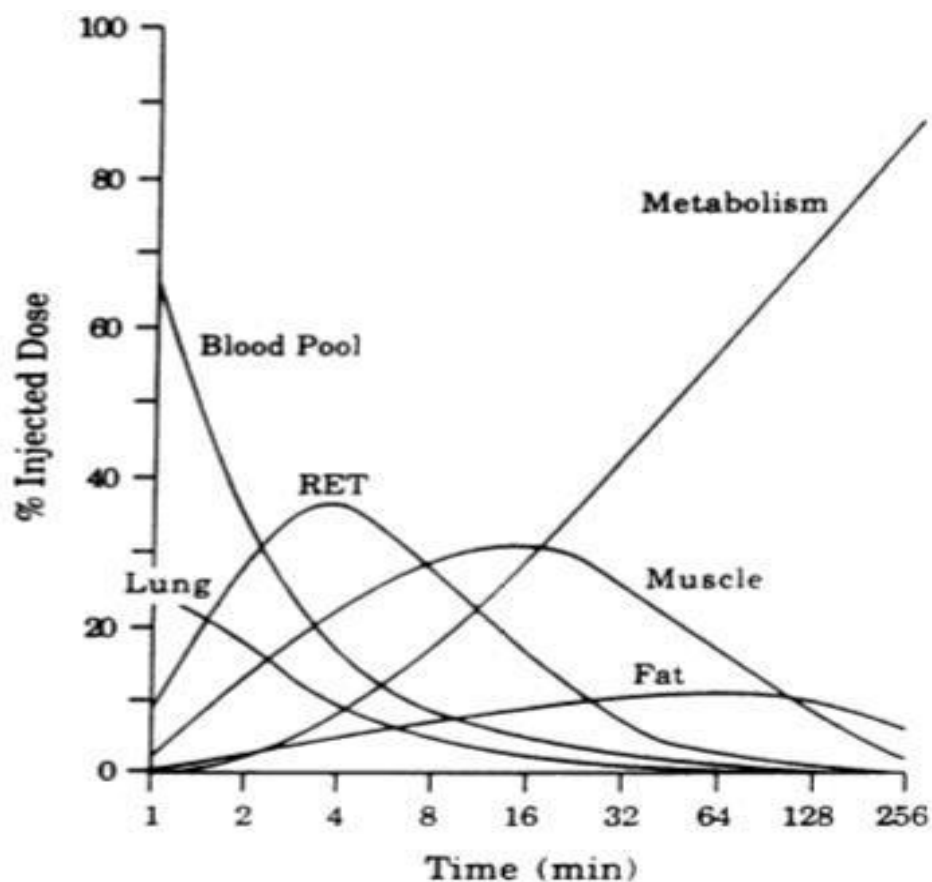


Figure II.11 : distributions des AL dans des tissus du corps.

➤ La demi-vie plasmatique :

Le temps de demi-vie plasmatique est très variable en fonction de l'AL. Cette donnée n'informe pas sur la durée d'action de l'anesthésie locale mais est tout de même intéressante pour évaluer le risque d'accumulation lorsqu'on souhaite renouveler l'administration. La durée d'action dépend la nature du tissu où est administré le médicament mais aussi de l'utilisation simultanée d'adrénaline [25].

Les amino-amides nécessitant une métabolisation hépatique leur temps de demi-vie est globalement plus élevé que celui des amino-esters, il va de 90 minutes pour la prilocaïne et la lidocaïne, à 210 minutes pour la bupivacaïne. Alors qu'il est seulement de 20 minutes pour l'articaïne, un amino-ester [52].

Tableau 10 : Temps de demi-vie des anesthésiques locaux [53].

Anesthésique local	Demi-vie (minute)
Articaïne	20
Prilocaïne	90
Lidocaïne	90
Mépivacaïne	115
Bupivacaïne	210

➤ Passage transplacentaire :

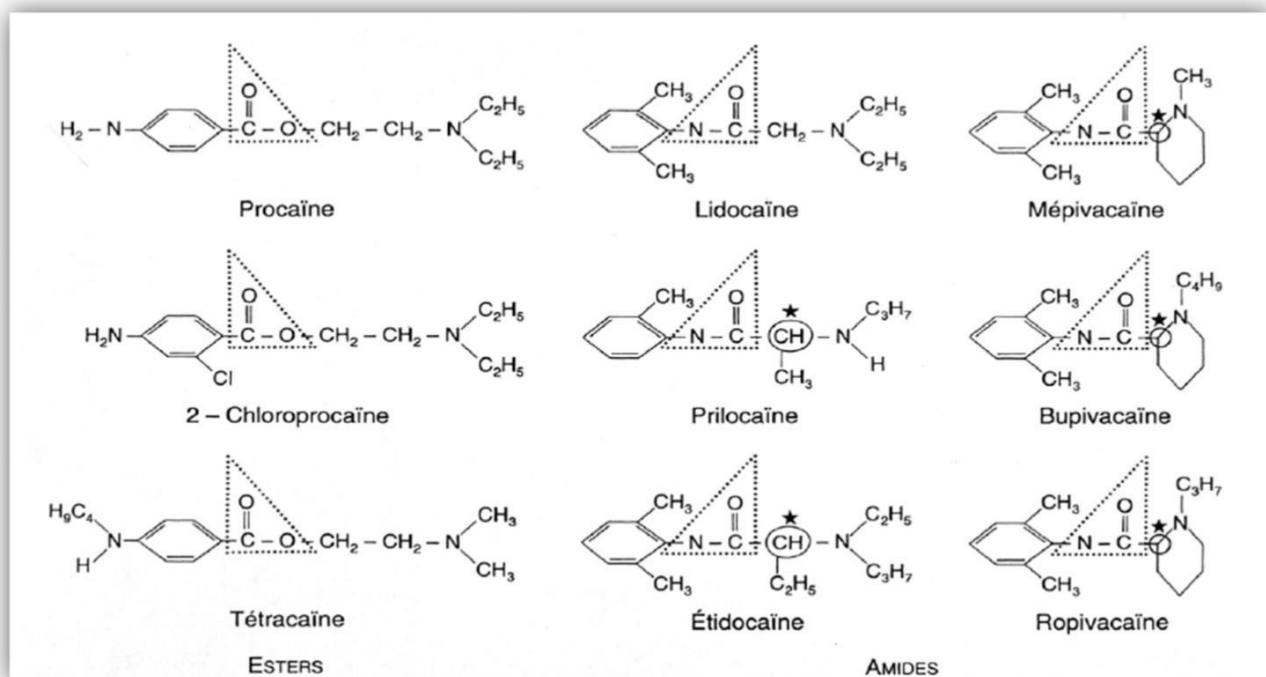
Tous les AL peuvent être utilisés en obstétrique. L'hydrolyse plasmatique rapide des esters limite leur passage transplacentaire, mais leur métabolite, l'acide para-amino-benzoïque, passe librement la barrière placentaire. Il semble toutefois dépourvu d'effets sur le fœtus. Les AL de type amide traversent 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 et il augmente encore en cas d'acidose fœtale. 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].

Métabolisme et la biotransformation

Les biotransformations des solutions anesthésiques dépendent du type d'AL, de la concentration en vasoconstricteurs, du site d'injection, de la technique d'injection et du patient (âge, sexe, pathologies cardio-vasculaires ou hépatiques).

Structure chimique de AL surtout la nature de la chaîne intermédiaire conditionne le métabolisme de ces médicaments :



➤ Anesthésique locaux de type ester :

Les AL à liaison ester (procaine, tétracaïne) sont rapidement hydrolysés dans le plasma (leur hydrolyse presque immédiate), ce qui explique leur faible toxicité systémique par les pseudo-cholinestéases (PCHE) et donnent naissance à l'acide para-aminobenzoïque (PAB) qui est sans doute à l'origine des réactions allergiques aux AL.

La première étape de leur dégradation correspond à un clivage hydrolytique sur la liaison ester, cette hydrolyse doit être nécessairement rapide pour aboutir à une diminution significative de toxicité des drogues. Le clivage enzymatique va s'effectuer principalement dans le plasma pour les esters de l'acide para-aminobenzoïque ; d'autres AL, telle la Piperocaïne, qui possèdent d'autres acides aromatiques sont hydrolysés plus facilement par

les enzymes hépatiques que par le plasma[24]. Dans le cas particulier de la procaïne, les produits de l'hydrolyse sont un acide para – aminobenzoïque et du diéthylaminoéthanol. L'acide, après conjugaison, est excrété par voie urinaire ; l'alcool, quant à lui, subit certainement d'autres étapes métaboliques car, seules de simples traces sont encore décelables dans les urines. Ces différents métabolites auraient une certaine responsabilité dans la genèse des accidents allergique décrits avec ces AL [24].

L'enzyme plasmatique, initialement appelée procaïnestérase, est en fait une PCHE, qui hydrolyse aussi la succinylcholine ; ainsi l'association de grande quantités de ce curare et d'Al peut entraîner un très sensible allongement de leur dégradation avec bloc neuromusculaire prolongé [24]. Au-delà d'une certaine concentration (0,004 mM/L), la procaïne inhibe son propre métabolisme, probablement blocage de l'estérase un tel phénomène est potentiellement responsable d'un allongement variable de durée d'action.

Tableau 11 : Vitesse d'hydrolyse de certains AL de type ester, d'après FLODES.

(In: The intravenous toxicity of local anesthetic agents in man .Clin.Pharmacol.Ther.6, 328-335, 1965)

Anesthésique locaux	Vitesse d'hydrolyse (M/ml/h)
Méprylcaïne	11,1
Isobucaïne	9,0
Chloroprocaine	4,7
Tétracaïne	0,3

➤ Anesthésique locaux de type amide :

Les AL à liaison amide subissent une métabolisation hépatique lente ; ils sont catabolisés au niveau des microsomes hépatiques conférant à ces molécules une stabilité et une durée d'action prolongée, les métabolites étant encore actifs.

a. Lidocaïne :

Elle est essentiellement métabolisée dans le foie, par oxydase et des amidases microsomiales (principalement par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450) à fonctions variées. D'une part

des homogénats d'autres tissus (cerveau, rein, placenta) laissent la molécule de lidocaïne intacte, d'autre part une hépatectomie partielle ou totale perturbe gravement son métabolisme ; enfin l'homme les hépato-pathies graves augmentent le risque toxique lié à son usage [24].

La biotransformation de la lidocaïne (figure II.12) débute par une déséthylation oxydative pour aboutir à une amine secondaire intermédiaire : la mono-éthylglycine xylidide (**MEGX**) et un acétaldéhyde. la plus grande partie de **MEGX** est ensuite démantelée par amputation du radicale

éthyl restant, amenant la synthèse de glycine xylidide (**GX**). La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de ce dernier produit est extrêmement longue, son élimination rénale débute tardivement (des traces peuvent être encore détectées 48h après l'injection dans les urines, alors même que la lidocaïne et la **MEGX** ne sont plus décelables). A coté de cette voie principale, il existe chez l'homme une possibilité réduite d'hydroxylation aboutissant à une méthahydroxy-lidocaïne et une méthahydroxy- **MEGX** [24].

Les dérivés de la lidocaïne sont des produits biologiquement actifs ; c'est ainsi que **MGEX** conserve la plus grande partie de l'effet cardiovasculaire de sa molécules mère, de plus, elle peut à concentration élevée, induire d'importantes convulsions .la **GX** seul n'est pas épiléptogène, mais elle potentialise nettement les convulsions provoquées par la **MGEX** ou la lidocaïne [24].

Expérimentalement, certains drogues peuvent accélérer ou ralentir le métabolisme de la lidocaïne : accélération par le phénobarbitale avec apparition plus précoce de certains métabolites en particulier la **GX**, ralentissement avec l'ipronidazide, les anesthésique volatils, le propranolol (probablement par diminution du débit sanguin hépatique), potentialisant d'autant le risque de toxicité [24].

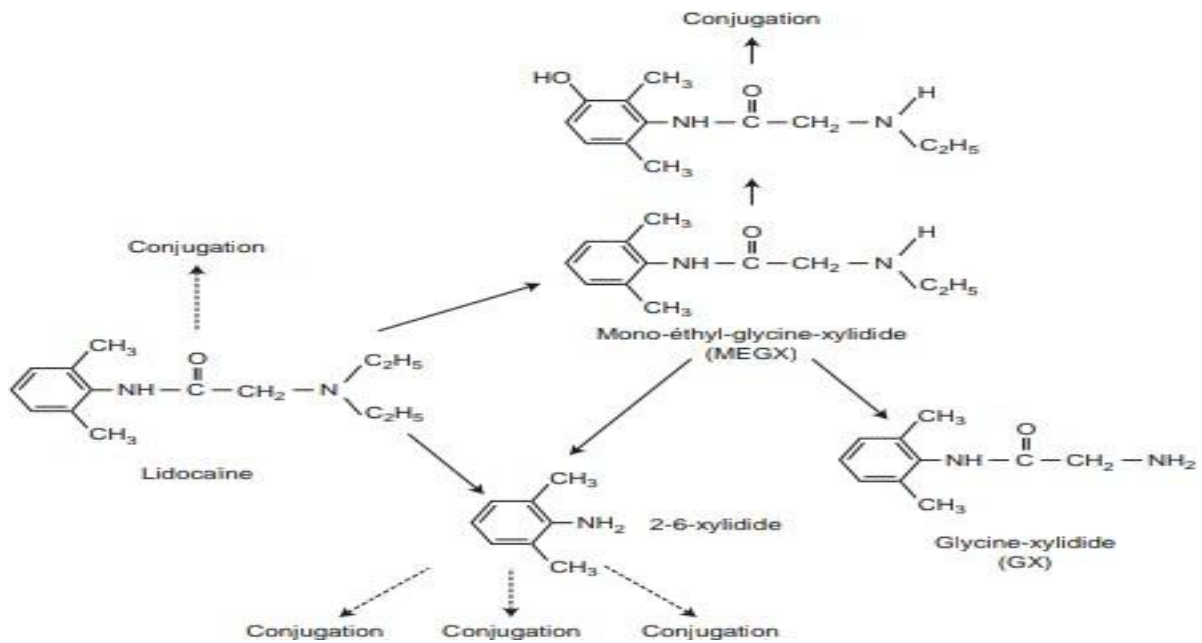


Figure II.12 : Biotransformation de la lidocaïne .

b. Mépivacaïne (Carbocaïne):

Dégradée aussi dans le foie, elle subit chez l'homme un métabolisme quasi total puisque seulement 1 à 16 % de produit initial, selon les études, est retrouvé dans les urines. La molécule peut subir une déalkylation conduisant à la pipicolyl xylidide (PPX ou desmethylnepivacaïne) ; cette voie l'importance réduite si le produit est absorbé par voie orale, semble un peu plus importante après administration parentérale. Cependant, la voie principale du catabolisme passe par une hydroxylation fournissant une 3-Hydroxy-mépivacaïne.

Les produits de ce métabolisme sont beaucoup moins toxiques que la mépivacaïne, en particulier pour le composé para-hydroxylé [24].

c. Prilocaïne (Citanest-Propitocaïne):

En théorie, ce produit semblait plus intéressant que la lidocaïne car apparaissant comme plus puissant et moins toxique, avec en supplément une bien meilleure tolérance fœtale. Étant une amine secondaire, la prilocaïne ne nécessite pas de déalkylation primitive pour démarrer sa biotransformation, elle est hydrolysée massivement par amidases (les enzymes microsomaux hépatiques du cytochrome CYP450) en ortho-toluidine et N-propylamine. Le

premier composé est dégradé secondairement en 2-amino- 5 hydroxytoluène et 2- amino-3 - hydroxytoluène .D'autre part, du CO₂ apparait là aussi comme principal produit du catabolisme, probablement par rupture de la N-propylamine [24].

In vitro au moins, le métabolisme de la Prilocaine diffère de celui de la Lidocaïne en deux points : il apparait comme plus rapide et plus complet, expliquant ainsi la moindre toxicité ; d'autre part, s'il est essentiellement hépatique, il semble néanmoins possible dans des extraits de tissus rénaux et pulmonaires.

Les métabolites amino-phénolés, en particulier l'O-toluidine, peuvent oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine, altérant le transport de l'O₂ avec apparition de cyanose. En limitant la dose totale de Prilocaine pouvant être administrée à 600 mg, le risque d'une telle complication devient infime ; dans l'hypothèse où elle apparaîtrait, elle peut être rapidement traitée (en 10 à 15 mn) par administration de 1 à 2 mg / kg de bleu de méthylène en IV [24].

d. Bupivacaine (Marcaïne):

Il s'agit d'un AL particulièrement liposoluble et étroitement fixé aux protéines plasmatiques. Cette molécule, semble exceptionnellement résistante à hydrolyse. Chez l'homme, la 1^{ère} étape de sa dégradation est une déalkylation portant sur l'azote de cycle pipéridine, aboutissant au pipecolyl xylidide(PPX ou desbutyl bupivacaine) ,produit déjà rencontré lors de l'étude de la Mèpivacaine .Sa toxicité n'atteint que le huitième de celle de la molécule de base [24]

e. Etidocaïne :

La très grande liposolubilité de cette molécule ainsi que sa fixation protéique élevée expliquent qu'après administration intraveineuses une très faible quantité puisse être détectée dans les urines (moins de 1% sous forme brute ,1% sous forme de dérivés déalkylé ,2% sous forme xylidine).Ces données suggèrent un métabolisme beaucoup plus lent que pour les autre AL de la même série et une voie d'élimination autre qu'urinaire [24].

f. Amino- alkyl- amides :

La Procaïneamide est très lentement hydrolysée dans le plasma humain (le taux sanguin ne déclinant que de 10 à 50% par heure) en acide para aminobenzoïque (PABA).

De même la Dibucaine (Nupercaine)présent une dégradation fort lente et médiocre, expliquée par une absence d'hydrolyse plasmatique et démontrée par une élimination urinaire prédominante sous forme inchangée. Bien que les pseudocholinestérases soient totalement

inactives sur la drouge, elle présente une exceptionnelle affinité pour la molécule ; cette propriété est d'ailleurs utilisée pour objectiver la présence de forme atypique d'enzymes.

Elimination et Excrétion:

En quasi- totalité urinaire, elle se fait principalement sous forme dégradée (libre et conjuguée), accessoirement non dégradée (non dissociée et ionisée) .

La part entre fraction métabolisée et molécule intacte varie sensiblement d'un produit à l'autre .Pour la procaine seulement 3% de la dose injectée apparaît intacte dans les urines .Avec la Tétracaine ce pourcentage avoisine zéro [24]. La Lidocaïne absorbée par voie orale, subit un cycle entéro-hépatique et moins de 1% de produit initial est éliminé par le rein.

Cette excrétion urinaire est étroitement dépendante du PH du milieu ambiant : sa diminution accentue le taux de la forme ionisée et accroît ainsi l'élimination de la drogue en réduisant la réabsorption tubulaire. Par contre, la MEGX, avec un PKa de 8,1 est moins affectée par les variations du pH, car se trouvant en quasi- totalité sous forme cationique au pH urinaire normal. Cet effet bénéfique de l'acidification urinaire quant à l'élimination des AL n'est pas propre à la Lidocaïne et joue aussi pour la Bupivacaïne et la Mépivacaïne . Celle-ci voit doubler son élimination quand on fait passer le PH de 6 à 5. La Pilocaine ajoute à une bonne filtration glomérulaire (en raison de sa faible liaison protéique) une sécrétion tubulaire qui lui est particulière, ainsi qu'un discret effet diurétique [24].

La vitesse d'élimination rénale d'un AL dépend donc de multiples facteurs : pH urinaire et Pka du produit, fixation aux protéines, aspect fonctionnel des reins, la voie d'administration.

L'élimination dans les selles est négligeable même après apport entéral.

Tableau 12: Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologiques des principaux AL.

NOM	Délai d'action	Durée d'action (en minutes)	Elimination (demi-vie en minutes)	Metabolisme principal
AMINO-ESTERS				
Procaïne	Lent	45 à 60	9	Pseudo-cholinestérases Plasmatiques
Tétracaïne	Lent	60 à 180	-	
AMINO-AMINES				
Lidocaïne	Rapide	60 à 120	96	Enzymes microsomales hépatiques du Cytochrome P450
Prilocaïne	Rapide	60 à 120	96	
Mépipivacaïne	Lent	90 à 120	114	
Bupivacaïne	Lent	240 à 480	210	
Lévobupivacaïne	Lent	240 à 480	156	
Ropivacaïne	Lent	240 à 480	108	
Articaïne	Rapide	60 à 120	110	

8 .Pharmacodynamie des anesthésiques locaux :

Rappel d'électrophysiologie cellulaire d'une fibre nerveuse :

➤ Anatomie du nerf périphérique :

Les fibres nerveuses individuelles ou axonales sont enveloppées par l'endonèvre et regroupées dans des fascicules qui sont entourés par le périnèvre (schéma). Le périnèvre est considéré comme la barrière de protection semi-perméable aux anesthésiques locaux. Enfin l'épinèvre entoure tout le nerf périphérique. Les fascicules composent d'au minimum 25 % la section d'un nerf en complément avec du tissu conjonctif. En fait, l'injection intra-neurale recouvre à la fois l'injection sous l'épinèvre (extra-fasciculaire) et sous le périnèvre (intra-fasciculaire) [54].

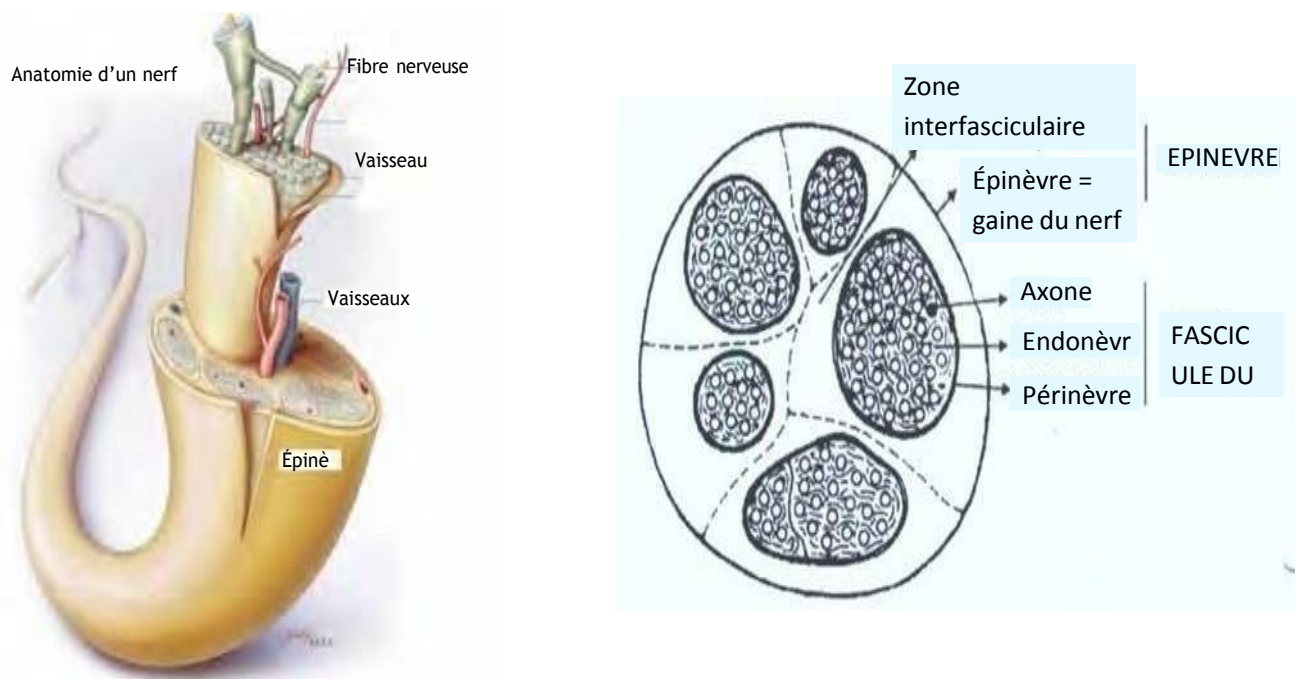


FIGURE II.13:Anatomie Nerveuse [27].

➤ **Electrophysiologie cellulaire d'une fibre nerveuse :**

a) Potentiel de repos :

Au repos les membranes cellulaires sont polarisées, une charge positive sur la phase externe et une charge négative sur la phase interne de telle sorte que le potentiel de membrane ait une valeur stable de -90 mV [46].

b) Potentiel seuil, potentiel d'action :

L'excitation de la membrane cellulaire par exemple par un stimulus électrique, crée une dépolarisation partielle caractérisée par l'apparition d'un pré-potentiel, non propagé. Quand celui-ci atteint la valeur seuil de -55 mV , il se produit une brusque dépolarisation membranaire qui correspond au potentiel d'action, avec une phase de :

- **Dépolarisation** : ouverture des canaux sodiques et entrée rapide de Na^+ dans la cellule, créant un transfert intracellulaire de charge positive et une inversion de la différence de potentiel.
- **Repolarisation** : fermeture des canaux sodiques et ouverture des canaux potassiques avec sortie de potassium à l'extérieur de la cellule.
- **Hyperpolarisation** : correspond à une sortie en excès d'ions K^+ lors de la repolarisation ce qui entraîne une augmentation de la différence de potentielle membranaire, plus importante que la différence de potentiel présente au repos. Il y a alors intervention des pompes Na^+/K^+ pour rétablir les concentrations ioniques et retour au potentiel de repos.

Ce phénomène de vague de dépolarisation se propage le long de la fibre nerveuse, il est responsable de la conduction de l'influx nerveux le long de cette fibre [55].

c) Canaux sodiques voltage dépendants :

Ce sont des complexes hétérométriques de protéines glycosylées formés de 3 sous unités α , β_1 , β_2 . La grande sous unité du canal Na^+ contient 4 domaines homologues (I à IV). Chaque domaine est constitué de 6 domaines

transmembranaires ou segments en hélice α (S1 à S6).

Le pore transmembranaire Na^+ dépendant du canal est localisé au centre des 4 domaines homologues. L'ouverture voltage dépendant du canal, reflète des changements de conformation par mouvements de charges formant sa couronne interne (modifications du potentiel membranaire) qui conduit à son ouverture.

Les hélices S4 hydrophobes et chargées positivement, se déplacent perpendiculairement au plan de la membrane initiant des modifications conformationnelles des 4 domaines.

Après ouverture, le canal est inactivé par fermeture d'une porte d'inactivation formée par une boucle protéique intracellulaire qui se lie aux domaines homologues III et IV.

A l'état « inactivé » le canal est insensible à toute stimulation [30].

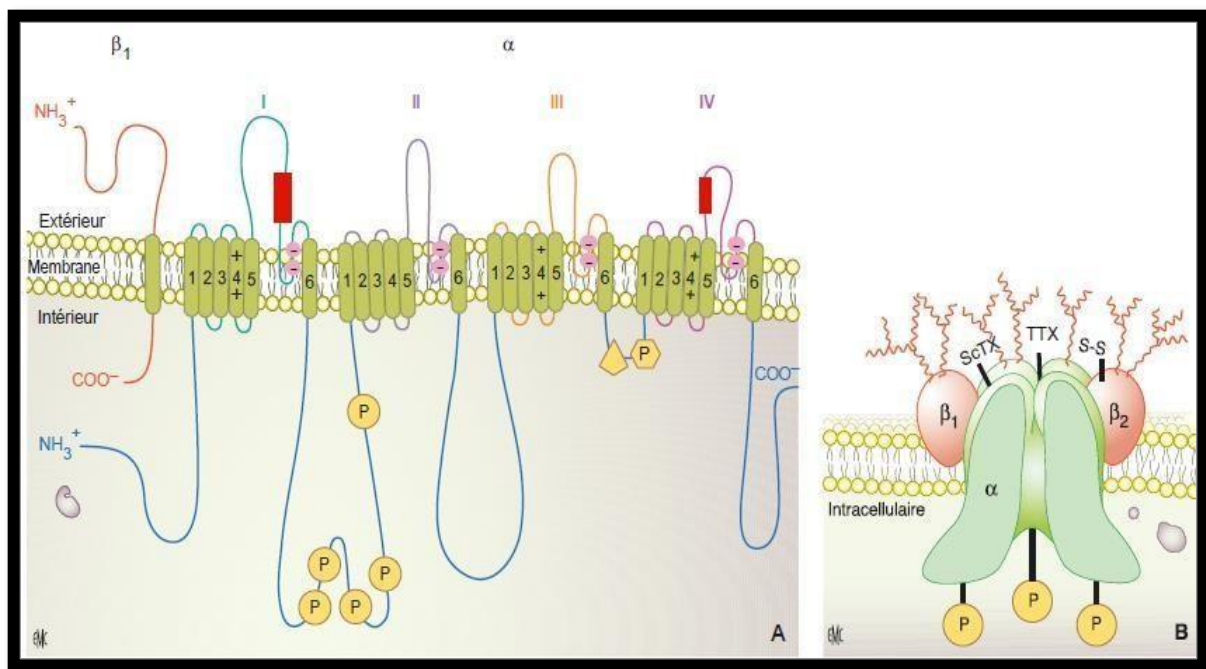
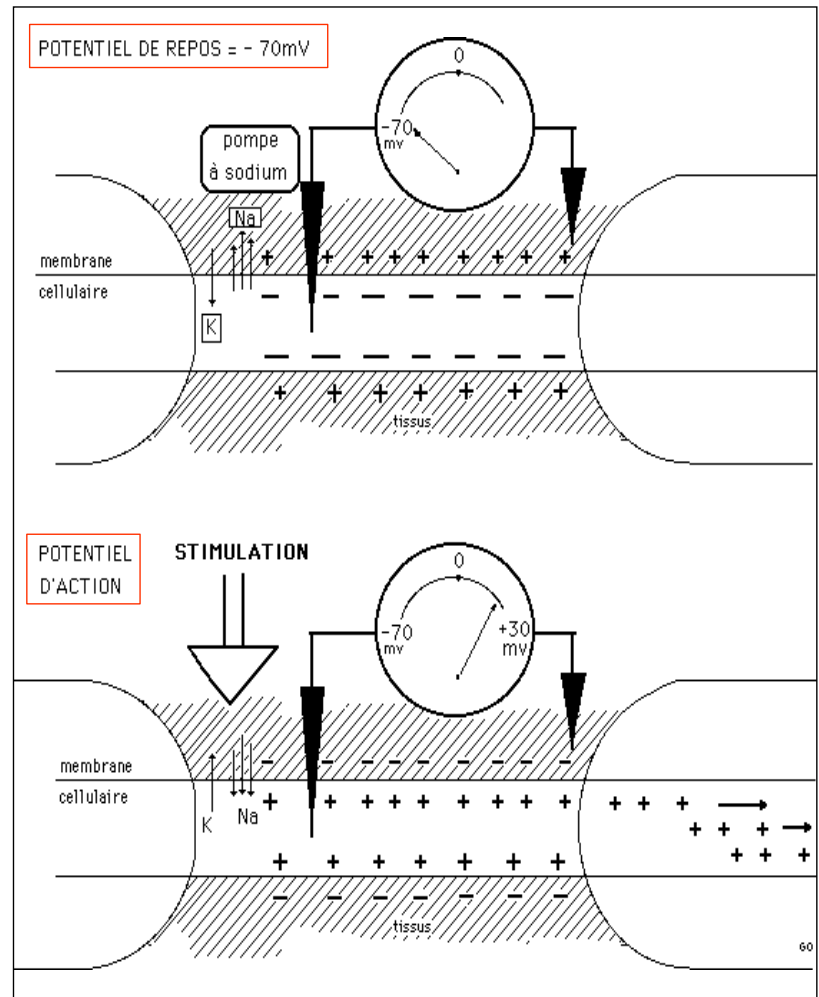


Figure II.14: Canal sodique voltage dépendant [56].

RAPPEL

Rappels concernant la conduction nerveuse

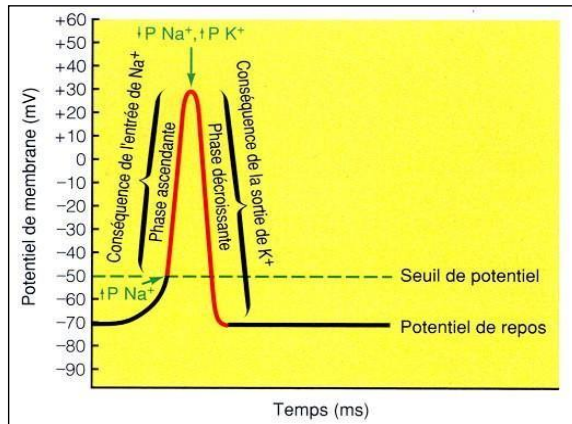
Potentiel d'Action =
variation transitoire et
cyclique de la différence
de potentiel
transmembranaire
déclenchée par une
dépolarisation initiale de
la membrane neuronale.



RAPPEL

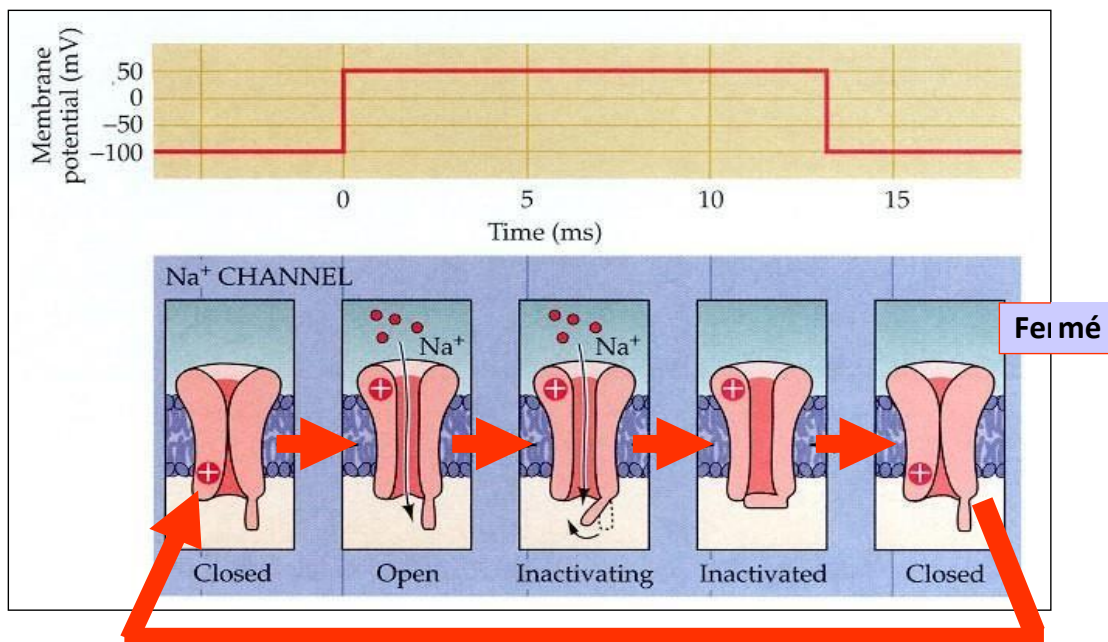
Rappels concernant la conduction nerveuse :

Le potentiel d'action est dû à des mouvements ioniques passifs transmembranaires : courant entrant de Na^+ dépolérisation membrane suivie d'un courant sortant de K^+ d'intensité comparable permettant la repolarisation de la membrane. [57]



- Durée totale : 1 ms
- Variations de la propagation :
 - Vitesse : selon le diamètre de la fibre
(Large = rapide)
 - Mode : fibre myélinisées = conduction saltatoire

Potentiel d'action : implication du canal sodique



d) *Caractéristiques des nerfs à bloquer :*

- Non-myélinisés : concentration nécessaire diminue avec la longueur du nerf exposée.
- Myélinisés : Nerf doit être bloqué sur 3 nœuds de Ranvier consécutifs pour bloquer la conduction nerveuse.
- Fibres C (non-myélinisées) sont les plus résistantes aux AL.
- Suivies des fibres myélinisées larges A α et A β et des petites B.
- Les fibres myélinisées de taille intermédiaire (A δ et A γ) sont les plus faciles à bloquer [58].

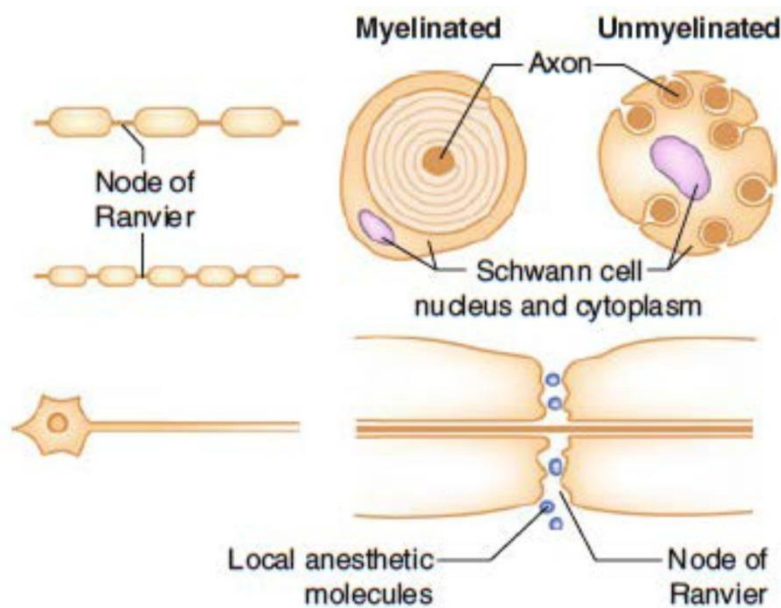


Figure II.15 : La fibre nerveuse.

Site d'action des AL :

Les sites d'action des AL sont la moelle épinière et les ganglions spinaux (par exemple, RA et APD), les nerfs périphériques et les plexus nerveux (par exemple, blocs nerveux et plexiques) ou les terminaisons nerveuses (par exemple, infiltration et anesthésie superficielles, dans le territoire d'innervation d'un nerf mixte, toutes ses propriétés peuvent ainsi être supprimées (sensibilité, motricité et fonction végétative) ou seulement certaines (par exemple le bloc sympathique, APD). Les autres régions en fonction de l'organisme sont en règle générale non affectées ; la conscience en particulier est préservée [59].

Mécanisme d'action des anesthésiques locaux :

La conduction nerveuse d'informations périphériques implique la propagation d'un signal électrique générée par des transferts rapides de plusieurs ions spécifiques, de part et d'autre de la membrane cellulaire des neurones sensitifs. Ces mouvements transmembranaires sont contrôlés par des complexes protéiques qui forment des canaux perméables au potassium et au sodium et des pompes Na/K qui régulent l'équilibre ionique. Les canaux sodiques, voltage-dépendants notamment, permettent le passage d'ions sodium à l'intérieur de la cellule et sont à la base des propriétés d'excitabilité des neurones. La dépolarisation de la cellule entraîne la création et la propagation des potentiels d'actions [35-36-50].

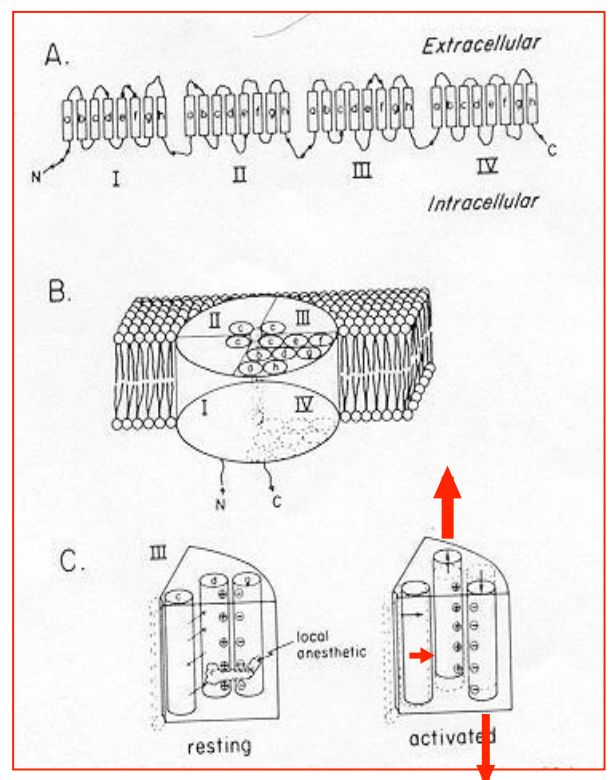
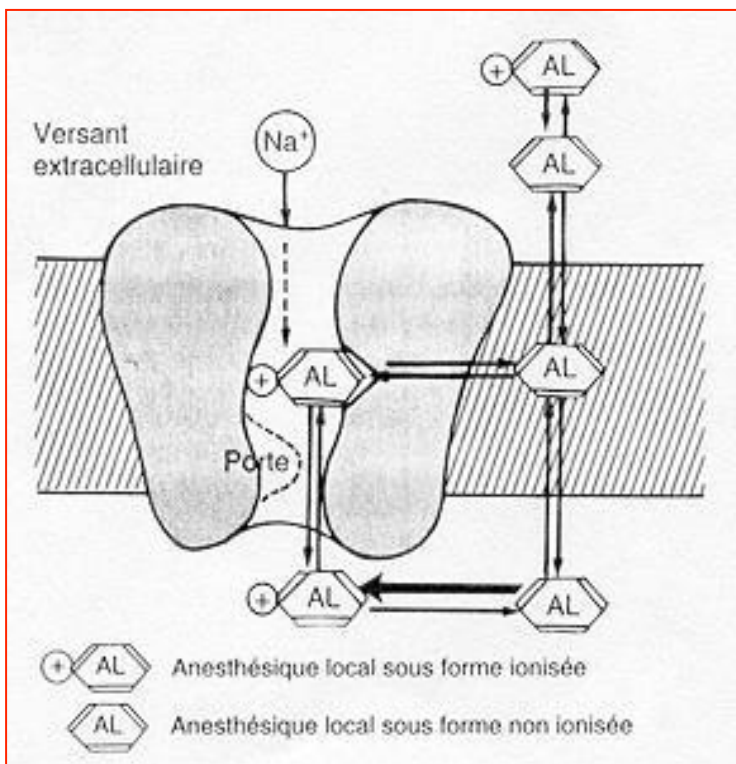
Les AL possèdent un mécanisme d'action commun : ils agissent sur les cellules excitables polarisées, nerveuses ou musculaires, en inhibant l'entrée des ions sodium dans le cytoplasme. Ainsi, ils freinent la mise en place et la transmission des potentiels d'action, en particulier au sein des cellules nerveuses [25]. Leurs cibles sont les canaux sodiques enchâssés dans la membrane plasmique, plus précisément leur segment intracellulaire. Leur action nécessite donc une **pénétration intracellulaire** [33]. La forme non-ionisée de l'anesthésique local se fixe elle-même temporairement à la face interne des canaux sodiques et empêche le phénomène de dépolarisation par blocage des passages ioniques. L'incapacité à générer des potentiels d'action prévient ainsi la propagation nerveuse et empêche donc les stimulations sensitives d'être relayées vers le système nerveux central.

Par ailleurs, on distingue deux types de canaux sodiques : le premier est « concentration-dépendant » car son ouverture est fonction du gradient de sodium entre le secteur intra et extracellulaire ; le deuxième est « voltage-dépendant » et est responsable de la création et de la propagation du potentiel d'action au sein des cellules excitables. Lorsque les récepteurs membranaires des cellules sensitives sont stimulés, une cascade de réactions intracellulaires aboutit à l'ouverture des **canaux « voltage-dépendant »**, entraînant une augmentation transitoire de perméabilité membranaire aux ions sodium. Ces ions pénètrent alors dans le cytoplasme, modifiant la différence de potentiel membranaire et créant ainsi un signal électrique, le potentiel d'action, qui se propage le long de l'axone. En présence d'un anesthésique local, la cellule nerveuse est excitée mais l'**entrée des ions sodium** est inhibée. Les **potentiels d'actions** émis sont donc **amoindris** voir absents.

L'agent anesthésique ne peut se fixer au canal sodique que si celui-ci est en position ouverte, c'est-à-dire s'il a reçu un stimulus électrique. Par conséquent, une **cellule nerveuse** qui est **stimulée** de manière répétée est **plus sensible** à l'action de l'anesthésique local [32].

Remarque:

L'action de l'anesthésique local est fonction de plusieurs facteurs: de la concentration minimum en solution anesthésique, de la liposolubilité qui favorise la pénétration de sa forme non-ionisée dans la cellule, du pH local (normalement entre 7,4 et 8,9) qui ne doit pas être bas car ceci diminue la proportion de forme libre de l'anesthésique et diminue ainsi sa fixation aux canaux sodiques voltage-dépendants et de la vasodilatation locale qui accélère son élimination, cette dernière étant régulée par l'ajout de vasoconstricteurs.



**3 formes : canal ouvert bloqué, activation inhibée
(AL sur canal semi fermé) et inactivation de longue durée**

Figure II.16 : Blocage du canal sodique par un anesthésique local.

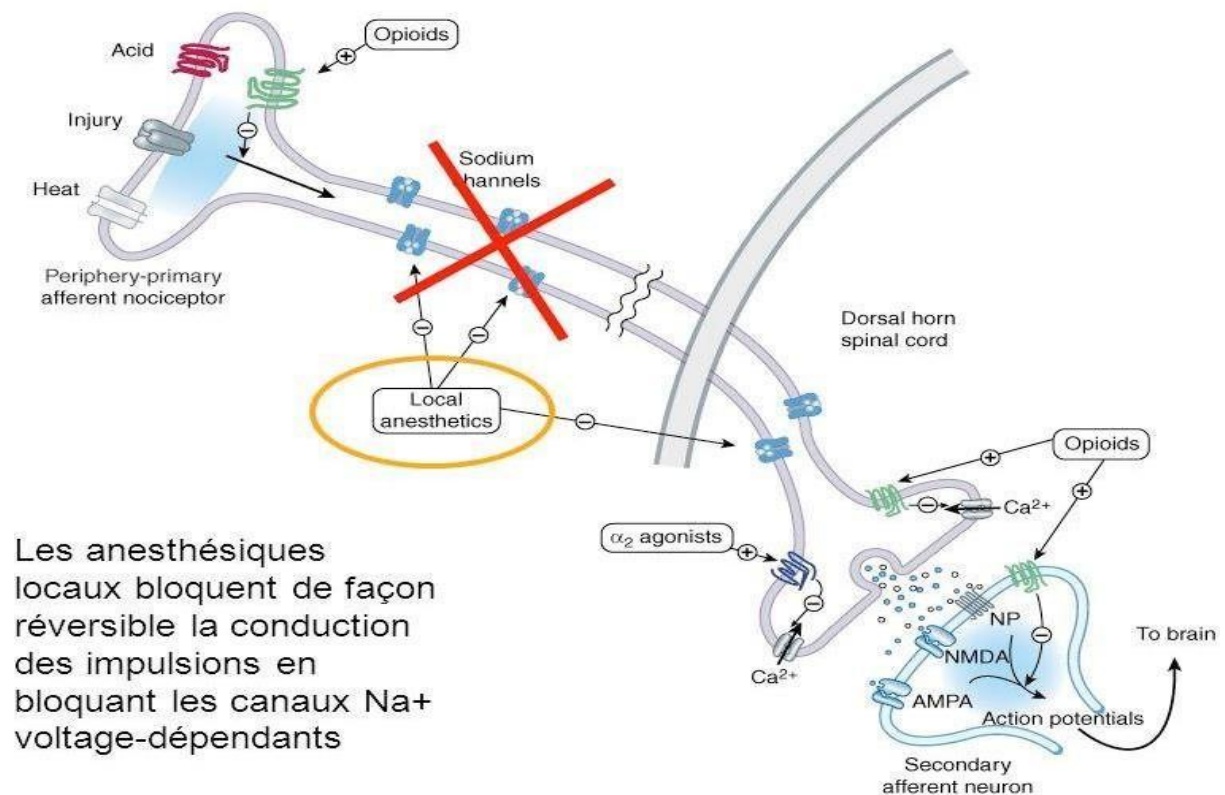


Figure II.17: mécanisme d'action des anesthésiques locaux.

Facteurs influençant l'activité des anesthésiques locaux :

- ✓ **Degré d'ionisation pH et pKa** (voire les propriétés physicochimique de AL)

Applications :

- Si on administre deux AL à une même concentration totale, l'anesthésique ayant le pK_a le plus faible possèdera une proportion plus importante de forme neutre diffusible. La Mépivacaïne, par exemple, présente la proportion de forme neutre la plus élevée avec 39% au pH sanguin.
- Pour un AL donné, lorsque le pH du milieu diminue la proportion de molécules sous forme ionisée (BH^+) augmente. Cela s'applique par exemple lors d'inflammation locale, le milieu étant acidifié, la proportion d'AL sous forme neutre est plus faible et l'anesthésie locale moins efficace. [32] Il est possible de rendre le pH de la solution anesthésique plus basique en ajoutant du bicarbonate de

soude, cela permet non seulement d'augmenter l'efficacité de l'anesthésie locale mais aussi de diminuer la légère douleur à l'injection.

✓ **Liposolubilité**

La bonne liposolubilité d'un agent anesthésique diminue son délai d'action. En effet, plus la molécule est lipophile plus son passage à travers la membrane plasmique de la cellule nerveuse est facile et par la même son accès au site de fixation sur les canaux sodiques « Voltage dépendant ».

Par ailleurs, plus la molécule est hydrophobe plus sa diffusion est grande et son élimination faible, ce qui signifie une augmentation de la **puissance** et de la **durée d'action** de l'anesthésique.

✓ **Force de liaison aux protéines**

L'affinité à son récepteur d'un AL définit tout d'abord la puissance de celui-ci, la molécule la plus affine est la plus **puissante**.

La puissance pharmacologique se définit par la concentration nécessaire pour atteindre 50% de l'effet maximal. De ce fait, un agent plus puissant nécessite une concentration plus faible pour obtenir un même effet pharmacologique. Il faut noter qu'un agent puissant requerra aussi des concentrations plus faibles avant d'atteindre les effets toxiques [32].

Par ailleurs, un agent anesthésique possédant une haute affinité pour sa cible, c'est-à-dire pour la protéine intracellulaire des canaux sodiques, a une **durée d'action** prolongée [25]. En effet, les amino-amides sont fortement liés aux protéines grâce à leur liposolubilité marquée, ce qui leur confère une durée d'action plus longue que les amino-esters qui possèdent les caractéristiques inverses.

✓ **Vasomotricité**

Les AL possèdent des propriétés vasomotrices variables. Certains agents, comme la cocaïne et dans une moindre mesure la Ropivacaïne et la Bupivacaïne, génèrent une vasoconstriction mais pour la majorité d'entre eux ils induisent l'effet inverse [38].

La présence d'une **vasodilatation** est un inconvénient pour deux raisons.

Premièrement, elle favorise la diffusion du produit hors du site d'administration et par conséquent la baisse de concentration locale, ce qui diminue l'efficacité. Deuxièmement, elle entraîne une diffusion plus rapide de l'AL vers la circulation générale ce qui augmente le risque d'atteindre des concentrations plasmatiques significatives rapidement et donc d'observer des effets indésirables.

A l'inverse, la vasoconstriction locale est souhaitée puisqu'en diminuant la perfusion locale elle limite l'élimination de l'agent anesthésique de son site d'administration permettant ainsi d'augmenter le temps de contact avec les fibres nerveuses visées et donc de prolonger sa durée d'action.

✓ **Stabilité**

Les AL sont en général commercialisés sous forme de sels hydrosolubles modérément acides de type chlorhydrate [38]. Ils possèdent une très **bonne stabilité à température ambiante**, soit entre 15 et 30°C. On considère que tout changement d'aspect, tel que la présence de précipité, un changement de couleur ou une turbidité, contre indique à l'utilisation de la spécialité.

En revanche aucune donnée n'est disponible au sujet de la stabilité des mélanges d'anesthésiques. Il est donc conseillé de jeter ces préparations après usage, d'autant plus que le risque de contamination microbienne est majoré lors de mélange [32]. Il est intéressant de noter que les solutions anesthésiques à base d'amino-amides supportent le passage à l'**autoclave** (à 121°C pendant 15 minutes) si elles ne contiennent pas d'adrénaline et présentent donc un intérêt lors de chirurgie oculaire [32].

✓ **La nature et l'architecture des fibres nerveuses :**

Au niveau neuronal, le bloc de conduction induit par les AL intéresse toutes les fibres qu'elles soient sensorielles, sensitives, motrices ou autonomes. Cependant, les fibres les plus fines sont les plus sensibles à leur action : les AL affectent d'abord les fibres amyéliniques (fibres C) et en dernier lieu les fibres de gros calibre fortement myélinisées. La progression de l'anesthésie des régions proximales vers les régions distales et la levée de l'anesthésie en sens inverse s'expliquent par l'organisation des fibres à l'intérieur du tronc nerveux : les fibres à destinée proximales sont situées à la périphérie du nerf [25].

Action générale des anesthésiques locaux :

Comme décrit précédemment, les AL sont distribués dans l'ensemble du système. Ils possèdent donc des effets sur les autres organes et notamment sur le système nerveux central et le système cardio-vasculaire. Nous prenons l'exemple de la Lidocaïne. Traversant facilement la barrière hémato-encéphalique, les effets sur le SNC varient en fonction du type d'anesthésique local, de la dose et de la vitesse d'administration.

8.4.1. Action sur le système nerveux central :

Ils découlent de la capacité des AL à franchir facilement la barrière hémato-encéphalique leur permettant de modifier l'activité des neurones du système nerveux central selon des modalités dépendant de la sensibilité des diverses structures cérébrales et des concentrations plasmatiques [25].

Ces effets indésirables supposent que bien que les AL s'utilisent en administration locale, ils sont capables de diffuser dans l'organisme et donc d'avoir des effets systémiques en fonction de la dose injectée (Tableau 15) et de leur vitesse d'administration :

- **A faibles dose** : les AL peuvent déterminer des étourdissements, une sensation de tête vide, une somnolence. On note également une activité anticonvulsivante par inhibition des flux sodiques dans les foyers épileptogènes.

 Le mécanisme d'action proposé serait une dépression des neurones corticaux hyperexcitables ou une inhibition compétitive de certains sites récepteurs cérébraux [24].

- **A dose moyenne** : apparaît une agitation psychomotrice, frissons, tremblements des extrémités. On peut également observer des convulsions surtout en cas d'hypercapnie et d'acidose respiratoire en raison d'une plus forte diffusion tissulaire du médicament AL dans ces conditions [25].

A dose encore plus fortes : vont apparaître de véritables crises d'épilepsie généralisées indistinguables cliniquement et électriquement des manifestations de grand mal. Les doses convulsivantes varient beaucoup en fonction de l'espèce, de certaines conditions physiologiques que nous allons voir ultérieurement, de la vitesse d'injection de la drogue, du type de produit utilisé [24] (tableau 13). En effet, le seuil convulsivant des agents AL est lié directement à la puissance anesthésique intrinsèque du produit [24].

Tableau13 : dose convulsivantes chez le singe éveillé, d'après MUNSON [24].

(DC 100 : doses entraînant des convulsions dans 100% des cas.)

Lidocaïne	14,2	4	24,5
Mépivacaïne	18,8	4	22 ,5
Prilocaine	18,1	4	20,5
Bupivacaïne	4,4	1	4,5
Etidocaïne	5,4	1	4,3

- **A très fortes doses** : les AL dépriment l'activité du SNC avec sédation, troubles de la conscience et dépression respiratoire. il se produit une dépression des zones corticales et sous – cortical entraînant un arrêt respiratoire, un coma et décès si des manœuvres de réanimation cardiorespiratoire ne sont pas immédiatement entreprises [24].

Remarque :

Certaines Drogues actives sur le SNC potentialise l'action épileptogène des AL : inhibiteurs de monoamine oxydase- péthidine – paradoxalement aussi certains anticonvulsivants comme la diphényl-hydantoïne [24].

8.4.2 .Action sur le système nerveux autonome(SNA) [60]:

Tableau 14 résume de façon schématique l'ensemble des effets de la Procaïne, Al de synthèse type, sur les différentes synapses du SNA. Hormis l'action sur les récepteurs non nicotinique qui nécessitent des posologies faibles, on peut noter que la Procaïne exerce des propriétés ganglioplégiques et para-sympathicolytique seulement à doses massives ; d'autre part, les modifications observées sont fugaces. Ces différents effets sont en fait très inégaux d'un produit à l'autre et s'avèrent être d'autre part très variables pour un même produit au niveau des différents organes étudiés.

Tableau 14 : Effet de concentrations variables de Procaïne sur le SNA.

		Procaïne	
		Effets	Posologie
Synapses ganglionnaire	Récepteurs nicotoniques	Effet ganglioplégique	25 mg/Kg
	Récepteurs non nicotoniques	Blocage	1 à 2 mg/Kg
Synapses neuro-effectrices	Sympathiques	Potentialisation des effets adrénergiques	25-50 mg/Kg
	Parasympathiques	Effets parasympathicolytiques	25-50 mg/Kg

Action Cardiovasculaires :

Les réactions cardio-vasculaires aux AL proviennent des actions directes sur le cœur et les vaisseaux, Ils peuvent s'observer avec tous les AL en cas de diffusion systémique notable. Les effets cardiaques sont parfois recherchés avec la lidocaïne du fait de ses indications en cardiologie (tableau 15).

➤ Les effets cardiaques [25]:

Ils dépendent essentiellement de la concentration plasmatique mais aussi de l'activité intrinsèque et de la durée d'action propre à chaque molécule. Certains effets sont recherchés en thérapeutique mais la plupart entrent dans le cadre des effets latéraux indésirables.

- **A faibles doses** : les AL se comportent comme des anti-arythmiques (classe I) dont l'action prédomine au niveau des fibres dépolarisées et donc des foyers arythmogènes. Ceci rend compte de l'utilisation de la lidocaïne dans le traitement des arythmies ventriculaires de l'infarctus du myocarde ou des intoxications digitaliques.
- **A forte doses** : s'installent des effets sur la conduction (allongement de l'espace PR et élargissement du complexe QRS), une bradycardie sinusale et un effet inotrope négatif.

➤ Effets vasculaires périphériques :

Ils s'observent surtout avec les dérivés amidés (exemple : lidocaïne). Aux faibles doses survient une vasoconstriction alors qu'à fortes doses on note une vasodilatation périphériques qui associée aux propriétés inotropes négatives participent à la chute tensionnelle des surdosages en AL [25].

Tableau 15: Effets de la lidocaïne sur le SNC et le système cardiovasculaire [50].

Concentration Plasmaticque (µg/ml)	Effets sur le SNC	Effets sur le SCV
<5	Activité d'anticonvulsant Sédation légère Analgésie	Activité anti-arythmique Instabilité cardio-vasculaire
5-10	Distraction, somnolence, euphorie Nausées, dysphorie, diplopie, Contractions musculaires	
10-15	Désorientation Tremblements incontrôlables Dépression respiratoire Crises toniques-cloniques	
15-20	Coma Arrêt respiratoire	
> 20		Dépression myocardique profonde, Vasodilatation Effondrement cardio-vasculaire

Action sur le muscle strié et la jonction neuromusculaire :

Elle nécessite d'une part des concentrations élevées, d'autre part une injection intra-artérielle ou une application in situ. En respectant ces deux principes, on obtient une hypotonie ainsi qu'une sensible diminution des réponses à une stimulation isolée ou même tétanique ; de même l'injection d'acétylcholine entraîne une réponse musculaire plus faible. Cependant, les muscles continus à réagir normalement à une stimulation électrique directe. Ces modifications semblent dues à une baisse de libération d'acétylcholine à l'extrémité du neurone moteur [24].

.Effets respiratoires :

Chez l'homme à posologie standard, la Mépivacaïne comme la Bupivacaïne en intraveineux ne produisent aucune modification significative de la $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, ou du pH. Cependant, des concentrations élevées d'AL ou des applications locales vont entraîner une dépression des stretch et chémorécepteurs (altération des réflexes d'adaptation), des récepteurs trachéobronchiques (abolition ou diminution du réflexe de toux) et des récepteurs pharyngolaryngés (disparition des réflexes laryngés) [24].

Les vaisseaux pulmonaires réagissent aussi de façon opposée en fonction des doses : la lidocaïne induit une vasoconstriction des veines pulmonaires sans modification du versant artériel ; l'augmentation des doses généralise la vasoconstriction [24].

Effets sur l'utérus :

In vitro, la plupart des AL (sauf la Dibucaine et l'Hexylcaïne) augmentent le tonus de base d'un fragment de muscle utérin. Par contre, la contractilité dynamique est fortement inhibée par les différents produits mais de façon inhomogène. La lidocaïne par exemple, réduit la force et la fréquence des contractions alors que la Procaine et la Tétracaïne altèrent davantage la force que la fréquence. D'autre part, l'ion Ca^{2+} , placé dans le bain entourant le fragment utérin, est capable de restaurer très rapidement une contractilité normale [24].

In vivo, Chez la femme, les AL induisent un certain degré d'hypotonie utérine à l'origine d'un ralentissement des phases initiales du travail. La Bupivacaïne aurait à ce niveau moins d'effet que la Lidocaïne.

Action sur la musculature lisse digestive :

La Procaine, à posologie moyenne augmente l'activité de sphincter pylorique facilitant l'évacuation gastrique ; une dose plus forte obtient à l'effet inverse avec possibles vomissements mais ceux-ci semblent davantage liés à l'action centrale du médicament [24].

Au niveau intestinale, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, une action spasmolytique entraîne une diminution du tonus de base et de la fréquence des contractions, fournissant même un effet protecteur contre l'injection d'histamine ou l'acétylcholine. A posologie élevée, un effet excitant est possible, peut être lié à une action ganglioplégique sympathique [24].

Les propriétés thérapeutiques des anesthésiques locaux :

8.5.1 .Usage clinique des AL :

Anesthésie de Surface.

a) -Anesthésie locale par infiltration :

Tout AL peut être injecté en intradermique ou en sous-cutané. L'effet est alors immédiat et de durée dépendante de l'AL choisi Lidocaïne (Xylocaïne®): 30 à 60 minutes, Bupivacaïne (Marcaïne®): 120 à 240 minutes). Le volume injecté dépend de la surface chirurgicale à anesthésier mais il faut toujours respecter les doses maximales autorisées (Lidocaïne: 400 mg, Bupivacaïne: 150 mg).

b) -Anesthésie topique :

Cutanée, elle est assurée par une crème EMLA® appliquée pendant 90 minutes au moins avant le geste. Elle ne procure qu'une anesthésie cutanée mais rend plus «confortables» toutes les ponctions transcutanées (principalement en pédiatrie et cancérologie).

En ophtalmologie, l'instillation d'un collyre anesthésique procure une anesthésie de la cornée, uniquement ne convenant qu'à la chirurgie de la cataracte sous certaines conditions (opérateur consentant, rapide et entraîné) [25].

Anesthésie Locorégionale (ALR).

a) Anesthésie locorégionale intraveineuse (ALR I.V) :

Elle consiste en une administration intraveineuse de l'AL en aval d'un garrot. L'AL diffuse de la vascularisation périphérique vers les fibres et les terminaisons nerveuses. Elle est intéressante pour la chirurgie du membre supérieur et éventuellement du pied, de durée inférieure à 1h.

La toxicité systémique des AL (en cas de fuite et au lâchage du garrot) explique que le garrot soit maintenu pendant une heure au moins et que seule la Lidocaïne soit utilisée et à de faibles concentrations (0.5%). Elle est contre-indiquée en cas d'impossibilité d'obtenir une occlusion artérielle efficace (obèse, artéritique sévère) [25].

b) Blocs péri médullaires (RA et APD) :

➤ Anesthésie Rachidienne : RA

L'injection de l'AL est réalisée en intra dural pour la RA (injection d'AL après avoir vu un léger reflux de LCR) [25]. Un AL, pour la rachianesthésie, le plus souvent de la Lidocaïne 5 % hyperbare, ou de la Bupivacaïne 0,5 % hyperbare. On peut utiliser de la Lidocaïne 2 % ou de la Bupivacaïne 0,5 % isobare rendu hyperbare par l'adjonction de glucose à la concentration de 5 à 10 %. Une solution hyperbare permet de mieux contrôler le niveau supérieur d'anesthésie en jouant sur la position de l'opéré. Il existe une relative imprévisibilité du niveau sensitif supérieur avec les solutions isobares.

Le choix de l'AL est guidé par la durée d'action, la Lidocaïne pour des actes d'une durée inférieure à 1 heure trente et la Bupivacaïne pour des actes d'une durée de 2 à 4 heures.

Le choix du volume d'AL est conditionné par le niveau d'anesthésie souhaité. Il est, selon que l'on souhaite une anesthésie des membres inférieurs ou abdominale sous-ombilicale, de 1,5 à 2 ml pour la Lidocaïne à 5 % ou de 2 à 4 ml pour la Bupivacaïne à 0,5 %. Les facteurs liés au patient sont l'âge, la taille et le poids. En pratique on diminue le volume de 25 % chez l'obèse et la parturiente ; chez l'enfant on se base sur la taille et le poids [61].

➤ Anesthésie Péridurale :

La bupivacaine a été et reste l'AL le plus utilisé en anesthésie obstétricale dans la plupart des pays en raison de ses caractéristiques pharmacologiques particulièrement intéressantes : longue durée d'action et bloc sensitivomoteur relativement différencié. Cependant, deux nouveaux AL, la Ropivacaïne et la levobupivacaïne ont été proposés comme alternative au cours de la dernière décennie. Leurs avantages seraient une toxicité systémique moindre ainsi qu'une meilleure préservation de la fonction motrice.

La fourchette des concentrations utilisées en analgésie obstétricale est de 0,1% à 0,2 % pour la Ropivacaïne et de 0,0625% à 0,25% pour la bupivacaïne et la levobupivacaïne. En pratique clinique, il convient de privilégier les plus faibles concentrations afin d'éviter la survenue d'un bloc moteur dont l'impact négatif sur le mode d'accouchement est bien établi.

L'adjonction d'un adjuvant, le plus souvent un opiacé liposoluble, permet cette réduction de concentration des AL tout en maintenant la qualité de l'analgésie [62].

c) Blocs périphériques (Plexiques et tronculaires) :

L'injection de l'AL est réalisée à proximité du plexus ou du tronc nerveux à bloquer une fois sa localisation faite grâce à des repères cutanés et profonds, et la neurostimulation [25].

Dans le cas d'un bloc anesthésique, l'extension doit être complète et parfaite dans les territoires concernés par la chirurgie, et si elle dépasse 20 à 30 min au niveau d'un éventuel garrot. Il est alors préférable de choisir une voie permettant de repérer les différents contingents nerveux concernés et de les bloquer individuellement.

Dans le cas d'une chirurgie de courte durée avec une douleur postopératoire prévisible inexistante ou faible, la Lidocaïne et la Mépivacaïne sont préférentiellement utilisées. A l'inverse l'utilisation d'AL de longue durée d'action (Bupivacaïne, Ropivacaïne) et l'adjonction éventuelle de clonidine permettant des durées d'analgésie supérieures à 15 heures sont préférables [63].

Anesthésie locorégionale pour l'art dentaire.

L'anesthésie constitue une grande avancée dans le traitement de la douleur susceptible d'être engendrée pendant les soins dentaires. Les différents types d'anesthésies dentaires sont divisés en trois groupes : les anesthésies de contact (crème anesthésique et spray de froid), qui permettent d'endormir très superficiellement la gencive , les anesthésies locales , qui permettent d'endormir un groupe de 2 à 3 dents et les ALR , qui permettent d'endormir toutes les dents d'une hémio-arcade [64].

Nous retiendrons simplement les éléments essentiels suivants :

- une anesthésie sans vasoconstricteur, est plus toxique et dure moins longtemps qu'une anesthésie avec vasoconstricteur;
- l'adrénaline est le vasoconstricteur de référence;
- les deux molécules analgésiques les plus utilisées sont l'Articaïne et la Lidocaïne (Xylocaïne);
- l'Articaïne est toujours dosée à 4 % et toujours adrénalinée à $1/100000^e$ ou $1/200000^e$. La Lidocaïne à 2 % peut-être adrénalinée à $1/80\ 000^e$ ou $1/100\ 000^e$ ou $1/200000^e$ [65].



Figure II.18: AL Adréraliné.

Contre-indications d'ALR (contre-indications Absolues):

- Refus ferme et motivé du patient.
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux
- Allergie à un anesthésique local de la même famille ou à un des excipients
- Trouble constitutionnel ou acquis de la coagulation
- Trouble de la conduction auriculo-ventriculaire
- Épilepsie non contrôlée par le traitement
- Anesthésie locale dans une zone infectée ou inflammatoire
- Porphyrie
- anémie hémolytique
- Troubles de la conduction cardiaque
- HTA sévère

✓ **Contre-indications propres aux techniques :**

Par exemple ne jamais utiliser de vasoconstricteur pour l'anesthésie locale des extrémités (doigts, orteils...), car il y a risque de nécrose par ischémie. [41]

✓ **Contre-indications des solutions adrénalinées :**

- Traitements par les IMAO
- Traitements par les antidépresseurs tricycliques
- Hyperthyroïdie
- Zone à vascularisation terminale : doigt, pénis, œil

- Voie intraveineuse
- Anesthésie de la face après une radiothérapie.

Les Effets indésirables et secondaires des anesthésiques locaux :

❖ Allergie :

Elle reste une éventualité rare et concerne surtout les substances à fonction esters.

Un des métabolites des AL de type ester est l'acide para-amino-benzoïque (PABA). Cette substance, retrouvée dans plusieurs crèmes solaires, est responsable de la majorité des réactions allergiques aux AL de type ester. Le parahydroxybenzoate (méthylparaben), utilisé comme agent de conservation et métabolisé en PABA, peut être à l'origine de certaines réactions allergiques. Les réactions allergiques sévères aux amides sont beaucoup plus rares. Un questionnaire méticuleux d'un patient qui se dit allergique aux AL permettra souvent de différencier une réaction allergique vraie d'un choc vaso-vagal ou d'une réaction liée à l'absorption intravasculaire d'adrénaline lors d'une intervention antérieure [27].

Il n'y a pas de réactions croisées entre les deux classes d'anesthésiques, et pas forcément au sein d'une même classe. L'enquête étiologique est souvent difficile, les tests cutanés (injection sous cutanée) et les RAST peuvent être utiles [66].

❖ Méthémoglobinémie

Elle s'observe au cours de l'utilisation de la **prilocaine** à des doses dépassant 8 mg /Kg. Une particularité de l'administration de **prilocaine** est d'augmenter la formation de méthémoglobine (MetHb). La méthémoglobine résulte de l'oxydation du fer de l'hémoglobine. Cela n'est pas provoqué par la prilocaine elle-même mais par son métabolite, la **O-toluidine**. Une méthémoglobinémie notable n'est cependant observée qu'en cas d'emploi de dose élevée de prilocaine. Ainsi, une dose de 10 mg/Kg fait augmenter le taux de MetHB à des valeurs de 10%. Cette augmentation est lente, le taux plasmatique maximal n'est atteint qu'après 4 heures environ, la prilocaine devant d'abord être résorbée dans le sang puis métabolisée en O-toluidine. Une cyanose des lèvres apparaît dès 4 à 5% de MetHb. Le moment de sa survenue peut donc servir à évaluer la dynamique de formation de la MetHB [59]. Utilisation de la benzocaïne ne devrait plus être utilisée. La prilocaine ne doit pas être administrée avant l'âge de 6 mois (sauf sous forme transcutanée).

Les doses maximales devraient être de 2,5 mg/kg (6 mois-18 ans), 1,3 mg/kg chez l'adulte

s'il y a administration concomitante d'agents oxydants autres, 3,2 mg/kg chez l'insuffisant rénal, et 5,0 mg/kg chez l'adulte sain. Pour la forme transcutanée (crème EMLA), il faut respecter les indications du fabricant en termes de surface, dose et durée maximales d'exposition.

Enfin, un indice de suspicion élevée devra être exercé lorsque la Lidocaïne est administrée chez un patient recevant d'autres agents oxydants. Une saturométrie $\leq 90\%$ en présence d'une $PaO_2 \geq 70$ mmHg doit faire soupçonner une méthémoglobinémie. Le diagnostic sera fait par une mesure de la méthémoglobinémie par oxymétrie [27].

Patient à risque : des concentrations de MetHb de l'ordre de 10% ne sont normalement pas dangereuses chez un patient, sauf si celui-ci présente des facteurs de risque comme :

- Une anémie ($[Hb] \leq 10g/dl$).
- Une altération des échanges pulmonaires.
- Une insuffisance coronarienne sévère.

Dans ces situations, la prilocaïne ne devrait pas être employée. Cela est aussi valable pour :

- L'analgésie obstétricale,
- Chez l'enfant dans les 3 premiers mois de la vie, car les systèmes enzymatiques pour la réduction de la MetHb ne sont pas encore assez développés ; il faut donc s'attendre à des taux plus élevés et persistants de MetHB. Il faut noter que la MetHb n'est pas détectée par oxymétrie de pouls. Cela signifie que dans ces situations, des valeurs faussement élevée d'O₂Hb sont indiquées [59].

❖ Nécrose locale :

Nécrose muqueuse : elle se voit presque exclusivement au niveau du palais, à la suite de l'utilisation d'une solution contenant un vasoconstricteur. C'est une complication très douloureuse qui demande 1 à 2 semaines pour guérir (répithélialisation). Chez le diabétique non équilibré, le risque de nécrose muqueuse est très important et il faut contre-indiquer les AL avec vasoconstricteur.

Nécrose dans les territoires avec vascularisation de type terminal : les AL avec vasoconstricteur sont contre-indiqués au niveau des doigts, du pénis et de l'œil (artère centrale de la rétine).

Ostéoradionécrose : les AL avec vasoconstricteur dans la sphère oto-rhino-laryngologique sont formellement contre-indiqués chez les patients irradiés dans cette zone [67].

❖ Risque infectieux

Le risque infectieux lié à l'utilisation de cathéters péri nerveux d'analgésie a été abordé dans la partie «traumatismes des membres» et «brûlés». Une étude rétrospective récente, controversée et discutée, semble avoir observé qu'une antibioprophylaxie simple dose était associée à un moindre taux d'infection de cathéter nerveux périphérique ou périmédullaire. Une telle pratique ne saurait être recommandée à l'heure actuelle, en raison du coût et surtout du risque d'émergence de bactéries multirésistantes. Il est surtout indispensable que l'asepsie soit extrêmement rigoureuse, comme pour toute à l'ALR lors de la mise en place d'un dispositif invasif. En cas d'infection systémique non traitée, il semble raisonnable de ne pas entreprendre d'analgésie ou d'anesthésie périmédullaire mais plutôt d'attendre au minimum le début du traitement curatif de l'infection [68].

❖ Effets indésirables liés à la présence de vasoconstricteurs :

Ils découlent des effets cardiovasculaires induits par le vasoconstricteur. Ceci explique la contre-indication d'utilisation des AL en cas d'insuffisance coronaire, d'HTA sévère ou de cardiomyopathie obstructive. Pour les mêmes raisons les AL ne doivent pas être utilisés en infiltration locale au niveau des doigts ou de la verge [25].

Les vasoconstricteurs comme l'adrénaline peuvent entraîner des effets secondaires **systématique** peuvent survenir par surdosage relatif ou absolu sous forme de troubles du rythme rapides, d'une crise hypertensive ou d'une ischémie myocardique. **Localement**, on peut voir une ischémie tissulaire au niveau du site d'administration et ainsi, dans certains cas particulier une ischémie du nerf par vasoconstriction des vasa nervorum favoriser une lésion nerveuse. Le risque d'atteinte rénale augmente. De plus, les solutions adrénalinées contiennent l'antioxydant métabolite de sodium qui peut provoquer une histaminolibération. De ces effets secondaires découlent les contre-indications à l'utilisation de l'adrénaline dans la réalisation d'un bloc nerveux :

- Maladie coronarienne
- Hypertension artérielle
- Micro-angiopathie (par exemple dans le diabète) → risque de gangrène.
- Injection dans un territoire de vascularisation terminale (blocs digitaux) → risque de gangrène.
- Traitement par antidépresseurs tricycliques → renforcement des effets de l'adrénaline.

❖ La toxicité aiguë et le surdosage

L'administration de quantités excessives (doses répétées) ou intravasculaire directe accidentelle peuvent déterminer l'apparition d'effets indésirables graves cardiovasculaires ou neurologiques. Face à ce risque toujours possible, les indications doivent être posées avec soin surtout lors de l'utilisation dans des indications à risque (anesthésie péridurale, bloc intercostal) [25].

❖ Divers :

- ✚ Les AL ont un effet antitussif et ce non seulement par application superficielle sur muqueuse trachéale, mais aussi après administration intraveineuse (par exemple Lidocaïne 1mg/kg). Ils inhibent le réflexe de toux au niveau périphérique (fixation au niveau des nerfs de la muqueuse), mais vraisemblablement aussi au niveau central (centre du toux). Cette propriété peut être utilisée chez les patients qui ne doivent en aucun cas tousser au moment du réveil (par exemple intervention intraoculaire) [59].
- ✚ Les AL ont enfin des propriétés antibactériennes : Ils sont **bactériostatique** .mais aussi **bactéricides** et **antifongique** aux concentrations utilisées en clinique .la Lidocaïne est la molécule la plus efficace alors que la ropivacaïne n'a pratiquement pas d'effet antibactérien.les stéréo-isomères dextrogyre sont des propriétés antibactériennes nettement plus marquées que les isoformes lévogyres.l'addition de sufentanil aux solutions d'Al semble potentialiser leur effet antibactérien [69].
D'un autre côté, AL ils altèrent la fonction des leucocytes en abaissant leur pouvoir de migration et de phagocytose [59].
- ✚ **Inhibition de la fixation de la substance P** : les AL sont capables d'inhiber la fixation de la substance P sur ses récepteurs, ce qui leur confère des propriétés analgésiques de type opioïde .cette observation pourra peut-être conduire à des développements intéressants dans le futur [69].
- ❖ De nombreuses spécialités d'Al sont disponibles sur le marché dont un nombre non négligeable sont vendus sans ordonnance (spécialités à base de tétracaïne) et peuvent être à l'origine d'accidents allergiques graves (Tableau 16):

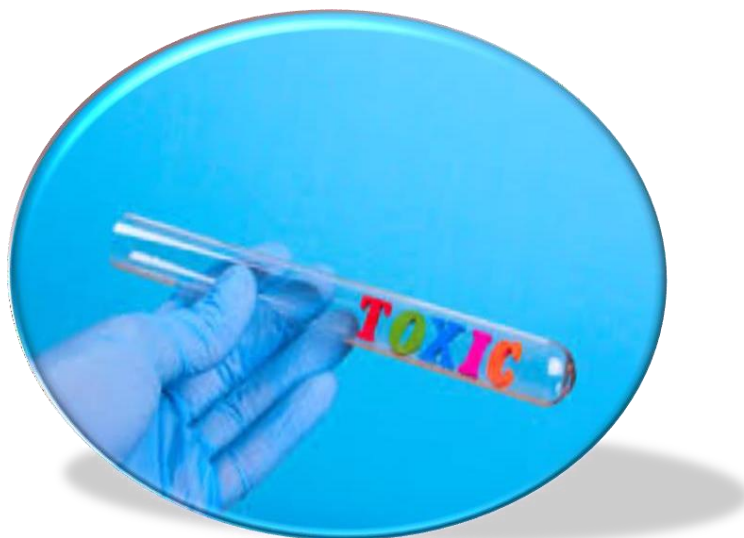
DCI	famille chimique	Spécialités*	Adjuvant
Vasoconstricteur			
Anesthésie de surface : peau et muqueuse			
-Lidocaïne	Amide	Dynexan° pâte gingivale Instillagel° Xylocaïne° 5% Xylocaïne gel urétral Xylocaïne° nébuliseur Xylocaïne visqueuse 2%	- - Naphazoline - - -
-Lidocaïne+ prilocaïne	Amide	Emla° Emlapatch°	- -
-Benzocaïne	Ester	Nestosyl° (2 spécialités)	-
-Tétracaïne	Ester	Tétracaïne Faure° Aphtoral° Broncorinol° Codétricine° Drill° (5 spécialités) Eludril collutoire° Héxomédine collutoire° Lysofon° Oromédine° Solutrucine° (2 spécialités) Tyrcine°	- - - - - - - - - -
Anesthésie locale ou régionale			
-Articaïne	Amide	Alphacaïne-N Alphacaïne-SP	Adrénaline Adrénaline
-Bupivacaïne	Amide	Bupivacaïne Braun° Marcaïne° Marcaïne° adrénaline	- - Adrénaline
-Lidocaïne	Amide	Xylocaïne° Xylocaïne° adrénaline	- Adrénaline
-Mépivacaïne	Amide	Carbocaïne°	-
-Procaïne	Ester	Procaïne lavoisier°	-
-Ropivacaïne	Amide	Naropeine°	-
Rachianesthésie			
-Bupivacaïne	Amide	Marcaïne rachianesthésie°	-
Troubles du rythme ventriculaires			
-Lidocaïne	Amide	Xylocard° 5% Xylocard) intraveineux	- -

Tableau 16 : Anesthésiques locaux (Vidal 2002). Les médicaments sont classés en fonction de leur modalité d'utilisation (les modalités pratiques et techniques de l'utilisation de ces formes pour être consulté ailleurs). Le tableau présente également les spécialités contenant de la lidocaïne à visée anti-arythmique utilisées en Cardiologie. La famille à laquelle appartiennent les divers médicaments est signalée pour rappeler l'importance

de ces substituions dans la survenue des réactions allergiques et la contre-indication d'utilisation d'un AL de la même famille chez un patient ayant un antécédent allergique avec l'un de ces composé.



Chapitre III : toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratiqued'ALR.



1. Introduction :

L'ALR a connu au cours de ces dernières années un développement important. Les raisons de cet essor sont probablement liées à la qualité de l'analgésie postopératoire que procure l'ALR, à une diminution de certains effets indésirables de l'AG, à un sentiment de sécurité et pour certaines interventions (chirurgie de la cataracte chez un patient ambulatoire), à une prise en charge perçue comme simplifiée [70].

Cette technique d'anesthésie a connu un essor considérable ces dernières années favorisées par l'essor de l'échographie. Elle permet une analgésie postopératoire de bonne qualité, une diminution de la consommation de morphine et une grande satisfaction des patients. À court et moyen terme, cette technique permet une réhabilitation plus rapide des patients et diminue l'incidence des douleurs chroniques. À distance, elle pourrait peut-être, être associée à une diminution du risque carcinologique pour cancer [71].

Mais l'ALR reste néanmoins, comme toute procédure médicale, associée à certains risques. Cette technique est basée sur l'utilisation d'AL, de type amino-amide dans la majorité des cas. Ces molécules bloquent les canaux sodiques voltages-dépendants des structures nerveuses et empêchent ainsi la propagation du potentiel d'action le long l'axone. En revanche, ces molécules ont d'autres cibles cellulaires comme le canal calcique, la mitochondrie ou le réticulum endoplasmique. Ces différentes interactions rendent compte de la toxicité des AL. Lors d'une administration intra vasculaire accidentelle ou d'une diffusion passive, une concentration plasmatique élevée d'AL se manifeste par une toxicité systémique, potentiellement fatale. Localement, ces agents ont également une toxicité avec une moindre morbidité, qui se manifeste sur les structures de proximité telles que le neurone, le myocyte et le chondrocyte [71]. Un surdosage relatif ou absolu d'AL peut engendrer des complications neurologiques et cardiaques graves, engageant le pronostic vital du patient, nécessitant des manœuvres de réanimation précoces et adaptées [67].

Nous ne développerons que certains points spécifiques de la toxicité de l'AL lors la pratique e l'ALR et nous nous limiterons dans ce texte aux complications graves (arrêts cardiaques, complications liées à la toxicité systémique ou locale des AL et complications neurologiques) survenues au cours ou au décours de blocs médullaires (RA, AP) ou blocs périphériques (plexique et tronculaire).

2. Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique l'ALR :

L'incidence des complications toxiques locales ou systémiques des AL est rare mais plus grave. Ce type de complication est décrit avec tous les AL utilisés pour l'ALR [72].

Les AL sont des anesthésiques pouvant entraîner des complications locales ou systémiques importantes. Les signes de toxicité locale neurologiques et musculaires sont exceptionnels, secondaires à l'administration péri nerveuse ou péri médullaire de ces médicaments. Les signes de toxicité systémiques sont maintenant surtout rapportés après une administration péri nerveuse du fait du développement de ce type de techniques d'ALR. Le diagnostic des complications nerveuses et musculaires reste difficile et la bonne localisation des sites d'injection reste la mesure la plus efficace pour la prévenir. La toxicité systémique peut conduire à l'arrêt cardiaque et reste une urgence thérapeutique. Le respect des injections fractionnées et des doses totales à utiliser en est la meilleure prévention [72].

Toxicité locale des anesthésiques locaux :

La toxicité des AL (en particulier celle des esters) est connue depuis plus d'un siècle. Dès l'apparition des amides et en particulier de la lidocaïne, de nombreux auteurs ont attiré l'attention sur la toxicité de la lidocaïne [73], locale due en fait le plus souvent aux conservateurs. Néanmoins, la publication de syndromes de la queue-de-cheval et de syndromes radiculaires transitoires a remis le sujet à l'ordre du jour. Le retrait du marché de la lidocaïne spécifiquement conditionnée pour la RA a réglé le problème, et la toxicité neurologique directe est actuellement un sujet du passé [73].

Au contact des fibres nerveuses, les AL à forte concentration, administrés durant une durée prolongée (via un cathéter) et à dose cumulée élevée, a fortiori en cas d'injection intra neuronale, sont susceptibles d'entraîner des lésions nerveuses plus ou moins sévères [74]. La myotoxicité se voit avec tous les AL aux concentrations cliniques en administration prolongée, même si elle est surtout décrite avec les AL de longue durée d'action et à forte liaison protéique, comme la bupivacaïne [74, 75]. Pour minimiser ces effets toxiques des AL, il est indispensable d'injecter le volume le plus faible possible avec la concentration la plus basse de l'AL le moins neurotoxique permettant d'obtenir le bloc souhaité [76].

La neurotoxicité locale :

Longtemps réputés sûrs, les AL ont été très largement utilisés avec peu de cas de complication neurologique locale rapportés. L'incidence de cette complication est de l'ordre de 3 cas pour plus de 10 000 ALR pratiquées [72].

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

La toxicité des AL pour le nerf a été redécouverte en **1991** à la suite d'accidents de type syndrome de la queue de cheval survenus chez des patients ayant subi une rachianesthésie continue avec micro-cathéter. Rapidement après ces publications initiales, la FDA a déconseillé l'usage de ces cathéters très fins (11 cas de syndrome de la queue de cheval avaient été rapportés en moins de deux ans contre seulement un cas en neuf ans avec les cathéters plus gros). Ces cathéters très fins ne sont plus utilisés. Cependant, le problème de la toxicité locale des AL (et de la lidocaïne en particulier) reste d'actualité, car des déficits neurologiques transitoires ou, plus rarement, définitifs ont également été décrits après RA classique. Ces atteintes nerveuses directes sont principalement le fait de la lidocaïne à 5 % [2].

Complications neurologiques définitives observées après rachianesthésie :

Ces complications sont de type déficit radiculaire ou syndrome de la queue de cheval. Elles résultent principalement de deux causes. Une première cause est liée à une atteinte mécanique de la racine nerveuse lors de la ponction. Cette piqûre nerveuse est souvent décelée par une paresthésie lors de la ponction, bien que parfois une douleur à l'injection puisse apparaître sans qu'une paresthésie soit survenue au moment de la ponction. En fait, la plupart des complications liées à la ponction semblent transitoires, et la symptomatologie qui leur est associée disparaît en deux à trois mois. Cependant, toute paresthésie survenant au moment de la ponction impose de surseoir à l'injection. La deuxième cause est liée à la toxicité directe de l'AL sur le nerf [2].

Complications neurologiques transitoires :

En dehors de ces accidents relativement rares mais dramatiques, des déficits transitoires sont de plus en plus fréquemment rapportés.

Deux ans après les deux publications princeps soulevant le problème de la toxicité de la lidocaïne, Marcus Schneider et ses collègues de Bâle, en Suisse, ont rapporté les premiers cas de déficits neurologiques transitoires après utilisation de lidocaïne à 5 %. Deux ans plus tard, en 1995, ils ont rapporté les premiers cas observés après utilisation de bupivacaïne (Marcaïne® ASTRA ou bupivacaïne générique) et après utilisation de lidocaïne diluée. Ce risque d'irritation transitoire est maximal avec la lidocaïne et atteint 15 à 25 % des patients ; il est mis en évidence par un interrogatoire soigneux qui en recherche les signes dans les jours qui suivent la RA. La dilution de l'agent (lidocaïne à 2 et 1 % et même 0,5 %), effectuée dans l'espoir d'abolir l'incidence des accidents graves, ne change rien à la survenue de ces déficits transitoires. En revanche,

ceux-ci sont beaucoup plus rares avec la bupivacaïne . Jusqu'à présent, aucun accident grave n'a été rapporté avec la bupivacaïne [2].

La myotoxicité ou la toxicité musculaire:

Aujourd'hui, on admet que lors d'injection péri nerveuse, une diffusion d'AL dans les masses musculaires voisines est possible. Ceci permet d'expliquer les publications régulières de cas de toxicité musculaire accompagnant le développement des techniques d'ALR [72]. Tous les AL présentent aussi une toxicité musculaire dose-dépendante. Encore une fois les rares conséquences graves déjà observées ne sont pas en rapport avec l'art dentaire (Figure III.1). Les possibles changements histologiques et fonctionnels semblent corrélés avec des injections de points gâchettes dans le cas de douleurs musculaires, ou à la multiplicité des injections et de la technique d'infiltration [77].



fig. 5 Morsure de la lèvre et de la langue suite à une anesthésie loco-régionale.

Figure III.1 : Morsure de la lèvre et de langue suite à une ALR. Courson F, Guillaume JL. L'anesthésie lors des actes chirurgicaux chez l'enfant. Actualités Odonto-Stomatologiques 2006;237:7-18 [Article available at http://dx.doi.org/10.1051/aos:2007032](http://dx.doi.org/10.1051/aos:2007032).

Pour les **muscles superficiels** les éléments cliniques sont plus faciles à détecter alors que pour les masses **musculaires profondes** le diagnostic des lésions est plus difficile. rétrospectif incluant 3587 interventions sur la cataracte, 9 diplopies persistantes ont été décrites en rapport avec l'utilisation de bupivacaïne en rétro- ou péribulbaire [72]. Des lésions identiques ont été décrites

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

après mise en place d'un cathéter inter-scalénique pour la chirurgie de l'épaule après instillation de doses élevées de plus de 1000 mg de bupivacaïne en 34 h chez une femme jeune [72]. Une IRM montrait des lésions inflammatoires musculaires et la biopsie musculaire mettait en évidence des lésions de nécrose du muscle sternocléidomastoïdien. Une régénération musculaire a été observée trois mois après l'intervention [72].

Les lésions anatomopathologiques retrouvées ne sont pas spécifiques de l'agent anesthésique utilisé. À la différence de la neurotoxicité, il y a un phénomène de régénération musculaire. Globalement, on observe une dégénérescence du muscle strié autour des zones d'injection, avec des fibres musculaires disjointes et difficilement individualisables après quelques jours. Cette myonécrose s'accompagne d'une vacuolisation, d'un gonflement et d'une désintégration des structures intracellulaires. Les plages nécrotiques sont séparées par des fibres d'allure et d'architecture respectées. Puis un œdème interstitiel avec des cellules de la lignée inflammatoire apparaissent. Vers le septième jour une régénération musculaire peut s'observer, avec l'apparition de petites colonies de fibres musculaires à noyaux centraux. Les signes de myonécrose disparaissent environ 10 j après l'apparition des signes de régénération et on observe une stabilisation de cette régénération musculaire 1 mois après l'injection initiale, avec restauration du nombre initial de fibres musculaires. Ces lésions sont décrites avec tous les AL mais sont plus importantes avec la bupivacaïne qu'avec les autres. Les lésions musculaires semblent être en rapport avec la durée d'administration de l'AL [72].

❖ Les mécanismes physiopathologiques de la myotoxicité :

Sont mal connus. Ils ne semblent pas liés au volume de la solution injectée ni au traumatisme créé par l'aiguille d'injection. Les AL d'une part modifient l'homéostasie calcique, d'autre part perturbent le métabolisme mitochondrial.

Les premiers travaux publiés sur la myotoxicité des AL rapportaient une augmentation de la concentration de calcium intracytosolique en présence de l'AL [72]. Cette augmentation du calcium intracytosolique provient principalement de sa mobilisation à partir du réticulum sarcoplasmique car aucun effet nécrotique n'est induit par les AL en l'absence de myoblastes. La bupivacaïne, la ropivacaïne et la tétracaïne favorisent la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique par un effet caféine-like au niveau des canaux calciques ryanodine dépendants. Cet effet dépend de la quantité injectée, de l'agent utilisé, et de sa stéréospecificité. Le relargage de calcium s'accompagne d'une inhibition de sa recapture, phénomène dépendant de l'activité Ca^{2+} -ATP asique au niveau du réticulum sarcoplasmique. Ces deux mécanismes favorisent la persistance d'une concentration intracytosolique élevée de calcium.

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

Par ailleurs, les AL modifient le métabolisme mitochondrial, surtout la phosphorylation oxydative, la production de radicaux libres et la mort cellulaire programmée (apoptose) [72]. La phosphorylation oxydative permet la synthèse d'ATP et représente la principale source endogène de dérivés réactifs de l'oxygène (**reactive oxygen species, ROS**), produits intermédiaires de la respiration mitochondriale. Une exposition chronique aux ROS peut altérer les protéines mitochondriales, et une exposition aiguë l'activité des complexes de la chaîne respiratoire. In vitro, sur des myocytes isolés, il a été montré que la bupivacaïne découple la phosphorylation oxydative et inhibe l'activité de la chaîne respiratoire [72]. Il a été montré chez l'animal que les injections répétées de doses équipotentes de bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne, par un cathéter fémoral, entraînaient une diminution globale de la synthèse d'ATP et des activités des complexes de la chaîne respiratoire [72].

Toutes les circonstances diminuant l'apport d'oxygène près du muscle injecté semblent être des facteurs risque de myotoxicité [72]. Les effets de l'hypoxie chronique, inhibant partiellement la synthèse d'ATP des cellules myocardiques chez l'animal, sont potentialisés par la bupivacaïne. Une ischémie musculaire chronique induite par une artériopathie périphérique perturbe également le métabolisme énergétique mitochondrial [4]. Par ailleurs, une myopathie mitochondriale congénitale ou un diabète de type II peuvent conduire à une dysfonction du métabolisme énergétique.

✚ Dans tous ces cas, il est nécessaire d'administrer la dose efficace d'AL pour induire l'effet anesthésique désiré, car les doses élevées avec des durées d'administration très longues peuvent favoriser ce type de complication.

✚ 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. [72].

✚ 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 [72]. De même, Les bilans complémentaires sont peu contributifs. Actuellement, on se fonde surtout sur la chronologie d'apparition des événements, classiquement 3 ou 4 j après une injection d'AL et la présence de signes radiologiques indirects, sur les IRM, 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 apporter des arguments diagnostiques, permettant d'éliminer une myopathie congénitale ou une lésion nerveuse avant de porter le diagnostic de myotoxicité induite par les AL [72].

❖ Autres complications locales :

Aux États-Unis, où certaines solutions d'esters comme la chloroprocaine sont encore utilisées, un effet d'irritation transitoire a été décrit après injection périurale (avec des manifestations douloureuses pouvant durer de une à plusieurs semaines). Cet effet a été rapporté au pH des solutions utilisées, à la présence de conservateurs et/ou d'antioxydants dans les solutions et à l'effet toxique direct des agents utilisés. Il faut rappeler que les solutions utilisées pour la RA ne comportent aucun conservateur ou anti- oxydant [2].

Mécanisme de la toxicité locale :

Le mécanisme est double, macro et microscopique. Dans la genèse des accidents graves, il existe un problème de mélange de l'agent avec le LCR (**tableaux 17et 18**). Lors de l'injection dans le canal rachidien, la lidocaïne concentrée a du mal à se mélanger au LCR, et l'on peut observer des concentrations locales très importantes. Ce problème de mauvaise répartition survient d'autant plus que l'injection est plus lente, que l'aiguille est plus fine et que le biseau de l'aiguille est dirigé vers le bas (**figure III.2**). De nombreux modèles de distribution de l'anesthésique après injection intrarachidienne ont permis l'étude de la répartition de l'agent après injection dans le canal rachidien. Les concentrations observées au contact du nerf après injection locale sont habituellement environ cent fois plus importantes que celles observées dans le courant sanguin. Une mauvaise répartition peut conduire à des concentrations encore plus élevées susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la cellule nerveuse [2].

Tableau 17 : Concentrations des solutions anesthésiques utilisées en injection sous-arachnoïdienne ou extradurale. Il est évident que si la lidocaïne à 5 % ne se mélange pas bien avec le LCR, la concentration locale peut devenir dangereuse [2].

Lidocaïne		Bupivacaïne		
5 %	214 mmol/l	0,5 %	17 mmol/l	
2 %	85 mmol/l	0,25 %	9 mmol/l	
1%	43 mmol/l			

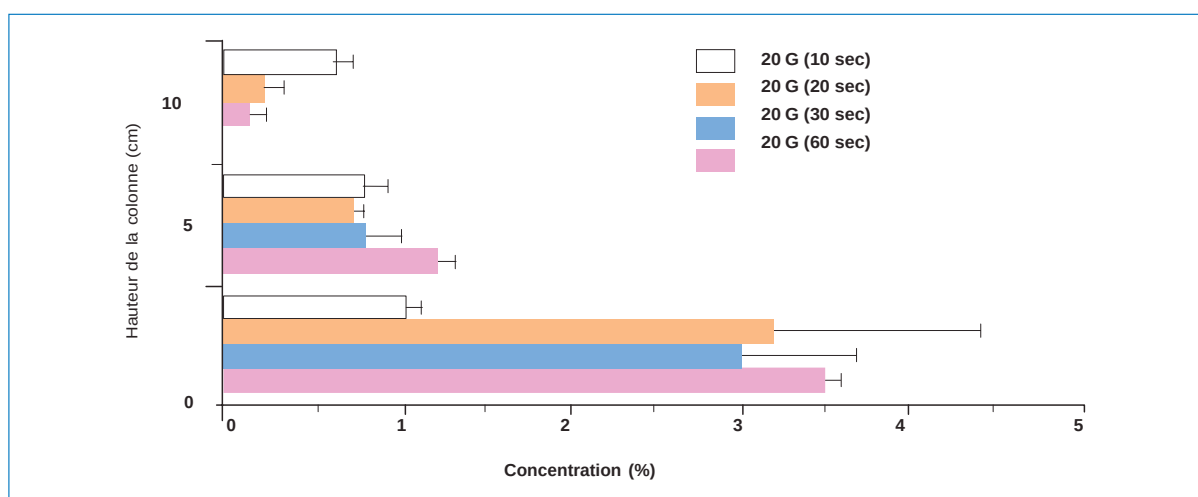


Figure III.2 : Concentration de lidocaïne dans un modèle de colonne vertébrale. De la lidocaïne à 5 % hyperbare a été injectée par cathéter de 20 G inséré entre 5 et 10 cm du bas de la colonne. Même avec une injection rapide (10 secondes), la lidocaïne ne se mélange pas parfaitement avec le LCR, et la concentration à la partie inférieure de la colonne atteint 3,5 %.

D'après Ross et coll. Reg Anesth 1992 ; 17 : 69-77.

Tableau 18: Doses injectées et concentrations (calculées) dans le LCR après injection sous-arachnoïdienne (RA) ou extradurale (AP). Un mélange parfait entre LCR et AL a été estimé, ce qui n'est évidemment pas le cas (voir figure III.2 à ce propos). Le bloc du canal sodique s'observe pour des concentrations allant de 0,15 à 0,45 mmol/l avec la bupivacaïne et de 0,65 à 1,5 mmol/l avec la lidocaïne [2].

RACHIANESTHÉSIE		PÉRIDURALE †
Lidocaïne DOSE = 100 mg, soit 2 ml à 5 % 11 mmol/l * 7,1 mmol/l *	Concentration dans 40 ml de LCR‡ dans 60 ml de LCR	DOSE = 400 mg, soit 20 ml à 2 % 0,85 à 2 mmol/l 0,6 à 1,5 mmol/l
Bupivacaïne DOSE = 12,5 mg, soit 2 ml à 0,5 % 1,1 mmol/l * 0,7 mmol/l *	Concentration dans 40 ml de LCR‡ dans 60 ml de LCR	DOSE = 100 mg, soit 20 ml à 0,5 % 0,2 à 0,5 mmol/l 0,15 à 0,35 mmol/l

† Le passage de l'espace périuridural à l'espace sous-arachnoïdien est évalué à 2-5 % de la dose injectée dans l'espace périuridural. La périuridurale agit essentiellement en provoquant une rachianesthésie retardée.

‡ Chez sept sujets, Fink retrouve par RMN un volume de LCR (entre D2 et S2 inclus) de 32 à 90 ml avec une médiane à 50 ml.

La concentration à risque en rachianesthésie (celle qui peut conduire au syndrome de la queue de cheval) est de 20 à 60 mmol/l selon les modèles et les auteurs.

Mécanisme cellulaire de la toxicité :

Des études anciennes avaient incriminé la chloroprocaine et les conservateurs habituellement ajoutés aux solutions d'esters dans la genèse des syndromes d'irritation observés à l'époque lors d'AP. Un effet lié au pH bas des solutions et/ou à la présence de conservateurs ou d'antioxydants (EDTA, métabisulfite,...) avait également été incriminé à l'époque. Les agents utilisés actuellement et la lidocaïne en particulier ne comportent plus d'additifs dans les formes non adrénalinées. In vitro, la lidocaïne est susceptible de provoquer des lésions nerveuses irréversibles lorsqu'elle est en concentration trop importante au contact du nerf (**figure III.3**). Les solutions pour RA sont rendues hyperbares par du sérum glucosé à 7,5 %, ce qui augmente l'osmolarité de la solution. Cependant, la présence de glucosé ne semble pas accentuer la toxicité. Contrairement à la lidocaïne (et à la tétracaïne, qui n'est plus utilisée en France), la bupivacaïne, même à une concentration supra thérapeutique de 0,75 %, ne présente pas cet effet neurotoxique local. Sur le plan histologique, on observe un œdème et des inclusions lipidiques au niveau de la fibre nerveuse elle-même. Il existe une lyse des cellules de Schwann des fibres non myélinisées et une accumulation de gouttelettes grasses dans le cytoplasme des cellules de Schwann des fibres myélinisées. L'intensité des lésions histologiques est proportionnelle à la concentration en AL. Le mécanisme intime est mal connu. À très fortes concentrations, un effet découplant au niveau des mitochondries a pu être évoqué. Cependant, ce mécanisme est assez improbable, car il est nettement plus prononcé avec la bupivacaïne (moins toxique) qu'avec la lidocaïne (plus toxique). Le mécanisme le plus vraisemblable est celui d'une intoxication calcique de la cellule. Les concentrations élevées d'AL entraînent une irruption de calcium dans la cellule, en provenance aussi bien de la membrane phospholipidique péri-neurale que du sarcomère intracytoplasmique. Il existe une profonde différence entre lidocaïne et bupivacaïne à cet égard : l'effet est réversible avec la bupivacaïne et irréversible avec la lidocaïne [2].

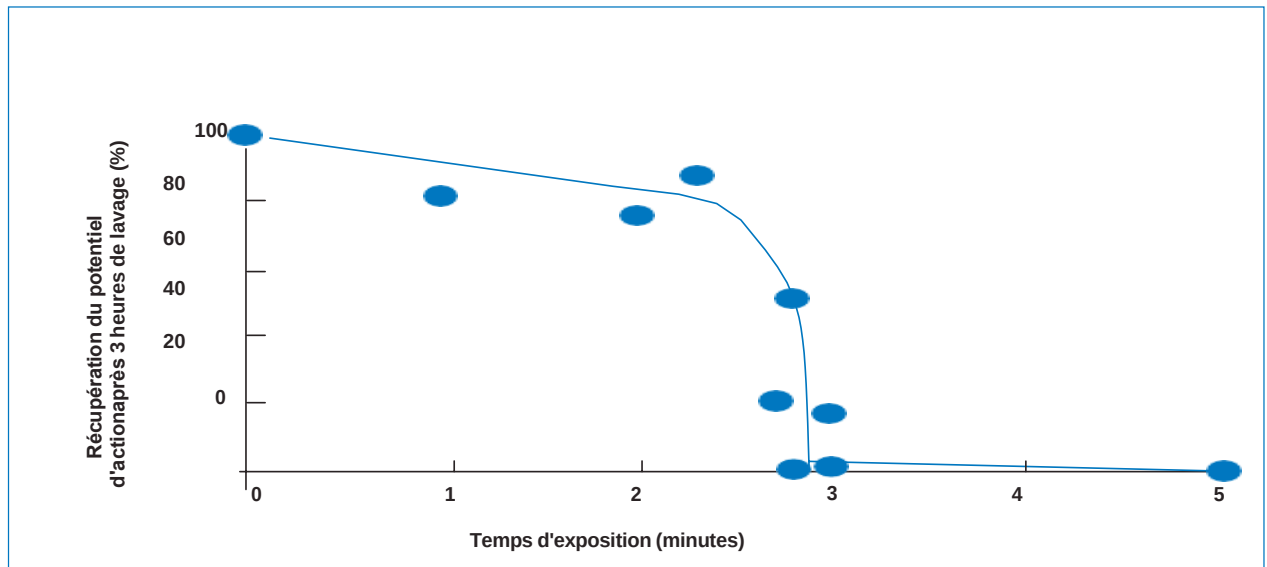


Figure III.3 : Effet du temps d'exposition d'un nerf sciatique de grenouille à une solution de 5 % de lidocaïne dans du sérum glucosé à 7,5 %. Le temps d'exposition est en abscisse et le pourcentage de récupération du potentiel d'action après lavage pendant trois heures en ordonnée. Les nerfs exposés à la lidocaïne 1,5 % ou à la bupivacaïne 0,75 % récupèrent presque totalement. D'après Lambert et coll. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 1082 : 93.

Neurotoxicité des autres agents :

Les additifs les plus souvent utilisés sont l'adrénaline, qui diminue la vitesse d'absorption des agents injectés, et la clonidine, qui prolonge et améliore l'analgésie obtenue. L'adrénaline n'est pas utilisée pour la RA en France. Malgré des controverses au sujet de l'emploi de l'adrénaline en péridurale chez le nourrisson, cet agent semble parfaitement sûr (il est largement utilisé en RA dans les pays anglo-saxons), et le risque ischémique médullaire qu'on a pu lui imputer semble plutôt lié à l'hypotension qui peut accompagner ce genre de technique. La clonidine est un agent particulièrement sûr et, à ce jour, aucune publication n'a rapporté une observation de toxicité. Il n'en est pas de même en France pour l'injection de kétamine dans l'espace péridural, car, contrairement à certains pays, comme l'Allemagne, les solutions dont nous disposons contiennent un conservateur toxique. Les benzodiazépines, et le midazolam en particulier, sont également neurotoxiques [2].

De nombreux autres agents ont pu être injectés dans l'espace péridural, à tel point que certains s'en sont alarmés, clamant que l'espace péridural "n'était pas une poubelle". En fait, plus aucun agent n'est mis sur le marché sans études préalables d'innocuité particulièrement strictes. C'est pourquoi les formes retard des AL ne sont toujours pas disponibles en clinique [2]. Les morphiniques ont une place à part. Ces agents sont très utilisés, soit comme adjuvants des AL (il s'agit alors le plus souvent de composés très liposolubles de courte durée

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

d'action), soit seuls (et il s'agit alors le plus souvent de morphine utilisée en analgésie postopératoire ou au cours de la phase terminale de certains cancers). Le risque avec ces agents, et tout particulièrement la morphine injectée en péridurale, est celui d'une dépression respiratoire retardée due à la migration de l'agent hydrosoluble dans le LCR. Ce risque n'est pas à pro-parement parlé neurologique, bien qu'il fasse intervenir les structures hautes situées du contrôle de la respiration. Il est rare mais bien connu (donc mieux maîtrisé) actuellement. La morphine utilisée en intrathécale ou en péridurale ne comporte pas de conservateur. En fait, aucun accident neurologique n'a été décrit avec ces agents [2].



Figure III.4 : boîte a 100 ambule de 1ml d'adrénaline pour l'utilisation IV/IM /ID/IO.

Toxicité systémique des anesthésiques locaux TSAL:

Les AL sont considérés par certains comme des agents anticonvulsivants à faible dose. En effet, ce sont des inhibiteurs du canal sodique tout comme la phénytoïne. La parenté pharmacologique a même fait proposer ce dernier agent dans le traitement des accidents cardiaques liés à la bupivacaïne, la phénytoïne étant supposée déplacer la bupivacaïne de son site récepteur sur le canal sodique. De même, la lidocaïne a pu être utilisée par certains auteurs dans les états de mal épileptique rebelles aux autres traitements, en particulier chez l'enfant. Cependant, à plus fortes doses (toxiques), les AL deviennent pro convulsivants [2].

Les complications graves liées à la toxicité des AL sont des événements exceptionnels mais à redoute [78]. La concentration d'AL susceptible de provoquer des accidents systémiques est inversement proportionnelle à la puissance de l'agent utilisé [74,75]. Pour un agent donné, la toxicité est fonction de sa concentration plasmatique du fait soit :

- d'une injection accidentelle dans un vaisseau, (d'où la nécessité de vérifier l'absence de reflux sanguin et de procéder à une injection lente) ;

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

- soit d'une dose unique trop élevée, (d'où la nécessité de respecter la posologie (cf. **tableau 19**), surtout si elle est injectée dans la zone de résorption plasmatique élevée [74] (fonction de la vitesse de résorption qui dépend notamment du site d'injection).
- Soit d'une dose cumulée trop importante, d'où le danger de celle-ci, majorée par certaines circonstances pathologiques modifiant le métabolisme des AL.

Tableau 19 : Présentation, posologie, indications des principaux AL [78].

Lidocaïne	0,5 %, 1 % et 2 % sans adrénaline	Infiltration, bloc périphérique	300 mg (adulte) 4-5 mg/kg (enfant)
	0,5 % 1 % et 2 % avec adrénaline 1/200 000^e (contient un conservateur)	Infiltration, bloc périphérique	500 mg (adulte) 6-7 mg/kg (enfant)
	Xylocaïne® 5 % nébuliseur (contient un conservateur)	Laryngoscopie	10-15 pulvérisations (adulte) 2 pulvérisations/10 kg (enfant)
	Xylocaïne® 5 % naphazoline (contient un conservateur)	Anesthésie et vasoconstriction des muqueuses avec endoscopie ORL	5-8 ml (adulte) 0,1 ml/kg (enfant > 6 ans)
	Xylocaïne® 2 %	Anesthésie buccale	
	visqueuse (contient un conservateur)	(absorption variable)	2 à 3 ml (adulte)
	Xylocaïne® 2 % gel urétral (contient un conservateur)	Anesthésie urétrale (absorption variable)	Un tube (adulte)
Crème EMLA®	Tube de 30 g (contient un conservateur)	Ne pas laisser plus de 20 min au contact des muqueuses ou d'une plaie	30 g (adulte) 10 g (adulte- muqueuse) 0,15 g/kg (enfant)
	Tube de 5 g (contient un conservateur)		
Mépivacaïne	1 et 2 %	Infiltration bloc périphérique	300 mg (adulte) 3 mg/kg (enfant)
Ropivacaïne	0,2 %, 0,75 % et 1 %	Infiltration et bloc périphérique	250 mg (adulte) 3-4 mg/kg (enfant > 12 ans)
Lévobupivacaïne	0,25 % et 0,5 %	Infiltration et bloc périphérique	150 mg (adulte) 1,25 mg/kg/côté (enfant bloc ilioinguinal)

Circonstances et descriptions cliniques, physiopathologie de TSAL:

TSAL est se manifeste par l'apparition de signes cliniques neurologiques et/ou cardiaques. L'association des deux atteintes est inconstante [79]. Est connue depuis plus d'un siècle, mais c'est depuis la publication par Albright en 1979 de sept cas d'arrêt cardiaque à la suite d'une injection de bupivacaïne ou d'étidocaïne que le sujet est apparu comme préoccupant à l'heure de l'anesthésie moderne. Début 2008, une compilation des accidents graves ayant entraîné la mort ou ayant nécessité une réanimation lourde relève 58 cas : 36 à la bupivacaïne, 8 à la lidocaïne et 2 à la mépivacaïne, 9 à la ropivacaïne, 3 à la lévobupivacaïne. Les accidents dus à la ropivacaïne ou à la lévobupivacaïne ont pu être réanimés rapidement sans problème à l'exception de l'un d'entre eux. Sur le plan clinique, la toxicité neurologique survient avant la toxicité cardiaque, ceci pour tous les AL à l'exception de la bupivacaïne racémique pour laquelle on décrit souvent un tableau de troubles de la conduction majeurs sans signes neurologiques. Les «nouveaux» AL lévogyres expriment une toxicité neurologique survenant avant la toxicité cardiaque (ou simultanément avec elle). Ceci est à bien connaître car les manifestations convulsives peuvent masquer les signes ECG au tout début [73].

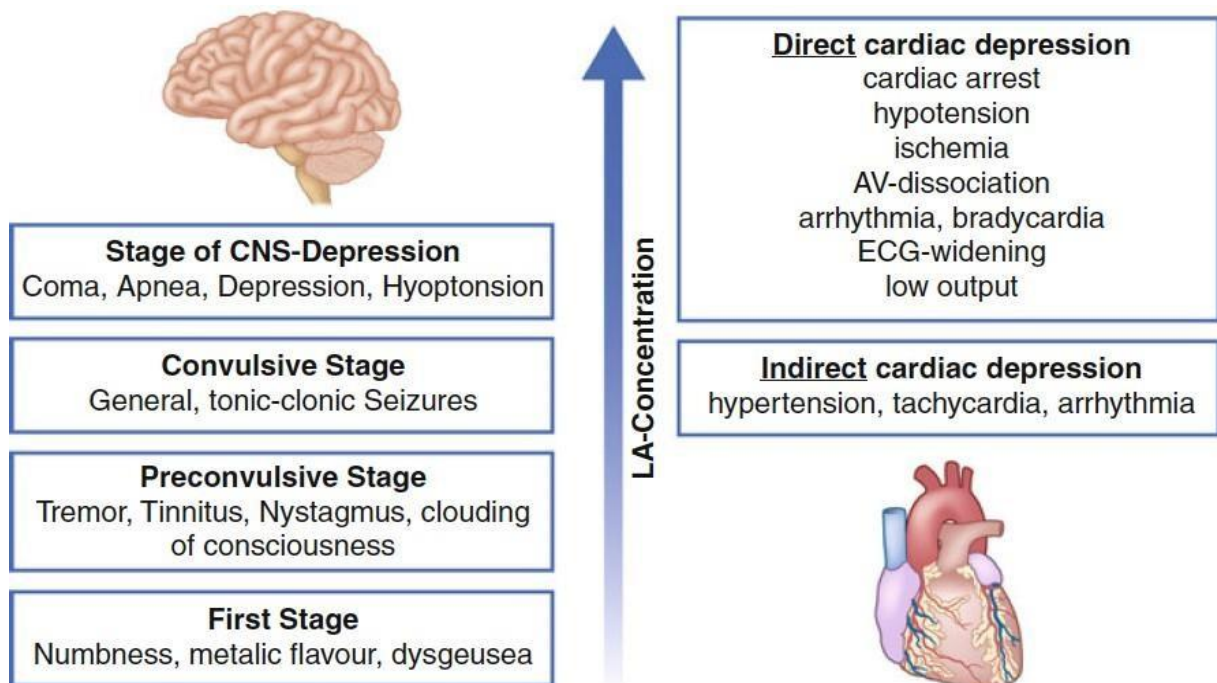


Fig. 5.7 Signs and symptoms of local anesthetics toxicity

Figure III. 5: symptômes et les signe de TSAL [80].

Toxicité neurologique (Toxicité nerveuse centrale):

Les AL possèdent une toxicité neurologique qui se manifeste dès les concentrations subthérapeutiques. La marge de sécurité est très faible, et les anesthésistes sont très attentifs à l'apparition de signes annonciateurs [2].

L'administration intraveineuse lente et continue d'un AL est responsable d'effets sur le système nerveux central qui se succèdent en quatre phases : la première est marquée par un ralentissement de l'activité électro-encéphalographique (EEG) et une inhibition de la formation réticulée du tronc cérébral. La seconde est représentée par des ondes EEG rapides et microvoltées et une activation réticulaire. La troisième voit l'apparition d'ondes lentes contemporaines d'une suppression de l'activité réticulaire. Enfin, la quatrième se traduit par un tracé EEG épileptiforme, marquant une nouvelle activation réticulaire. En cas d'administration plus rapide, les différents stades se confondent, aboutissant rapidement au tracé épileptiforme et aux convulsions [67].

La toxicité neurologique est fonction de la concentration cérébrale d'AL et avant tout de la rapidité de l'augmentation de celle-ci (intérêt de l'administration lente et fractionnée). Et on comprend que ces accidents surviennent volontiers en cas d'injection intra vasculaire ou d'injection, ou d'administration locale dans une zone richement vascularisée. De ce fait, les utilisations de lidocaïne en nébulisation au cours des fibroscopies bronchiques ou en gel urétral avant cystoscopie ont donné lieu également à des accidents.

Le seuil de toxicité neurologique de la lidocaïne chez l'homme correspond à une concentration plasmatique de l'ordre de 5,6 µg/ml de sang, soit quatre fois moins que le seuil de toxicité cardiaque (20 µg/ml). Il n'en est pas de même pour la bupivacaïne, AL puissant, à index thérapeutique bas, pour laquelle les seuils de toxicité neurologique et cardiaque se confondent (1,6 µg/ml). Ce fait explique que cette molécule soit contre-indiquée en dehors de l'anesthésiologie [67]. La toxicité neurologique systémique est de loin la plus courante des manifestations toxiques avec la fréquence d'un accident convulsif pour 800 à 1 000 ALR (en dehors de la RA pour laquelle les doses utilisées sont très faibles) [2].

Le rapport de toxicité neurologique pour la bupivacaïne, la ropivacaïne et la lidocaïne est respectivement de 4:3:1, correspondant au rapport de puissance approximatif de ces agents [74,75] Les signes neurologiques sont en général les plus précoces, à l'exception de quelques cas de toxicité cardiaque après injection de bupivacaïne [74].

En clinique, les premiers signes neurologiques d'intoxication se traduisent par des prodromes cliniques, **subjectifs** (engourdissement ou paresthésies de lèvres, étourdissement

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

ou vertige, bourdonnement d'oreilles, troubles de l'accommodation visuelle, diplopie, désorientation temporo-spatiale, somnolence) ou **objectifs** (frissons, secousses musculaires ou trémulations affectant d'abord le visage et la partie distale des membres, nystagmus, empâtement de la voix) (cf. **tableau 20**) [2,78]. Le maintien du contact verbal est un élément essentiel de la surveillance. Ces signes annonciateurs précèdent des convulsions généralisées, puis à un stade ultime, un coma avec dépression respiratoire.

Les signes neurologiques précèdent généralement les signes cardio-vasculaires car le système nerveux central est plus sensible à l'action des AL que le système cardio-vasculaire. Cependant, une injection d'une dose importante d'AL directement dans la circulation peut entraîner un arrêt circulatoire inaugural, sans signe neurologique au préalable [74].

Tableau 20 : Toxicité systémique neurologique des AL [78].

Aspects cliniques
➤ La crise généralisée tonico-clonique de type grand mal (associée à des troubles neurovégétatifs : tachycardie, HTA, mydriase, sudation intense) ➤ l'état de mal épileptique ➤ des crises partielles sont possibles ➤ des attaques de panique, une sensation de mort imminente sont attribués à des décharges au niveau de l'hippocampe. ➤ En pratique, les convulsions sont souvent précédées de <i>prodromes</i> qui imposent l'arrêt de l'injection en cours.
Les Prodromes
Attention ! ces signes d'alerte peuvent être masqués par une prémédication sédatrice. Signes subjectifs : paresthésies, fourmillements des extrémités, céphalées en casque ou frontales, goût métallique dans la bouche, malaise général avec angoisse, étourdissement, sensation ébrieuse, vertiges, logorrhée, hallucinations visuelles ou auditives, bourdonnements d'oreille. Signes objectifs : pâleur, tachycardie, irrégularité respiratoire, nausées, vomissements, confusion voire absence, empâtement de la parole, nystagmus, fasciculations au niveau des lèvres ou de la langue.

❖ Mécanismes d'action conduisant à la toxicité neurologique :

Au niveau neurologique, les AL sont anticonvulsivants à faibles doses (celles que l'on observe habituellement à la suite d'un bloc nerveux), puis pro convulsivants par inhibition préférentielle des neurones sous-corticaux inhibiteurs, enfin survient une inhibition globale avec coma aux doses les plus fortes [73].

Toxicité cardiovasculaire :

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 [81].

Les AL bloquent les canaux potassiques et calciques des cellules myocardiques. Les effets physiopathologiques associés sont les dysrythmies, une dépression myocardique et un effondrement des résistances vasculaires systémiques [79].

Le risque de survenue de troubles cardiaques est plus élevé en cas d'utilisation de bupivacaïne ; il est moindre (dans un ordre décroissant) avec la lévobupivacaïne, la ropivacaïne [82] et la lidocaïne. Des accidents cardiaques ont été observés avec lévobupivacaïne et ropivacaïne, mais ils sont alors de gravité moindre [83]. L'accident toxique est la conséquence de concentrations élevées, par suite d'une injection intra vasculaire accidentelle ou d'une résorption rapide et importante à partir d'un site d'administration à haut débit circulatoire local [74]. Le blocage du canal sodique cardiaque par les AL s'accompagne d'un ralentissement de la conduction intra ventriculaire et de la création de zones de réentrée par dispersion majeure des vitesses de conduction intra vasculaires, responsables de troubles du rythme et de la contraction myocardique (**Figure III.6**) [74-81]. Sur cœur de lapin isolé, la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne diminuent la vitesse de conduction ventriculaire sans augmenter la période réfractaire [81]. La dispersion des vitesses de conduction explique le risque majeur de réentrée [81]. De plus. Outre un effet dose-dépendant, la toxicité des agents est majorée quand la fréquence cardiaque augmente : c'est le phénomène d'use-dépendances ou bloc phasique [74]. Le blocage de la conduction par les AL les plus toxiques (bupivacaïne) augmente quand le rythme cardiaque s'accélère [74,75]. Ainsi lors de la réanimation d'un accident cardiaque par surdosage en AL, il faut éviter l'utilisation de grosses doses d'adrénaline qui risqueraient d'accélérer le cœur et par conséquent d'aggraver les conséquences de la toxicité de l'AL [84].

Chapitre III : Toxicité des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

Au total ces complications cardiaques se manifestent d'abord par un élargissement du complexe QRS, traduisant un ralentissement de la conduction intraventriculaire, puis par une tachycardie ventriculaire, une torsade de pointe voire une bradycardie extrême. Ces troubles du rythme peuvent évoluer ensuite vers une fibrillation ventriculaire ou une asystolie (**figure III.7**). L'acidose et l'hypoxémie consécutives à l'arrêt cardio-respiratoire aggravent les troubles électrophysiologiques et contractiles, compliquant ainsi la réanimation [74].

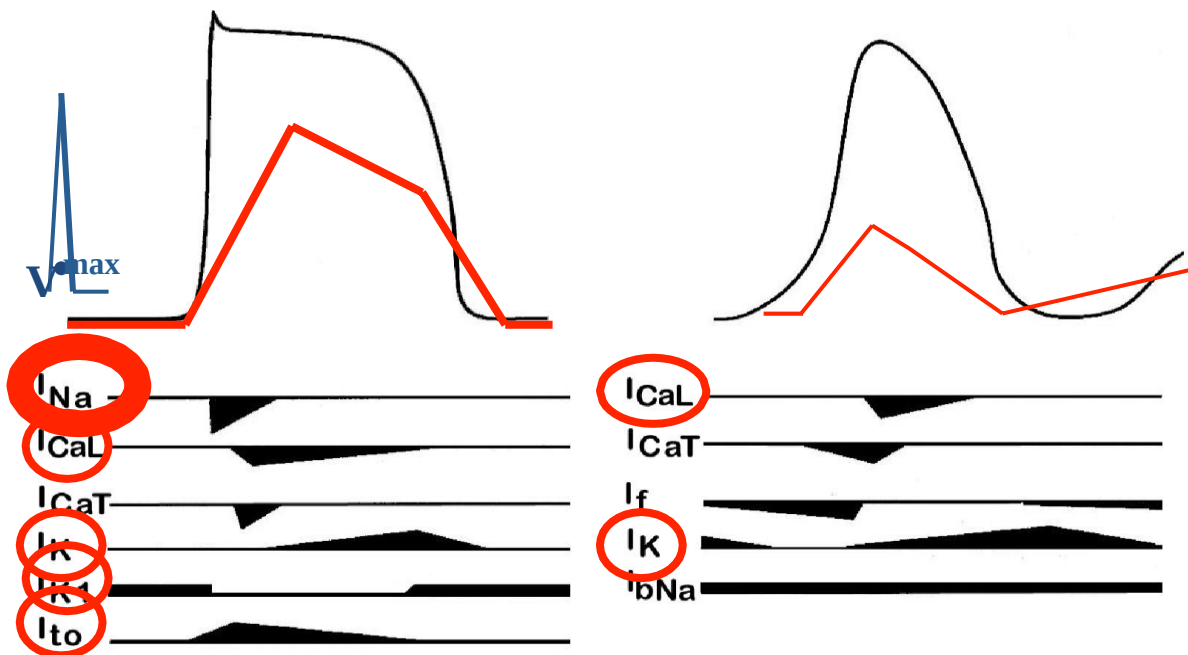


Figure III.6 : Effets cardiaques des AL sur les courants ioniques [80].

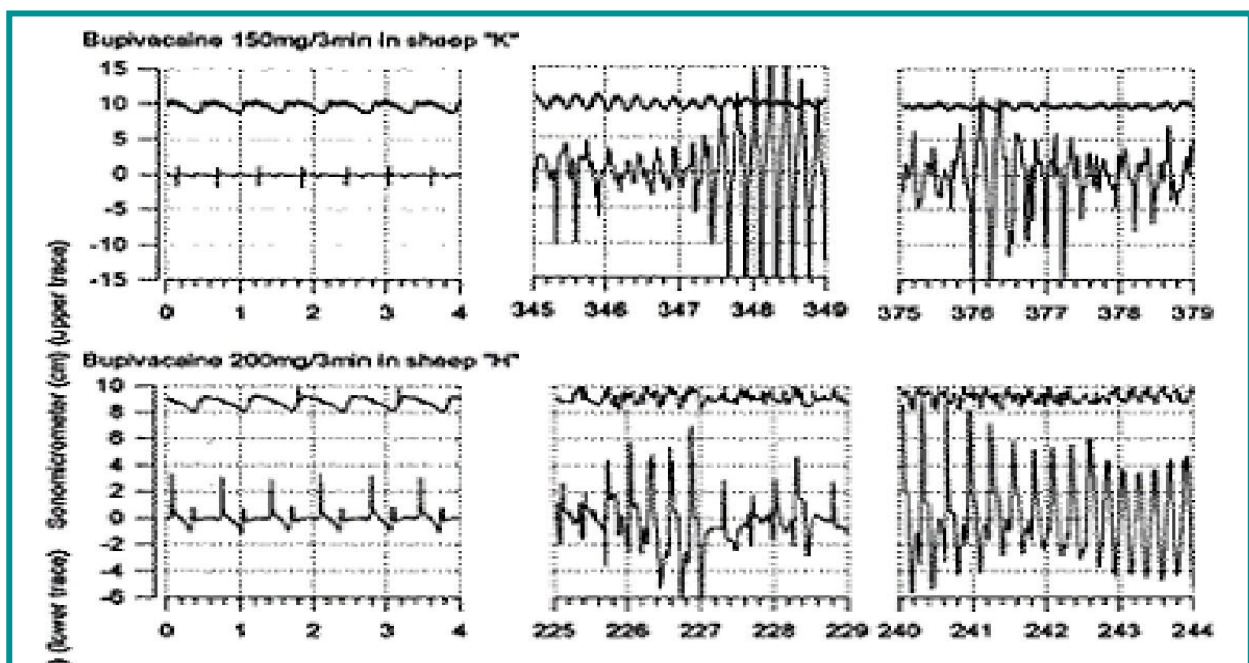


Figure III.7 : Exemple d'ECG et d'arythmie ventriculaire après bupivacaïne IV, Anesth Analg 1998;86:797-804 [80].

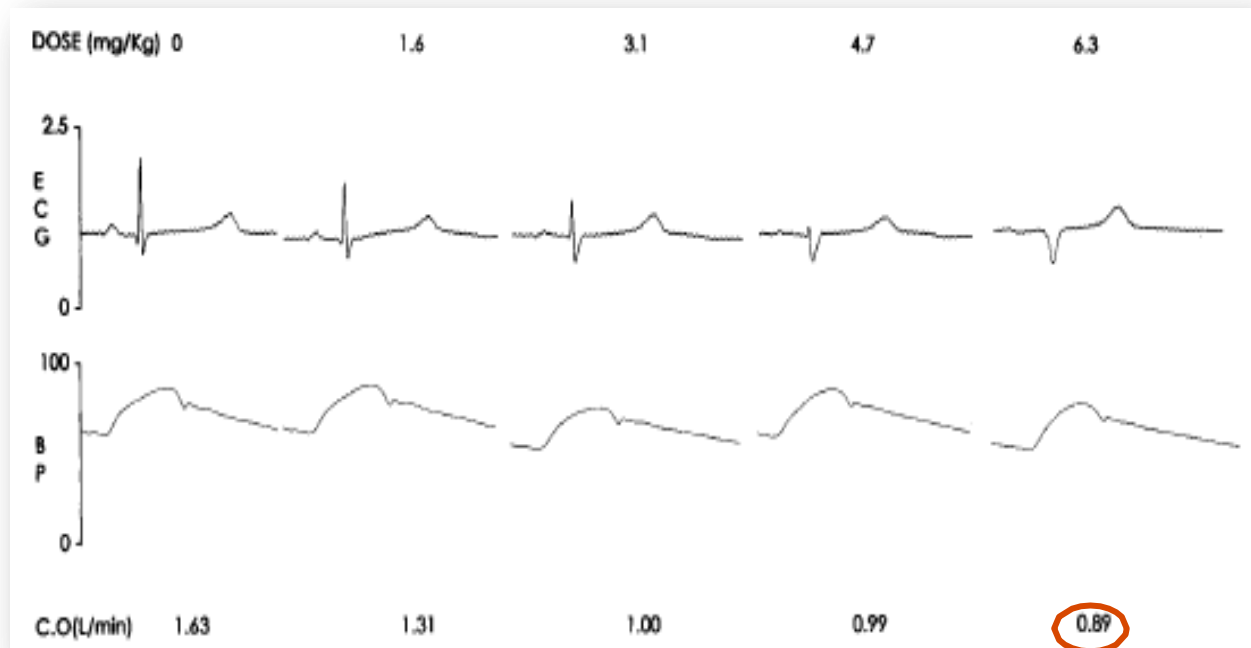
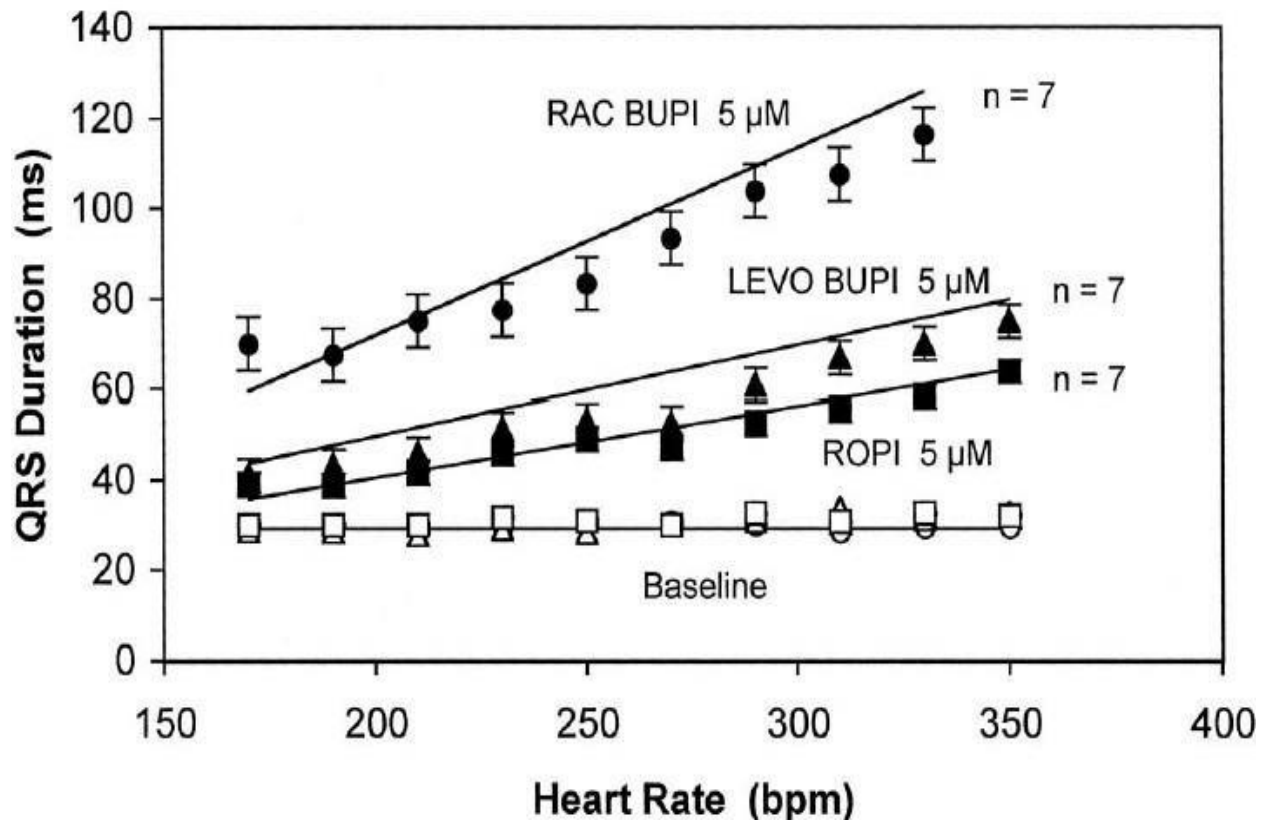


Figure III. 8 : Effets cardio-dépresseurs de la bupivacaine Nystrom et al. *Anesth Analg* 1999; 88: 1143-8 [80].

❖ Mécanismes d'action conduisant à la toxicité cardiovasculaire:

Sur le plan cardiaque, les anesthésiques locaux (y compris la lidocaïne) ralentissent la conduction intra ventriculaire et dispersent les vitesses de conduction entraînant des phénomènes de réentrée. Il n'y a pas de bloc auriculo-ventriculaire à proprement parler car le nœud auriculo-ventriculaire est sous la dépendance des canaux calciques moins sensibles que les canaux sodiques. Un phénomène majeur est celui du bloc phasique. Ceci correspond à ce qu'il est convenu d'appeler la « use-dépendance » sur le plan électro physiologique [73]. Il s'agit simplement d'un renforcement du bloc lorsque la fréquence de stimulation augmente. Au niveau cardiaque, toute tachycardie va donc augmenter l'intensité du bloc. Les énantiomères S ont la propriété de provoquer un bloc phasique moindre [73]. C'est à cette propriété que l'on attribue la plus grande facilité de réanimation observée avec la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne comparées à la bupivacaïne racémique (**figure III. 9**) [73].



Dose-dep: 1 / 0.4 / 0.3

Rate-dep: 1 / 0.5 / 0.25

Mazoit et al, Anesthesiology, 2002

Figure III. 9: Comparaison effets cardiaques des AL Bupi/L-Bupi/Ropi [80].

❖ Les énantiomères s sont moins toxiques pour Le cœur :

Les anesthésiques locaux amides (à l'exception de la lidocaïne) ont un carbone asymétrique. Ainsi, deux énantiomères (isomères de configuration) existent donc, une forme S et une forme R. Ce classement fait intervenir le sens de substitution des résidus sur le carbone asymétrique. Ces isomères sont qualifiés d'isomères optiques car ils font tourner la lumière polarisée. Attention, il existe une grande confusion. Le sens de rotation de la lumière polarisée n'est pas lié au sens de rotation sur le carbone asymétrique. Ainsi, la ropivacaïne (S(-)-N-propyl-2',6'-pipécoloxylidide) et la lévobupivacaïne (S(-)-N-butyl-2',6'-pipécoloxylidide) font-elles tourner la lumière à gauche, il s'agit de formes lévogyres. Par contre la S(+)-mépivacaïne (N-méthyl-2',6'-pipecoloxylidide) fait tourner la lumière à droite, c'est un isomère dextrogyre [73].

Il est impossible de différencier les énantiomères par leurs propriétés physicochimiques comme le pKa ou le caractère « lipophile » de la molécule. Par contre, les propriétés biologiques diffèrent de façon marquée. Ainsi, la lévobupivacaïne a-t-elle un effet bien plus

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

faible que son homologue R(+) ou que le mélange racémique R:S (+/-) sur la conduction intra ventriculaire [73]. Ceci concerne aussi bien le bloc tonique (bloc de base) que le bloc phasique (bloc lié à la fréquence cardiaque). Même à faibles doses, juste inférieures à celles qui entraînent des manifestations toxiques, cette différence a pu être observée chez le volontaire sain [73]. Par contre, il n'existe aucune différence sur le plan neurologique, comme d'ailleurs il n'existe aucune différence notable sur le bloc nerveux analgésique ou sensitif. Ce qui frappe lorsque l'on s'intéresse de prêt aux rares accidents décrits avec les énantiomères S (ropivacaïne ou lévobupivacaïne), c'est la facilité avec laquelle ces accidents ont pu être réanimés. En général en cas de toxicité due à la bupivacaïne racémique, l'adrénaline, même à faible dose, entraîne des effets secondaires à type de tachycardie ventriculaire, voire de fibrillation ventriculaire ; avec la ropivacaïne ou avec la lévobupivacaïne, l'adrénaline a le plus souvent suffi à réanimer rapidement le patient dans les cas rapportés [73].

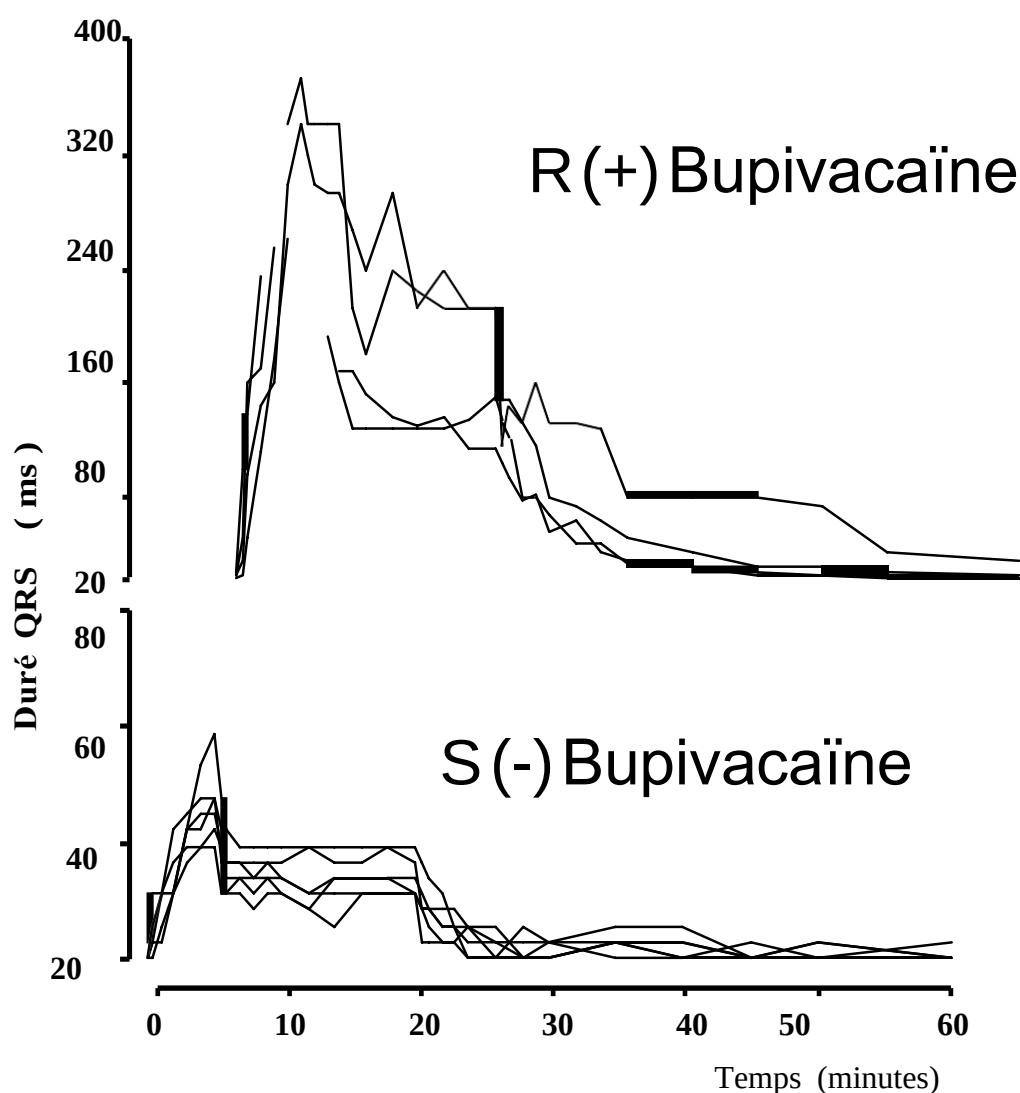


Figure III.10: Comparaison entre duré de complexe QRS de énatiomere S(-) et R(+) Bupivacaïne avec le temps [80].

❖ Mécanisme cardio-toxique de molécule d'AL bupivacaïne :

Aux concentrations toxiques (**supérieures à 2-3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$**), la bupivacaïne ralentit la conduction intra-ventriculaire avec élargissement majeur du complexe QRS (figure III.9). Des arythmies à type de tachycardie ventriculaire, torsade de pointes ou bradycardie extrême peuvent survenir. L'accident cardiotoxique peut survenir avant l'apparition des prodromes neurologiques avec la bupivacaïne. La toxicité est directement liée au blocage des canaux sodiques avec ralentissement majeur des vitesses de conduction intra-ventriculaire à l'origine de blocs fonctionnels de conduction, facilitant la survenue de tachycardies ventriculaires par réentrée unique ou multiple (fibrillation ventriculaire). La ropivacaïne, réputée moins toxique à dose égale, peut induire les mêmes manifestations. L'hypoxie, l'acidose, l'hypothermie, les désordres électrolytiques (hyponatrémie sévère ou hyperkaliémie) augmentent le risque de cardiotoxicité. La réanimation de l'arrêt cardiaque survenant à la suite d'une injection fait appel aux techniques universellement recommandées. Toutefois, aucun des médicaments anti-arythmiques habituellement préconisés dans l'arrêt cardiaque ne doit être utilisé [85].

Plus que l'usage de la dose-test adrénalinée, l'injection lente, fractionnée avec maintien du contact verbal représente la meilleure prévention. La ropivacaïne, réputée moins cardiotoxique que la bupivacaïne, du moins à dose égale, est une alternative intéressante à la bupivacaïne, dans les rares cas où un agent de longue durée d'action est requis [85].

Autres manifestations générales :

Malaise vagal :

C'est l'accident le plus fréquent lors des anesthésies locales. Son début est précoce, souvent déclenché par la simple vue de l'aiguille. En faveur du diagnostic, on retient la valeur des antécédents et la clinique : pâleur, sueurs, polypnée, sensation de lourdeur des membres, vertiges, bradycardie. Syncope, syncope convulsivante, arrêt cardio-circulatoire d'origine vagale sont possibles [67].

❖ **Conduite à tenir face au malaise vagal [67]:**

- Éviter la chute traumatique ;
- mettre le patient en décubitus complet, membres inférieurs surélevés ;
- rassurer le patient ;

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

- le recours à l'atropine est rarement nécessaire (malaise persistant avec bradycardie) : 0,5 à 1 mg par voie intraveineuse chez l'adulte.

L'installation confortable et l'information du patient avant et pendant le geste sont les meilleurs éléments de la prévention du malaise vagal.

✚ Des troubles de la déglutition avec fausses routes, inhalation bronchique, peuvent se voir après anesthésie locale du carrefour aérodigestif pour endoscopie bronchique ou gastrique. D'autre part, lorsque l'anesthésie touche le voile du palais, il peut exister des nausées et une sensation d'asphyxie.

Enfin, les collyres et pommades contenant un AL peuvent induire de graves lésions cornéennes consécutives à la perte de la sensibilité de celle-ci.

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) [81].

Les facteurs liés aux AL :

a) dose totale et concentration :

Après administration d'AL, le pic plasmatique est d'autant plus élevé et précoce que la quantité injectée est importante et la solution concentrée.

b) l'agent :

En générale, la TSAL, après injection intra vasculaire accidentelle est bien corrélée à sa puissance anesthésique locale intrinsèque. Par exemple, la procaine, agent le moins puissant en clinique est celui pour lequel les doses convulsivantes et létales. La chlorprocaine qui possède la même puissance intrinsèque que la procaine, est l'anesthésique local le moins toxique pour le SNC. A l'opposé, la bupivacaine et la tétracaine sont les produits les plus puissants et les plus toxiques [86].

Facteurs liés au terrain (Facteurs intrinsèques) :

Certaines maladies et/ou états physiologiques peuvent avoir un impact sur le choix et la dose d'un AL.

Mentionnons les facteurs suivants [27] :

a) Facteurs pathologiques :

De nombreux états pathologiques peuvent modifier la toxicité des AL [81].

❖ Considérations liées aux dysfonctions d'organes (foie, cœur, rein) :

➤ Insuffisance hépatique :

Les amides étant métabolisés par le foie, des doses répétées ou des perfusions de ces agents peuvent entraîner des concentrations sériques toxiques chez les patients en IH. L'hypoprotéinémie associée à l'IH sévère peut aussi faire augmenter la fraction libre des AL [27].

✚ Patients atteints de porphyrie hépatique :

Chez ces patients, il faut veiller à ne jamais administrer un produit avant d'avoir la certitude de son innocuité (site internet : <http://www.porphyries.net>). De nombreux médicaments sont susceptibles de déclencher une crise caractérisée par de violentes douleurs abdominales et des atteintes neurologiques très diverses, laissant parfois de lourdes séquelles. En cas de porphyrie hépatique, les deux seuls AL autorisés sont la procaine et la tétracaine.

➤ Insuffisance cardiaque(IC):

L'IC ralentit l'élimination des AL de type amide. Ce phénomène s'explique par la baisse de perfusion hépatique associée à la diminution du débit cardiaque [27]. , chez les patients présentant une défaillance cardiaque sévère avec réduction de la perfusion hépatique et tissulaire, il est conseillé, compte tenu du risque de troubles de conduction potentiel, d'utiliser les AL les moins cardiotoxiques et de limiter les doses [79]. En cas de défaillance multi-viscérale, si aucune donnée n'est disponible, il est toutefois suggéré de diminuer les doses d'AL.

✚ Patients ayant une cardiopathie sous-jacente sévère :

Il s'agit de l'angor instable, l'infarctus du myocarde récent, l'IC évoluée avec antécédents d'œdème aigu du poumon, le rétrécissement aortique serré, l'hypertension artérielle majeure non équilibrée, les antécédents de graves troubles du rythme ou de la conduction etc. Bien plus que le risque toxique des AL, ces patients sont susceptibles de décompenser leur pathologie suite au stress engendré par l'intervention. Ces patients nécessitent une bonne préparation psychologique, voire médicamenteuse. L'intervention sous AL doit être

réalisée en milieu hospitalier avec un personnel médical habitué à l'urgence rapidement disponible [67].

Chez ces patients, l'emploi raisonné d'une solution d'AL adrénalinée n'est pas contre-indiqué, elle permet une analgésie de meilleure qualité, prolongée et un confort de travail pour l'opérateur par la diminution du saignement. Lors d'un acte dentaire, il a été démontré que la sécrétion endogène de catécholamines liée au stress est de loin supérieure par exemple aux 50 µg d'adrénaline contenus dans 10 ml d'une solution de Xylocaïne® 1 % adrénalinée à 1/200 000 [67].

➤ **Insuffisance rénale :**

La circulation hyper dynamique associée à l'IR peut contribuer à augmenter l'absorption des AL. Une réduction de 10 à 20 % de la dose habituelle a été recommandée à la fois pour les injections uniques, répétées et les perfusions continues [27].

❖ **Considérations liées à l'hématose :**

Des 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 ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$) engendre convulsions, arythmie et asystolie pour des doses de bupivacaïne non toxiques chez l'animal normoxique. Ces résultats sont retrouvés chez les chiens hypoxiques recevant des doses de ropivacaïne non toxiques en normoxie. 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 [79].

❖ **Pseudo-cholinestérases atypiques :**

Les patients porteurs des formes les plus sévères de cette anomalie ne devraient pas recevoir de doses importantes d'AL de type ester, l'enzyme responsable de leur métabolisme étant absente [27].

❖ **Patients suspects d'hyperthermie maligne :**

Tous les AL non adrénalinés, amides et esters sont utilisables. Cependant, le stress seul peut déclencher l'hyperthermie maligne. L'AL est donc réalisé en milieu hospitalier après contact avec un anesthésiste qui s'assure en particulier de la disponibilité rapide de dantrolène. Une prémédication lourde est réalisée [67].

❖ **Maladies neuromusculaires :**

Une attention particulière doit être portée aux patients avec des maladies neuromusculaires pour lesquels une évaluation précise du rapport bénéfice/risque d'une ALR doit être réalisée.

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

En effet, les patients porteurs d'une sclérose en plaque ont une barrière hémato-encéphalique plus perméable aux AL. La démyélinisation du tissu médullaire prédispose à une toxicité plus importante des agents AL [81].

Du fait de concentrations médullaires plus faibles, l'AP semble, a priori, présenter un certain avantage par rapport à la RA. Par ailleurs, la ponction lombaire en elle-même ne semble pas induire de poussée aiguë [81].

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'ALR 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 RA est toujours très controversée.

Dans le cas du syndrome de Guillain-Barré, il semble exister une plus grande susceptibilité aux AL [81]. 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 AG chez la parturiente ont tendance à faire préférer l'RA dans ce contexte. Dans le cas des myopathies mitochondriales, la toxicité des AL 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 péri-nerveuse, ou intramusculaire, est en principe contre-indiquée [81].

❖ Patient sédatif et inconscient :

L'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) qui, en 2008, estimait que le risque de TSAL n'était pas augmenté lors d'une injection chez un patient sous sédation profonde ou sous AG, mais qu'un risque majoré de lésion nerveuse lors de la réalisation d'une ALR ne pouvait être écarté [87].

b) facteurs physiologiques :

❖ Considérations liées à l'âge :

Les modifications pathophysiologiques associées à l'âge avancé modifient l'élimination des AL. Chez ces patients, le tissu nerveux présente de nombreuses altérations des fibres myélinisées et non myélinisées ce qui pourrait contribuer à l'observation qu'il est également plus sensible à l'action des AL [27]. Certaines modifications morphologiques associées à l'âge peuvent influencer la quantité d'AL

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

nécessaire. Par exemple, lors d'une RA: à dose identique, le niveau sensitif obtenu sera plus élevé chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, peut être dangereuse chez les sujets âgés en raison du risque accru d'hypotension. Les comorbidités associées telles que l'hypertension artérielle et les cardiopathies ischémiques viennent aggraver le tableau [88]. On recommande de diminuer la dose d'AL chez le patient âgé [27].

Chez le sujet âgé, l'élimination des AL est altérée probablement suite à une diminution de la perfusion des organes et des performances métaboliques. Une augmentation de la durée des BNP est classiquement décrite [79]. Les maladies dégénératives fréquentes dans cette population se caractérisent par une augmentation du stress oxydatif, une altération des membranes cellulaires et exacerbent donc probablement la sensibilité aux effets systémiques des AL [79].

La concentration plasmatique de la glycoprotéine alpha-1 acide, protéine de liaison, est réduite à la naissance, induisant une augmentation de la fraction libre des AL. De plus, les systèmes enzymatiques hépatiques et les systèmes antioxydants sont immatures. Ainsi, les doses d'AL devraient être réduites de 15% chez les nourrissons de moins de quatre mois [79].

❖ Considérations liées la grossesse :

Chez la femme enceinte, la gestation est probablement un facteur de risque de TSAL. Les modifications physiopathologiques durant la grossesse sont nombreuses. Une augmentation du débit cardiaque, à partir du deuxième trimestre, pourrait favoriser l'absorption d'AL ; un engorgement veineux péridural pourrait augmenter le risque de migration du cathéter dans une veine ; une diminution de la liaison protéique physiologique serait en faveur d'une augmentation de la fraction libre. Au total, les changements biochimiques et hormonaux observés durant la grossesse peuvent modifier les seuils de toxicité cardiaque et neurologique [79].

Ainsi comme le montrent les études chez l'animal, on retrouve une toxicité accrue pour la ropivacaïne, la lévobupivacaïne et la bupivacaïne chez la brebis en gestation [12-15]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la potentialisation de la cardiotoxicité par le bêta- œstradiol [79]. En revanche, le passage placentaire des trois AL cités ne permet de mesurer que de faibles concentrations plasmatiques de fraction libre de ces molécules chez le fœtus [79]. Ainsi il est prudent de limiter les doses d'AL pour les blocs centraux et périphériques chez les parturientes, particulièrement en fin de grossesse [79-81].

✚ Durant la grossesse les fibres nerveuses sont plus sensibles à l'action des AL et le taux de liaison aux protéines plus faible pour la majorité des AL. Pour ces raisons, et pour des raisons morphologiques dans le cas de la RA et de l'AP, il est recommandé de limiter les doses d'AL durant la grossesse, voire d'éviter les blocs nécessitant des quantités importantes de ces agents. De même, la concentration de 0,75 % est interdite pour l'épidurale obstétricale [27].

❖ Sujets anxieux ou dépressifs :

Sujets anxieux ou dépressifs voient leur seuil douloureux abaissé, ce qui nécessite l'administration d'une quantité plus importante d'anesthésique [89].

Facteurs extrinsèques :

Interaction médicamenteuse :

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 [81]. 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 [81]. De même, **Bruguerolle** a souligné l'influence de ces inhibiteurs calciques sur la toxicité neurologique de la bupivacaïne chez la souris [81]. 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 [81].

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 [81]. 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. 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. De même, la cardiotoxicité de la bupivacaïne est modifiée par ces

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

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 [81].

La plupart des interférences médicamenteuses avec les AL résultent de Modification de la fixation protéique. Suivant l'AL et les caractéristiques de sa liaison protéique, toute diminution de la capacité de fixation protéique risque de modifier les paramètres pharmacocinétiques (diminution du débit sanguin hépatique ou de la clairance intrinsèque), en particulier la fraction libre diffusible, donc potentiellement toxique ou pharmacodynamique (déplacement du site effecteur) [90].

a) Bêta-bloquants :

Ils augmentent la toxicité des AL (amino-amide) en diminuant le flux sanguin hépatique.

b) IMAO :

Ils augmentent la toxicité des anesthésiques car ils inhibent l'activité des microsomes hépatiques [89].

c) les barbituriques :

Les AL peuvent potentialiser les pachy-et les lepto-curares. les barbituriques élèvent le seuil de toxicité cérébrale des AL, mais peuvent potentialiser leur effet dépressur circulaire [86].

A côté de ces interactions médicamenteuses, d'autres ont été plus précisément décrites avec certains AL :

Bupivacaine :

a) benzodiazépines (diazépam) :

Le diazépam et le bupivacaine sont fortement liés aux protéines plasmatiques (97% et 95% respectivement) : le diazépam peut augmenter la fraction libre de bupivacaine par compétition pour la fixation à ces protéines. le diazépam peut surtout masquer les signes neurologiques d'alarme lors d'un surdosage plasmatique et un arrêt cardiaque peut Severin brutalement.

b) cimétidine :

La cimétidine fait une inhibition non compétitive du métabolisme du bupivacaine .cette inhibition s'exerce par réduction du débit sanguin hépatique et par inhibition du CP450.

+ Lidocaïne :

-Les Bêtabloquants (sauf Esmolol) et Fluvoxamine: augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne utilisée par voie IV avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

a) Amiodarone:

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone.

b) Cimétidine:

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j; augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne) [91].

4. Lipides et intoxication par les

AL:4 .1.L'émulsion lipidique :

L'émulsion lipidique intraveineuse comme antidote de l'intoxication sévère aux AL :

Les effets de l'administration conjointe d'agents liposolubles et d'émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) sont connus depuis 1962. La durée d'une anesthésie par thiopental est réduite lors de l'administration d'une émulsion lipidique chez le rat [92].

En 1998 **Guy Weinberg rapporte** un cas d'extrême sensibilité à la bupivacaine chez un patient souffrant de déficience en carnitine . Le patient présentait des troubles du rythme ventriculaire malins suite à une liposuccion sous anesthésie locale. Ce rapport sera le point de départ d'études complémentaires. Dans une série d'expériences chez le rat, chez le chien et sur le cœur isolé de rat, Weinberg constate une récupération spectaculaire d'une intoxication par AL après injection intraveineuse d'un bolus d'EL [93]. Weinberg et son équipe publient un article dans lequel ils proposent l'Intralipide® 20% comme antidote à la toxicité cardiaque de la bupivacaine à la suite d'une étude chez le rat [73]. Cette équipe travaillait sur les interactions mitochondrie, EL et AL. En fait, les concentrations d'AL nécessaires pour provoquer un effet délétère sur les fonctions mitochondriales et le cycle de Krebs sont 1 000 fois supérieures à celles qui induisent des accidents cardiaques. Cet effet est plus en relation avec la toxicité locale au site

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

d'injection [73]. Sur base de ces constatations, il propose en 2004 un protocole d'utilisation d'ELI chez l'homme [93].

Chez l'homme, l'Intralipide® 20% a été utilisé avec succès dans quelques cas de manifestations toxiques. A l'heure actuelle, six cas cliniques dont trois vraiment convaincants ont été publiés [73]. Une intoxication grave à un antidépresseur et un anticonvulsivant (bupropion et lamotrigine) a également bénéficié avec succès de cette thérapeutique [73]. Chez l'animal, il semble que la perfusion d'émulsion lipidique fasse mieux que l'alcalinisation dans l'intoxication aux tricycliques [73].

En 2006, en dépit d'un manque d'évidence clinique, **J. Picard** défend, dans un éditorial de la revue *Anesthésie*, l'introduction d'un '**lipid rescue pack**' partout où des anesthésiques locaux sont utilisés [93]. En 2006, **Rosenblatt et al.** Publient la première utilisation avec succès d'ELI chez l'homme, suivis un mois plus tard par **Litz et al.** Et en 2007, par **Fox et al.** [93].

Sur base de ces données, l'Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland publie en août 2007 des "**Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity**", recommandant l'utilisation d'Intralipid® en cas d'arrêt cardiaque [93]. Depuis lors, d'autres cas d'utilisation d'ELI chez l'homme ont été publiés, des cas d'intoxication par AL mais aussi des cas d'intoxication par d'autres substances lipophiles : entre autres bupropion , sertraline et quétiapine , imipramine , vérapamil et halopéridol [91]. Il est intéressant de lire aussi les articles de **Turner-Lawrence et al**, **Felice et al** et **Cave et al.** Qui font une synthèse des connaissances actuelles sur le sujet [93].

Le mécanisme d'action le plus communément admis est celui de la captation des molécules d'AL par les gouttelettes lipidiques, de la même façon que le propofol ou l'étomidate sont véhiculés par l'excipient lipidique. Nous avons testé cette propriété au laboratoire en mesurant la solubilité des AL de longue durée d'action dans deux émulsions, le Médialipide® et l'Intralipide® [73]. A relativement faible concentration d'anesthésique local (jusqu'à 64 mg /L) la solubilisation est relativement linéaire (**Figure III.11**).

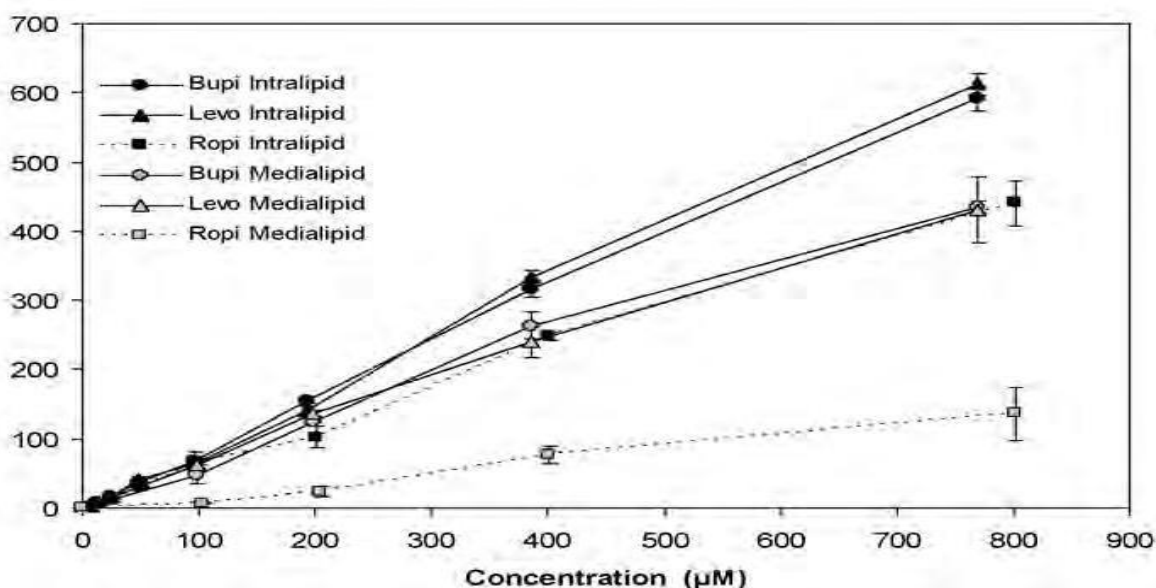


Figure III.11 : Solubilité des trois AL dans les émulsions à 1 % à des concentrations allant de 0,5 à 125 mg/ml Au-delà, un phénomène de saturation survient [73].

Au-delà de cette concentration, un phénomène de saturation survient et un modèle de fixation à un seul site devient le plus approprié pour rendre compte de la liaison. Aux concentrations inférieures à 64 mg/ml, le coefficient de partage émulsion/tampon à 25°C est de 0,96 et 0,27 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne dans le Médialipide® à 1 %, soit 19,2 et 5,47 dans l'émulsion classique à 20 % (nous avons testé la linéarité aux faibles concentrations) [73].

Il n'existait pas de différence entre lévobupivacaïne et bupivacaïne racémique classique, ce qui correspond bien à un phénomène purement physico- chimique. La différence observée entre les deux anesthésiques locaux est de 3,5 ce qui correspond environ au rapport de « lipophilie » des deux agents. Il est paradoxal de remarquer qu'à cet égard, la ropivacaïne, moins toxique que la bupivacaïne est moins sensible à l'effet du Médialipide®. Nous avons continué les mesures avec l'Intralipide® - la différence entre les deux émulsions réside dans la longueur des acides gras, l'Intralipide® ayant des acides gras à chaînes longues, le Médialipide® des acides gras à chaîne moyenne. Là encore il existe une grande différence. Le coefficient de partage pour la solution à 1 % était de 3,7 et 1,5 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne respectivement. Ceci correspond à un coefficient de partage hypothétique de 74,4 et 30,2 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne dans une solution à 20 %. De même qu'avec le Médialipide®, un phénomène de saturation était observé aux plus fortes concentrations [73].

Au total, il est préférable d'utiliser l'Intralipide® qui est 3 à 4 fois plus puissant en termes de captation des AL (**Figure III.11**). Cet effet de « pompage » est nettement plus important

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

avec la bupivacaïne et la lévobupivacaïne qu'avec la ropivacaïne. Ainsi, l'émulsion agit comme un énorme volume de distribution ajouté brutalement dans la circulation. Il convient cependant de ne pas oublier que pour que l'émulsion puisse « pomper » l'anesthésique local hors du myocarde, un débit coronaire minimum doit exister ; les mesures classiques de réanimation doivent donc être entreprises, et ceci sans attendre l'effet de l'émulsion [73].

Le débat à l'heure actuelle est le suivant : doit-on recommander l'utilisation des émulsions au moindre signe de toxicité ou doit-on en réserver l'usage aux cas les plus graves ? Il semble que la tendance soit à une utilisation assez large, c'est-à-dire dès l'apparition des premiers signes de toxicité. La posologie est de 2 à 3 ml d'émulsion à 20 % par kg de poids. En fait, la posologie doit s'adapter à la clinique et la bonne dose est celle qui est efficace. Une perfusion continue de complément ne semble pas nécessaire, la surveillance attentive du patient doit suffire. Il faut cependant rappeler que les EL ne sont pas sans danger et que leur administration doit être raisonnée [73].

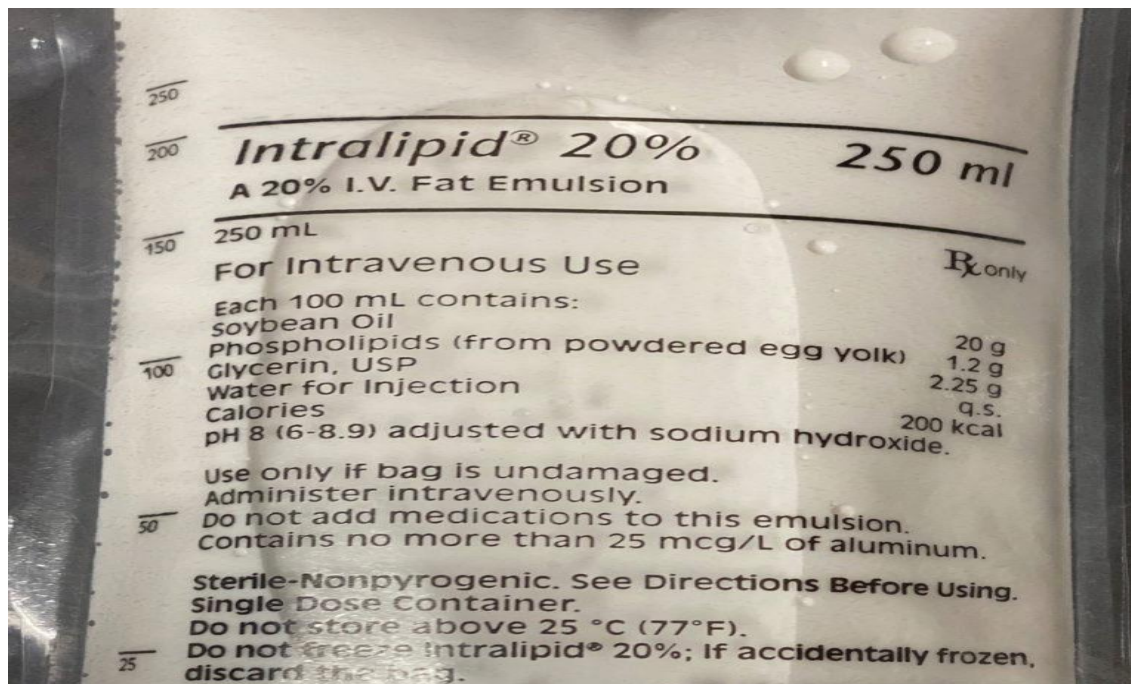


Figure III.12 : Intralipide A 20%,250 ml ; pour utilisation IV forme d'émulsion.

Mécanismes impliqués dans les effets d'une association ELI-AL :

Les mécanismes impliqués dans cette prévention, voir protection, ne sont pas clairement connus. Plusieurs hypothèses sont proposées, parfois complémentaires les unes des autres.

➤ L'hypothèse du piège lipidique :

Les effets observés en cas d'association ELI-AL pourraient s'expliquer par la formation d'un piège lipidique. La formation de gouttelettes lipidiques a initialement été observée en microscopie électronique lors d'un mélange associant 20 ml de propofol dans une solution lipidique (1 %) et 40 mg de lidocaïne [71]. Les auteurs décrivent un diamètre croissant des gouttelettes au cours du temps (**figure III.13**). Pouvant correspondre à une captation de l'AL. La modification de la taille des gouttelettes dépend du temps et cet effet est décrit jusqu'à 24 heures après la mise en présence des deux molécules Dureau et al. rapportent que l'administration d'ELI après une injection intra-vasculaire d'AL chez le volontaire sain permet de diminuer les concentrations maximales de ropivacaïne et de lévobupivacaïne. Toutefois le rapport des concentrations d'AL sous forme libre et lié à des protéines pourrait ne pas être modifié [71].

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33 (2014) 411–417

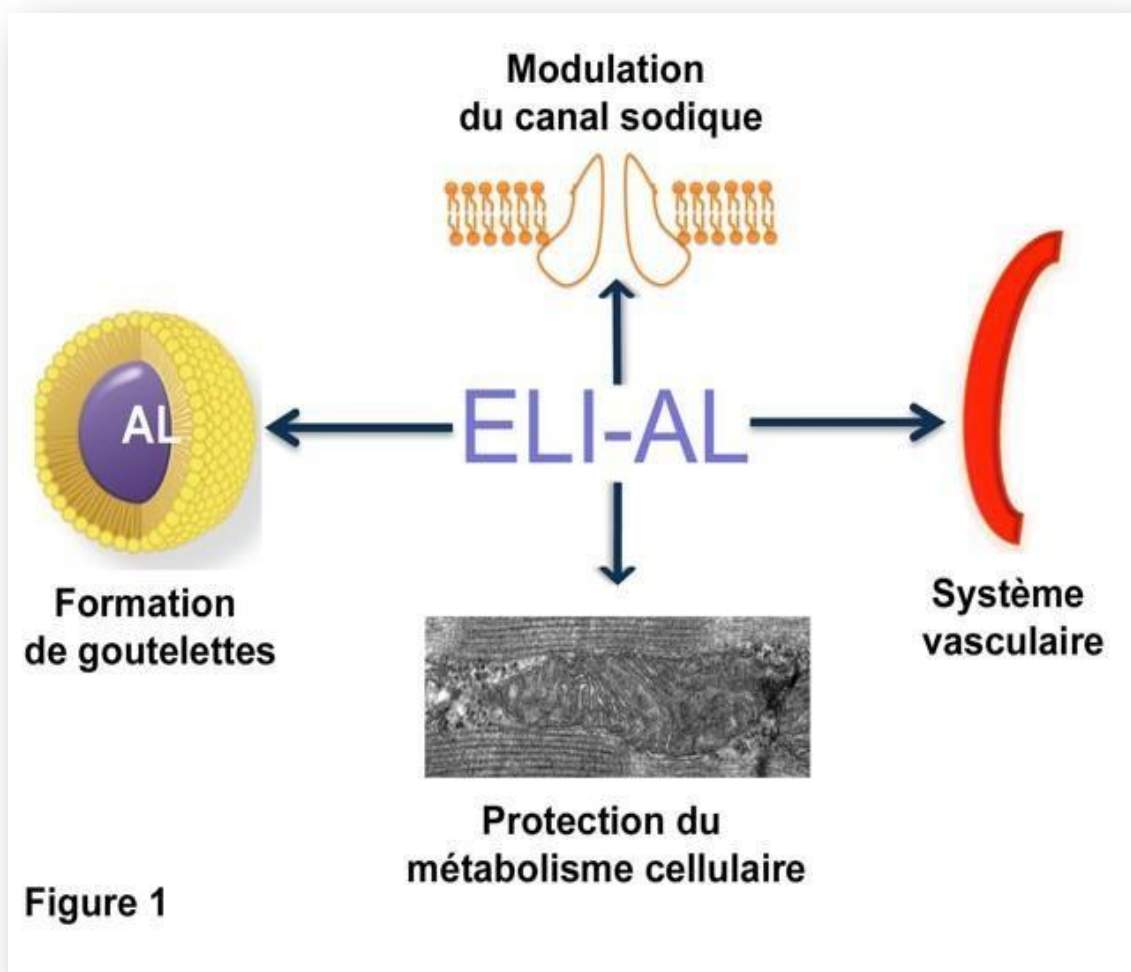


Figure III.13 : intervention des ELI et AL en cas TSAL : Mécanisme et les limites [80].

➤ Les effets hémodynamiques propres des ELI :

Lors d'un surdosage systémique d'AL, les signes cardiovasculaires couamment décrits sont des troubles de la conduction, des troubles du rythme, se compliquant d'une asystolie, d'une diminution de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement, d'un effondrement du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques.

En l'absence d'AL, l'administration isolée d'ELI chez le rat augmente significativement le flux aortique et la pression artérielle par rapport à une administration de sérum salé isotonique [71]. Cet effet inotrope positif pourrait expliquer en partie le retour à un état hémodynamique stable observé dans de nombreux cas cliniques [92].

➤ L'implication probable du métabolisme cellulaire :

En 1961, **Shipp et al.** Démontrent que les lipides sont les substrats énergétiques essentiels pour les cardiomyocytes [71]. Les lipides sont métabolisés par le cycle de la bêta-oxydation et vont fournir les substrats essentiels pour la synthèse mitochondriale d'ATP [71]. Lors d'un phénomène d'ischémie-reperfusion du myocarde, la synthèse d'ATP s'effondre et une nécrose ou une apoptose sont classiquement décrites. L'inhibition de l'ouverture du pore mitochondrial de transition de perméabilité (PTP) va prévenir ce type de lésion et permettre une diminution de la taille de la nécrose myocardique. Parmi les différents modulateurs du PTP, la cyclosporine A est un agent cardio-protecteur car elle inhibe l'ouverture du PTP [92].

En cas de toxicité cardiaque induite par les AL, les ELI pourraient avoir un rôle cytoprotecteur vis-à-vis des différentes agressions auxquelles sont soumis les cardiomyocytes [71]. Sur un modèle de rat in vivo ou de cœur isolé de rat soumis à un phénomène d'ischémie-reperfusion, l'administration d'une ELI est associée à une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde induite par l'ischémie [92]. Cet effet cytoprotecteur se révèle significativement plus efficace que celui induit par la cyclosporine A, molécule de référence dans ce type de modèle [92].

➤ La modulation directe de la configuration du canal sodique :

Les lipides interfèrent avec l'action des AL sur le canal sodique. Expérimentalement, ils diminuent l'intensité du bloc tonique et phasique induit par les AL [71].

En conclusion, les effets thérapeutiques des ELI en cas de toxicité systémique des AL pourraient être secondaires à un phénomène de piège lipidique intravasculaire mais pourraient s'expliquer également par des modifications métaboliques intracellulaires, une modulation de l'action de l'AL sur le canal sodique et une action directe sur les paramètres

hémodynamiques. Ainsi, L'injection d'ELI doit s'intégrer dans une stratégie de réanimation comprenant une injection raisonnée d'adrénaline et des objectifs métaboliques stricts. L'ensemble de ces résultats suggère une titration des doses d'adrénaline et des objectifs de normoxie et normocapnie lors de la réanimation d'une asystolie induite par les AL (**Figure III.14**) [92].

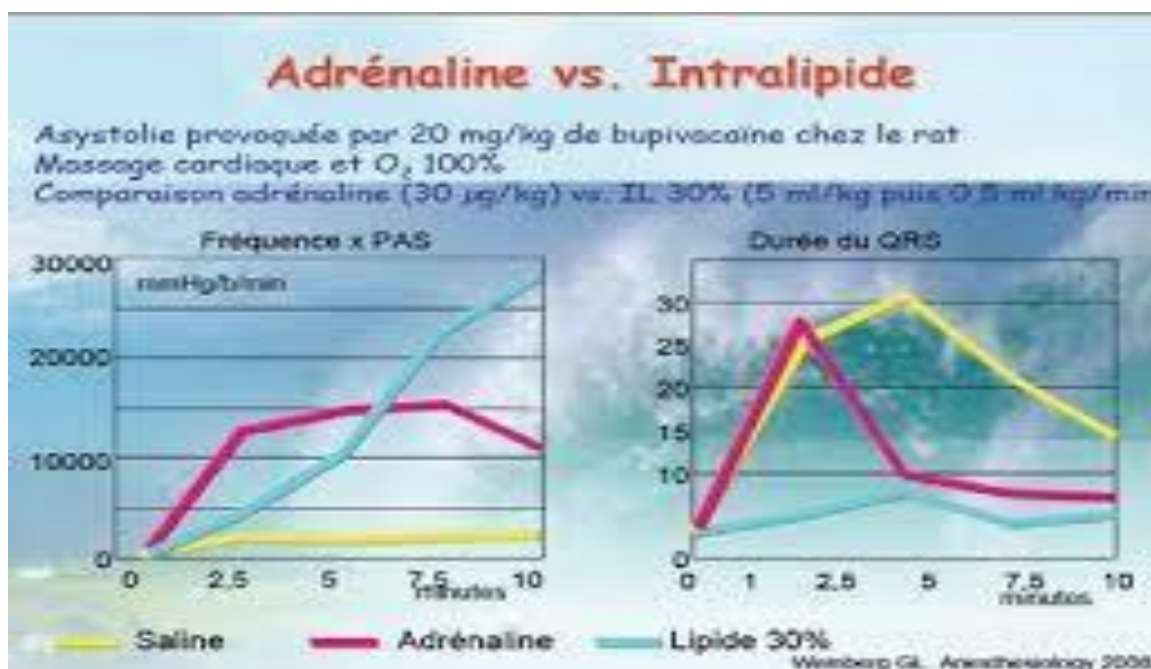


Figure III.14 : comparaison adrénaline (30 µg/kg) Vs IL 30% (5ml/kg puis 0,5 mL .kg/min).

Place des émulsions lipidiques dans les recommandations professionnelles lors d'un surdosage systémique en anesthésique local :

Dans la littérature, une quarantaine de cas cliniques publiés souligne l'effet bénéfique d'une administration d'ELI lors de la survenue d'un surdosage en AL, comme la bupivacaïne ou la ropivacaïne. Dans l'un des deux premiers cas cliniques publié en 2006, un homme de 58 ans avait bénéficié d'un bloc interscalénique avec un mélange de mépivacaïne et bupivacaïne [92]. A la fin de l'injection, le patient a présenté des signes neurologiques graves puis un arrêt cardio-respiratoire. Après 20 minutes de réanimation et la persistance d'une instabilité hémodynamique, l'administration de 100 ml d'Intralipide® 20 % a permis une amélioration très rapide des paramètres hémodynamiques et électriques, le patient ne présentant par la suite aucune complication neurologique. Des résultats similaires ont été décrits par la suite chez d'autres patients adultes, mais également chez des enfants [92]. Très schématiquement chez l'adulte, lors d'une asystolie survenant après un surdosage en AL,

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

tandis que le patient bénéficie d'une réanimation cardio-respiratoire avec massage cardiaque externe, injections titrées d'adrénaline, oxygénation avec une fraction inspirée en oxygène à 100 % et ventilation appropriée, l'administration complémentaire d'ELI s'accompagne le plus souvent d'une amélioration des signes cliniques dans un délai rapide de 5 à 10 minutes. Il est cependant licite de rester vigilants sur les relations de causes à effets car :

- Une sous-estimation du nombre d'échecs de la thérapie par ELI ne peut pas être exclue.
- Les études prospectives et randomisées sur ce sujet sont bien évidemment éthiquement impossibles [92].



Figure III.15: Emulsion lipidique intraveineuse (Intralipide 20%) 500 ml.

Recommandations nationales et internationales :

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et l' « American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine » (ASRA) ont publié une check-list à suivre en cas d'arrêt cardio-respiratoire lié à une TSAL. Les trois premiers points font l'objet d'un consensus commun clairement identifié [92]:

- Appel à l'aide
- Démarche initiale
 - Gestion des voies aériennes et ventilation avec 100% d'oxygène
 - Prise en charge des troubles neurologiques graves :
les benzodiazépines en premier lieu, et ne pas injecter de propofol
 - Organiser la possibilité d'une CEC
- Prise en charge de l'asystolie

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

- Massage cardiaque prolongé
- Éviter la vasopressine, les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, ou d'autres anesthésiques locaux
- Titration des doses d'adrénaline (<1mcg/kg)

L'administration d'ELI est moins standardisée. Globalement, deux protocoles sont publiés, qui diffèrent par les doses initiales recommandées et la présence ou non de perfusion continue (tableau 21) [92].

Tableau 21 : Protocole d'administration d'ELI selon la SFAR et l'ASRA [92].

PARAMÈTRES	Traitement par ELI (Intralipid® 20%) publié sur le site de la SFAR [87]	Traitement par ELI (Intralipid® 20%) publié sur le site de l'ASRA [81]
DOSE INITIALE	Bolus initial de 3 ml/kg IV	Bolus initial de 1,5 ml/kg IV en 1 minute
PERFUSION CONTINUE	Une perfusion continue d'entretien n'est pas indispensable	Perfusion continue de 0,25 ml/kg/min, possible jusqu'à 0,5 ml/kg/min en cas de collapsus
RÉPÉTITION DU BOLUS	-	Répéter le bolus une ou deux fois en cas de collapsus cardiovasculaire persistant
DURÉE	-	Perfusion continue au moins 10 min après le retour à un équilibre hémodynamique satisfaisant
DOSE MAXIMALE	-	Éviter de dépasser la dose maximale de 10ml/kg au cours des 30 premières minutes
DURÉE DE SURVEILLANCE	Un minimum de 6 heures de surveillance rythmique est recommandé	Surveillance supérieure à 12 heures, justifiée par un risque de récurrence à l'arrêt de l'ELI

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

Au vu de ces différences, il apparaît évident que l'état hémodynamique du patient guidera le praticien pour appliquer au mieux ces recommandations.

Chez l'enfant, les voies métaboliques sont classiquement immatures les deux premières semaines après la naissance et la fixation des AL aux protéines du sérum est faible. La bupivacaïne provoque une diminution significativement plus importante de la contractilité du myocarde chez le nouveau-né que chez l'adulte [71]. De plus la fréquence cardiaque du nouveau-né est élevée, ce qui pourrait augmenter les effets électrophysiologiques cardiaques des AL. De rares cas cliniques ont été publiés dès la période néonatale. Chez un nouveau-né de 3,2 kg, à deux jours de vie, la survenue d'une toxicité systémique de bupivacaïne après la réalisation d'une anesthésie caudale a entraîné une diminution significative de la fréquence cardiaque de 150 battements/min à 70 battements/min, avec un allongement des QRS [71].

Ces anomalies ont été résolutes après l'administration de 1ml/kg d'Intralipide® 20%. De manière pratique et au quotidien, en association à une déclaration de pharmacovigilance, à l'issue de la prise en charge d'un tel accident, les praticiens ont la possibilité de déclarer l'événement indésirable grave sur le site nord-américain <http://www.lipidrescue.org/> ou sur le site australien et néo-zélandais AURORA <http://anaesthesiaregistry.org/>

Afin de confirmer le diagnostic de TSAL, des dosages plasmatiques d'AL sont souvent demandés. En présence d'une administration d'ELI préalable au dosage, les concentrations plasmatiques totales sont en général mesurables. En revanche, il apparaît parfois difficile d'obtenir les fractions libres [71].

5. Prévention et traitement des toxicités locorégionales lors de l'utilisation d'AL :

Les AL sont associés à des risques. Tout médecin pratiquant une ALR doit respecter des règles afin de prévenir et de traiter les complications associées à ces risques. Ces règles doivent être connues et maîtrisées par l'équipe prenant en charge le patient et doivent être adaptées au contexte de l'urgence [85].

Prévention des toxicités locorégionales lors de l'utilisation d'AL :

Durant les dernières années, l'utilisation des anesthésiques locaux a fait l'objet d'un développement important. Les techniques d'ALR sont en plein essor au sein des blocs opératoires d'une part et dans la pratique de la médecine d'urgence, notamment pré hospitalière, d'autre part. Quel que soit le contexte de l'utilisation de ces produits, il est

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

fondamental d'assurer le maximum de sécurité pour les patients afin de prévenir, détecter et traiter leurs complications [67].

L'opérateur, tout d'abord, doit avoir reçu une formation pour les techniques qu'il utilise. En outre, il doit maîtriser la pharmacologie des anesthésiques locaux et l'anatomie des zones anesthésiées. La pratique régulière est un gage de sécurité [67].

L'indication du geste repose évidemment sur la nature et les circonstances de survenue de la lésion, sur un interrogatoire scrupuleux qui en cherche les contre-indications, sur la notion de jeûne préopératoire. Le patient doit bénéficier d'une information sur l'anesthésie réalisée et apporter son consentement.

La prévention des accidents toxiques repose sur :

- la connaissance et le respect des doses maximales ;
- la préparation attentive du produit, pour éviter les erreurs de dilution ;
- le choix de la technique utilisant la plus faible dose d'AL ;
- la réalisation d'un test d'aspiration avant l'injection et répété pendant cette dernière ;
- une injection lente et fractionnée ;
- le maintien d'un contact verbal avec le patient pendant et après la réalisation de l'anesthésie ;
- la tachycardie et l'hypertension survenues au cours d'une injection de solution adrénalinée témoignent d'un passage vasculaire important.

Les complications liées à la ponction sont prévenues par une asepsie rigoureuse. Les réactions de surprise liées à la douleur générée par la ponction, susceptibles de provoquer un mouvement du patient sont limitées par des explications lors de la réalisation du geste.

L'installation confortable du patient participe à une bonne coopération [67].

Les lésions directes des nerfs sont prévenues par l'utilisation de matériel adapté : aiguilles à biseau court, appareil de neurostimulation. La recherche de paresthésie est déconseillée dans les blocs tronculaires et l'apparition d'une douleur fulgurante, signe de la position intra neuronale de l'aiguille, impose son retrait immédiat avant toute injection [67].

Compte tenu du risque potentiel de complication cardiorespiratoire, le matériel de monitoring et de réanimation doit être à proximité du patient et disponible. Le monitoring est systématique dans certaines conditions morbides préexistantes ou lorsqu'il s'agit d'une anesthésie locorégionale. Il en est de même pour l'abord veineux périphérique.

Parfois, une sédation est administrée pour faciliter la réalisation de l'ALR. Cette situation expose au risque de lésion nerveuse par ponction intra neurale par perte du signal douloureux [67].

a) Choix de l'AL et du protocole :

Les propriétés physico-chimiques des molécules d'AL sont associées à des niveaux de toxicités différents. Les formes lévogyres sont moins toxiques que les formes dextrogyres [71]. En effet, il est classique de décrire qu'une mole de bupivacaïne racémique équivaut en terme de toxicité à 1,5 moles de ropivacaïne. La toxicité des AL est également dose dépendante [71]. L'élargissement des complexes QRS est d'autant plus important que la concentration d'AL est élevée. Localement, le lieu et la vitesse d'injection sont également déterminants. Les doses maximales d'AL chez un adulte de 50 kg ont été décrites dans la RFE rédigée sous l'égide de la SFAR « Les blocs périphériques des membres chez l'adulte » en 2003.

Le choix des médicaments et les posologies utilisées dans le contexte de l'anesthésie sont issus des recommandations actuelles de la SFAR. Elles ne correspondent pas toujours aux libellés des AMM des médicaments [16]. Le choix de l'AL est essentiellement déterminé par la durée d'action nécessaire pour l'intervention [12]. Les anesthésiques locaux plus utilisés sont les amides (amino-amides) : lidocaïne, mépivacaïne, d'action courte, bupivacaïne (et son énantiomère S, la lévobupivacaïne) et la ropivacaïne, d'action longue. L'articaïne n'est utilisée que par les dentistes. La prilocaïne n'est actuellement plus utilisée que sous forme topique et pour la rachianesthésie. Parmi les amino-esters, en partie tombés en désuétude, on peut citer la procaine qui n'est plus utilisée qu'en application (anesthésie topique), et la chloroprocaine, d'action courte, qui a de nouveau une AMM en RA. La chloroprocaine a une durée d'action très courte qui en fait un agent de choix pour la RA en ambulatoire [16].

b) Choix de la technique de repérage :

Le repérage échographique dynamique des structures nerveuses et de voisinage, associé à l'écho-guidage au cours d'une injection d'AL permettent d'augmenter de façon significative les taux de succès d'un bloc, la durée des blocs et de diminuer de façon significative le délai d'installation du bloc sensitif. Cette technique permet également de diminuer les doses d'AL injectées et de localiser les structures vasculaires. Ainsi, le nombre de ponctions vasculaires accidentelles est significativement diminué [71]. Comparés à la technique de repérage par neurostimulation, les signes de toxicité systémique neurologique sont significativement moins fréquents [71]. L'impact du guidage échographie sur la toxicité locale (nerveuse et musculaire) des AL sera très

difficile à démontrer en clinique. En effet, l'incidence de cette complication est très faible, d'autant plus qu'elle est rarement rapportée. L'impossibilité d'obtenir un effectif de patients suffisamment important pour montrer un rôle préventif des techniques échographiques sur la toxicité neurologique locale rend l'hypothèse d'études futures peu probable [71].

L'utilisation de l'échographie lors de la réalisation d'une ALR joue un rôle majeur dans la prévention de la toxicité des AL. Ce rôle a récemment été souligné par les sociétés savantes telles que l'ASRA et la SFAR (RFE 2016), ainsi que l'HAS en mars 2014. Les techniques de repérage et de guidage échographique lors de la réalisation d'un BNP explicité sont donc recommandées [71].

c) les précautions à prendre, les modalités de surveillance et le monitoring nécessaire lors de la réalisation d'une ALR :

Mesures de précautions [85] :

- L'opérateur doit avoir été formé pour la technique choisie.
- C'est au médecin qui réalise l'acte d'évaluer le rapport bénéfice/risque de cette technique pour le patient.
- Le choix de la technique d'anesthésie est fonction de l'indication, des comorbidités du patient, des circonstances de survenue des lésions et de l'avis du patient.
- L'information et la recherche du consentement sont nécessaires chaque fois que possible.
- Lorsqu'un neurostimulateur est utilisé (ce que recommandent les experts pour les blocs distaux des membres (poignet, chevilles), il doit faire l'objet d'une maintenance et être vérifié avant chaque utilisation
- Le patient doit être installé confortablement.
- Les règles d'asepsie doivent être appliquées strictement.
- Certaines procédures de sécurité sont nécessaires pour limiter la survenue d'erreurs (conditionnements spécifiques, étiquetage des seringues, etc.).
- Le contact verbal doit être maintenu pendant la réalisation de l'AL ou l'ALR.
- L'utilisation d'aiguilles à biseau court est recommandée.
- La prévention des risques liés à la toxicité systémique des anesthésiques locaux passe par : la connaissance et le respect des doses maximales, un choix orienté vers la technique utilisant la plus faible dose d'anesthésiques locaux, un test d'aspiration réalisé avant l'injection et répété pendant l'injection, une injection lente et fractionnée, la

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

recherche d'une tachycardie ou d'une hypertension survenant au cours de l'injection de solutions adrénalinées.

- La recherche de paresthésie est fortement déconseillée.
- L'apparition d'une douleur fulgurante pendant la procédure impose l'arrêt immédiat de l'injection.
- Le respect des délais d'installation de l'analgésie est indispensable.
- L'échec de la technique ne peut être envisagé qu'au-delà des délais d'installation. Il est alors nécessaire de prendre en compte le risque lié à la toxicité systémique de doses cumulées d'anesthésiques locaux.
- L'ensemble des données liées au patient, aux techniques et agents utilisés, au déroulement de l'acte, aux éventuels événements et au suivi sont à consigner par écrit. Une fiche spécifique peut être utilisée.
- La chaîne de soins doit être organisée : procédures communes avec les anesthésistes-réanimateurs, procédure d'appel d'un praticien en recours.

Surveillance préopératoire de l'ALR [94]:

❖ Oxygénation/ventilation :

- Observation clinique du patient : coloration, fréquence respiratoire
- Auscultations régulières
- Oxymètre de pouls
- Analyse de la courbe de CO₂, reflet de la ventilation (utilisation d'un capnomasque)

❖ Circulation :

- Mesure continue de l'électrocardiogramme et de la fréquence cardiaque
- Mesure de la pression artérielle toutes les 5 minutes Température : Possibilité d'utiliser un thermomètre tympanique.

❖ Neurologique :

La surveillance neurologique est d'autant plus importante que les problèmes neurologiques sont généralement les plus précoces (avant les problèmes cardiaques) sauf pour la bupivacaïne qui n'est plus utilisée en France pour l'ALR périphérique [94].

- a) Etat de conscience : garder le contact verbal
- b) Echelle de sédation : surtout si l'ALR est associé à une sédation

Contrôle des points d'appuis et des compressions vasculo-nerveuses+++ (cf. recommandation de la SFAR).

Monitoring :

Le monitoring cardiorespiratoire (scope, pression non invasive, SpO₂) doit être disponible sans délai. Le choix des moyens de surveillance du patient, installés avant la réalisation du geste, est fonction des doses d'anesthésique local utilisées, du type d'ALR pratiqué, du geste (durée, etc.), des comorbidités et de l'état du patient. En cas de sédation associée, la pose d'une voie veineuse périphérique et un monitoring cardiorespiratoire s'imposent d'emblée. Le matériel de réanimation permettant la prise en charge des complications (tableau 8) doit être immédiatement disponible et le médecin pratiquant l'acte formé à son utilisation. En fonction de l'organisation du service, une ou plusieurs pièces peuvent être dédiées à ces techniques. Le médecin doit pouvoir prévoir et prendre en charge les complications d'une sédation [85].

c) Mécanisme d'action et controverse :

En 1998, l'équipe de Guy Weinberg décrit chez le rat les premiers effets résultant d'une coadministration intraveineuse de bupivacaïne et d'ELI [71]. (Voir le titre 4).

La littérature a été enrichie à partir de 2006 par la publication d'une quarantaine cas cliniques soulignant les effets bénéfiques d'une administration d'ELI lors de la survenue d'un surdosage en AL, comme la bupivacaïne ou la ropivacaïne [71]. Dans l'un des deux premiers cas cliniques publiés en 2006, un homme de 58 ans avait bénéficié d'un bloc interscalénique avec un mélange de mépivacaïne et bupivacaïne [71].

A la fin de l'injection, le patient a présenté des signes neurologiques sévères puis un arrêt cardio-respiratoire. Après 20 minutes de réanimation et la persistance d'une instabilité hémodynamique, l'administration de 100 ml d'Intralipide® 20% a permis une amélioration très rapide des paramètres hémodynamiques et électriques, le patient ne présentant par la suite aucune complication neurologique. Des résultats similaires ont été décrits par la suite chez d'autres patients adultes, mais également chez des enfants [71]. La majorité des cas cliniques rapportent que, lors d'une asystolie survenant après un surdosage en AL, alors que le patient bénéficie d'une réanimation cardio-respiratoire avec massage cardiaque externe, injections titrées d'adrénaline, oxygénation avec une fraction inspirée en oxygène à 100% et ventilation appropriée, l'administration complémentaire d'ELI s'accompagne le plus souvent d'une restauration hémodynamique dans un délai rapide de 5 à 10 minutes.

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

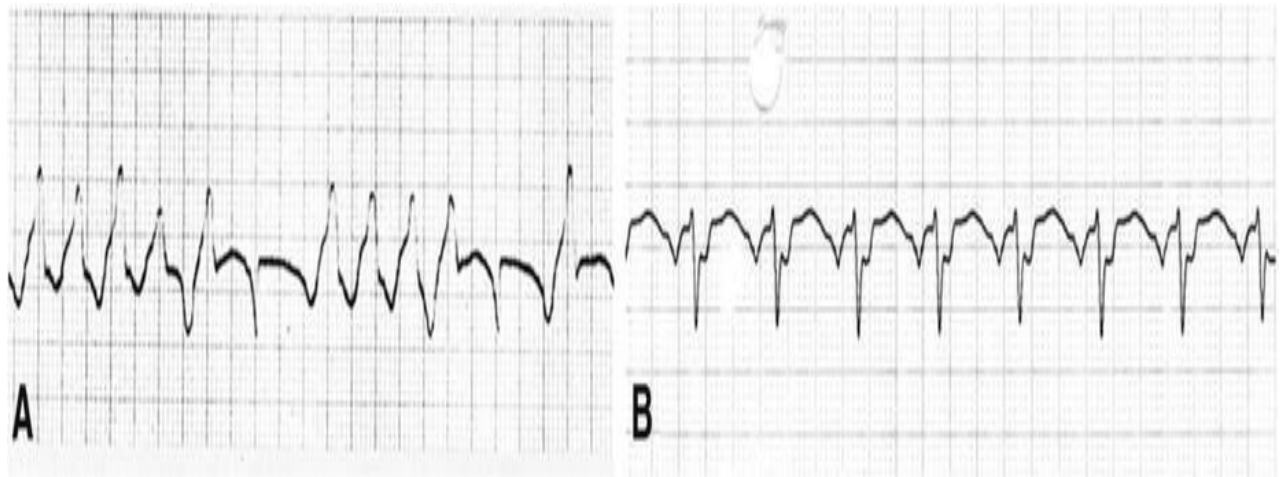
Un consensus professionnel a donc légitimement intégré les ELI dans le traitement d'une TSAL. En 2012 des recommandations nord-américaines ont été publiées [71]. Mais, l'absence d'études humaines de haut niveau de preuve et l'hétérogénéité des résultats des études expérimentales ont donné naissance à une controverse concernant les effets bénéfiques de l'association ELI-AL. Il semble cependant licite de rester vigilants sur les relations de causes à effets car :

- i) Une sous-estimation du nombre d'échecs de la thérapie par ELI ne peut pas être exclue,
- ii) Les études prospectives et randomisées sur ce sujet sont bien évidemment éthiquement impossibles.

Parmi les causes d'échec de la thérapie par ELI, les études expérimentales animales suggèrent que l'hypoxie, l'acidose respiratoire et des doses trop élevées d'adrénaline sont des facteurs d'échec de la réanimation.

De plus, l'administration d'ELI doit rester prudente. En cas de surdosage systémique par un AL, certains auteurs recommandent d'éviter de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg d'ELI au cours des 30 premières minutes [71]. Cette recommandation peut s'expliquer par les arguments suivants. Sur modèle animal, la perfusion d'ELI lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage en AL inhibe la vasodilatation et majore, de fait, l'hyperlactatémie induite par l'adrénaline.

Lors d'une injection de grand volume d'ELI chez le rat, une élévation des triglycérides est observée au cours des 48 premières heures, associée à une élévation de l'amylase et des ASAT. Ces résultats sont également décrits chez l'homme, avec des atteintes pancréatiques, respiratoires ou métaboliques à type d'hyperlipémie[71].



15 min après injection initiale

Lidocaïne adrénalinée 100mg

Ropivacaïne 75 mg

2 min après l'injection

de 3ml/kg de Médialipid 20%

Figure III. 16 : Effet d'ELI sur Cardiotoxicités des AL chez Enfant de 13 ans Bloc plexus lombaire Abord postérieur (Kuo I, Anesth Analg 2008; 106: 1572-4) [80].

Traitement de l'intoxication par AL :

Le traitement des accidents toxiques passe [95]:

- 1) par la reconnaissance des signes prémonitoires décrits ci-dessus,
- 2) simultanément par appel à l'aide et par la mise en œuvre d'une réanimation conventionnelle bien conduite. Il est bon d'en rappeler les grandes lignes: maintien d'une ventilation adéquate et d'une protection des voies aériennes avec oxygénation, ventilation au masque. L'intubation trachéale ne doit pas être différée si le patient est hypoxique ou vomit. Il ne faut pas hésiter à injecter de la succinylcholine en respectant les contre-indications absolues),
- 3) les mesures spécifiques sont l'injection d'adrénaline si nécessaire (à petites doses en commençant par 2-5 $\mu\text{g/kg}$ puis en augmentant en fonction des besoins) et le choc électrique. A ce propos, il convient de rappeler que le traitement classique de l'arrêt cardiaque subit, d'origine indéterminée (1 mg d'adrénaline + 2 ampoules d'amiodarone) n'a pas sa place ici. Il ne faut pas ajouter à une intoxication par un antiarythmique de classe Ib une intoxication par un antiarythmique de classe III.

Traitement d'une TSAL :

A. Traitement de toxicité neurologique de l'AL lors l'ALR

1) La prise en charge des complications neurologiques :

La prise en charge des complications neurologiques fait appel à l'arrêt de l'injection, à la mise en œuvre des mesures de réanimation, puis à l'administration d'un médicament anticonvulsivant. La crise convulsive entraînée par les AL est génératrice d'une HTA majeure avec tachycardie, mais aussi de troubles ventilatoires, qui risquent d'aggraver les manifestations cardio-vasculaires des AL [78].

En présence de convulsions, l'optimisation de l'oxygénation est primordiale afin d'éviter l'hypoxie-hypercapnie qui aggrave la toxicité des AL [74]. Le recours à une oxygénothérapie systématique lors de la réalisation d'une ALR peut être proposé [84].

 **Conduite à tenir :** Arrêt de l'injection, oxygénation et contrôles des VAS, voire administration parentérale d'anticonvulsivants. Vérification de la position du patient (décubitus dorsal) et du matériel de ventilation préparé (ballon auto-remplisseur à valve unidirectionnelle branché sur une source d'oxygène) [78].

2) Conduite à tenir devant une suspicion de complication neurologique dans les suites immédiates d'une ALR :

Le problème est complexe et déborde le cadre de la toxicité des agents utilisés. C'est pourquoi nous n'envisagerons que certaines situations bien stéréotypées, en insistant sur les rares lésions qui peuvent bénéficier d'un traitement. Après un bloc central (RA ou AP), il importe de ne pas passer à côté d'une lésion médullaire compressive (voire ischémique) qui peut bénéficier d'un traitement d'urgence. Il faut obtenir le plus vite possible une imagerie de qualité (l'IRM est indispensable). En dehors de ces situations, les déficits nécessitent que l'on s'attache à obtenir un EMG (et si possible, la mesure des potentiels évoqués) dans les 24 heures. En effet, il est souvent difficile de différencier entre toxicité des agents utilisés, blessure nerveuse au moment de la ponction, étirement d'une racine liée à la position sur la table ou compression d'un nerf (compression également liée à la position) [2].

3) Conduite à tenir devant une crise convulsive par toxicité aux anesthésiques locaux :

- Arrêt de l'injection ;
- demander de l'aide ;
- éviter la chute du patient ;
- libérer les voies aériennes (ablation de corps étrangers éventuels, aspiration, mise en position latérale de sécurité, maintien en hyperextension de la tête associé ou non à une subluxation de la mandibule, voire à la pose d'une canule de Guedel) ;
- monitoring ;
- oxygéner le patient par l'intermédiaire du BAVU avec 10 l/ min d'oxygène ;
- poser une voie d'abord veineux périphérique. Si la crise se prolonge :
- chez l'adulte, Valium[®] par voie intraveineuse lente, 5 à 10 mg ; chez l'enfant, Valium[®] par voie intrarectale, 0,5 mg/kg (sans dépasser 10 mg) [67].

❖ Diagnostics différentiels:

- Hypoglycémie, en particulier chez le diabétique insulino-dépendant.
- Syncope dans le cadre d'un malaise vagal (bradycardie).
- Tétanie, spasmodophilie [67].

❖ Complications neurologiques et échographie :

Echographie il est développé de manière rapide au cours des dernières années, en particulier en France [96]. Est une technique qui a permis de visualiser l'aiguille, le nerf et les vaisseaux ; cela devrait potentiellement réduire le risque d'injections intra-vasculaires et de lésions neurologiques. Les signes neurologiques de toxicité systémique sont de l'ordre de 1/800 à 1/1 500 blocs en neurostimulation. L'utilisation de l'échographie a clairement diminué le risque d'injection intra-vasculaire, comme le montre une méta-analyse et le registre australien et néo-zélandais. Néanmoins le risque nul n'existe pas et des cas cliniques d'injections intra-vasculaires ont été rapportés, en particulier du fait d'une compression trop importante par la sonde d'échographie qui masquerait ainsi les veines ; l'injection peut donc se faire dans une veine collatérale [97].

Le **meilleur avantage** de l'échographie est de voir l'aiguille et d'éviter des lésions neurologiques. Théoriquement, cela doit réduire le risque de complications neurologiques. Pour démontrer cela, il faudrait une large cohorte de patients. A ce jour, dans une série de 230 patients par groupe, il n'a pas été montré de différence entre la neurostimulation et l'échographie pour un bloc inter-scalénique chez des patients

ayant une arthroscopie de l'épaule. Sur une série de plus de 7 000 patients, il n'y a pas de réduction des complications avec l'échographie [97].

De plus, il y a eu des cas cliniques associant échographie et neurostimulation qui ont rapporté des lésions neurologiques [97].

Du fait de la rareté des complications, il sera difficile de montrer une différence. De plus, si l'échographie est utilisée pour faire des injections volontairement intra-neurales, il y a un vrai risque d'augmentation des lésions neurologiques. Il faut également noter que l'absence de réponse motrice à la stimulation ne garantit pas le fait que l'aiguille soit extra-neurale, même à 1.5 mA avec une aiguille en sous l'épinèvre. De plus, entre 0.2 et 0.5 mA, 50 % des patients peuvent avoir une aiguille en position intra-neurale sans signe de douleur [97].

L'échoguidage apporte une sécurité supplémentaire pour les blocs nerveux périphériques. Néanmoins, les règles de sécurité de l'anesthésie locorégionale doivent toujours être appliquées, en particulier l'injection extraneurale[97] .

En conclusion, L'attention portée par la communauté anesthésique sur les diverses complications neurologiques des agents utilisés traduit l'évolution des techniques et de la sécurité anesthésiques. Les complications systémiques (convulsions) sont moins redoutées, car la surveillance permet un diagnostic précoce sinon anticipé, et la thérapeutique en est simple et efficace. En revanche, l'attention se porte d'une part sur des complications graves plus rares liées à la neurotoxicité intrinsèque de la lidocaïne. Les anesthésistes-réanimateurs attachent de plus en plus d'importance aux facteurs de confort, en particulier dans les jours qui suivent une anesthésie souvent effectuée en ambulatoire, chez des patients actifs et en parfaite santé. L'usage d'aiguilles de rachianesthésie de très petit diamètre (27 à 29 gauges) a permis de rendre très rares les céphalées post ponction. En revanche, la fréquence des syndromes d'irritation radiculaire transitoire représente une des préoccupations actuelles [2].

B. Traitement de toxicité cardio-vasculaire de l'Al lors l'ALR :

Le traitement de l'arrêt cardiaque survenant après injection d'un AL fait appel aux mesures de réanimation symptomatique : ventilation précoce en oxygène pure et massage cardiaque prolongé. En cas de trouble du rythme ventriculaire, le choc électrique doit être tenté, mais il est rarement efficace. Aucun des médicaments anti-arythmiques habituellement préconisés dans l'arrêt cardiaque ne doit être utilisé [74, 84]. Les injections d'adrénaline, surtout en cas d'intoxication par bupivacaïne, doivent être limitées à 5 à 10 µg/kg pour éviter une tachycardie trop importante, facteur d'aggravation. Les émulsions lipidiques restent à ce jour le seul traitement dont l'efficacité clinique est démontrée en cas d'accident toxique aux AL. Les données disponibles permettent de recommander une administration précoce comportant un bolus (3 ml/kg) suivi d'une perfusion continue prolongée d'une solution lipidique à 20 %, associée à une surveillance attentive après le traitement [98]. Il est fortement recommandé de disposer d'au moins une poche de 500 ml d'une émulsion lipidique dans les lieux où sont utilisés les AL [78].

La réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire survenant à la suite d'une injection intra vasculaire (ou absorption très rapide) d'AL doit suivre les recommandations internationales [81]. 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 plus recommandée, car les effets toxiques de plusieurs AL peuvent être synergiques [81].

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 [81]. 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

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

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 [81].

❖ Conduite à tenir face à l'arrêt cardiorespiratoire :

- Faire alerter le Centre 15 (préciser la gravité +++), ou le numéro dédié à l'urgence vitale spécifique de l'établissement ;

- réanimation cardio-pulmonaire de base :

C en décubitus dorsal sur plan dur ;

C deux insufflations pour 15 compressions thoraciques ;

C la ventilation s'effectue au BAVU avec un masque de taille adaptée, en s'aidant d'une canule de Guedel, sous oxygène à gros débit (10 l/min) en FiO₂ 100 %.

- ✚ Réanimation spécialisée : elle n'est pas spécifique (voie veineuse périphérique, adrénaline en cas d'asystole avec nécessité fréquente de fortes posologies, choc électrique externe sans attendre en cas de fibrillation ventriculaire etc.....) [67].

Traitement spécifique de l'ACR par une émulsion lipidique : de façon contemporaine de la réanimation de l'arrêt cardiaque, débiter l'administration d'intralipide [94]:

- Bolus intraveineux d'Intralipide 20% 1,5 ml/kg en 1 min (100 ml en 1 min)
- En cas d'échec de l'injection IV du bolus de 100 ml, débiter une perfusion intraveineuse d'Intralipide 20% 0,25 ml/kg/min sur 15 min (400 ml en 15 min)
- Répéter le bolus initial 2 fois à 5 min d'intervalle tant que l'arrêt circulatoire persiste.
- Augmenter le débit de perfusion à 0,5 ml/kg/min (400 ml en 7 min)
- Continuer l'administration jusqu'au retour de l'activité cardiaque et la stabilité hémodynamique.

6. Utilisation des anesthésiques locaux dans le cadre de recommandations : aspects pratiques :

Pour minimiser les risques de toxicité systémique, il faut impérativement limiter les doses injectées, utiliser des solutions adrénalinées en l'absence de contre-indications (les

Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

contre-indications étant les blocs de la face, interdigitale et pénienne) et préférer les agents les moins toxiques (Tableau 22) [85].

Tableau 22 : présentation, posologie, indications des principaux anesthésiques locaux.

Agent	Présentation	Indications	Posologie maximum
Lidocaïne	0,5 %, 1 % et 2 % <u>sans</u> <u>adrenaline</u>	Infiltration, bloc périphérique de préférence avec une solution à 0,5 % adrénalinée	300 mg (adulte)* 5 mg·kg ⁻¹ (enfant)
	----- ou <u>avec adrénaline</u> 1/200 000**	----- Infiltration, bloc périphérique	----- 500 mg (adulte) 6-7 mg·kg ⁻¹ (enfant)
	----- Xylocaïne® 5 % nébuliseur**	----- Laryngoscopie	----- 10 à 25 pulvérisations (adulte) 2 pulvérisations/10 kg (enfant)
	----- Xylocaïne® 5 % à la naphthazoline**	----- Anesthésie et vasoconstriction des muqueuses avec une endoscopie ORL	----- 25 pulvérisations (adulte) 5-8 mL (adulte) 0,1 mL·kg ⁻¹ (enfant > 6 ans)
	----- Xylocaïne® visqueuse (2 %)**	----- Anesthésie buccale. <u>Absorption</u> <u>variable</u>	----- 2 à 3 mL (adulte)
	----- Xylocaïne® gel urétral (2 %)**	----- Anesthésie urétrale. <u>Absorption</u> <u>variable</u>	----- un tube (adulte)
Crème Emla→	Tube de 30 g**	Ne pas laisser plus de 20 minutes au contact des muqueuses ou d'une plaie	30 g (adulte)
	----- Tube de 5 g**		10 g (adulte, muqueuses) 0,15 g·kg ⁻¹ (enfant)
Mépipivaïne	1 % et 2 %	Infiltration Bloc périphérique	200 mg (adulte) 400 mg (adulte)
Ropivacaïne	0,2 %, 0,75 % et 1 %	Infiltration, bloc périphérique	150 mg (adulte) 2,5 - 3 mg·kg ⁻¹ (enfant > 12 ans)

* Infiltration dose maximale 200 mg ; ** contient un conservateur.

7. L'avenir :

À l'heure actuelle, réussir à combiner longue durée d'action et toxicité réduite est un objectif qui fait l'objet d'une recherche intense. Les principales difficultés rencontrées par les chercheurs sont, soit la toxicité des véhicules utilisés, soit le peu de spécificité de l'AL avec le site d'action au niveau de la fibre nerveuse périphérique, d'où une toxicité s'exprimant au niveau d'organes non visés par l'AL, tout particulièrement le cœur. Deux avenues de recherche semblent prometteuses. La neosaxitoxine, une toxine biologique, possède peu d'affinité pour les récepteurs $Na_v1.5$ des fibres cardiaques, et ne serait pas toxique pour le tissu nerveux ou musculaire. Elle est environ un million de fois plus puissante que la lidocaïne, ce qui rend sa manipulation délicate. Les premiers travaux cliniques sont prometteurs [20]. Il serait idéal de ne bloquer que les fibres responsables de la nociception. Cela semble possible en associant la capsaïcine, un agoniste des canaux TRPV1 (canaux devenant perméables au Na^+ en présence de la chaleur et impliqués dans la transmission des influx douloureux en présence de substances pro-inflammatoires) et le QX-314 (un dérivé de la lidocaïne chargé positivement). Isolément, ni l'une ni l'autre de ces deux molécules n'ont un effet analgésique significatif. L'ouverture du canal sodique par la capsaïcine permet l'entrée dans celui-ci du QX-314 à partir de l'extérieur de la fibre nerveuse. On obtient alors un effet analgésique sans effet sur la sensibilité tactile ou les fonctions motrices [27].

8. Conclusion :

Malgré les progrès de l'industrie pharmaceutique, les AL 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.** Etude de la toxicité de ces molécules lors la pratique d'ALR reste difficile car, heureusement les cas sont rares. Mais nous pouvons toujours extrapoler les études sur modèles animaux.

La toxicité systémique des AL représente un événement rare, mais bien souvent grave. Les cas cliniques rapportés dans la littérature permettent de comprendre que son expression clinique peut être très polymorphe. Elle est bien souvent retardée après injection des AL. De fait, une surveillance rapprochée durant les 30 premières minutes après réalisation d'une ALR semble recommandée.

Au plan local, l'injection d'AL s'accompagne d'une cytotoxicité sur les structures de voisinage, avec tout particulièrement une atteinte des cellules musculaires et nerveuses. Cette cytotoxicité met en jeu des mécanismes complexes et nécessite d'autres études expérimentales pour les appréhender plus finement.

La clé de voute de la toxicité des AL réside surtout dans sa prévention. Elle implique un choix judicieux des AL, en privilégiant les moins cardiotoxiques. L'utilisation d'un guidage échographique lors de la réalisation de l'ALR doit nous inciter à diminuer les doses et les concentrations d'AL utilisés.

En cas d'accident systémique, l'administration d'une ELI fait aujourd'hui partie des recommandations à suivre lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage systémique en anesthésique local. Les mécanismes des ELI sont complexes et probablement multiples. Leur usage ne doit donc pas se substituer aux autres moyens de réanimation, mais apparaît comme un élément supplémentaire efficace. Des études expérimentales complémentaires et un registre de cas cliniques permettront probablement de mieux caractériser les effets d'une association ELI-AL et de mieux connaître les éléments qui, aujourd'hui, entretiennent la controverse de leur utilisation. De même, des travaux complémentaires permettront de mieux définir la place des ELI au cours de surdosages avec d'autres agents liposolubles.

Actuellement, la prévention du risque toxique repose sur le respect des posologies, la rigueur du geste technique et la surveillance continue du patient pendant la procédure.

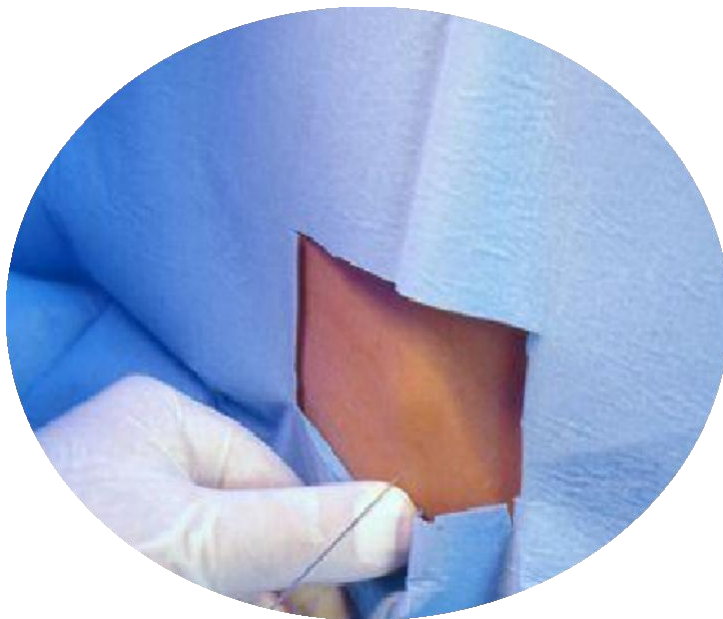
Chapitre III : Toxicités des anesthésiques locaux lors de la pratique d'ALR.

Tableau 23 : Diagnostic, prévention, traitement et complications de l'AL et l'ALR [85].

Complications	Prévention	Détection	Diagnostic et surveillance Clinique Paraclinique		Risque évolutif	Traitement
Syncope vagale	Eviter : milieu confiné, surchauffé, Mettre le patient en décubitus dorsal	Sueurs Sensation de malaise Pâleur	Syndrome vagal Bradycardie	ECG : bradycardie PNI : hypotension	Arrêt cardiaque	1) Arrêt de la stimulation douloureuse, mise en position couchée, stimulation du patient, surélévation des membres inférieurs 1) Oxygène à 100 % 1) Administration intraveineuse d'atropine ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) Recherche d'une cause déclenchante
Réactions anaphylactiques	Interrogatoire : recherche de réactions allergiques aux anesthésiques locaux (éviations des produits en cause)	Signes cutanés Signes respiratoires (bronchospasme, gêne laryngée)	Signes cutanés : érythème, urticaire... Signes respiratoires : bronchospasme, gêne Laryngée	ECG : tachycardie PNI : hypotension SpO ₂ : hypoxie	Arrêt cardiaque	1) Arrêt de l'injection 1) Administration d'antihistaminique 1) Oxygène à 100 % 1) Si hypotension artérielle grave, mise en place d'une voie veineuse, administration à dose titrée d'adrénaline 1) Réanimation de l'arrêt cardiaque
Toxicité systémique des anesthésiques locaux	Respect des doses maximales Limitation des doses Test d'aspiration avant l'injection Injection fractionnée Vitesse lente de l'injection Maintien du contact verbal	Bourdonnement d'oreille Hyperacousie Dysesthésies péri-buccales Goût métallique, Sensation de malaise Logorrhée	Troubles neurologiques : convulsions Troubles cardiaques : tachycardie, bradycardie, arrêt cardiaque	ECG : Elargissement du QRS, tachycardie ventriculaire PNI : hypotension	Coma Arrêt cardiaque	1) Arrêt de l'injection 1) Oxygène à 100%, éviter l'hypercapnie. 1) Administration intraveineuse d'un agent anticomitial 1) Traitement symptomatique du coma 1) Traitement symptomatique de l'arrêt cardiaque 1) Aucun médicament antiarythmique en cas de troubles du rythme.



PARTIE PRATIQUE



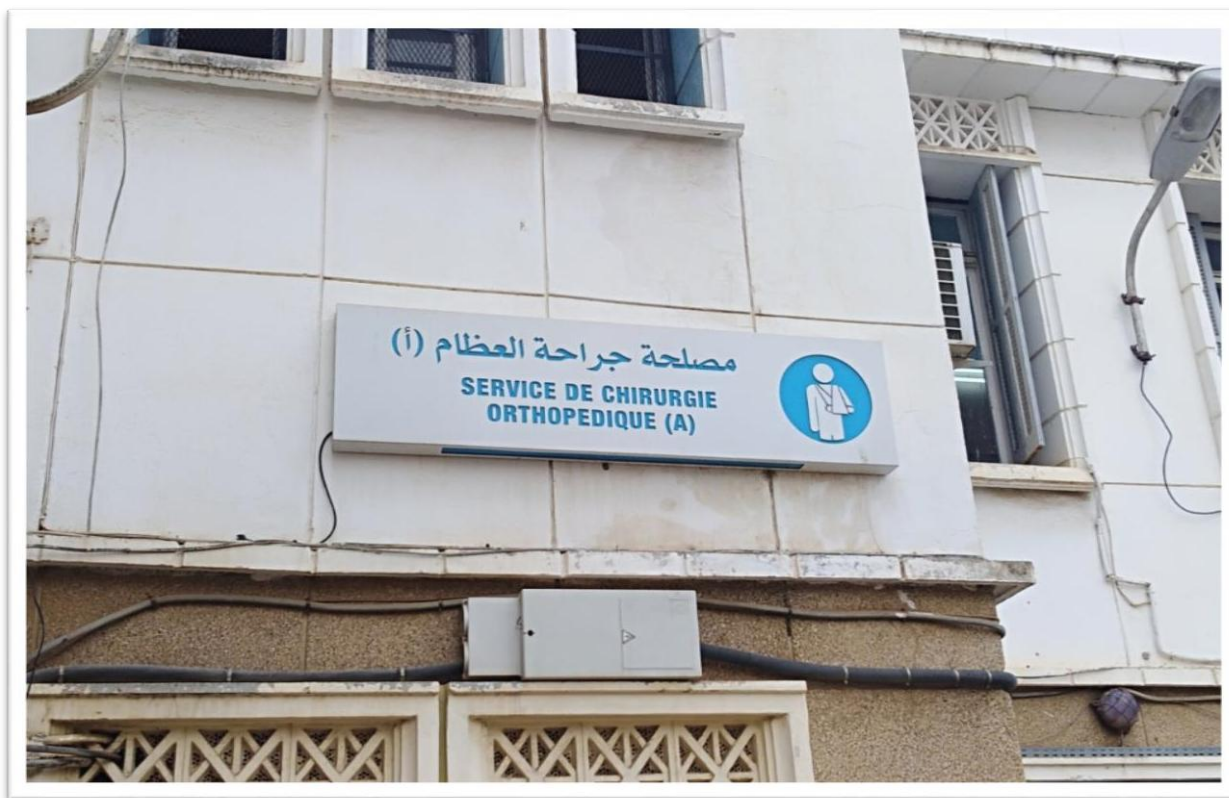


Figure P 1 : Service de chirurgie Orthopédique (A) CHU de Douera .

Notre travail a été réalisé au niveau Service de chirurgie Orthopédique du CHU de Douera et nous rapportons des cas cliniques d'intoxication aux AL lors la pratique de l'ALR au niveau de bloc opératoire.

Fait clinique**Cas clinique no 1 :****Intoxication à Lidocaïne après une ALRIV****INTRODUCTION :**

L'année 1908 donna naissance à la première description d'une nouvelle technique d'ALR : l'anesthésie locorégionale intraveineuse (ALRIV) par AUGUSTE BIER [99] .Mais depuis, avec le développement des techniques de blocs plexiques, tronculaires sous neurostimulation ou échographies et l'essor de l'AG), cette technique tomba dans l'oubli.

L'ALRIV se définit par l'injection d'un AL dépourvu de vasoconstricteur dans une veine d'un membre doté d'un double garrot artério-veineux, mais la toxicité systémique des AL en cas de fuite et au lâchage du garrot Avant 30 min. La lidocaïne est utilisée dans la majorité de cas.

OBSERVATION :

Un homme B.Y âgé de 48 ans, son poids est de 80 kg, sans antécédents particuliers, admis au service de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier Universitaire Douera pour fracture des deux os de l'avant bras. Une fixation par embrochage lui a été proposée par l'équipe d'orthopédie en urgence.

À l'admission, les constantes étaient les suivantes: fréquence cardiaque à 90 battements /min, tension artérielle 12/7 mmHg, fréquence respiratoire à 12/min et saturation transcutanée d'oxygène à 100 % à l'air ambiant.

Il n'a jamais été opéré auparavant. L'examen clinique était dans la limite de la normale ainsi que ses examens biologiques. A la fin de la consultation pré anesthésique le patient est classé ASA I. La technique anesthésique comportant une anesthésie locorégionale périphérique de type ALRIV au niveau du membre supérieur après avoir eu son consentement.

Après installation du patient au bloc opératoire, une voie veineuse a été prise. L'AL choisi est la lidocaïne à 2 % (Xylocaïne®) non adrénalinée à la posologie de 200 mg ramené à 40 cc, SSI 9%°.

L'embrochage de la fracture a durée 15 minutes et garrot a été lever avant les 30 minutes. Le patient a commencé à présenter des nausées, un acouphène, une hypotension à 8/5 mmHg, des dysesthésies du bras concerné ainsi que des vertiges. La réanimation cardio-pulmonaire a été entamée par un remplissage vasculaire à base de plasmagel et SSI 9%°,des vasoconstricteurs en intra vasculaire et une ventilation au masque raccordé à l'oxygène pur,

Le geste chirurgical était rapide et il a duré 10 min, et la levée du garrot était précoce.

Après réévaluation de l'anamnèse, le diagnostic retenu à l'hôpital une intoxication à la lidocaïne, la dose totale administrée étant de 200 mg, ramener à 40 cc, SSI 9%.

Les symptômes du patient ont disparu après quelques heures de réanimation cardio-pulmonaire et il a pu rejoindre son domicile en fin de journée.

DISCUSSION :

La lidocaïne est un AL et un anti-arythmique de la famille des amino-amides. Elle doit son nom au fait qu'elle rendait les membres insensibles « comme du bois », ce qui explique, en fonction des origines grecque ou latine, les noms de **Xylocaïne**® et de **Lignocaïne**®. La lidocaïne inhibe la conduction nerveuse via le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui ralentit, voire inhibe, la génération du potentiel d'action. La pharmacocinétique de la lidocaïne est caractérisée par une absorption complète et biphasique avec des demi-vies de respectivement 9 et 82 minutes. Sa clairance ne dépend presque exclusivement que du métabolisme hépatique [100].

Les effets toxiques systémiques des AL constituent une complication nettement plus fréquente, et concernent essentiellement le SNC (22 % des cas) et le système cardiovasculaire (15 % des cas) [101]. Ils résultent classiquement d'une injection intra-vasculaire accidentelle. Lors d'injection intra-vasculaire de lidocaïne, on rapporte des effets secondaires dans 6,3 % des cas et dans 1,6 % le pronostic vital est engagé [102]. Les effets toxiques sont dose-dépendants et, en ce qui concerne la lidocaïne, on considère que la dose maximale par voie intraveineuse ne devrait pas dépasser 3 mg/kg [103]. Les manifestations cliniques surviennent très rapidement après une injection intra-vasculaire. La cinétique de distribution par une voie intra-osseuse étant sensiblement comparable à celle d'un abord veineux, l'administration d'AL en grande quantité lors d'une infiltration osseuse implique un risque comparable de toxicité avec également une présentation clinique rapide.

Les manifestations débutent en général par une atteinte du SNC, les patients présentant des symptômes neurologiques dont le degré de sévérité augmente avec la gravité de l'intoxication [104,105]. Les symptômes initiaux correspondent à ceux présentés par notre patient et peuvent inclure des vertiges, un trismus, des paresthésies péri-buccales, des crampes musculaires ou encore des troubles de l'élocution. Les atteintes neurologiques plus sévères incluent états d'agitation, confusion, crises d'épilepsie, troubles de la vigilance et coma [105,106]. Sur le plan cardiovasculaire, la toxicité des AL peut se manifester par des douleurs thoraciques, des troubles de la conduction intra-ventriculaire, des tachyarythmies

ventriculaires, une hypotension artérielle et mener dans des cas extrêmes à un arrêt cardiorespiratoire [101, 106,107]. Les décès imputables à une intoxication à la lidocaïne sont toutefois rares, et représentent 1 % des cas rapportés [101].

La prise en charge d'un patient présentant une intoxication à un AL est essentiellement symptomatique [106,108]. L'administration d'oxygène est la règle, et ceci d'autant plus que l'hypoxie renforcerait la toxicité cardiaque des AL [107,109]. En cas d'instabilité hémodynamique ou d'arrêt cardiaque, la perfusion d'une émulsion lipidique à 20 % est à considérer, à des posologies croissantes [108-110]. Le mécanisme d'action supposé de ces émulsions lipidiques postule la formation de micelles piégeant la lidocaïne (liposoluble) dans l'émulsion lipidique ; micelles qui seraient ensuite métabolisées et éliminées par voie hépatique.

L'apparition de symptômes précocement après l'administration de lidocaïne doit faire suspecter en premier lieu une intoxication.

La toxicité systémique des AL (en cas de fuite et au lâchage du garrot Avant 30 min) explique que le garrot soit maintenu pendant une heure au moins et que seule la lidocaïne soit utilisée et à de faibles concentrations (0.5%) ce qui n'était pas le cas chez notre patient intervention chirurgicale de courte durée et concentration de xylocaïne 1% et sans dépasser une dose totale de 200 mg. Elle est **contre-indiquée** en cas d'impossibilité d'obtenir une occlusion artérielle efficace (obèse, artéritique sévère) [101].

➤ **ALRIV et Contre- indications :**

Elles ne sont que relatives :

. **L'obésité morbide [99],**

. Le BAV non appareillé,

. La drépanocytose, l'artérite et la cellulite ne constituent pas une bonne indication.

➤ **Inconvénients et risques de l'ALRIV :**

Le risque majeur est le lâchage du garrot, rare mais grave source de complications neurologiques à type de crises convulsives généralisées et de troubles cardiaques graves [99]. D'où l'absolue nécessité d'avoir du matériel de réanimation cardio-respiratoire à proximité avec une seringue de Thiopental prête à l'emploi.

La douleur du garrot est presque constante à partir de la 40ème min, parfois elle est intolérable et seule l'AG est l'alternative plutôt qu'une sédation lourde. L'absence d'analgésie résiduelle à la levée du garrot impose pour le confort du patient d'initier une analgésie post-o 10 mn avant le dégonflage du garrot [99].

CONCLUSION :

L'ALRIV du membre supérieur est une technique simple, d'enseignement facile et d'efficacité constante. Cependant ces avantages ne doivent pas faire oublier les règles de sécurité pour toute ALR. La lidocaïne est utilisée dans la majorité de cas [3]. Ils sont utilisés pour procurer aux malades une indication anesthésique rapide et agréable. Avec des doses croissantes,

L'usage de la lidocaïne, est très largement répandu. Si le nombre d'incidents liés à leur utilisation tend à augmenter [101], ceux-ci restent relativement rares, mais potentiellement graves. Parmi les complications possibles figurent principalement la toxicité des anesthésiques. Le risque de surdosage peut être diminué en utilisant des doses appropriées d'AL, des préparations adrénalinées, ainsi qu'en prévenant l'injection intravasculaire par un test d'aspiration.

Cas clinique no 2 :**Intoxication aux AL après un ALR de bloc pléxique.****INTRODUCTION :**

Après l'injection d'un AL, le premier effet attendu est le blocage du canal sodique et l'inhibition de la conduction nerveuse. Mais, à la suite d'un surdosage ou d'une injection vasculaire accidentelle, des effets toxiques systémiques cardiaques ou neurologiques, à l'issue parfois létale, peuvent être observés. Ce cas relate une intoxication aux AL chez un patient après intervention chirurgicale d'une plaque vissée à cause d'une fracture du radius sous ALR périphérique d'un membre supérieure à la marcaine 0.5% et xylocaine 1.5%.

OBSERVATION :

Le patient F.R de 39ans ,80 kg, sans antécédents médicaux ni chirurgicaux.

ASA I, admis au service de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier Universitaire

Douera pour une fracture du radius.

La stratégie anesthésique : une ALR périphérique type bloc infra claviculaire avec neurostimulation .une injection 15cc (75 mg) de bupivacaine 5 mg/ml (marcaine 0.5) associé à 15cc (225mg) de lidocaine 15mg/ml (xylocaine 1.5), soit une dose totale de 30cc (20mg/kg).

Après la réalisation du bloc, le patient a présenté des crises de convulsions .Aucun signe de toxicité cardiaque n'était décelé. Le monitoring du patient a montré une PA normal (13/7), FC 100bt/mn, Sa O2 (95-100), une FR 12/mn.

La symptomatologie faisant suspecter une intoxication aux AL.une réanimation cardio-pulmonaire a été entamée à base de benzodiazépines et de 300 cc d'intra lipide en IVD avec oxygénothérapie.

DISCUSSION :

Ce cas clinique fait discuter une TSAL de type neurologique lié à l'association de 2 molécules d'AL et un bloc plexique fait à l'aveugle avec un neurostimulateur. Par ailleurs, la détermination de la dose maximale à administrer avant apparition de signes de toxicité systémique est fixée à 1,5mg/kg pour la bupivacaine et à 4 -5 mg/kg pour lidocaine.

L'hypothèse d'une résorption importante des AL est possible même si la dose injectée était inférieure à la dose toxique, et un cumul des doses lié à l'injection de deux AL. La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent d'autres AL de type amide, comme la lidocaïne, la ropivacaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne puisque les effets toxiques de ces médicaments sont additifs [111].

Chez notre patient, les crises de convulsions ont été causé par une résorption accidentelle de la bupivacaine et de la lidocaine, et la prise en charge de cette intoxication a commencé par l'arrêt de l'injection, administration de 400 cc d'intra-lipide avec un traitement symptomatique : oxygénothérapie et injection de 3 mg de midazolam en IVD.

L'évolution était favorable et le patient a bien répondu au traitement.

CONCLUSION :

Et pour éviter ce problème le max, il faut pratiquer une ALR avec échographie qui permet de visualiser l'aiguille et d'éviter des injections intra vasculaires et qui permet de visualiser les nerfs que l'on souhaite bloquer. Les anesthésiques ont non seulement augmenter le taux de succès de leur ALR, mais aussi leur efficacité en réduisant les doses d'AL et, de ce fait, le risque de toxicité qui leur est associé.

Cas clinique no 3 :**Intoxication aux AL après un ALR de bloc fémoral associé à une rachianesthésie.****INTRODUCTION :**

L'ALR est devenue actuellement très fréquente en chirurgie orthopédique en raison de ses avantages par rapport à l'AG. Le bloc fémoral est une anesthésie locorégionale périphérique, de réalisation facile, il est très utilisé pour la chirurgie et l'analgésie post opératoire de la hanche, fracture du fémur et du genou. Ce bloc de réalisation facile, ne présente aucun risque particulier [112]. La rachianesthésie est obtenue par injection directe d'AL dans le sac dural, l'AL étant en contact direct avec les racines rachidiennes puis la moelle épinière. Ceci explique la rapidité d'installation (5 à 10 min) et l'intensité du bloc (bloc moteur complet). ce type d'anesthésie peut être également à l'origine d'une toxicité grave qui met en jeu le pronostic vital.

Nous rapportons un cas de toxicité par la bupivacaïne associée à la lidocaïne qui a été observée chez un homme de 35 ans après avoir réalisé un bloc fémoral associé à une rachianesthésie. L'intérêt de cette observation est de décrire les caractéristiques cliniques de cette intoxication, l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge immédiat.

OBSERVATION :

Un homme de 35 ans, pesant 80kg ; programmé pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur gauche. Opéré à son jeune âge pour appendicectomie sous AG. Hypertendu connu et sous traitement (inhibiteur calcique 1 Cp par jour). Classé ASA II. Lors de la consultation pré anesthésique effectué avant l'opération, la fréquence cardiaque était de 95 battements par minute et fréquence respiratoire 12/ min saturation en oxygène (95-100) et PA=14 /8.

Technique anesthésique proposée pour lui un bloc fémoral associé à une rachianesthésie.

Nous avons commencé par le bloc fémoral qui a été réalisé sous neurostimulateur. Le mélange d'AL utilisés 15cc de bupivacaïne (marcaine) 0,5% et 15 cc de lidocaïne (xylocaïne) 1.5 %. puis la rachianesthésie 10 mg de marcaine 0.5% + 25 gamma de fentanyl une fois le bloc moteur installé ; le chirurgien a commencé son intervention .

En per opératoire ; il a présenté une hypotension artérielle et des signes neurologiques à type de malaise, confusion, céphalée, paresthésie; dès l'apparition de ces signes ; une oxygénothérapie avec administration de 250cc d'intralipide 20% en IVD, en plus d'un remplissage vasculaire et 12 mg d'éphédrine.

L'évolution était favorable.

DISCUSSION :

La fracture de l'extrémité supérieure du fémur désigne une fracture du fémur localisée au niveau de son épiphyse supérieure généralement; elles font suite à une chute le plus souvent ; elles sont douloureuses et responsables d'impotence fonctionnelle 'est pour cela que notre patient a bénéficié une ALR périphérique par bloc fémoral sous neurostimulateur pour lui faciliter la position de la rachianesthésie et lui servir d'analgésie post opératoire et une rachianesthésie.

L'HTA instable est une contre-indication à l'anesthésie rachidienne. Lors d'HTA stabilisée, l'étendue du bloc sympathique sera contrôlée pour éviter tout collapsus sévère [113]

L'effet prédominant des inhibiteurs calciques est une vasodilatation du lit vasculaire artérielle et coronaire. Ils réduisent la demande en oxygène par réduction de la post-charge.

L'hypotension artérielle induite par la RA est liée à la vasodilatation artérielle et veineuse secondaire au bloc sympathique des territoires concernés, et doit être traitée par les vasopresseurs de façon titrée (éphédrine 6 mg/6 mg) et le remplissage.

Par contre les signes neurologiques(malaise ;confusion ; céphalée, paresthésie) qu'il a présenté sont probablement lié à un passage vasculaire de la bupivacaine et la lidocaine d'autant plus que le bloc fémoral a été fait à l'aveugle sous neurostimulateur et la dose de marcaine totale reçue est de 75 mg et la dose totale de xylocaine est de 225 mg .concernant la conduite à tenir, en présence de signes neurologiques, l'optimisation de l'oxygénation est primordiale afin d'éviter l'hypoxie et l'hypercapnie qui aggravent la TSAL. En présence de signes cardiaques associés, l'intubation trachéale et la ventilation artificielle peuvent être nécessaires.

Par ailleurs, il est recommandé d'utiliser des doses moyennes de benzodiazepines ou de thiopental.

Plusieurs études expérimentales soulignent l'intérêt potentiel de solutions lipidiques pour le traitement des signes TSAL .De ce fait, il diminue la fraction libre et libérerait les sites de fixation cardiaque.la posologie recommandée est de 3ml/kg d'une solution lipidique à 20% en bolus.la surveillance clinique et électrocardiographique attentive dans les suites devrait permettre sa mise en route si nécessaire.

CONCLUSION :

L'utilisation de l'échographie lors de la pratique de l'ALR a permis d'améliorer la précision du bloc, en diminuant les volumes injectés et les échecs. Il permet de visualiser la structure nerveuse visée à sa place réelle en tenant compte des variations anatomiques. L'écho guidage améliore aussi la performance des blocs reposant sur des concepts d'espace de diffusion en montrant l'espace où doit être réalisée l'injection et en montrant la diffusion de l'AL. La prévention de cette TSAL repose sur la surveillance au moins 30 mn du patient et l'application des recommandations aux moindres signes de toxicité.



CONCLUSION



Conclusion générale

L'anesthésie locorégionale est un geste fréquemment réalisé chez les patients programmés ou en urgence pour des actes médicaux. ; Malgré les progrès de l'industrie pharmaceutique, les anesthésiques locaux restent des molécules avec un risque toxique potentiel. Les anesthésiques locaux lévogyres doivent être privilégiés en raison de leur moindre toxicité. seule la rachianesthésie bénéficie encore de la bupivacaïne classique en raison de sa meilleure efficacité à des doses faibles.

La réalisation d'une anesthésie locorégionale sous échographie a encore diminué le risque de toxicité systémique des anesthésiques locaux. Les praticiens réalisant des ALR doivent recevoir une formation spécifique sur les conditions de réalisation des anesthésies locorégionales ainsi que sur les mesures de réanimation de base à effectuer en cas de complication cardiaque ou neurologique. Les structures doivent être adaptées pour le monitoring des patients, et les médicaments d'urgence incluant les émulsions lipidiques doivent être disponibles.

Réussir à combiner longue durée d'action et toxicité réduite est un objectif qui fait l'objet d'une recherche intense, une avenue de recherche semble prometteuse. La neosaxitoxine, une toxine biologique, possède peu d'affinité pour les récepteurs Na V 1,5 des fibres cardiaques, et ne serait pas toxique pour le tissu nerveux ou musculaire,

Et malgré l'étude de la toxicité de ces molécules lors la pratique d'ALR reste difficile car, heureusement les cas sont rares. Mais nous pouvons toujours extrapoler les études sur le modèle animal.

Au total, malgré l'apparition de molécules moins toxiques pour le cœur, la toxicité des anesthésiques locaux reste un sujet d'actualité. Néanmoins, si la fréquence des accidents n'a certainement pas diminuée, leur traitement par les émulsions lipidiques constitue une révolution dans nos pratiques.

Liste des figures

Figure I.1: Hypnotique administré par voie I.V et par inhalation	6
Figure I.2 : les analgésiques centraux dérivés de la morphine	7
Figure I.3 : Agent hypnotique intraveineux (Propofol, Etomidate, Midazolam, Thiopental)	7
Figure I.4: Les Curare.....	8
Figure I.5 : Les curares (Atracurium ; Cisatracurium ; Mivacurium, Suxaméthonium)	9
Figure I.6 : Intubation oro-trachéale	9
Figure I.7: AG sous masque	10
Figure I.8 : Anesthésie locale en chirurgie dentaire... ..	10
Figure I.9: Anesthésie topique ou cutané	11
Figure I.10 : Anesthésie locale par infiltration (La voie intra dermique) de membre inférieure	12
Figure I.11 : Infiltration pariétale en injection unique.....	12
Figure I.12 : Anesthésie locorégionale intraveineuse du membre supérieure	15
Figure I.13: rachianesthésie au-dessous de la terminaison de la moelle épinière L2	17
Figure I.14: Injecter un anesthésique local dans l'espace péri-durmerien	17
Figure I.15: Anesthésie locorégionale	19
Figure I.16: Anesthésie locorégionale de bloc tronculaire de bras par neurostimulation.....	19
Figure I.17 : ALR de tout le membre supérieur du plexus brachial sous Echographie	20
Figure I.18: Bloc du plexus brachial par voie interscalénique de Winnie (Zetlaoui, EMC 2004)	20
Figure I.19: Bloc du nerf ulnaire	21
Figure I.20 : Bloc du nerf médian.....	21
Figure I.21: Bloc du nerf radial (Med Emergency, MJEM-2013, N°15)	21
Figure I.22 : structure chimique des molécules opioïde utilisé dans l'ALR.....	22
Figure I.23 : Structure chimique de morphine	23
Figure I.24 : structure chimique de cocaïne.....	24
Figure I.25 : Lidocaïne 2%(Xylocaïne®).....	28

Figure I.26 : Lidocaïne 2%(UNICAÏNE®)	29
Figure I.27 : Lidocaïne 10mg/ml	29
Figure I.28 : Bupivacaïne Mylan 5mg /ml	30
Figure II.1: Développement d'agents anesthésiques locaux	35
Figure II.2: Schéma de Lofgren représentant la structure chimique de l'anesthésique local	36
Figure II.3 : Structure moléculaire des liaisons amide et ester	37
Figure II.4 : Structure chimique des AL amino-esters les plus employés	38
Figure II.5 : Lidocaïne (Xylocaïne 5%)	39
Figure II.6 : Structure chimique des AL amino-amides les plus employés	39
Figure II.7: Structure chimique des anesthésiques locaux	41
Figure II.8 : Effet de PKA sur Activité d'AL	45
Figure II.9 : chiralité de l'anesthésique locale la bupivacaïne	48
Figure II.10 : l'ordre croissant d'absorption d'AL selon la vascularisation de site d'injection	51
Figure II.11 : distributions des AL dans des tissus du corps	55
Figure II.12 : Biotransformation de la lidocaïne	60
Figure II.13: Anatomie Nerveuse	64
Figure II.14: Canal sodique voltage dépendant	66
Figure II.15 : La fibre nerveuse	69
Figure II.16 : Blocage du canal sodique par un anesthésique local	71
Figure II.17: mécanisme d'action des anesthésiques locaux	72
Figure II.18: AL Adrénaliné	83
Figure III.1 : Morsure de la lèvre et de langue suite à une anesthésie locorégionale	93
Figure III.2 : Concentration de lidocaïne dans un modèle de colonne vertébrale	97
Figure III.3 : Effet du temps d'exposition d'un nerf sciatique de grenouille à une solution de 5 % de lidocaïne dans du sérum glucosé à 7,5 %	99
Figure III.4 : boîte à 100 ambule de 1ml d'adrénaline pour l'utilisation IV/IM /ID/IO	100

Figure III. 5: symptômes et les signes de TSAL...	102
Figure III.6 : Effets cardiaques des AL .courants ioniques	106
Figure III.7 : Exemple d'ECG et d'arythmie ventriculaire après bupivacaïne IV	106
Figure III. 8 : Effets cardiodépresseurs de la bupivacaine Nystrom et al.....	107
Figure III. 9: Comparaison effets cardiaques des AL Bupi/L-Bupi/Ropi	108
Figure III.10: Comparaison entre duré de complexe QRS de énatiomere S(-) et R(+) Bupivacaïne avec le temps	109
Figure III.11 : Solubilité des trois AL dans les émulsions à 1 % à des concentrations allant de 0,5 à 125 mg /ml Au-delà, un phénomène de saturation survient.....	120
Figure III.12 : Intralipide 20% ,250 ml ; pour utilisation IV forme d'émulsion.....	121
Figure III.13 : intervention des ELI et AL en cas TSAL : Mécanisme et les limites.....	122
Figure III.14 : comparaison adrénaline (30 ug/kg) Vs IL 30% (5ml/kg puis 0,5 mL .kg/min)	124
Figure III.15: Emulsion lipidique intraveineuse (Intralipide 20%) 500 ml	125
Figure III. 16 : Effet d'ELI sur Cardiotoxicité des AL chez Enfant de 13 ans Bloc plexus lombaire Abord postérieur	134
Figure P 1 : Service de chirurgie Orthopédique (A) CHU de Douera	146



REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE



REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Mr Modibo D. Evénements indésirables en anesthésiologie au CHU de Kati .Mali, Université de Bamako ; 2009.
- [2] J.X. Mazoit. Complications neurologiques des médicaments de l'anesthésie locorégionale, La Lettre du Neurologue - n° 2 - vol. IV - avril 2000.
- [3] John C.Snow,M.D,Professor of Anesthesiology.Boston .University School of Medicine.university Hospital, Boston.Manuel d'anesthésie, (2ème édition).
- [4] Albarel, Mistri, Baudot.Votre Anesthésie, In es 001/Version3, Cs et Service d'anesthésie ; Centre Hospitalier De Troyes, Document Créé En Mars 2008.
- [5] Jean-Jacques Lehot, Marc Freysz, L'Anesthésie pour le débutant, Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Cardiovasculaire et Pneumologique Louis Pradel, BP Lyon Montchat, 69394 LYON Cedex 03, Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Général - CHU de Dijon, 3 rue du Faubourg Raines, BP 1519, 21033 DIJON Cedex.
- [6] Kamran Samii, Anesthésie Générale, In: Kamran Samii et Jean-Michel Senard .Chapitre 13 : Anesthésie locale et locorégionale et générale. Université Toulouse III Paul Sabatier. 2013.
- [7] Benoît Plaud et François Donati, Chapitre 22 : Les Curares. In : Abrégé. Précis d'anesthésie et de réanimation. Sous direction Joanne Guay, Cinquième Edition ; Par Bibliothèque Et Archives Nationales Du Québec, © Les Presses De L'université De Montréal, 2012.p 112-119.
- [8] Santé Sur Le Net <https://www.sante-sur-le-net.com>,Maladies,Neurologie,Anesthesie.
- [9] André Muller, Pierre Gauthier-Lafaye, Elisabeth Gaertner. Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur. 4ème édition. Elsevier Masson.
- [10] Sante-Médecine. Anesthésie locorégionale. Sante médecine comment ça marche. Juin 2014.
- [11] Babaar C. Anesthésie locorégionale (ALR) - généralités. (B.A.BA en Anesthésie Réanimation); 10 octobre 2008.
- [12] Norbert Roewer , Thiel Holger, Freys Guy. Atlas de poche d'anesthésie. 2e édition Ed: Médecine-sciences. Service d'Anesthésie- réanimation chirurgicale Hopital de Hautepierre ,Strasbourg ;Flammarion; 2009.
- [13] <https://www.chuv.ch/fr/anesthesiologie/alg-home/patients-et-familles/types-danesthesie>
- [14] Saint – Maurice .Cl ; Rachianesthésie. Anesthésie – Réanimation, Emc Paris, 4.2.09.Fasc. 36324. A- 10.
- [15] LECRON L. Anesthésie Péridurale .EMC Paris Anesthésie Réanimation .Fasc 36. 325. A-10 (4.2.09).
- [16] Vidale Reco Version 2015, « Dossier Anesthésique », Société Française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), 2002, Modifié En Avril2013.<https://portailsamu.gcsdsisif.fr/img/pdf/dossieranesth.pdf>
« Prévention Des Erreurs Médicamenteuses En Anesthésie », SFAR, 2006, Modifié En Avril 2013.
http://www.omedit-hautenormandie.fr/files/preverreurmedic_recos.pdf.
- [17] Bertrand Md, Jean-Louis Mp, Pascal Mf, Et Al. Anesthésie Locorégionale chez les Carnivores domestiques : Historique, Actualités et Perspectives ; Ecole nationale Vétérinaire D'Alfort, 2006.
- [18] Thurman JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Local and regional anesthetic and analgesic techniques, 3ème édition. Lumb and Jones's, 1996.
- [19] Troncy E, Diss N, Coupat P, Cuvellez S, Genevois JP ; Anesthésie Locorégionale Chez Les Carnivores domestiques ; Point Vét1999; 30: 437–450.
- [20] Semin Vet Med Surg .Local and Regional Anesthesia and Analgesia. 1997; 12: 94–104.
- [21] Puai Sabatier, discipline ou spécialité : pharmacologie régis Fuzier, titre : Effets indésirables des

anesthésiques Locaux en 2008 : Etudes pharmaco-épidémiologiques en France. I^{er} Université Toulouse III
- Le 26 Février 2009

- [22] Dr W.A Whitellaw, Précis d'anesthésie locorégionale, the proceedings of the 14th Annual the history of rhinoplasty march 18th and 19th, 2005.
- [23] Ruetsch, Y.A., T. Boni, and A. Borgeat. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001; 1: 82–175.
- [24] P.Gauthier- Lafaye.Masson, Généralité In : livre : Précis d'Anesthésie Locorégionale. 2^{ème} édition, Masson, Paris Milan Barcelone 1994.
- [25] Jean-Michel Senard; P Verwaerde . Pharmacologie générale des anesthésiques locaux, In : Kamran Samii, et Jean-Michel Senard, Chapitre 13: Anesthésie Locale, Locorégionale et générale. Université Toulouse III Paul Sabatier. 2013.
- [26] Hall, M. 'Coca koller'. The beginning of local anesthesia. *Anesth Prog* 1972; 19: 65–7.
- [27] Michel Girard ; chapitre 26 : Les agents anesthésiques locaux. In : Abrégé, Précis d'anesthésie et de réanimation, sous direction Joanne Guay Cinquième édition,. Bibliothèque et Archives nationales du Québec, © Les Presses de l'Université de Montréal, 2012.
- [28] Denson DD, Mazoit JX. Acute pain mechanisms and management. In: *Physiology and pharmacology of local anesthetics*. Sinatra RS, 1992, pp. 124–39.
- [29] Gordh T. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. 1949. *Anesthesiology* 2010; 113: 1433–1437.
- [30] H.Beloel, J .X-mazoit -pharmacologie des anesthésiques locaux. Epub Ahead of Print © 2010 Elsevier Masson SAS. DOI: 10.1016/S0246-0289(10)44745-3.
- [31] Poulin b. Pharmacologie des anesthésiques locaux. 2006.
- [32] Riviere, J. E. and M. G. Papich. *Anesthetics and analgesics. Veterinary pharmacology and therapeutics* 9th edition. Wiley-Blackwell: 181-409. 2009.
- [33] ERPICUM, P. Les anesthésiques locaux. La Haute école de la province de Namur. 2008.
- [34] Mar Talbert .Gégard Willoquest, Roselyne Gervais ; Le Guide Pharmaco Clinique, Wolter Kluwer France, 2009.
- [35] Boucher Y. Cibles biologiques des anesthésiques locaux. *Réal Clin* 2006;17(2):109-124.
- [36] Descroix V. Pharmacologie des anesthésiques locaux et des vasoconstricteurs. *Réal Clin* 2006;17(2):125-136.
- [37] Gaudy J-F, Arreto CD, Charrier JL. La pratique de l'analgésie en odontologie. Rueil-Malmaison, France: Éd. CdP; 2005. 127 p.
- [38] CATTERALL, W. A. and K. Mackie. Local anesthetics. *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* 12th edition. C. B. McGraw Hill Medical (Brunton LL, Knollman BC). New York; Chicago; San Francisco. 2011.
- [39] Y. Cohen, C. Jacquot. *Abrégés Pharmacologie*. 6^{ème} édition. ELSEVIER MASSON, 2008.
- [40] Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. Local anesthetics. In: *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw-Hill Medical, 2014.
- [41] pharmacomedicale. anesthésiques locaux : les points essentiels 24 mai 2016, Available from: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>.
- [42] P.Duvaldestin. anesthésiques locaux. In: *Pharmacologie en pratique anesthésiologique*. MASSON, 1986, pp. P131-132.
- [43] Sztark F. Toxicité des anesthésiques locaux. *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*.

2009;1(4):1-7.

- [44] Dr Ariane Clairoux, MD, FRCPC .Pharmacologie des anesthésiques locaux ; Hôpital Maisonneuve-Rosemont centre affilié à l'université de Montréal. 4 octobre 2018.
- [45] Berde, C.B., Strichartz, G.R. Local anesthetics. In: Miller, R.D. (dir.). Anesthesia 7ème édition.Philadelphie. Churchill Livingstone; 2010: 913-39.
- [46] Francis Bonnet, Nadège Lambert, Anne Salengrd, In : Livre D'interne : Anesthésiologie .Lavoisier MSP, 2012, P 265.
- [47] Marcaine™ Bupivacaine Hydrochloride. Hospira, Inc, Lake Forest, IL 60045 USA ID: 3079122. 2011.
- [48] L'anesthésie locale dentaire avec vasoconstricteur. Rev Prescrire. mai 2003;Tome 23(239):371-6.
- [49] Francis Bonnet, Nadège Lambert, Anne Salengro. Anesthésiologie. In: livre de l'interne : anesthésiologie. Lavoisier MSP, 2012, p. 266.
- [50] Yagiela John A.DDS, Pharmacologie Local Anesthésie , Anesth Prog 38 (4/5) :128 -141-1991.
- [51] Marc Tailbert , G2ard Willoquet ,Roselyne Gervis-Guide De Pharmaco-Clinique –WOLTERS KLUWER France 2009.
- [52] LOGOTHETIS, D. D. Local Anesthesia for the Dental Hygienist. 2013.
- [53] ISEN, D. A. Articaine: pharmacologie et applications cliniques d'un anesthésique local récemment approuvé. Journal Dentaire du Québec XXXVIII.2001.
- [54] Pr. Claude ECOFFEY-CHU PONTCHAILLOU, Service d'Anesthésie-Réanimation 2 – 2 Rue Henri Le Guilloux – titre : complications de l'anesthésie locorégionale périphérique echoguidée-35033 RENNES Cedex 9 – Téléphone : 02.99.28.24.22 – Email : claud.ecoffey@chu-rennes.fr
- [55] Philippe Duvaldestin. Pharmacologie en pratique anesthésique. 2 ème édition. Masson, 1989.
- [56] PULCINI DA. Pharmacologie des anesthésiques locaux. 51.
- [57] Hermans Farm2129, pharmacologie du système nerveux, Chapitre 7 : les anesthésiques locaux.2008.
- [58] Dr Ariane Clairoux, .Pharmacologie des anesthésiques locaux ; Université de Montréal. 4 Février 2016.
- [59] HOLGER THIEL .NORBERT ROEWER.- pharmacologie et thérapeutique en anesthésie ;pharmacologie générale et spécifique pour l'anesthésie , la réanimation chirurgicale , les urgences et le traitement de la douleur (page :142).Médecine-sciences/Flammarion.,87,quai Panhard et Levassor,75013
<http://www.medecine.flammarion.com>.
- [60] GUIDICELLI J.F., RENIER E.- Action des anesthésiques locaux sur les transmissions synaptiques dans le système nerveux autonome. In : anesthésiques locaux en anesthésie et réanimation.(Anesthésies locorégionales)(p.81-97),Arnette Ed. Paris, 1974.
- [61] La Rachianesthésie, Université Médical Virtuelle Francophone, [Www.Campus.Cerimes.Fr](http://www.Campus.Cerimes.Fr)
- [62] Pierre-Yves Dewandre, Jean François Brichant, Modalités d'administration de l'analgésie péridurale: comment choisir?, Service Universitaire d'Anesthésie-réanimation, CHR de la Citadelle, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique/MAPAR.
- [63] L Delaunay, P Guichard, B. Vermeille, E Lambert, V Souron. Clinique générale, 74 000 Annecy – France.
- [64] Dr Bernard Benichou .Dr-Benichou-Bernard.Chirurgiens-Dentaire.Fr, l'anesthésie dentaire, soins-cabinet-dentaire/anesthésie-dentaire-paris.
- [65] Thierry Collier, Alain Villette, Stratégie anesthésique en fonction de le pathologie pulpo-apical
www.information-dentaire.com.

- [66] WEISS M.E.ADKINSON N.F.HIRSHMAN C.A.-evaluation of allergic drug reaction in the perioperative period. *Anesthesiology*, 71, 483, 1990.
- [67] Freysz M., André S. *Anesthésiques locaux : accidents*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), département d'anesthésie réanimation - SAMU 21, Hôpital général, centre hospitalier universitaire, 3, rue du Faubourg-Raines, BP 1519, 21033 Dijon cedex, France. *Médecine d'urgence*, 25-010-G-30, 2007
- [68] SFAR -Le Congrès Conférence d'actualisation©2018 -SFAR. Tous droits réservés.
- [69] Bernard DALENS, Partie 1 : physiologie et pharmacologie, Chapitre 4 : pharmacologie des AL In : Bernard DALENS -Francis VEYCKEMANS, *Anesthésie locorégionale de la naissance à l'âge adulte*, Tom I, 2ème édition, France, © SAURAMPS MEDICAL, 2008, Dépôt légal : avril 2008. page : 118.
- [70] Y. Auroy, H. Bouaziz ; Morbidité des anesthésies locorégionales ; Département d'anesthésie-réanimation, hôpital d'Instruction des Armées Percy ; conférences d'actualisation de la SFAR 2001.
- [71] Karine Nouette-Gaulain, Florian Robin, Toxicité des anesthésiques locaux. Service d'anesthésie réanimation III, CHU de Bordeaux Unité Inserm U 12-11. Karine.nouette-gaulain@u-bordeaux.fr. Le Congrès Médecins. Conférence d'Essentiel©2016 SFAR.
- [72] J-M Malinovsky , H.Ludot, O.Murat, Nouveautés sur la toxicité des anesthésiques locaux, Service d'anesthésie-réanimation, pôle URAD, hôpital Maison Blanche, 51092 Reims cedex, France *e-mail : jmmalinovsky@chu-reims.fr, 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation.© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- [73] Jean-Xavier Mazoit, Hélène Beloeil, toxicité des anesthésiques locaux : quoi de neuf ?, Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, MAPAR 2008.
- [74] Freysz M. Toxicité des anesthésiques locaux. In : *Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur*. Gauthier-Lafaye P. 4e Édition (Elsevier Masson SAS, Paris). 2009. p. 29-38.
- [75] Mazoit J.X. Anesthésiques locaux et blocs périphériques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006 ; 25 : 113-116.
- [76] Borgeat A., Blumenthal S. Nerve injury and regional anesthesia. *Current opinion in anesthesiology* 2004; 17: 417-21.
- [77] Monsieur LEFORESTIER Richard ,problemes rencontres lors de,l'anesthesie locale en odontologie chez le patient toxicomane : mythe ou realite scientifique?, universite de nantesunite de formation et de recherche d"odontologie,2013.
- [78] Dr j. Pascal, les techniques d'ALR de la face en structure d'urgence chapitre 45, Correspondance : DAR. CHU de Saint-Étienne E-mail : jean.pascal@chu-st-etienne.fr /urgence 2013.
- [79] Karine Nouette-Gaulain, Florian Robin Toxicité des anesthésiques locaux,Service d'anesthésie réanimation III, CHU de Bordeaux Unité Inserm U 12-11Karine.nouette-gaulain@u-bordeaux.fr, Le Congrès ;Médecins. Conférence d'Essentiel,©2016 SFAR.
- [80] Capdevila Xavier MD, PhD, Les anesthésiques locaux Complications Systémiques,University Hospital and Montpellier School of Medicine, Montpellier, France,2015.
- [81] Pr. François SZTARK, Pôle d'anesthésie-réanimation CHU de Bordeaux, Toxicité des anesthésiques locaux –Toxicity by local anesthetic drugs, *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence* <http://www.rarmu.com/> 2009 (Septembre-Octobre); 1(4): 1-7
- [82] Mazoit J.M., Baujard C. Anesthésiques locaux : qu'apportent les formes levogyres ? *Ann Fr Anesth*

Réanim 2006 ; 25 : 408-412.

- [83] Finucane B.T. Ropivacaine cardiac toxicity-not as troublesome as bupivacaine. Can J Anesth 2005; 52 : 449-53.
- [84] Recommandations pour la pratique clinique. In : SFAR, editor. Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. Paris : Elsevier ; 2003. p. 1-246.
- [85] M. Freysz (Dijon) président, A. Ricard-Hibon (Clichy) secrétaire, F. Adnet (Bobigny), Y. Auroy (Clamart), B. Averland (Douai), H. Bouaziz (Nancy), J.L. Ducassé (Toulouse), P. Goldstein (Lille), A. Lienhard (Clamart), B. Mangola (Macon), J-X. Mazoit (Kremlin Bicêtre), G. Orliaguet (Paris), L. Ronchi (Saint-Nazaire), E. Viel (Nîmes). Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences, Société française d'anesthésie et de réanimation / Société francophone de médecine d'urgence/Samu de France, Conférence d'experts – Sfar – Samu – Sfm – 2002.
- [86] P.Gauthier-Lafaye, précis d'anesthésie locorégionale, Masson 2^e édition
- [87] Dr Samy Figueiredo Dr Yannis Bornemann Pr Jacques Duranteau/ Anesthésie locorégionale en Réanimation/ SFAR -Le Congrès Conférence d'actualisation ©2018 –SFAR.
- [88] Laoutid , Louaste , Jbili , Kechna , Bibiche , Amhajji , Hachimi / Revue Marocaine de ChirurgieOrthopédique et TraumatologiqueN 68 Année 2017.
- [89] J. Jammes, L'anesthésie locale par infiltration à l'aube de l'an 2000 ;Act. Méd. Int. - Angiologie (16) n° 1-2, janvier/février 2000.
- [90] Bernard DALENS-Francis VEYCKEMANS, Anesthésie locorégionale de la naissance à l'âge adulte ,2^e édition, Tom I, Chapitre 4 : pharmacologie des AL, page : 129,© SAURAMPS MEDICAL, 2008, Dépôt légal : avril 2008.
- [91] Local Anaesthetics. In: Sweetman SC, ed. Martindale: The Complete Drug Reference.34 ed. Suffolk: Pharmaceutical Press, 2005:1367-85
- [92] Karine Nouette-Gaulain, Florian Robin, lipides et intoxication par les anesthésiqueslocaux. où en est-on ?, Unité INSERM U12-11, Laboratoire Maladies Rares : Génétique et Méta- bolisme (MRGM), Université Segalen Bordeaux 2, F-33076 Bordeaux, France ; CHU Bordeaux, Pôle d'Anesthésie Réanimation, Centre François Xavier Michelet, F-33076 Bordeaux ; MAPAR 2016.
- [93] L'émulsion lipidique intraveineuse (ELI) comme antidote de l'intoxication sévère aux anesthésiques locaux. Lipid_Resc ;Centre Antipoisons, 2009 .
- [94] S. Ferhane, V. Minville* Accompagnement des patients lors d'une anesthésie locorégionale : rôle de l'infirmier anesthésiste, Pôle d'Anesthésie et de Réanimation, CHU Toulouse Rangueil, Université Paul Sabatier, GRCB 48, IFR 150, 1, Avenue Jean Poulhès, 31400 Toulouse, France. 52^e congrès national d'anesthésie et de réanimation. Infirmiers. Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état© 2010 Sfar. minville.v@chu-toulouse.fr
- [95] D.MEZZANE, IADE & J.X. MAZOIT, MAR L'Intoxication par les anesthésiques locaux.C.H.U - Bicêtre. Département d'anesthésie-réanimation, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France. 20^e Journée d'enseignement d'anesthésie et de réanimation. Infirmiers. Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état (IADE) 2011© 2011 AFISAR.
- [96] Ecoffey C, Estebe JP. De la neurostimulation à l'échoguidage : une révolution pour la pratique clinique

- quotidienne et l'enseignement de l'anesthésie locorégionale. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008; 27: 795-796.
- [97] Pr. CLAUDE ECOFFEY, Complications de l'anesthésie locoregionale peripherique Echoguidee, *CHU PONTCHAILLOU*, Service d'Anesthésie-Réanimation 2 – 2 Rue Henri Le Guilloux – 35033 RENNES Cedex 9 – Téléphone : 02.99.28.24.22 – Email : clau.ecoffey@chu-rennes.fr.
- [98] Malinovsky J.M., Mazoit J.X., Sztark F., et al. Toxicité systémique des anesthésiques locaux et solutions lipidiques : une alternative supplémentaire intéressante. *Ann Fr Anesth- Reanim* ; 27 :132-4. 2008.
- [99] A. Mahmoudi, N.Taj. , M. Boughalem, M. Marbough, M.Atmani Anesthésie locorégionale intraveineuse du membre supérieur a propos de 194 Cas service d'Anesthésie Réanimation - Hôpital Militaire Moulay Ismaïl - Meknès et hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V – Rabat, médecine du Maghreb 2000 .
- [100] De Toledo JC Lidocaine and seizures. *There Drug Monit* 22:320–2. 2000.
- [101] Fuzier R, Lapeyre -Mestre M, Samii K, et al .Adverse drug reactions to local anesthetics: a review of the French pharmaco- vigilance database. *Drug Saf* 32:345–56. 2009.
- [102] Pfeifer HJ, Greenblatt DJ, Koch-Weser J Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J* 92:168–73. 1976.
- [103] Thangaswamy CR, Elakkumanan LB .Maximum recommended dose for local anesthetic mixture. *Anesth Analg* 108:669.2009
- [104] Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment..*Curr Opin Anaesthesiol* 24:561–6. 2011.
- [105] Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009.*Reg Anesth Pain Med* 35:181–7.2010.
- [106] Neal JM, Weinberg GL, Bernard CM, et al ASRA Practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 35:152–61.2010.
- [107] Mercado P, Weinberg GL. Local anesthetic systemic toxicity: prevention and treatment. *Anesthesiol Clin* 29:233–42.2011.
- [108] Société française d'anesthésie et de réanimation, Samu de France, Société francophone de médecine d'urgence Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences. *Ann Fr Anesth Reanim* 23:167-76.2004 .
- [109] Soar J, Perkins GD, Abbas G .European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 81:1400–33.2010.
- [110] Cave G, Harvey M, Graudins A. Review article: intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas* 23:123–41 2011.
- [111] Monographie de produit Marcaïne : numéro de controle 208287,4-02-2019.
- [112] JM Wurtz. O Choquet .R Martin ; Le site de l'Anesthésie Loco Régionale Francophone ; 24 février 2012: <https://www.ialr.com/le-bloc-femoral> .
- [113] JJ Eledjam.P Bruelle. P Cuvillon ; Contre -indication à l'anesthésie rachidienne chez l'adulte ; département d'anesthésie –douleur .Conférences d'actualisation 1998, p. 217-234.© 1998 Elsevier, Paris, et SFAR.



ANNEXES



SUSPECTER (et donc traiter)

- ☐ ☐ Goût métallique
- ☐ ☐ Dysarthrie
- ☐ ☐ Vertiges, nausées, acouphènes
- ☐ ☐ Secousses musculaires
- ☐ ☐ Malaise
- ☐ ☐ dysesthésies bucco-linguales

CONFIRMER

- ☐ ☐ Injection d'AL :
 - ■ Intravasculaire : signes immédiats
 - ■ Résorption : retardée
- ☐ ☐ Neurologique :
 - ■ Céphalée, paresthésie
 - ■ Convulsion, Coma
- ☐ ☐ Cardiaque :
 - ■ BAV, Tdr Ventriculaire
 - ■ Hypotension, collapses
 - ■ ACR

Appel à l'aide

STOP Chirurgie

TRAITER

- ☐ ☐ Arrêt injection Anesthésiques locaux
- ☐ ☐ Oxygénothérapie ou FiO2 = 1 (Intubation si ACR ou convulsions généralisées)
- ☐ ☐ Réanimation cardio-respiratoire : cf ACR
 - ■ Pas de doses importantes d'adrénaline →→ augmente la durée du bloc
 - ■ Pas d'amiodarone (effet additif avec les AL)
- ☐ ☐ Emulsion Lipidique à 20%: Intralipide 20% : 3ml/kg en bolus (70kg= 210ml) ou Medialipide 20%: 6 à 9ml/kg en bolus, à répéter si symptomatologie persistante
- ☐ ☐ Benzodiazépines si convulsions prolongées
- ☐ ☐ Surveillance monitorée pendant minimum 6 heures
- ☐ ☐ Dosage du toxique (prélèvement tube sec)



ANNEXE I: Fiche de renseignement.

Centre hospitalier :

DATE :

Service d'anesthésie et réanimation

N° Dossier :

fiche de patient

I-Identification du patient :

Nom :

Poids :

Prénom :

Sexe :

Age :

Taille :

Service de consultation :

Diagnostic : Intervention :

ANTECEDENTS :

ATCDS Chirurgicaux	ATCDS Médicaux	
.....	Allergie : Poumons : Cœur-vg Reins : App-digestif :	Neurologique : Métabolique : Autre :
<u>ATCDS familiaux</u>		

ATCDS Anesthésiques :

.....
.....
.....

Traitement du patient :

Classification ASA :

ASA : I ☐ II ☐ III ☐ VI ☐ V ☐ VI ☐

II- TYPE D'ANESTHESIE PREVUE :

AG : ☐

ALR : Caudale ☐

Rachianesthésie ☐

Péridurale ☐

ALR Périphérique → Membre supérieure ☐

→ Membre inférieure ☐

→ ALR avec Echographie ☐

→ ALR sans Echographie ☐

But de l'ALR :

→ Anesthésie ☐

→ Analgésie ☐

Monitoring de patient :

→ PA

→ FC

→ Sa O2

→ FR

→ Diurèse.....

Agents Anesthésiques :

~~Marcaïne~~ 0,5% ☐ Xylocaïne 2% ☐

~~Marcaïne~~ 0,25% ☐ Xylocaïne 1,5% ☐

~~Marcaïne~~ 0,375 % ☐ Xylocaïne 1% ☐

Posologie :

Quantité en cc :

Adjuvants :

III- Signes d'intoxication :

➤ Signes neurologiques :

- Goût métallique dans la bouche ☐
- Dysarthrie, dysesthésies bucco-linguales ☐
- Vertiges, nausées, acouphènes ☐
- Secousses musculaires ☐
- Malaise, confusion, céphalée, paresthésie ☐
- Crises de convulsion ☐
- Coma ☐

ET/OU

➤ Signes cardiovasculaires :

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| • Bradycardie | ☐ | • Trouble du rythme ventriculaire | ☐ |
| • Troubles de conduction | ☐ | • Arrêt respiratoire | ☐ |
| • Hypotension | ☐ | • L'arrêt cardiaque | ☐ |
| • Collapsus | ☐ | | |

IV-Prise en Charge : **Arrêt de l'injection** ☐

.....
Administration intra-lipides ☐

.....
Traitement symptomatique ☐

.....
Réanimation cardio-pulmonaire ☐

Autres :

V- Evolution :

.....
.....
.....
.....

ANNEXE II: ASA (American society of anesthesiology) PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM.

ASA PS Classification	Définition	Examples, including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity ($30 < \text{BMI} < 40$), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity ($\text{BMI} \geq 40$), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (> 3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (< 3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	

ANNEXE IV: Dose maximales recommandées d'anesthésiques locaux.

Anesthésique Local	Non adrénaliné		Adrénaliné	
	Dose maximale		Dose maximale	
Bupivacaïne	2 mg/Kg	175 mg	3 mg/Kg	225 mg
Levobupivacaïne	2 mg/Kg	200 mg	3 mg/Kg	225 mg
Lidocaïne	5 mg/Kg	350 mg	7 mg/Kg	500 mg
Mepivacaïne	5 mg/Kg	350 mg	7 mg/Kg	500 mg
Ropivacaïne	3 mg/Kg	200 mg	3 mg/Kg	250 mg
Prilocaïne	6 mg/Kg	400 mg	8 mg/Kg	600 mg

D'après :Berde and Strichartz. Local anesthetics.In:Miller RD(Ed.).Miller's Anesthesia,eighth ed.Philadelphia: Elsevier;2015:1043.

Dadure C,Sola C,Dalens B,Capdevila X.Regional anesthesia in children. In:Miller RD(ed.).Miller's Anesthesia,eighth ed, Philadelphia: Elsevier;15:2718.

American Academy of Pediatric dentistry,Cote CJ,Wilson S;Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures:an update. Pediatrics 2006; 118/2587-2602.

Alternative possible à l'intralipide 20%®:

Medialipide 20% ® 6 à 9 ml/Kg en bolus IV 2 à 3 min,
perfusion continue d'entretien pas nécessaire.

