

Toxicité des anesthésiques locaux

Karine Nouette-Gaulain, Florian Robin

Service d'anesthésie réanimation III, CHU de Bordeaux

Unité Inserm U 12-11

Karine.nouette-gaulain@u-bordeaux.fr

POINTS ESSENTIELS

1. La toxicité systémique des anesthésiques locaux (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.
2. La réalisation d'un bloc périphérique avec un guidage échographique permet de diminuer l'incidence d'une ponction vasculaire et d'une toxicité systémique
3. La toxicité systémique est bien souvent retardée après injection des AL. De fait, une surveillance rapprochée durant les 30 premières minutes après réalisation d'une ALR (notamment avec échoguidage) semble recommandée.
4. En cas d'accident systémique, l'administration d'une émulsion lipidique intraveineuse ELI fait aujourd'hui partie des recommandations à suivre lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage systémique en anesthésique local.
5. 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.
6. De même, des travaux complémentaires permettront de mieux définir la place des ELI au cours de surdosages avec d'autres agents liposolubles.
7. 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.
8. La clé de voute de la toxicité des AL, systémique ou locale, réside surtout dans sa prévention. Elle implique un choix judicieux des AL, en privilégiant les moins cardio-toxiques. 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 utilisées.

L'anesthésie locorégionale a connu un essor considérable ces dernières années favorisé 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 [1].

Cette technique est basée sur l'utilisation d'anesthésiques locaux (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 de 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 intravasculaire 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.

1. TOXICITÉ SYSTÉMIQUE

Les études récentes révèlent une incidence très faible de la toxicité systémique des anesthésiques locaux (TSAL): 0,7-1,8 pour 10000 péridurales [2] et 0,04-2,8 pour 10000 blocs nerveux périphériques (BNP) [2-4]. Depuis 2010, l'utilisation de l'échoguidage lors de la réalisation des BNP a permis de diminuer significativement le risque de TSAL [5].

a. Généralités

Les AL sont des bases faibles de pKa compris entre 7,6 et 8,9 (**Tableau 1**), avec un pôle hydrophobe composé d'un noyau aromatique, un pôle hydrophile représenté par un groupement amine et une chaîne intermédiaire composée soit d'un groupement du type ester soit d'un groupement du type amide. Avec un coefficient de partage entre un solvant organique et une solution tampon supérieur à 1, ces molécules ont une grande facilité à traverser les membranes biologiques. Dans le sang, les AL sont soit liés à une protéine (albumine, alpha-1 glyco-protéine, orosomucoïde), soit sous forme libre et alors responsables de la toxicité systémique. Le métabolisme des AL de type amino-amide (lidocaïne, ropivacaïne, bupivacaïne, mépivacaïne) est essentiellement hépatique. Les AL de

type amino-esters (procaïne, chloroprocaïne) sont hydrolysés par les pseudo-cholinestérases plasmatiques. La modélisation pharmacocinétique lors d'une administration intravasculaire accidentelle d'AL révèle qu'ils diffuseraient dans un premier temps dans les organes richement perfusés (le cœur, le cerveau, le poumon), puis dans les organes peu perfusés comme la graisse [6].

Tableau 1.- Propriétés physico-chimiques des principaux anesthésiques locaux amino-amides.

	PM	PKa	Fixation protéique	Coefficient de partage	Délai d'action
Lidocaïne	234	7,9	65%	2,9	Court
Prilocaine	220	7,9	55%	0,9	Court
Mépipivacaïne	246	7,6	75%	0,8	Court
Bupivacaïne	288	8,1	95%	27,5	Intermédiaire
Ropivacaïne	274	8,1	94%	6,1	Intermédiaire

Le taux d'absorption systémique des AL, leur concentration plasmatique maximale et le temps pour atteindre ce pic dépendent de la dose d'AL injectée, des caractéristiques de perfusion tissulaire au niveau du site d'injection et de la technique de repérage utilisée. Entre mars 2010 et mars 2014, une revue de la littérature révèle que les premiers signes cliniques de TSAL sont observés dans un délai inférieur à une minute dans 9% des cas si le BNP est réalisé avec guidage échographique et dans 40% des cas si le BPN est réalisé avec repérage par neurostimulation seule [7]. Dans cet article, la TSAL se manifeste avec un délai supérieur à 10 minutes après l'injection dans la grande majorité des cas. Dans ce registre, 10% des TSAL apparaissaient plus de 60 minutes après l'injection des AL. Cette évolution des délais d'apparition des TSAL s'explique par le recours progressif au guidage échographique lors de la réalisation d'un BNP. Il permet de diminuer le risque d'injections intravasculaires accidentelles [4, 7, 8] mais ne prévient pas du risque de TSAL par diffusion secondaire.

b. Description clinique d'une TSAL

La TSAL se manifeste par l'apparition de signes cliniques neurologiques et/ou cardiaques. L'association des deux atteintes est inconstante [4, 7, 8].

i. Toxicité systémique neurologique

Une augmentation de la concentration plasmatique d'AL induit un blocage des voies inhibitrices corticales cérébrales. Ce phénomène se traduit par l'apparition de symptômes et signes d'excitation au niveau du SNC, notamment avec des troubles sensoriels ou visuels et des spasmes musculaires. Depuis la série de Knudsen et al. [9] sur volontaires sains suggérant comme seuil neurotoxique une concentration plasmatique de la fraction libre de ropivacaïne à 0,6 mg/l et de bupivacaïne à 0,3 mg/l, la littérature rapporte également de nombreux cas cliniques de crises convulsives.

A des concentrations plasmatiques très élevées, une défaillance du SNC est observée, avec troubles de la conscience, coma et arrêt respiratoire.

Les tableaux cliniques sont donc variables. Dans un compte rendu récent (2010-2014) portant sur 58 cas rapportés de TSAL après ALR, les signes les plus répandus sont les prodromes (40%), suivis de la perte de conscience (25%), de convulsions (25%) et de l'agitation [7]. Parmi les prodromes, il est classique de décrire une paresthésie péri-orale, des étourdissements, une dysarthrie, une confusion, une obnubilation mentale, des troubles de la vision ou de l'audition. L'incidence de ces cas de TSAL mineure était sans doute jusqu'alors sous-évaluée mais les différentes recommandations internationales récemment émises contribuent probablement à favoriser les déclarations.

ii. Toxicité systémique cardiovasculaire

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.

De plus, le blocage du canal sodique des cellules conductrices (au niveau du faisceau de His) par les AL s'accompagne d'un ralentissement de la conduction intraventriculaire et de la création de zones de réentrée par dispersion majeure des vitesses de conduction intraventriculaires [9]. En clinique, des allongements des intervalles PR, QRS et ST peuvent être observés, avec un risque accru de bradycardie et de tachycardie par réentrée.

Les mécanismes impliqués dans la dépression myocardique sont multiples associant probablement une libération intracellulaire de calcium qui altère la contraction cellulaire et une altération du métabolisme mitochondrial qui diminue la production d'adénosine triphosphate (ATP). De plus, une suppression du baroréflexe et une réduction directe du tonus vasculaire sont classiquement décrites.

Outre un effet dose-dépendant, la toxicité des AL est aussi caractérisée par un accroissement de l'effet quand la fréquence cardiaque augmente : c'est la *use-dependence*

ou bloc phasique [10]. Sur l'électrocardiogramme, un élargissement du QRS est classiquement décrit avec possible modification du QT. Cet effet est stéréospécifique avec une toxicité moindre de la lévobupivacaïne et de la ropivacaïne comparativement à celle de la bupivacaïne racémique [10].

La présentation clinique de la TSAL au niveau du système cardio-vasculaire peut donc être aussi très polymorphe. Vasquez et al rapportent dans leur récente revue (2010-2014) que les symptomatologies les plus fréquentes sont bradycardie/ hypotension artérielle/ état de choc (41%), tachycardie/hypertension (15%), tachycardie/fibrillation ventriculaire (15%), complexes à QRS large (11%), bloc de branche de type II ou III/modifications du QRS (9%) et asystolie/arrêt cardiaque (7%) [7]. Dans ce rapport, une toxicité cardiaque était observée chez 32 des 58 patients ayant présenté une TSAL après ALR. Seuls 9 d'entre eux présentaient des signes cardiovasculaires isolés. A la lecture de ce rapport, il est donc essentiel de retenir que la toxicité systémique cardiovasculaire peut survenir sans être précédée de prodromes, de signes cliniques neurologiques de toxicité systémique, et ce, quel que soit l'AL utilisé [4, 7, 8].

Au cours d'une atteinte toxique cérébrale par injection carotidienne accidentelle d'AL, on retrouve une activation du système nerveux sympathique avec tachycardie et hypertension artérielle qui pourrait masquer la toxicité directe de l'AL sur le système cardiovasculaire. Toutefois, avec des concentrations croissantes d'AL, des troubles du rythme et de la contraction myocardique sont observés.

c. Facteurs liés au terrain influençant la TSAL

i. Considérations liées à l'âge

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 [11].

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 [12]. 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 [13].

ii. 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 [14]. Ces résultats sont retrouvés chez les chiens hypoxiques recevant des doses de ropivacaïne non toxiques en normoxie [15]. 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.

iii. 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 péri-dural 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.

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 [16]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la potentialisation de la cardiotoxicité par le bêta-œstradiol [17]. 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 [18].

Ainsi il est prudent de limiter les doses d'AL pour les blocs centraux et périphériques chez les parturientes, particulièrement en fin de grossesse [19].

iv. Considérations liées aux dysfonctions d'organes (rein, foie, cœur)

La pharmacocinétique des AL de type amino-amides tels que la bupivacaïne et la ropivacaïne n'est pas affectée par les altérations de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale terminale, il est décrit des concentrations plasmatiques totales plus élevées associées à une élévation de la glycoprotéine alpha-1 acide. Ainsi, en l'absence d'acidose métabolique associée, aucun ajustement des doses d'AL n'est nécessaire.

Il en est de même en cas d'insuffisance hépatocellulaire, tant que la synthèse de la glycoprotéine alpha-1 acide est conservée. En revanche, 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 [19]. En cas de défaillance multiviscérale, si aucune donnée n'est disponible, il est toutefois suggéré de diminuer les doses d'AL.

2. TOXICITÉ LOCALE

La neurotoxicité et la myotoxicité sont les deux principales complications locales des anesthésies régionales que nous aborderons. La chondrotoxicité est liée à l'injection intra-articulaire d'AL par le chirurgien et les mécanismes sont probablement différents et mal connus.

Les AL peuvent provoquer des lésions réversibles ou irréversibles au niveau du neurone ou du myocyte [20]. Devant l'essor de l'ALR, la prévention et la prise en charge de ce type de complication impliquent une connaissance des mécanismes impliqués.

a. Généralités

Tandis que la neurotoxicité est bien connue, l'impact clinique de la myotoxicité des anesthésiques locaux a fait l'objet de nombreuses discussions. Aujourd'hui, il est communément admis que l'injection d'AL en périphérie d'un nerf s'accompagne d'une diffusion de l'agent dans les structures anatomiques voisines. Ce rapport de proximité immédiate est responsable de concentrations locales élevées d'AL, à l'origine de lésions cellulaires.

Les ordres de grandeur des concentrations dans les différents compartiments sont les suivants :

- au site d'injection lui-même : 2 à 50 mM
- au contact de la membrane des nerfs : 0,1 à 2 mM [21]
- dans le sang : 2 à 30 μ M et parfois au-delà lors d'une injection accidentelle
- au niveau tissulaire, les concentrations peuvent être élevées du fait de la diffusion facile des AL au travers des membranes avec accumulation. Par exemple, la concentration de bupivacaïne dans le myocarde peut être 4 à 8 fois plus élevée que la fraction libre dans le sang [22]. Les concentrations intracellulaires et mitochondriales sont parfois encore plus élevées. Chez *Escherichia coli*, une accumulation d'anesthésique local conduisant à des concentrations jusqu'à 70 mM a été décrite [23].

b. Présentation clinique

Les complications neurologiques se multiplient avec l'essor des techniques d'ALR comme en témoignent les différents rapports cliniques [2]. Des lésions irréversibles à type de myélite, d'arachnoïdite, de paraplégie et de syndrome de la queue de cheval sont décrites après des rachianesthésies avec de la lidocaïne. Les facteurs favorisants sont une injection lente par un minicathéter, biseau orienté vers le bas entraînant une concentration locale importante. Par ailleurs, des troubles neurologiques transitoires (TNS) sont également décrits avec les AL et plus particulièrement avec la lidocaïne après rachianesthésie. Les TNS sont plus fréquents mais moins graves du fait de leurs caractères réversibles. Ces irritations radiculaires transitoires, qui se traduisent par des douleurs lombaires irradiant dans les fesses et les membres inférieurs, se manifestent dans les 48 heures après la levée du bloc et peuvent persister plusieurs jours. Ces symptômes se développent classiquement après injection intrathécale de lidocaïne mais ils ont également été décrits avec la bupivacaïne. La position gynécologique durant l'intervention pourrait favoriser la survenue des TNS. Brull et al. avaient estimé en 2007 que l'incidence des troubles neurologiques après un bloc nerveux rachidien était de l'ordre de 0,04% tandis que celle des troubles neurologiques après un bloc nerveux périphérique était de l'ordre de 3%, avec un risque plus élevé décrit lors de la réalisation du bloc interscalénique [24].

Les données cliniques concernant la myotoxicité sont beaucoup moins décrites. Dans une étude rétrospective incluant 3587 chirurgies de la cataracte, neuf cas de diplopies persistantes ont été décrits après utilisation de bupivacaïne pour des anesthésies rétro ou péribulbaire [25]. Ces atteintes ont nécessité soit un traitement chirurgical soit l'utilisation d'une correction et certaines des diplopies ont persisté au-delà de 6 mois. Les mécanismes évoqués par les auteurs étaient l'utilisation de doses d'AL élevées dans des zones de diffusions limitées ou de pressions élevées. Ces lésions ont également été décrites après un BNP avec mise en place d'un cathéter périnerveux pour la chirurgie de l'épaule. Une patiente âgée de 40 ans sans antécédent a reçu en période périopératoire 1,14 g de bupivacaïne en 34 heures [26]. Face à la persistance d'une douleur de l'épaule, une IRM associée à une ponction tissulaire pour analyse histopathologique ont été réalisées au 54^{ème} jour et ont mis en évidence des lésions de nécrose au niveau du muscle sternocléido mastoïdien. Une régénération musculaire a été observée 3 mois après l'intervention. Dans ce cas, la forte concentration musculaire sur une période brève permet d'expliquer ces lésions.

Par opposition, certains praticiens sous-estiment cet effet en argumentant la faible incidence de cette toxicité en pratique clinique et la réversibilité supposée des lésions musculaires

induites dans les semaines suivantes. Ces arguments apparaissent aujourd'hui insuffisants pour négliger l'effet myotoxique des AL.

Les modèles animaux pourraient aider à mieux évaluer ce risque en nous permettant d'identifier les lésions histologiques induites d'une part et les modifications des fonctions métaboliques provoquées d'autre part.

c. Altérations histologiques

Malinowski et al. rapportent que l'injection de concentrations croissantes de ropivacaïne (0,4 à 4 mg) ou de lidocaïne (10 mg) par des cathéters intrathécaux chez le lapin induit des lésions neurotoxiques uniquement dans le groupe lidocaïne [27]. Sept jours après la dernière injection, les lésions observées sont aspécifiques avec l'apparition d'infiltrats inflammatoires, d'un œdème endoneural et des plages de nécrose. Dans cette étude, la ropivacaïne provoque les mêmes lésions que le sérum salé et les auteurs concluent que cet agent serait donc dépourvu de toxicité dans les conditions de l'étude. Ces derniers résultats sont quelque peu surprenants et restent donc à confirmer, notamment sur d'autres modèles *in vivo*.

Les données concernant la myotoxicité ne sont guère plus précises. Les atteintes musculaires observées sur des coupes d'histopathologies ont le même aspect qualitatif et ne sont pas spécifiques à une molécule. L'administration de bupivacaïne ou de ropivacaïne à des concentrations plus proches de celles communément utilisées en pratique clinique induit également des lésions sur les cellules musculaires. Ainsi, après un bolus suivi d'une administration de 6 heures de bupivacaïne (3 mg/kg puis 1,3 mg/kg/h) ou de ropivacaïne (5 mg/kg puis 2 mg/kg/h) injectée par un cathéter fémoral périmerveux, des lésions aspécifiques de type œdème lésionnel avec infiltrats inflammatoires sont retrouvées chez le miniporc une heure après l'arrêt du protocole [28]. Cette myonécrose est associée à une vacuolisation, un gonflement et une désintégration des structures intracellulaires. Malgré une administration d'AL à concentration équipotente, les lésions décrites sont classées plus sévères dans le groupe bupivacaïne que dans le groupe ropivacaïne. A long terme (7 et 28 jours), des signes de réponses inflammatoires aspécifiques sont toujours retrouvés dans les deux groupes [29] et prédominent dans la zone de diffusion de l'AL. Ces lésions sont d'autant plus sévères que la durée d'administration de la bupivacaïne a été prolongée [30]. A l'arrêt du traitement, la sévérité des lésions régresse avec le temps tout en respectant la différence initiale décrite entre les deux AL. En revanche, les structures vasculaires et nerveuses sont respectées. Les signes de régénération musculaire avec l'apparition de fibres à noyaux centraux sont associés dès le 7^{ème} jour à l'apparition de calcifications au sein des zones nécrotiques. Ces deux dernières études soulignent d'une part que les lésions induites ne sont pas spécifiques

d'un agent, mais semblent plus importantes lors de l'utilisation de la bupivacaïne. D'autre part, elles suggèrent que la présence de calcifications pourrait être en faveur de lésions définitives et irréversibles.

L'interprétation de ce résultat doit rester prudente, car c'est la première fois que ce type de lésion est décrit. Jusqu'alors, il était classique de décrire une régénération musculaire dans les 30 jours suivant une injection avec des noyaux en position centrale et non périphérique [31, 32]. Tandis que l'on ne peut pas éliminer un effet spécifique chez le miniporc, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données chez l'homme et les associer aux altérations du métabolisme calcique déjà largement décrites.

d. Cibles cellulaires et voies métaboliques

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la neurotoxicité et de la myotoxicité restent mal connus. Dans un premier temps, il convient d'éliminer les effets mécaniques directs comme l'effet volume ou les traumatismes secondaires à l'aiguille. Pour chacun de ces phénomènes, dans les groupes contrôle des études précédentes, ni les ponctions, ni l'injection de sérum salé dans les groupes témoins n'induisent de lésions comparables à celles observées en cas d'administration d'AL. Les atteintes mécaniques directes ne permettent donc pas à elles seules d'expliquer ces phénomènes. De même, l'effet secondaire d'un bloc nerveux par les AL peut être écarté, car la toxicité musculaire des AL a été largement décrite *in vitro* sur des cultures de myocytes isolés.

Ainsi, ce sont probablement les modifications du métabolisme du neurone et de la cellule musculaire qui sont responsables de la toxicité locale induite par les AL. En effet, les anesthésiques locaux modifient d'une part l'homéostasie calcique et perturbent d'autre part le métabolisme mitochondrial [33].

Les premiers travaux publiés décrivent une augmentation de la concentration de calcium intracytosolique en présence d'AL [34, 35]. Sur culture cellulaire de neurone DN7, la lidocaïne induit une augmentation de la concentration intracytosolique de calcium avec une mort cellulaire associée [36]. Cet effet dépend également de la concentration de l'agent et ce phénomène n'est que peu observé avec la bupivacaïne. Cette neurotoxicité essentiellement décrite avec la lidocaïne est probablement très complexe et fait intervenir de nombreux facteurs, par exemple les récepteurs voltage-dépendant TRPV1[37] ou l'activation des lipoxgénases [38]. Les seuls effets de la lidocaïne sur le métabolisme calcique peuvent conduire la cellule nerveuse à l'apoptose [39].

Sur le myocyte, la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne induisent un relargage de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique et inhibent sa recapture. Cet effet mis en évidence sur culture cellulaire dépend de la concentration (inhibé à faible concentration, activé à partir de 1 mM *in vitro*), de la nature de l'agent et de la stéréospécificité de la molécule.

Les AL modifient également le métabolisme mitochondrial, notamment au niveau des oxydations phosphorylantes et favorisent la production de radicaux libres [40, 41] qui sont directement impliqués dans l'activation de l'apoptose.

La neurotoxicité des AL administrés par voie périmédullaire ou périnerveuse peut être aussi expliquée en partie par une atteinte du métabolisme énergétique mitochondrial. L'immersion d'un nerf sciatique isolé de grenouille dans une solution de lidocaïne 5% pendant quelques minutes entraîne une disparition irréversible du potentiel d'action [42]. Cette atteinte est fonction de la durée d'exposition, de la dose totale administrée et de la concentration locale de l'AL. La neurotoxicité des AL est également variable selon l'agent utilisé. Sur culture neuronale, l'inhibition des cônes de croissance axonale persiste 20 heures après exposition des cellules à la lidocaïne tandis qu'en présence de ropivacaïne ou de bupivacaïne, cette croissance est en majeure partie restaurée [43]. Sur cellules DN7 d'origine nerveuse, la lidocaïne et la bupivacaïne entraînent une dépolarisation prolongée (>60 min) et concentration-dépendante de la membrane mitochondriale [36, 44]. L'inhibition de la respiration mitochondriale est associée à un relargage cytosolique du cytochrome c mitochondrial avec activation des voies de l'apoptose [39]. Ainsi, les travaux de Johnson et al. suggèrent que le rôle de l'atteinte mitochondriale dans la genèse de la neurotoxicité induite par les AL est primordial [44]. Ceci vient corroborer les travaux expérimentaux de Mugurama et al. en 2007, qui retrouvent des altérations de la morphologie mitochondriale après exposition aux AL [45]. Dans tous les cas, la durée d'exposition aux AL semble être un facteur déterminant, les lésions étant d'autant plus sévères qu'elle est prolongée [46].

Sur myocytes isolés, la bupivacaïne découple les oxydations phosphorylantes et inhibe l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire [41]. Sur cardiomyocytes, ces effets ne dépendent pas de la stéréospécificité de la molécule [47]. En revanche, la bupivacaïne paraît plus toxique que la ropivacaïne [48]. Ces phénomènes contribuent à la dissipation du potentiel de membrane et à l'ouverture du pore de perméabilité transitoire [41]. De plus, la bupivacaïne provoque une augmentation de la formation de radicaux hydroxyliques et d'anions superoxydes [40]. Ces effets sont liés à la présence de bupivacaïne à proximité du myocyte au cours des travaux expérimentaux. En revanche, après administration prolongée

in vivo, les effets induits par les AL pourraient être un peu différents. Chez le rat, après 7 injections (1ml/kg) à 8 heures d'intervalle d'AL administrés à doses équipotentes (bupivacaïne et lévobupivacaïne 0,25% ; ropivacaïne 0,375%) par un cathéter fémoral, une diminution globale de la synthèse d'ATP et de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire peut être observée [49]. Aucun effet drogue-spécifique n'a pu être mis en évidence. Ces effets, mesurés pour des concentrations musculaires d'AL inférieures à 3µg/g, pourraient dépendre de la durée d'administration [50] et de la concentration locale des AL [30]. De même, la toxicité musculaire est plus sévère chez des rats âgés de 3 semaines que chez des rats adultes [51]. L'altération du métabolisme énergétique mitochondrial s'accompagne de phénomènes d'autophagie, de mitoptose, d'apoptose et de mort cellulaire qui pourraient être prévenus par des agents anti-apoptotiques tels que l'érythropoïétine ou la N-acétyl cystéine [52, 53].

Ces altérations du métabolisme cellulaires, associées à un effet antiprolifératif, sont observées *in vitro* sur les myocytes humains [52], mais également sur les différents types de lignées cellulaires, d'origine cancéreuse ou non. Une plus grande sensibilité des cellules cancéreuses à la toxicité locale des AL a été mise en évidence en présence de lévobupivacaïne [54]. Des études complémentaires devront préciser la pertinence clinique de cette propriété.

Les modifications induites par les AL au niveau du métabolisme cellulaire sont multiples. En revanche, des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre quel est le degré d'implication de chacune dans la genèse d'une atteinte fonctionnelle musculaire ou nerveuse.

3. PRÉVENTION ET TRAITEMENT

a. Prévention

i. 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 [10, 55]. 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 [10, 52]. 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 [50]. 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.

ii. 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 [56-59]. Cette technique permet également de diminuer les doses d'AL injectées [60, 61] et de localiser les structures vasculaires. Ainsi, le nombre de ponctions vasculaires accidentelles est significativement diminué [58]. Comparés à la technique de repérage par neurostimulation, les signes de toxicité systémique neurologique sont significativement moins fréquents [3, 62, 63].

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 [64].

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 [65] 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.

b. 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 [66]. Les animaux sont divisés en deux groupes : injection intraveineuse de bupivacaïne associée ou non à une injection d'ELI. Deux types de résultats sont obtenus : i) la dose toxique de bupivacaïne nécessaire pour provoquer un arrêt cardio-respiratoire augmente si elle est précédée d'une injection IV d'Intralipide® 20%, et ce proportionnellement à la dose d'intralipide® 20% préadministrée ii) lors de l'injection d'une dose létale de bupivacaïne, la mortalité des rats est significativement plus faible s'ils reçoivent, au cours de la réanimation, une solution IV d'Intralipide® 20%. De nombreux travaux expérimentaux ont exploré par la suite les mécanismes d'action qui pourraient expliquer ces phénomènes.

Aujourd'hui plusieurs mécanismes peuvent probablement rendre compte de cet effet [67]. Parmi ces différents mécanismes, nous pourrions citer :

- 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 [68]. Les auteurs décrivent un diamètre croissant des gouttelettes au cours du temps, pouvant correspondre à une captation de l'AL. 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 intravasculaire d'AL chez le volontaire sain permet de diminuer les concentrations maximales de ropivacaïne et de lévobupivacaïne [69]. Toutefois le rapport des concentrations d'AL sous forme libre et lié à des protéines pourrait ne pas être modifié [70].
- L'implication probable du métabolisme cellulaire : en 1961, Shipp *et al.* démontrent que les lipides sont des substrats énergétiques essentiels pour les cardiomyocytes [71]. Les lipides sont métabolisés par le cycle de la bêta-oxydation et permettent la synthèse mitochondriale d'ATP [72]. En cas de toxicité cardiaque induite par les AL, l'administration d'ELI pourrait, en tant que substrat énergétique de choix, avoir un rôle cyto-protecteur vis-à-vis des différentes agressions auxquelles sont soumis les cardiomyocytes (Figure 1). [73, 74].
- L'effet hémodynamique propre des ELI : 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 [73]. Cet effet inotrope positif pourrait expliquer en partie le retour à un état hémodynamique stable observé dans de nombreux cas cliniques [75-78].
- 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.

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 [76, 77]. 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 [77]. 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 [79, 80]. 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.

Un consensus professionnel a donc légitimement intégré les ELI dans le traitement d'une TSAL. En 2012 des recommandations nord-américaines ont été publiées [81, 82]. 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 [83]. 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 [84]. 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 [85]. Ces résultats sont également décrits chez l'homme, avec des atteintes pancréatiques [86], respiratoires [82] ou métaboliques à type d'hyperlipémie.

c. Traitement d'une TSAL

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 [81, 87]:

- 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
 - 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 2**) [87]. Au vu de ces différences, il apparaît évident que l'état hémodynamique du patient guidera le praticien pour appliquer au mieux ces recommandations.

Tableau 2.- Protocole d'administration d'émulsions lipidiques [67]

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 prolongée supérieure à 12 heures, justifiée par un risque de récurrence à l'arrêt de l'ELI

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 [88]. 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 [79, 89]. 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 [89]. Ces anomalies ont été résolutive 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 [69].

4. CONCLUSION

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.

RÉFÉRENCES

1. Sun Y, Li T, Gan TJ. The Effects of Perioperative Regional Anesthesia and Analgesia on Cancer Recurrence and Survival After Oncology Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:589-98.
2. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, Bouaziz H, Samii K. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97:1274-80.
3. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38:289-99.
4. Liu SS, Ortolan S, Sandoval MV, Curren J, Fields KG, Memtsoudis SG, YaDeau JT. Cardiac Arrest and Seizures Caused by Local Anesthetic Systemic Toxicity After Peripheral Nerve Blocks: Should We Still Fear the Reaper? *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:5-21.
5. Abboud RT, Nelson TN, Jung B, Mattman A. Alpha1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. *Appl Clin Genet* 2011; 4:55-65.
6. Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: a physiologically based pharmacokinetic model study. *Anesthesiology* 2013; 118:1350-61.
7. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:698-705.
8. 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* 2010; 35:181-7.
9. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78:507-14.
10. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000; 93:784-92.
11. Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, Samii K, Mazoit JX. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* 2001; 95:87-95.
12. Paqueron X, Boccarda G, Bendahou M, Coriat P, Riou B. Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly. *Anesthesiology* 2002; 97:1245-9.
13. Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology* 2006; 105:819-37.
14. Heavner JE, Dryden CF, Jr., Sanghani V, Huemer G, Bessire A, Badgwell JM. Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1992; 77:142-7.

15. Porter JM, Markos F, Snow HM, Shorten GD. Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. *Br J Anaesth* 2000; 84:92-4.
16. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001; 95:1256-64.
17. Moller RA, Datta S, Strichartz GR. Beta-estradiol acutely potentiates the depression of cardiac excitability by lidocaine and bupivacaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:718-27.
18. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 90:1698-703.
19. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:564-75; discussion 24.
20. Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Rossignol R. Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25:589-95.
21. Cohen EN. Distribution of local anesthetic agents in the neuraxis of the dog. *Anesthesiology* 1968; 29:1002-5.
22. Mazoit JX, Boico O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77:477-82.
23. Collura V, Letellier L. Mechanism of penetration and of action of local anesthetics in *Escherichia coli* cells. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1027:238-44.
24. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007; 104:965-74.
25. Gomez-Arnau JI, Yanguela J, Gonzalez A, Andres Y, Garcia del Valle S, Gili P, Fernandez-Guisasola J, Arias A. Anaesthesia-related diplopia after cataract surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90:189-93.
26. Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, Hogan K. Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 1994; 80:942-7.
27. Malinovsky JM, Charles F, Baudrimont M, Pereon Y, Le Corre P, Pinaud M, Benhamou D. Intrathecal ropivacaine in rabbits: pharmacodynamic and neurotoxicologic study. *Anesthesiology* 2002; 97:429-35.
28. Zink W, Seif C, Bohl JR, Hacke N, Braun PM, Sinner B, Martin E, Fink RH, Graf BM. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 2003; 97:1173-9.
29. Zink W, Bohl JR, Hacke N, Sinner B, Martin E, Graf BM. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. *Anesth Analg* 2005; 101:548-54.
30. Padera R, Bellas E, Tse JY, Hao D, Kohane DS. Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *Anesthesiology* 2008; 108:921-8.
31. Amaniti E, Drampa F, Kouzi-Koliakos K, Kapoukranidou D, Pourzitaki C, Tsalie E, Vasilakos D. Ropivacaine myotoxicity after single intramuscular injection in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:130-5.
32. Duguez S, Feasson L, Denis C, Freyssenet D. Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E802-9.

33. Nouette-Gaulain K, Jose C, Capdevila X, Rossignol R. From analgesia to myopathy: When local anesthetics impair the mitochondrion. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43:14-9.
34. Zink W, Graf BM, Sinner B, Martin E, Fink RH, Kunst G. Differential effects of bupivacaine on intracellular Ca²⁺ regulation: potential mechanisms of its myotoxicity. *Anesthesiology* 2002; 97:710-6.
35. Zink W, Missler G, Sinner B, Martin E, Fink RH, Graf BM. Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular Ca²⁺ regulation in murine skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2005; 102:793-8.
36. Johnson ME, Saenz JA, DaSilva AD, Uhl CB, Gores GJ. Effect of local anesthetic on neuronal cytoplasmic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology* 2002; 97:1466-76.
37. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, Gavva NR, Reeh PW, Nau C. The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest* 2008; 118:763-76.
38. Haller I, Hausott B, Tomaselli B, Keller C, Klimaschewski L, Gerner P, Lirk P. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006; 105:1024-33.
39. Werdehausen R, Braun S, Essmann F, Schulze-Osthoff K, Walczak H, Lipfert P, Stevens MF. Lidocaine induces apoptosis via the mitochondrial pathway independently of death receptor signaling. *Anesthesiology* 2007; 107:136-43.
40. Wakata N, Sugimoto H, Iguchi H, Nomoto N, Kinoshita M. Bupivacaine hydrochloride induces muscle fiber necrosis and hydroxyl radical formation-dimethyl sulphoxide reduces hydroxyl radical formation. *Neurochem Res* 2001; 26:841-4.
41. Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L, Penzo D, Betto R, Bortolotto S, Reggiani C, Salviati G, Bernardi P. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem* 2002; 277:12221-7.
42. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80:1082-93.
43. Radwan IA, Saito S, Goto F. The neurotoxicity of local anesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 2002; 94:319-24, table of contents.
44. Johnson ME, Uhl CB, Spittler KH, Wang H, Gores GJ. Mitochondrial injury and caspase activation by the local anesthetic lidocaine. *Anesthesiology* 2004; 101:1184-94.
45. Muguruma T, Sakura S, Kirihara Y, Saito Y. Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and dextrobupivacaine in rats. *Anesthesiology* 2006; 104:1249-56.
46. Muguruma T, Sakura S, Saito Y. Epidural lidocaine induces dose-dependent neurologic injury in rats. *Anesth Analg* 2006; 103:876-81.
47. Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000; 93:456-62.
48. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88:1340-9.
49. Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M, Morau D, Malgat M, Molimard M, Mercier J, Lacampagne A, Sztark F, Capdevila X. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy

metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. *Anesthesiology* 2007; 106:1026-34.

50. Nouette-Gaulain K, Bringuier S, Canal-Raffin M, Bernard N, Lopez S, Dadure C, Masson F, Mercier J, Sztark F, Rossignol R, Capdevila X. Time course of mitochondrial metabolism alterations to repeated injections of bupivacaine in rat muscle. *Can J Anaesth* 2010; 57:836-42.

51. Nouette-Gaulain K, Dadure C, Morau D, Pertuiset C, Galbes O, Hayot M, Mercier J, Sztark F, Rossignol R, Capdevila X. Age-dependent bupivacaine-induced muscle toxicity during continuous peripheral nerve block in rats. *Anesthesiology* 2009; 111:1120-7.

52. Nouette-Gaulain K, Bellance N, Prevost B, Passerieux E, Pertuiset C, Galbes O, Smolkova K, Masson F, Miraux S, Delage JP, Letellier T, Rossignol R, Capdevila X, Sztark F. Erythropoietin protects against local anesthetic myotoxicity during continuous regional analgesia. *Anesthesiology* 2009; 110:648-59.

53. Galbes O, Bourret A, Nouette-Gaulain K, Pillard F, Matecki S, Py G, Mercier J, Capdevila X, Philips A. N-acetylcysteine protects against bupivacaine-induced myotoxicity caused by oxidative and sarcoplasmic reticulum stress in human skeletal myotubes. *Anesthesiology* 2010; 113:560-9.

54. Jose C, Bellance N, Chatelain EH, Benard G, Nouette-Gaulain K, Rossignol R. Antiproliferative activity of levobupivacaine and aminoimidazole carboxamide ribonucleotide on human cancer cells of variable bioenergetic profile. *Mitochondrion* 2012; 12:100-9.

55. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, Tamargo J, Hondeghem LM. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 92:3014-24.

56. Kapral S, Greher M, Huber G, Willschke H, Kettner S, Kdolsky R, Marhofer P. Ultrasonographic guidance improves the success rate of interscalene brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33:253-8.

57. Schnabel A, Meyer-Friessem CH, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Ultrasound compared with nerve stimulation guidance for peripheral nerve catheter placement: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2013; 111:564-72.

58. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, Horn JL. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009; 102:408-17.

59. Walker KJ, McGrattan K, Aas-Eng K, Smith AF. Ultrasound guidance for peripheral nerve blockade. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006459.

60. O'Donnell BD, Iohom G. An estimation of the minimum effective anesthetic volume of 2% lidocaine in ultrasound-guided axillary brachial plexus block. *Anesthesiology* 2009; 111:25-9.

61. Danelli G, Ghisi D, Fanelli A, Ortu A, Moschini E, Berti M, Ziegler S, Fanelli G. The effects of ultrasound guidance and neurostimulation on the minimum effective anesthetic volume of mepivacaine 1.5% required to block the sciatic nerve using the subgluteal approach. *Anesth Analg* 2009; 109:1674-8.

62. Sites BD, Taenzer AH, Herrick MD, Gilloon C, Antonakakis J, Richins J, Beach ML. Incidence of local anesthetic systemic toxicity and postoperative neurologic symptoms associated with 12,668 ultrasound-guided nerve blocks: an analysis from a prospective clinical registry. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:478-82.

63. Orebaugh SL, Kentor ML, Williams BA. Adverse outcomes associated with nerve stimulator-guided and ultrasound-guided peripheral nerve blocks by supervised trainees: update of a single-site database. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:577-82.

64. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, Thomas RD, Said SA, Snyder GL, Tay VS, Jamrozik K. Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34:534-41.
65. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT, Huntoon MA, Kopp SL, Rathmell JP, Watson JC. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:401-30.
66. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88:1071-5.
67. Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Robin F, Beloeil H. [Intravenous lipid emulsion and local anesthetic-induced systemic toxicity: mechanisms and limits]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33:411-7.
68. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg* 2003; 97:1646-51.
69. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit JX. Effect of Intralipid(R) on the Dose of Ropivacaine or Levobupivacaine Tolerated by Volunteers: A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Anesthesiology* 2016.
70. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia* 2012; 67:600-5.
71. Shipp JO, LH; Challoner, D. Fatty acid and glucose metabolism in the perfused heart. *Nature* 1961; 189:1018-9.
72. Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26:319-33.
73. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, Rubinstein I, Weinberg G. Rapid Cardiotoxic Effects of Lipid Emulsion Infusion*. *Crit Care Med* 2013; 41:e156-e62.
74. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; 61:372-85.
75. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106:1572-4.
76. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006; 61:800-1.
77. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105:217-8.
78. Schaeffer E, Rayaud L, Landy C, Boulland P, Favier JC. Intoxication aux anesthésiques locaux, lors d'un bloc axillaire échoguidé traitée par Intralipid. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29:929-30.
79. Shah S, Gopalakrishnan S, Apuya J, Shah S, Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth* 2009; 23:439-41.
80. Aya AG, Ripart J, Sebbane MA, de La Coussaye JE. Les émulsions lipidiques dans le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux : efficacité et limites. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29:464-9.

81. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:16-8.
82. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012; 117:180-7.
83. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, Morris M, Nesbitt-Miller A, Morais JA, Lavergne V, Lipid Emulsion W. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:365-404.
84. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feinstein DL, Weinberg GL. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 2009; 111:498-505.
85. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, Weinberg GL. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:140-4.
86. Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51:896-8.
87. <http://www.sfar.org/article/340/toxicite-systemique-aigue-des-anesthesiques-locaux>.
88. Simon L, Kariya N, Edouard A, Benhamou D, Mazoit JX. Effect of bupivacaine on the isolated rabbit heart: developmental aspect on ventricular conduction and contractility. *Anesthesiology* 2004; 101:937-44.
89. Lin EP, Aronson LA. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiotoxicity in a neonate. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:955-7.