

Volumes et concentrations en anesthésie locorégionale

Gautier Buzancais, Dr Gregory Coin, Pr Philippe Cuvillon*

Pôle Anesthésie Réanimation Douleur Urgence, Hôpital Universitaire Carémeau, Place du Professeur Debré, 30 000 Nîmes

*Auteur correspondant : philippe.cuvillon@chu-nimes.fr

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Points essentiels

- La toxicité systémique et/ou locale des anesthésiques locaux est dose-dépendante avec tous les AL.
- Plus un AL est puissant et administré à forte concentration, plus le risque de toxicité s'accroît.
- Les injections lentes et fractionnées et l'analyse de la diffusion de l'injection sous échographie limitent les risques d'accident par injection intravasculaire accidentelle.
- Les accidents liés à la résorption sont directement corrélés à la dose administrée (concentration C_{max} , volume) et à la cinétique plasmatique (T_{max}) ce qui impose une réduction des doses.
- La qualité d'un bloc n'est pas uniquement dépendante de la dose et du volume, mais de la précision de l'injection, ce qui a conduit avec l'échographie en la réduction des doses et volume.
- La durée des blocs en injection unique n'est pas infinie, rendant inutile les forts volumes et concentration.
- Les plus faibles concentrations sont à privilégier en injection unique comme en continu.

Introduction

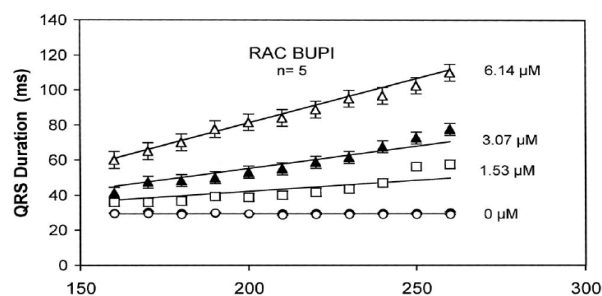
Les complications locales (neuro ou myotoxicité) ou systémiques (cérébrale ou cardiaque) liées aux anesthésiques locaux (AL) sont toujours d'actualité en 2017, car des accidents graves sont toujours rapportés (1, 2). « Comment réduire ces complications ? » est une question de sécurité primordiale pour nos patients et notre pratique. Des mesures préventives simples et le respect des bonnes pratiques cliniques limitent considérablement ces complications (3). L'analyse récente de la littérature conforte ces recommandations ; car en définitive, l'innocuité des AL administrés au cours des ALR passe par une réduction des volumes et concentrations (ie : la dose totale administrée).

1 : Réduction des volumes et des concentrations : effet local et systémique

1.1 Toxicité systémique

Les AL sont des bases faibles qui vont circuler dans le plasma sous forme libre ou liée aux protéines (albumine ALB, acide alpha glucoprotéine AAG) après la réalisation d'une ALR. C'est la forme libre qui expose aux accidents de toxicité, car les molécules libres traversent la barrière vasculaire pour se lier aux récepteurs sodiques cardiaques ou neurologiques. Cette toxicité est dose-dépendante (4-7) (**Figures 1 et 2**). Toutes les études in-vivo et in-vitro ont clairement démontré que la toxicité cardiaque et/ou neurologique est d'autant plus importante que la concentration au site d'action est élevée (4-8) (Figure 1).

Figure 1.- Effet électrophysiologique cardiaque sur le QRS de dose croissante de bupivacaïne racémique (RAC BUPI) en fonction de la fréquence cardiaque (effet use-dependance) d'après Mazoit et al (9)



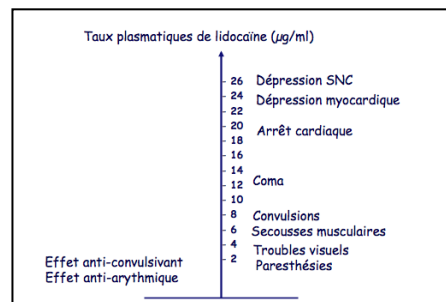
Comme la concentration cérébrale ou cardiaque ne peut être dosée in situ, c'est la concentration plasmatique qui sert de reflet à cette toxicité (Figure 2). La figure 2 illustre les effets cliniques lors de l'administration intraveineuse de dose croissante d'anesthésique local. En dessous d'un seuil de 2 µg/mL, aucun effet toxique n'est observé. Au-delà de >2 µg/mL, des effets neurologiques puis cardiaques de plus en plus sévères apparaissent au prorata du

taux plasmatique.

Plus que la concentration sérique à un temps donné, ce sont le pic maximal de concentration (Concentration maximale : Cmax) et le délai d'installation du pic (Tmax) qui sont les principaux déterminants de cette toxicité. Ainsi, un taux > 2 µg/mL survenant immédiatement après l'injection d'un AL peut avoir des conséquences cliniques graves, alors que le même taux obtenu après 24 h de perfusion continue par cathéter n'aura aucune conséquence clinique (3).

La concentration plasmatique et les doses à partir desquelles survient cette toxicité sont données dans le **tableau 1** (à titre indicatif). Ces taux sont susceptibles d'être modifiés par l'état du patient (dénutrition, hypothermie, âge...) et des traitements personnels concomitants (anticonvulsivant, pro-arythmogène : ex quinidine).

Figure 2 : Effet des AL selon la concentration plasmatique



Deux mécanismes sont à l'origine de la toxicité :

- injection intravasculaire directe : passage direct dans la circulation du bolus d'anesthésique local. En cas d'injection artérielle, les signes sont concomitants de l'injection en sus et péri-claviculaire (signes neurologiques immédiat pour des faibles volumes). L'injection intraveineuse expose à des signes plus décalés (passage par le filtre pulmonaire). Dans ces deux cas, des injections lentes et fractionnées réduisent ce risque et sont recommandées (2,3). Sous échographie, l'absence de visualisation de la « flaque d'AL » est fortement suspecte d'une injection iv. C'est pour cela que les Recommandations Formalisées d'Experts ont fortement recommandé de visualiser la diffusion de l'AL, pour stopper le plus rapidement l'injection en cas de doute et en limiter ainsi le nombre de molécules administrées en iv direct (9).

- résorption : passage d'un trop grand nombre de molécules dans la circulation à partir du site d'injection. Rappelons que les solutions adrénalinées réduisent la vitesse de résorption, ce qui leur confère une marge de sécurité supplémentaire, en dehors des injections

intravasculaires directes. Dans tous ces cas, réduction des volumes et concentrations réduisent le risque d'intoxication qui est proportionnel au nombre de molécules administrées (4-9). Les mélanges d'AL ne réduisent pas ce risque, car la sommation des deux AL doit être prise en compte (8).

Rappelons enfin que lors d'un accident, la réanimation cardiaque est d'autant plus difficile que l'intoxication est importante. Ainsi, Weinberg et al.[10] puis Lefrant et al.[11, 12] ont démontré sur un modèle animal de rats et de porcelets que plus les doses administrées sont élevées au moins le taux de survie est important et imposent des doses plus élevées d'adrénaline lors de la réanimation.

Tableau 1 : dose maximale recommandée

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

1-3 Effet intrinsèque des AL : choix d'une moindre toxicité

Tous les anesthésiques locaux sont concernés et la moindre toxicité réputée des uns ou des autres n'est en définitive déterminée que par la dose totale administrée (10). A efficacité similaire, le choix des AL doit se porter pour les formes les moins toxiques. Rappelons que plus un AL est puissant, plus il est toxique. Ainsi, la bupivacaïne racémique n'est plus recommandée, car c'est l'AL le plus puissant donc le plus toxique (1-3). Sur un modèle porcin, Groban et al. (13, 14) montrent un taux de ressuscitation plus élevé pour ropivacaïne et lévobupivacaïne comparé à la bupivacaïne.

En conclusion, la toxicité systémique est principalement déterminée par le nombre de molécules sous forme libre dans la circulation plasmatique, incitant à :

- réduire concentration et volume afin de limiter le pic de résorption.
- pratiquer des injections lentes et fractionnées
- ne pas dépasser les doses recommandées (à adapter au poids et à l'âge pour la pédiatrie)
- visualiser la diffusion des AL pour dépister très précocement une injection iv.

1.2 : Toxicité locale

1.2.1 : Neurotoxicité

a : En intrarachidien, la démonstration de fortes concentrations d'AL induisant des lésions neurologiques (*transient neurologic symptoms* TNS) n'est plus à démontrer et à conduit les sociétés savantes à prôner des faibles doses et concentrations (15). L'incidence actuelle est faible et estimée à 0.02-0.07% par ces nouvelles pratiques, en particulier avec le retrait de la lidocaïne et des doses plus faibles de bupivacaïne (< 15mg).

b : En périphérie, la toxicité potentielle des AL est controversée, car les mécanismes putatifs sont nombreux : soit lié à une toxicité directe (effet des AL) ou indirect par traumatisme lié à la ponction ou la pression exercée par les AL sur ou dans la fibre nerveuse (injection para ou intraneurale). Sur des modèles de croissance neuronal in vitro et sur des modèles in vivo (corne postérieure de jeune rat en développement), l'effet inhibiteur des AL via les canaux calciques, sodiques, et la transcription de l'ARN sont démontrés (16). Dans tous ces cas, il existe un effet dose et concentration dépendant.

Chez l'adulte, l'incidence des lésions neurologiques définitives est rare (<0.1%), mais les lésions transitoires sont fréquentes (0,1 à 10 % à 1 semaine). Le seul blocage des canaux sodiques ne permet pas d'expliquer cette toxicité neurale des AL. D'autres mécanismes et sites lésionnels (cytotoxicité, toxicité sur la myéline) ont été avancés afin d'élucider cette toxicité pharmacologique. La plupart des études ont pris comme modèle des injections intraneurale d'AL chez le rat et démontraient les lésions de dégénération neuronale, quel que soit le type d'AL (17-21) :

- altération des voies de signalétique enzymatiques neuronal, ex : voie AMPK/GSK3 β signaling, voie des caspase-3/-7
- Altération des métabolismes oxydatifs
- Altération du flux cytoplasmique
- effet dose dépendant de la toxicité des AL sur les cellules de schwann

1.2.2 : Myotoxicité

La myotoxicité des AL est bien connue (22). Elle passe par :

- une inhibition des voies oxydatives musculaires (effet direct des AL) : dysrégulation mitochondriale
- accumulation intracellulaire de calcium.

Ces deux effets sont dose-dépendant

En conclusion, neuro- et myotoxicité sont une réalité pharmacologique, dont les mécanismes ne sont pas encore tous élucidés, mais qui incitent à réduire les doses et concentrations d'AL en raison d'un effet dose dépendance.

2 Comment réduire volume et concentration en pratique

2.1 Données historiques et problématique

En 1885, Halsted WS, un des pionniers de l'ALR, rapportait une technique de dépôt direct de cocaïne sur le plexus brachial pour chirurgie mineure du membre supérieur(23). Dans cet article, il faisait référence à la publication de Garrigues sur l'échec de l'emploi sous-cutané de cocaïne pour la chirurgie pelvienne et s'interrogeait déjà, non seulement sur la dose, mais aussi sur la concentration optimale de la solution utilisée (cocaïne 4%) (24). Dans cette publication originale, la durée de l'anesthésie (25 minutes en moyenne) était au centre de ces préoccupations. Il expliquait que des réinjections pouvaient être nécessaires, guidées "par les cris du patient".

Depuis ces publications datant de plus de 100 ans, il existe clairement dans la littérature un lien entre la dose, la durée et l'efficacité du bloc (25). Actuellement, le challenge apparait comme :

- trouver la concentration minimale efficace (selon la situation, et le site)
- trouver un volume optimal permettant une anesthésie parfaite durant toute l'intervention puis une analgésie la plus longue possible
- Minimiser la dose totale dans un souci de sécurité

Les **figures 3A et 3B** illustrent cette problématique. Sur un modèle de bloc axillaire réalisé à la mépivacaïne (15 mg/mL), Ponrouch et al. (25) administrent des volumes croissants et montrent un effet dose dépendance pour l'efficacité et la durée du bloc, Figure 3A. Par la méthode "up and down", ils déterminent les doses minimales efficaces chez 50 % des patients.

Figure 3A.- Durée d'un bloc sensitif selon le volume administré de mépivacaïne 15 mg/mL

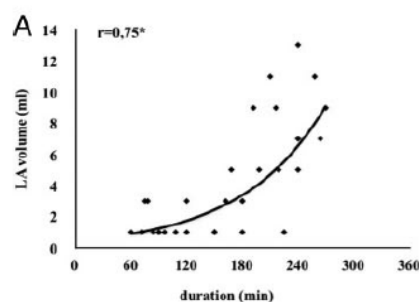
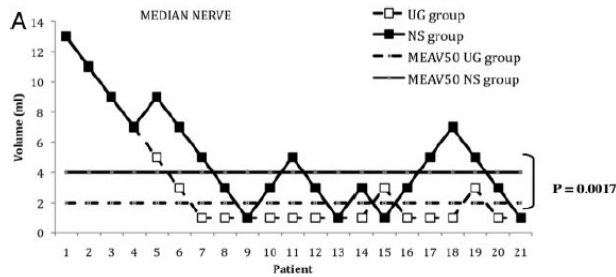


Figure 3B.- Efficacité du bloc chez 50 % des patients (MEAV: Minimum Effective Anesthetic Volume) selon le volume administré de mépivacaïne 15 mg/mL sous échographie (UG group) ou neurostimulation (NS group)



2.2 Volume minimal théorique

La transmission de l'influx nerveux se fait selon un mode saltatoire. En condition de laboratoire, il a été démontré qu'un minimum de 70% de récepteurs bloqués sur une distance de 3 nœuds de Ranvier est nécessaire pour interrompre la propagation saltatoire de l'influx nerveux. Les fibres nerveuses humaines présentent des espaces inter-nodaux allant de 0,2 mm à 2 mm selon la fibre concernée. Considérant ce postulat, un volume capable d'entourer un nerf sur une longueur minimale de 6 mm est théoriquement nécessaire pour l'obtention d'un bloc efficace succès de l'ALR. (26)

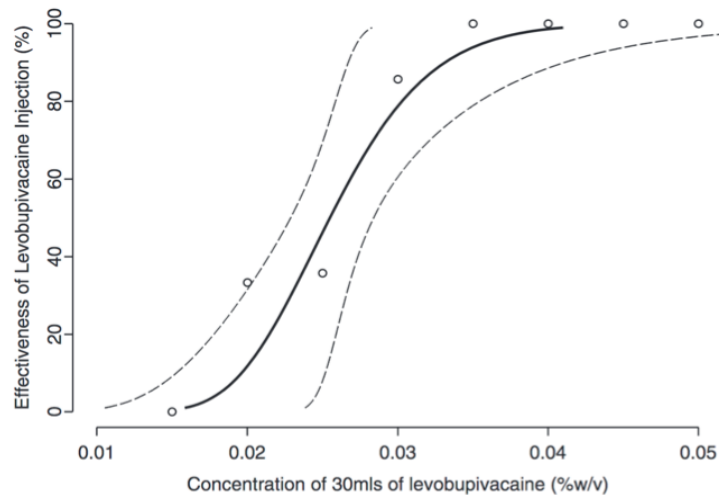
2.3 Membre inférieur

a : Bloc fémoral

Pour le volume, Casati et al. (27) ont montré que 14 mL de ropivacaïne 0,5% suffisait pour obtenir un bloc sensitif chez 50% des patients (*Minimum Effective Anesthetic Volume* : MEAV50) sous neurostimulation pour arthroscopie de genou, alors qu'à cette époque des doses plus importantes étaient communément admises (20 mL). La même équipe à renouveler l'expérience en 2007 sous échoguidage et a déterminé une réduction plus importante (47%) des doses d'AL (28).

Pour la concentration, Taha a déterminé le MEAC90 (*Minimum Effective Anesthetic Concentration*) de la lidocaïne à 0,93 (0.8–1.03)% permettant une arthroscopie de genou dans 90% des cas avec 15 mL de volume (29). En 2014, Watson (30) c'est intéressé à la concentration optimale de 30 mL de lévobupivacaïne pour l'analgésique des FESF, le MEAC50 était de 0.026 (0.023–0.028)% et le MEAC95 de 0.036 (0.027–0.047)% (Figure 4).

Figure 4.- Effet d'une concentration croissante de lévobupivacaïne (bloc fémoral)



b : Bloc au canal des adducteurs et bloc saphène au genou

Le bloc au canal des adducteurs a récemment connu un vif intérêt après chirurgie prothétique de genou en raison de la balance: qualité d'analgésie vs faible bloc moteur quadricipital. Jaeger et al. (31) et Grevstad et al. (32) ont montré une corrélation entre le volume d'AL et la force motrice du quadriceps: le volume optimal semble être de 10 mL en injection unique. Plus récemment Ten Hoop et al. (33) ont démontré que 1,9 mL de mépivacaïne 2% semble être suffisant pour bloquer le nerf saphène dans 90% des cas sans considération de durée d'anesthésie.

c : Bloc sciatique sub-glutéal

Sur volontaire sain, la concentration anesthésique efficace minimale (MEAC) de mépivacaïne pour l'obtention d'un bloc complet du nerf sciatique en sub-glutéal est dans 50 % des cas 0,95 % et dans 95% des cas 1,12 % (34). En 2009, Danelli, détermina les MEAV50 et 95 de la mépivacaïne 1,5% à 12 et 14 mL respectivement pour des patients bloqués par voie sous-gluétale échoguidée (35). En 2010, Lutzke a étudié le volume optimal de mépivacaïne 1,5% rapporté à la circonférence du nerf sciatique sous-glutéal pour obtenir un bloc moteur chez des volontaires, il a alors déterminé le MEAV99 à 0,1 mL/mm². La valeur moyenne étant de 57 mm², le MEAV99 moyen était de 5,7 (2,8-10,2) mL (36). La même équipe publia ces conclusions concernant des patients subissant une chirurgie du pied, leur conclusion fut que des doses supérieures étaient nécessaires, et le MEAV99 était de 0,15 mL/mm² (37).

En 2013, Nader et al. (38) évaluent la bupivacaïne 0,5% et la ropivacaïne 0,5%. Ils déterminent la dose optimale à 10 mL : les volumes supérieurs ne prolongeant pas la durée du bloc et les volumes inférieurs créant un bloc moins profond.

d : Bloc sciatique poplité

Concernant le bloc sciatique poplité, le site d'injection sous paraneurale vs extraneurale est le déterminant principal de la durée d'installation et d'efficacité du bloc. En extraneural, Capelleri a déterminé pour la mepivacaïne (30mL) la MEAC50 à 1,53 % et la MEAC90 à 1,98% (39). En 2015, Jeong détermina pour la ropivacaïne 0,5% le MEAV 50 à 6mL et le MEAV90 à 16mL (95% CI, 7.09–21.75mL) et en 2016, Bang détermina celui de la ropivacaïne 0,75%, MEAV 50 à 6.14mL (95% CI 4.33–7.94mL) et le MEAV90 à 8.9mL (95% CI, 7.09–21.75mL) (40, 41).

2.4 Membre supérieur

a : Bloc interscalénique

Outre les considérations classiques d'efficacité et d'échec, le BIS expose au risque de paralysie diaphragmatique. En ce qui concerne l'injection unique, le volume est le principal déterminant de la paralysie phrénique par extension des AL vers le nerf phrénique (42). En 2009, Renes détermina pour la ropivacaïne 0,75%, le MEAV50 à 2.9 mL et le MEAV95 à 3.6 mL (43). En 2011, Gautier trouva un volume optimal (ropivacaïne 0,75%) à 5 mL soit environ 1,7mL par racine. Avec de tel volume, il obtint 100% de succès (arthroscopie de l'épaule) et une analgésie d'environ 10h (44). En 2013, Falcao étudia la bupivacaïne 0,5% adrénalinée et détermina le MEAV 90 à 0,95 mL en terme de bloc moteur et entre 2,24 et 4,29 mL pour une analgésie efficace sans bloc phrénique chez des volontaires (45). En 2016, Zhai testa 3 modalités d'administration de 50 mg de ropivacaïne et détermina un intérêt clinique secondaire (rapidité d'installation) en faveur du groupe ropivacaïne 0,75% sans différence en termes d'efficacité ou de sécurité par rapport aux groupes 0,25% et 0,5% (46).

b : Bloc supraclaviculaire

En 2011 Tran détermina le MEAV90 de la lidocaïne 1,5% adrénalinée à 32 mL. Concernant la mepivacaïne 1%, Jeon détermina en 2013 le volume optimal pour une chirurgie du membre supérieur à 30mL (MEAV90), des volumes supérieurs menant à davantage d'effet adverse (47, 48). Song fit la même chose avec la mepivacaïne 1,5% et trouva un MEAV50 à 9ml, un MEAV90 à 15mL et un MEAV95 à 17 mL (49). En 2015, Pei mena une étude pour déterminer cette fois la MEAC de la ropivacaïne 20mL à 0,2675%, Fang détermina en 2016 pour 40mL de ropivacaïne une MEAC90 à 0,257% (50, 51). Pavicic Saric et al. (52) s'intéressèrent au volume optimal rapporté à l'âge des patients (mélange lidocaïne – levobupivacaïne), le premier groupe était composé de patients de moins de 50 ans

et le deuxième de patient de plus de 65 ans, le MEAV50 du premier groupe était de 23mL face à 11,9 pour le deuxième. Les auteurs rapportent cette variation par une différence de surface du plexus brachial, mais aussi par une variation de l'anatomie nerveuse avec l'âge.

c : Bloc axillaire

La BAX est un des blocs les plus réalisés en France. La plupart des études se sont intéressées aux doses d'AL dans la technique d'injection multiple, facilitant la réduction des volumes injectés en amenant l'AL au plus près des quatre nerfs (vs triple ou double injection).

En 2009, Bertini a cherché à déterminer le meilleur couple volume-concentration pour une dose totale de 400mg de mepivacaïne. Les résultats montrent que le groupe 30mL (1,33%) a des taux de succès élevés et la durée d'analgésie la plus longue et conclut donc en faveur de cette posologie (53). Eichenberger a déterminé la même année sur des volontaires sains le MEAV (mepivacaïne 1%) rapportée à la surface et a trouvé un MEAV50 et 90 à 0,08 et 0,11 mL/mm², respectivement. La surface moyenne étant de 6,2mm², le MEAV90 était en moyenne de 0,7mL par nerf (54). Par la suite, la même équipe a confirmé son étude par un essai randomisé sur volontaire opposant un groupe 4mL à un groupe 14,8mL et a confirmé l'efficacité de l'utilisation de faible volume (55). De la même façon, pour un BAX avec 4mL de lidocaïne 2% adrénalinée chez 17 patients, un taux de succès à 100% était noté (56). Ferraro obtint un MEAV90 de la bupivacaïne 0,5% adrénalinée à 1,56mL par nerf et en 2014, la même équipe détermina la concentration optimale MEAC90 à 0,241% de bupivacaïne pour 5mL par nerf pour de la chirurgie programmée (57).

En revanche, Harper chercha le volume minimal efficace de lidocaïne 1,5% adrénalinée par nerf au niveau axillaire, il trouva un volume de 3,42mL en radial, 2,75 en médian, 2,58 en ulnaire et 2,3mL en MC. Cependant, 40% des patients ont nécessité une injection complémentaire ou une sédation, ces résultats suggèrent que le MEAV50 est proche de 11mL (58).

Pour double injection, Gonzales a montré en 2013 pour de la lidocaïne 1,5% adrénalinée un MEAV90 à 29 mL bien loin des 4 ml des injections multiples (59).

3 Cathéters plexiques et tronculaires

L'administration continue d'AL par cathéter permet de prolonger la durée d'analgésie de plusieurs jours. Cependant, certains effets adverses liés à de trop fortes concentration ou volumes peuvent nuire à son efficacité : faiblesse musculaire du territoire anesthésié

ralentissant la rééducation, risque de chute pour les membres inférieurs (60), sensation désagréable de membre "mort" pouvant également occasionner des blessures accidentelles. La littérature a tenté ces dernières années à trouver le meilleur compromis analgésie/satisfaction à travers le rapport volume/concentration d'anesthésique local à injecter.

En interscalénique, par la technique Up-and-Down de Dixon et Massey, Wei (61) a déterminé que pour un cathéter interscalénique avec de la ropivacaïne 0,2% en mode continu + Bolus 5 mL par heure si besoin, que la vitesse du débit continu devait être à 4,4 mL/h. Comparée à de la ropivacaïne 0,4% à 4 mL/h, une infusion de ropivacaïne 0,2% à 8mL/h a permis un meilleur contrôle de la douleur sans augmentation d'insensibilité du membre supérieur (62). Qu'il soit positionné par une approche 'in plane' ou 'out of plane', le cathéter péri-tronculaire interscalénique permet une analgésie comparable (63).

En Lombaire Postérieur : avec un débit basal de 12 mL/h (ropivacaïne 0,1%) et des boli 4 mL versus débit basal 3 mL/h (Ropivacaine 0,4%) + Bolus 1 mL, Ilfeld (64) ne montrait pas de différence sur les scores de douleur, de consommation analgésique et de rééducation. Au final, plus que le volume ou la concentration, c'est la combinaison des deux éléments qui interfère ; ie nombre total de molécules.

En Fémoral : avec pour objectif de diminuer la faiblesse musculaire induite par un cathéter fémoral, Bauer (65) a comparé la ropivacaïne 0,1% à 12 mL/h avec la 0,4% à 3 mL/h. Les 2 groupes pouvaient s'administrer des bolus de 4 mg toutes les 30 min. Que ce soit en force de contraction du quadriceps, en consommation de Ropivacaïne ou d'opioïde, les 2 groupes furent similaires. Là encore, la dose totale semblait le facteur déterminant sur le rapport bénéfice/risque de cette technique.

En sciatique poplitée : Cappelleri en 2014 (66) puis Madison en 2015 ont tous 2 montré qu'à dose totale équivalente, le bloc sciatique poplitée s'installait aussi vite, avait la même durée d'efficacité et avait une analgésie ainsi qu'un retentissement musculaire équivalent sans relation avec la concentration de l'AL.

4 : Blocs de paroi

L'effet volume est plus important que la concentration pour les blocs de paroi. Récemment, il a été démontré que pour les cathéters placés dans des espaces de diffusion comme le TAP block, le mode d'administration joue un rôle considérable dans l'efficacité. En effet, sur un groupe de sujets volontaires sains, il leur était posé un cathéter TAP de chaque côté. L'un recevait une infusion continue de Ropivacaïne à 0,2% à 8 mL/h et l'autre des bolus intermittents automatiques de 24 mL toutes les 3h. Après stimulation électrique et pique-touche, la surface anesthésiée était plus importante du côté des injections intermittentes. Pour

une dose totale équivalente, l'effet volume semble plus prépondérant dans les espaces de diffusion.

5 Synthèse et conclusion

A la lumière de toutes ces considérations, pour les blocs plexiques et tronculaires : il apparaît une relation entre dose minimale efficace et succès du bloc. La tendance est de réduire les doses communément admises et les concentrations pour limiter le risque de toxicité. Clairement il devient déraisonnable et inutile en injection unique d'utiliser des concentrations de ropivacaïne ou lévobupivacaïne > 0.5 et > 1.5 pour la lidocaïne et mépivacaïne et de privilégier les formes les plus diluées pour les administrations continues. Des volumes $> 15-20$ mL par procédure doivent toujours être questionnés.

Références

- 1 : Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaïne. *Anesthesiology* 1979 ; 51 : 285-7.
- 2 : 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
- 3 : Recommandation pour la Pratique Clinique : les blocs périphériques des membres chez l'adulte. Collection SFAR 2003, Elsevier 2004.
- 4 : Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, L'hermite J, Boisson C, Vialles N, Lefrant JY, de La Coussaye JE. A Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesth Analg* 2009; 108 : 641-9
- 5 : Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaïne and lidocaïne. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47 : 904-6.
- 6 : Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999; 90 : 1784-6.
- 7 : Mazoit JX, Vigué B. Are combinations of local anesthetics dangerous? *Ann Fr Anesth Reanim* 1988; 7 : 211-5.
- 8 : 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.
- 9 : Recommandation Formalisées d'Expert pour la pratique de l'ALR périphérique. 2013. Sfar.org
- 10 : Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose.

Anesthesiology 2008;108: 907-13.

11 : Candela D, Louart G, Bousquet PJ, Muller L, Nguyen M, Boyer JC, Peray PA, Goret L, Ripart J, Lefrant JY, de La Coussaye JE. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010;110: 1473-9.

12 : Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J, Muller L, Lalourcey L, Peray PA, Mazoit X, Sassine A, Eledjam JJ. The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg* 2001; 93: 1598-605

13 : Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long- acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 3-11.

14 : Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001; 93: 743-8.

15 : Li DF, Bahar M, Cole G, Rosen M. Neurological toxicity of the subarachnoid infusion of bupivacaine, lignocaine or 2-chloroprocaine in the rat. *Br J Anaesth* 1985 ; 57: 424-9.

16 :Zhang X, Chen K, Song C, Song C. Inhibition of long non-coding RNA IGF2AS has profound effect on inducing neuronal growth and protecting local-anesthetic induced neurotoxicity in dorsal root ganglion neuron. *Biomed Pharmacother* 2016 ; 82: 298-303.

17 : Niu X, Chen J, Wang P, Zhou H, Li S, Zhang M. The effects of hispidulin on bupivacaine-induced neurotoxicity: role of AMPK signaling pathway. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 70: 241-9.

18 : Yang, S. Local anesthetic Schwann cell toxicity is time and concentration dependent. *Reg Anesth Pain Med* 2011, 36: 444-451.

19 : Perez-Castro. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg* 2009 :108, 997–1007
20: Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. *Autophagy*. 2013; 9: 403-9

21 : Sen O, Sayilgan NC, Tutuncu AC, Bakan M, Koksals GM, Oz H. Evaluation of sciatic nerve damage following intraneural injection of bupivacaine, levobupivacaine and lidocaine in rats. *Braz J Anesthesiol* 2016 ; 66(3):272-5.

22: Nouette-Gaulain K, Bellance N, Prévost 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.

23 : Halsted WS. Practical comments on the use and abuse of cocaine; suggested by its invariably successful employment in more than a thousand minor surgical operations. *New York Medical Journal* 1885; 42 : 294–5.

24 : Garrigues. Failure of cocaine hydrochlorate to produce anaesthesia. *N.Y. med. J.*, 42 : 240, 1885

25 : Ponrouch M, Bouic N, Bringuier S, Biboulet P, Choquet O, Kassim M, Bernard N, Capdevila X. Estimation and pharmacodynamic consequences of the minimum effective anesthetic volumes for median and ulnar nerve blocks: a randomized, double-blind, controlled comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance. *Anesth Analg* 2010; 111: 1059-64

26 : Strichartz GR, Pastijn E, Sugimoto K. Neural physiology and local anesthetic action in neural blockade in clinical anaesthesia and pain. In: Cousins MJ, Carr DB, Horlocket TT, et al., eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott, 2008: 26–47.

- 27 : Casati A, Fanelli G, Magistris L, Beccaria P, Berti M, Torri G. Minimum local anesthetic volume blocking the femoral nerve in 50% of cases: a double-blinded comparison between 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine. *Anesth Analg* 2001; 92: 205–208
- 28 : Casati A, Baciarello M, Cianni SD, et al. Effects of ultrasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve. *Br J Anaesth* 2007; 98: 823–7
- 29 : Taha AM, Abd-Elmaksoud AM. Lidocaine use in ultrasound-guided femoral nerve block: what is the minimum effective anaesthetic concentration (MEAC90)? *Br J Anaesth* 2013; 110: 1040–4
- 30 : Watson MJ, Walker E, Rowell S, et al. Femoral nerve block for pain relief in hip fracture: a dose finding study. *Anaesthesia* 2014; 69: 683–6
- 31 : Jæger P, Koscielniak-Nielsen ZJ, Hilsted KL, Fabritius ML, Dahl JB. Adductor Canal Block With 10 mL Versus 30 mL Local Anesthetics and Quadriceps Strength: A Paired, Blinded, Randomized Study in Healthy Volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 553–8
- 32 : Grevstad U, Jæger P, Sørensen JK, et al. The Effect of Local Anesthetic Volume Within the Adductor Canal on Quadriceps Femoris Function Evaluated by Electromyography: A Randomized, Observer- and Subject-Blinded, Placebo-Controlled Study in Volunteers. *Anesth Analg* 2016; 123: 493–500
- 33 : Ten Hoope W, Hollmann MW, Atchabahian A, et al. Minimum local anesthetic volumes for a selective saphenous nerve block: a dose-finding study. *Minerva Anestesiol* 2017; 83: 183–90
- 34 : Cappelleri G, Aldegheri G, Ruggieri F, Mamo D, Fanelli G, Casati A. Minimum effective anesthetic concentration (MEAC) for sciatic nerve block: subgluteus and popliteal approaches. *Can J Anesth* 2007; 54: 283–9
- 35 : Danelli G, Ghisi D, Fanelli A, et al. 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
- 36 : Latzke D, Marhofer P, Zeitlinger M, et al. Minimal local anaesthetic volumes for sciatic nerve block: evaluation of ED99 in volunteers. *Br J Anaesth* 2010; 104: 239–44
- 37 : Keplinger M, Marhofer P, Marhofer D, et al. Effective local anaesthetic volumes for sciatic nerve blockade: a clinical evaluation of the ED99. *Anaesthesia* 2015; 70: 585–90
- 38 : Nader A, Kendall MC, De Oliveira GS, et al. A Dose-Ranging Study of 0.5% Bupivacaine or Ropivacaine on the Success and Duration of the Ultrasound-Guided, Nerve-Stimulator–Assisted Sciatic Nerve Block: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 492–502
- 39 : Cappelleri G, Ambrosoli AL, Turconi S, Gemma M, Ricci EB, Cornaggia G. Effect of Local Anesthetic Dilution on the Onset Time and Duration of Double-Injection Sciatic Nerve Block: A Prospective, Randomized, Blinded Evaluation. *Anesth Analg* 2014; 119: 489–93
- 40 : Jeong JS, Shim JC, Jeong MA, Lee BC, Sung IH. Minimum effective anaesthetic volume of 0.5% ropivacaine for ultrasound-guided popliteal sciatic nerve block in patients undergoing foot and ankle surgery: determination of ED50 and ED95. *Anaesthesia Intensive Care* 2015; 43: 92–7
- 41 : Bang SU, Kim DJ, Bae JH, Chung K, Kim Y. Minimum effective local anesthetic volume for surgical anesthesia by subparaneural, ultrasound-guided popliteal sciatic nerve block: A prospective dose-finding study. *Medicine* 2016; 95: e4652

- 42 : Riazi S, Carmichael N, Awad I, Holtby RM, McCartney CJL. Effect of local anaesthetic volume (20 vs 5 ml) on the efficacy and respiratory consequences of ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2008; 101: 549–56
- 43 : Renes SH, van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ. Minimum Effective Volume of Local Anesthetic for Shoulder Analgesia by Ultrasound-Guided Block at Root C7 With Assessment of Pulmonary Function: *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 529–34
- 44 : Gautier P, Vandepitte C, Ramquet C, DeCoopman M, Xu D, Hadzic A. The Minimum Effective Anesthetic Volume of 0.75% Ropivacaine in Ultrasound-Guided Interscalene Brachial Plexus Block: *Anesth Analg* 2011; 113: 951–5
- 45 : Falcão LFR, Perez MV, de Castro I, Yamashita AM, Tardelli MA, Amaral JLG. Minimum effective volume of 0.5% bupivacaine with epinephrine in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2013; 110: 450–5
- 46 : Zhai W, Wang X, Rong Y, Li M, Wang H. Effects of a fixed low-dose ropivacaine with different volume and concentrations on interscalene brachial plexus block: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2016; 16: 80
- 47 : Tran DQH, Dugani S, Correa JA, Dyachenko A, Alsenosy N, Finlayson RJ. Minimum Effective Volume of Lidocaine for Ultrasound-Guided Supraclavicular Block: *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 466–9
- 48 : Jeon DG, Kim SK, Kang BJ, Kwon MA, Song JG, Jeon SM. Comparison of ultrasound-guided supraclavicular block according to the various volumes of local anesthetic. *Korean J Anesth* 2013; 64: 494
- 49 : Song JG, Jeon DG, Kang BJ, Park KK. Minimum effective volume of mepivacaine for ultrasound-guided supraclavicular block. *Korean J Anesth* 2013; 65: 37–41
- 50 : Pei Q, Yang Y, Liu Q, Peng Z, Feng Z. Lack of Sex Difference in Minimum Local Analgesic Concentration of Ropivacaine for Ultrasound-Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2015; 21: 3459
- 51 : Fang G, Wan L, Mei W, Yu HH, Luo AL. The minimum effective concentration (MEC 90) of ropivacaine for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Anaesthesia* 2016; 71: 700–5
- 52 : Pavičić šArić J, Vidjak V, Tomulić K, Zenko J. Effects of age on minimum effective volume of local anesthetic for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block: Brachial plexus block in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 761–6
- 53 : Bertini L, Palmisani S, Mancini S, Martini O, Iocolano R, Arcioni R. Does Local Anesthetic Dilution Influence the Clinical Effectiveness of Multiple-Injection Axillary Brachial Plexus Block?: A Prospective, Double-Blind, Randomized Clinical Trial in Patients Undergoing Upper Limb Surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 408–13
- 54 : Eichenberger U, Stöckli S, Marhofer P, et al. Minimal Local Anesthetic Volume for Peripheral Nerve Block: A New Ultrasound-Guided, Nerve Dimension-Based Method. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 242–6
- 55 : Marhofer P, Eichenberger U, Stöckli S, et al. Ultrasonographic guided axillary plexus blocks with low volumes of local anaesthetics: a crossover volunteer study. *Anaesthesia* 2010; 65: 266–71
- 56 : O'Donnell B, Riordan J, Ahmad I, Iohom G. A Clinical Evaluation of Block Characteristics Using One Milliliter 2% Lidocaine in Ultrasound-Guided Axillary Brachial Plexus Block: *Anesth Analg* 2010; 111: 808–10

- 57 : Ferraro LHC, Takeda A, dos Reis Falcão LF, Rezende AH, Sadatsune EJ, Tardelli MA. Determination of the minimum effective volume of 0.5% bupivacaine for ultrasound-guided axillary brachial plexus block. *Brazilian J Anesth (English Edition)* 2014; 64: 49–53
- 58 : Harper GK, Stafford MA, Hill DA. Minimum volume of local anaesthetic required to surround each of the constituent nerves of the axillary brachial plexus, using ultrasound guidance: a pilot study. *Br J Anaesth* 2010; 104: 633–6
- 59 : González AP, Bernucci F, Pham K, Correa JA, Finlayson RJ, Tran DQH. Minimum Effective Volume of Lidocaine for Double-Injection Ultrasound-Guided Axillary Block: *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 16–20
- 60 : Ilfeld BM, Duke KB, Donohue MC. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2010; 111: 1552-4.
- 61 : Wei Y, Li M, Rong Y, Guo X. Effective background infusion rate of ropivacaine 0.2% for patient-controlled interscalene brachial plexus analgesia after rotator cuff repair surgery. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 4119-23.
- 62 : Le LT, et al. Effects of local anesthetic concentration and dose on continuous interscalene nerve blocks: a dual-center, randomized, observer-masked, controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33(6):518-25.
- 63 : Schwenk ES, Gandhi K, Baratta JL, Torjman M, Epstein RH, Chung J, Vaghari BA, Beausang D, Bojaxhi E, Grady B. Ultrasound-Guided Out-of-Plane vs. In-Plane Interscalene Catheters: A Randomized, Prospective Study. *Anesth Pain Med* 2015; 5(6):e31111.
- 64 : Ilfeld BM, Moeller LK, Mariano ER, Loland VJ, Stevens-Lapsley JE, Fleisher AS, Girard PJ, Donohue MC, Ferguson EJ, Ball ST. Continuous peripheral nerve blocks: is local anesthetic dose the only factor, or do concentration and volume influence infusion effects as well? *Anesthesiology* 2010 ;112: 347-54.
- 65 : Bauer M, Wang L, Onibonoje OK, Parrett C, Sessler DI, Mounir-Soliman L, Zaky S, Krebs V, Buller LT, Donohue MC, Stevens-Lapsley JE, Ilfeld BM. Continuous femoral nerve blocks: decreasing local anesthetic concentration to minimize quadriceps femoris weakness. *Anesthesiology* 2012 ; 116: 665-72.
- 66 : Cappelleri G, Ambrosoli AL, Turconi S, Gemma M, Ricci EB, Cornaggia G. Effect of local anesthetic dilution on the onset time and duration of double-injection sciatic nerve block: a prospective, randomized,