



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline ou spécialité : PHARMACOLOGIE

Présentée et soutenue par Régis FUZIER

Le 26 Février 2009

Titre : *Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008 :
Etudes pharmaco-épidémiologiques en France.*

JURY

Pr Hervé BOUAZIZ, PU-PH d'Anesthésie-Réanimation

Pr Xavier CAPDEVILA, PU-PH d'Anesthésie-Réanimation

Pr Olivier FOURCADE, PU-PH d'Anesthésie-Réanimation

Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE, MCU-PH de Pharmacologie Clinique

Pr Louis MERLE, PU-PH de Pharmacologie Clinique

Pr Jean-Louis MONTASTRUC, PU-PH de Pharmacologie Clinique

Dr Karine NOUETTE-GAULAIN, MCU-PH d'Anesthésie-Réanimation

Ecole doctorale : *Biologie-Santé-Biotechnologies*

Unité de recherche : *EA3696, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Médicale,
Unité de Pharmacoépidémiologie*

Directeur(s) de Thèse : *Pr Jean-Louis MONTASTRUC*

Rapporteurs : *Pr Xavier CAPDEVILA, Pr Hervé BOUAZIZ*

**Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008 :
études pharmaco-épidémiologiques en France.**

A Monsieur le Professeur Kamran SAMI

Vous êtes à l'origine de ce travail.

Vous nous avez fait part de votre expertise et de vos conseils.

Que ce travail reflète nos engagements et témoigne de notre plus profond respect.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur des Universités

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vos compétences et vos connaissances sont reconnues de tous.

Soyez assuré de notre reconnaissance la plus sincère.

Monsieur le Professeur Xavier CAPDEVILA

Professeur des Universités

Nous sommes particulièrement fiers de vous compter parmi nos juges.

Vous occupez une place prépondérante dans l'essor de l'anesthésie locorégionale en Europe.

Votre dynamisme et votre soutien sans faille, depuis de nombreuses années, nous ont permis de mener à bien nos travaux.

Nous tenons à vous témoigner notre plus grande reconnaissance pour tout ce que vous nous avez apporté. Nous espérons être dignes de votre confiance.

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Professeur des Universités

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger à notre Jury de Thèse

Vous nous avez conseillé et soutenu tout au long du déroulement de ce travail.

Nous tenons à vous témoigner notre plus grande reconnaissance pour tout ce que vous nous avez apporté.

Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

Maître de Conférence des Universités

Nous sommes honorés par votre présence dans ce Jury.

Votre dynamisme, vos compétences et votre soutien nous ont grandement servi tout au long de ce travail.

Nous vous remercions pour la chaleur de votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité dont vous avez toujours fait preuve.

Nous espérons être dignes de votre confiance et de votre amitié.

Monsieur le Professeur Louis MERLE

Professeur des Universités

Nous sommes particulièrement fiers de vous compter parmi nos juges.

Nous avons beaucoup à apprendre de votre discipline.

Soyez assuré de notre plus profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Professeur des Universités

Vous nous faites un grand honneur d'avoir accepté de siéger à notre Jury de Thèse.

Vos compétences et vos connaissances resteront pour nous des exemples.

Vous avez su nous transmettre votre dynamisme et votre passion pour la Pharmacologie.

Nous tenons à vous remercier pour votre accueil et votre disponibilité.

Nous tenons à vous témoigner notre plus grande reconnaissance pour tout ce que vous nous avez apporté, tant sur le plan professionnel que personnel. Nous espérons être dignes de votre confiance et de votre amitié.

Madame le Docteur Karine NOUETTE-GAULAIN

Maître de Conférence des Universités

Nous sommes très fiers de vous compter parmi nos juges.

Vos connaissances et vos compétences dans ce domaine de recherche resteront des modèles pour nous.

Nous tenons à vous remercier pour votre soutien permanent tout au long de ces années.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre amitié.

A Valérie, Marine et Mathieu,

Pour votre présence, votre soutien et votre patience.

Merci de m'avoir accordé tout ce temps.

Avec tout mon amour.

A mes parents et toute ma famille, présente ou disparue,

Sans vous, ce travail n'aurait pas lieu d'être.

A Jean-Philippe,

Pour ta complicité, ta présence, ton soutien et tes conseils.

Avec toute mon amitié.

A Anne-Stéphanie, Claudine, Alain, Robert,

Soyez remerciés pour votre aide et votre soutien.

A Daniel et Jean-Louis,

Sans vous, ce travail n'aurait pu voir le jour.

Avec mes amitiés les plus sincères.

A Atul, Laurent, Anne, Olivia et toute l'équipe de Pharmacologie,

Vous m'avez gentiment accueilli et accepté dans votre équipe.

Soyez-en remercié à travers ce travail.

Avec toute mon amitié.

A Olivier Choquet, Alain Didier, Paul-Michel Mertes, Jean-François Nicolas, Yves Benoit, Natalie Albert, Benoît Bataille,

Votre contribution dans ce travail s'est avérée colossale.

Que cette collaboration fructueuse en appelle d'autres.

Avec tous mes remerciements et mon amitié.

Aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance et aux anesthésistes qui ont participé à notre étude,

Sans vous, ce travail n'aurait pu voir le jour.

Soyez-en chaleureusement remercié.

**Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008 :
études pharmaco-épidémiologiques en France.**

-

Plan de la Thèse

Plan de la Thèse

Introduction	5
I - Pharmacopée des Anesthésiques Locaux amides	7
II – Propriétés Pharmacologiques des Anesthésiques Locaux.....	9
2.1 Structure chimique des anesthésiques locaux	9
2.2 Pharmacocinétique des anesthésiques locaux	12
2.2.1 Absorption	13
2.2.2 Distribution	14
2.2.3 Métabolisme et excrétion	15
2.3 Interactions médicamenteuses.....	17
2.4 Mécanisme d’action des anesthésiques locaux sur la fibre nerveuse.....	21
2.5 Autres effets des anesthésiques locaux	29
2.5.1 Cardio-vasculaires	29
2.5.2 Effets respiratoires	30
2.5.3 Action sur le métabolisme oxydatif	31
2.5.4 Effets sur le système nerveux central	31
2.6 Pharmacologie clinique	32
2.6.1 Puissance de l’anesthésique local.....	32
2.6.2 Délai d’action de l’anesthésique local.....	34
2.6.3 Durée d’action du bloc.....	35
2.6.4 Effets des adjuvants sur ces trois paramètres	35
2.6.5 Bloc différentiel sensitivomoteur.....	36
III - Effets indésirables des anesthésiques locaux : données de la littérature.....	36
3.1 Epidémiologie	36
3.2 Effets indésirables des anesthésiques locaux : analyse de la littérature.....	39
3.2.1 Effets indésirables systémiques	41
3.2.2 Effets indésirables locaux.....	48
3.2.3 Autres effets indésirables des AL	61
IV - Travaux de recherche.....	67
Première Partie : _Effets indésirables des anesthésiques locaux : analyse de la Banque Nationale de PharmacoVigilance	69
Seconde Partie : Réactions allergiques aux anesthésiques locaux de type amide : caractéristiques cliniques et tests cutanés	117
Troisième Partie : Le retour de liquide céphalorachidien dans l’aiguille ne suffit pas à la prédiction du succès de la rachianesthésie : étude prospective, multicentrique	133
V - Synthèse Générale	153
VI - Références Bibliographiques	157

Introduction

Les anesthésiques locaux s'utilisent depuis la fin du XIX^{ème} siècle. Ils ne sont pas l'apanage des médecins anesthésistes mais sont fréquemment employés aussi bien par les urgentistes, chirurgiens, dermatologues, chirurgiens-dentistes, etc.... Dans le cadre de l'anesthésie, le recours aux techniques d'anesthésie (et d'analgésie) locorégionale (ALR) n'a cessé de croître ces dernières années. En 1996, en France, 21 % des 8 millions d'actes d'anesthésie étaient des techniques d'ALR, représentées essentiellement par la rachianesthésie (35 % des ALR), l'anesthésie péribulbaire (22 % des ALR) et les blocs plexiques (14 % des ALR) [1]. Elles ne représentaient que 4% des 3,6 millions d'actes en 1981. Ces résultats peuvent être le reflet de certains avantages de l'ALR par rapport à l'anesthésie générale (AG). L'essor de l'ALR par les médecins anesthésistes est essentiellement lié à la perception d'un rapport bénéfices/risques très favorable à l'ALR. Paradoxalement, les données de la littérature ont du mal à conclure à un tel bénéfice, notamment en termes de mortalité. La publication de séries de complications dans la littérature est venue probablement jeter un trouble dans la communauté médicale. L'augmentation de l'incidence de ces complications de l'ALR a rendu nécessaire l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique (RPC) par la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) [2].

Si les années 90 ont permis de décrire chacune de ces techniques et d'en préciser leurs indications respectives, la fin de cette décennie et les années 2000 ont plus spécifiquement étudié leurs complications et les moyens à mettre en œuvre pour les prévenir. Il est important de noter que bon nombre de complications a été rapporté avec les anesthésiques locaux du groupe ester. Or, ce sont principalement les anesthésiques locaux du groupe amide qui sont utilisés en pratique quotidienne. C'est pour cette raison que nous limiterons la suite de notre exposé à l'étude des effets indésirables des anesthésiques locaux de type amide.

Les principaux effets indésirables mis en évidence sont issus de nombreux cas cliniques ou d'études prospectives sur un large collectif. Dans ce dernier cas, c'est souvent un élément spécifique (infections du cathéter par exemple) ou le caractère potentiellement grave de la complication qui a focalisé l'attention. Les résultats de ces travaux sont fondamentaux car ils permettent de mettre en place des procédures permettant de diminuer la morbi-mortalité. En revanche, un certain nombre de complications, qui n'entrent pas dans la méthodologie utilisée (exemple : les complications les plus graves ne sont pas forcément les plus fréquentes), sont peu ou pas étudiées. Une approche de type pharmacovigilance peut permettre d'apporter certaines réponses à ces questions.

Au cours de ce travail, nous proposerons un rappel pharmacologique des anesthésiques locaux de type amide, rappel indispensable permettant de comprendre les mécanismes à l'origine des effets indésirables. Dans un second temps, nous analyserons les données de la littérature concernant les effets indésirables systémiques et périphériques survenus avec ces anesthésiques locaux. Enfin, dans une troisième partie, nous exposerons les résultats de nos recherches, issues de l'analyse de la Banque Nationale de PharmacoVigilance et des études nationales qui en ont découlées.

I - Pharmacopée des Anesthésiques Locaux amides

Plusieurs anesthésiques locaux (AL) appartiennent à la famille des amino-amides [3]. Cinq d'entre eux sont le plus couramment utilisés en pratique quotidienne : la lidocaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la lévobupivacaïne et la mépivacaïne. Nous étudierons ces cinq AL au cours de ce travail. Parmi les autres médicaments, on peut citer l'articaine et la prilocaïne, cette dernière entrant dans la constitution des patch EMLA®.

Les propriétés pharmacocinétiques des cinq principaux anesthésiques locaux permettent de les classer en AL de durée d'action intermédiaire (lidocaïne, mépivacaïne) ou longue (bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne). A côté de la demi-vie, le site d'injection, le volume injecté, la concentration utilisée participent également au déterminisme des délais d'installation et des durées des blocs. A partir de ces données, les AL sont classés en délai d'action rapide (10-20 min) ou lent (15-30 min) et en durée d'action intermédiaire (120-300 min) ou longue (360-720 min) [4]. Les posologies utilisées varient. Il existe cependant des recommandations issues des sociétés savantes concernant les doses maximales à ne pas dépasser. Malheureusement, ces recommandations varient en fonction des pays [5]. Les principales caractéristiques de ces médicaments sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Principaux AL amides utilisés en pratique quotidienne [3,6]

Année ^a	DCI ^b Formule brute	Spécialité Présentation (mg/ml)	Délai action	Durée action	Dose maxi ^c
1943	Lidocaïne $C_{14}H_{22}N_2O$	XYLOCAINE 10 / 20	Rapide	Intermédiaire	300
1956	Mépipivacaïne $C_{15}H_{22}N_2O$	CARBOCAINE 10 / 20	Rapide	Intermédiaire	300
1957	Bupivacaïne $C_{18}H_{28}N_2O$	MARCAINE 2,5 / 5	Lent	Long	150
1972	Lévobupivacaïne $C_{18}H_{28}N_2O$	CHIROCAINE 0,625 / 1,25 / 2,5 / 5	Lent	Long	150
1989	Ropivacaïne $C_{17}H_{26}N_2O$	NAROPEINE 2 / 5 / 7,5 / 10	Lent	Long	225-300

a = année de découverte de la molécule (et non année de commercialisation) ; b = dénomination commune internationale ; c = dose maximale recommandée en mg (d'après [2,7]).

II – Propriétés Pharmacologiques des Anesthésiques Locaux

2.1 Structure chimique des anesthésiques locaux [4,6,8]

La molécule d'AL est composée d'une amine tertiaire et d'un groupe aromatique reliés par une chaîne intermédiaire (figure 1). Cette dernière contient soit une liaison ester, soit une liaison amide permettant, de ce fait, de classer les AL en aminoesters et aminoamides. Il s'agit de bases faibles de poids moléculaire voisin compris entre 234 et 329.

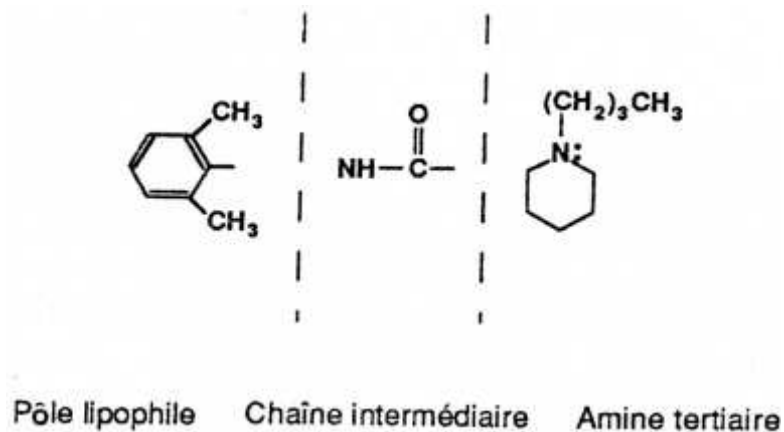


Figure 1. Structure fondamentale des AL de type amide

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

- Le nombre d'atomes de carbone sur la chaîne intermédiaire peut varier. Cet allongement augmente la puissance de la molécule, sa liposolubilité mais également son risque d'induction d'effets indésirables.

- Le groupe aromatique (acide benzoïque ou para-amino-benzoïque) est responsable de la liposolubilité de la molécule. Il va favoriser la diffusion et la fixation du produit.
- L'amine tertiaire (dérivée surtout de l'acide acétique) correspond au pôle hydrophile. Comme nous le verrons plus loin, elle joue un rôle dans l'hydrosolubilité de la molécule et donc dans la répartition sanguine, dans la diffusion, ainsi que dans l'ionisation.

Les structures chimiques des différents AL amides sont présentées dans la figure 2.

Dans les solutions d'AL, il existe un équilibre entre la forme basique, non ionisée et la forme ionisée. Chaque produit est caractérisé par un pKa. Cette valeur détermine en fonction du pH ambiant, la répartition de l'AL entre une forme ionisée (hydrosoluble, active) et non ionisée (liposoluble, diffusible). Le pKa varie de 7,7 pour la mépivacaïne à 8,1 pour la bupivacaïne et la ropivacaïne. De ce fait, au pH physiologique, les AL amides sont entre 60 % (mépivacaïne) et 85 % (bupivacaïne, ropivacaïne) sous forme ionisée. Ainsi, la mépivacaïne possède la proportion de forme non ionisée la plus importante au pH du sang (39%), expliquant le caractère diffusible de ce médicament (pénétration tissulaire).

Certains de ces médicaments sont représentés par un mélange de deux isomères optiques (mélange racémique). C'est le cas de la bupivacaïne, mélange de formes dextrogyre et lévogyre (figure 3). Cette stéréosélectivité semble avoir une action limitée sur les canaux sodiques [9]. Chez l'animal, la forme lévogyre de la bupivacaïne est, cependant, plus puissante, a une plus grande durée d'action et est moins toxique que la forme dextrogyre [10]. Ces éléments ont été repris comme principaux arguments marketing lors de la commercialisation de la lévobupivacaïne [11]. En revanche la ropivacaïne est un isomère pur. Les principales propriétés physico-chimiques des AL sont présentées dans le tableau 2.

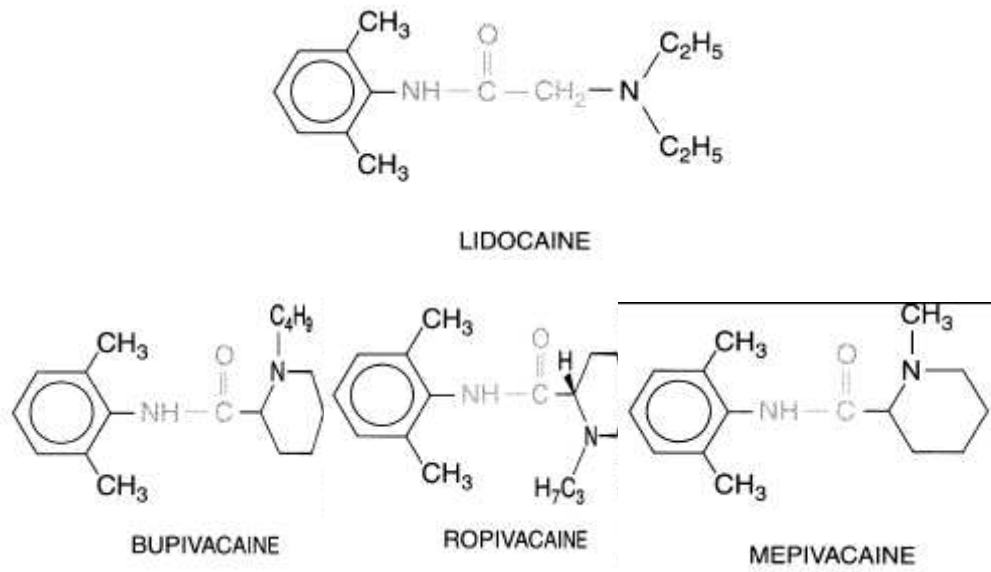


Figure 2. Structure chimique des principaux AL

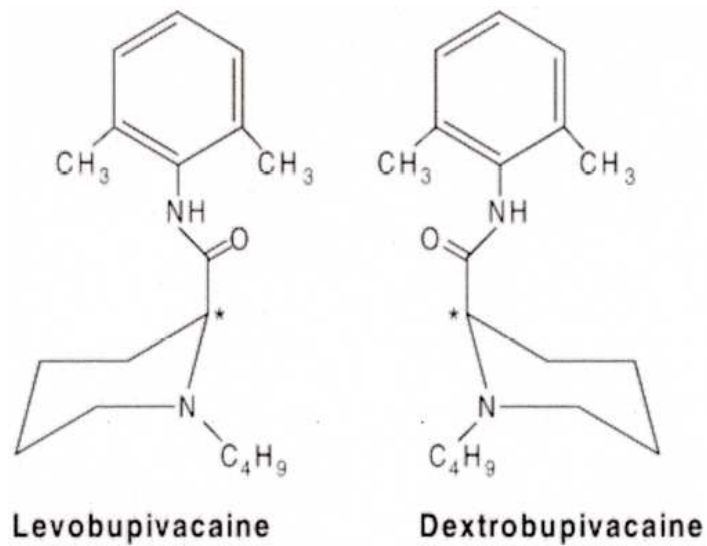


Figure 3. Structure chimique des isomères lévogyre et dextrogyre de la bupivacaine. La lévobupivacaine est constituée uniquement de l'isomère lévogyre.

Tableau 2. Principales données pharmacocinétiques des principaux AL amides (d'après [3,6])

Médicament	PM (g.mol ⁻¹)	pKa	Coefficient de partage ^a	Fixation protéique (%)	Demi-vie (min)
Lidocaïne	234	7,8	43	66	90
Mépipivacaïne	283	7,7	21	78	150
Bupivacaïne	343	8,1	346	95	150
Lévobupivacaïne	288	8,1		97	150
Ropivacaïne	329	8,1	115	94	110

a = coefficient de partage octanol/eau

2.2 Pharmacocinétique des anesthésiques locaux [4,6,8]

La concentration sanguine des AL dépend de la quantité injectée, de l'absorption à partir du site d'injection, de la distribution tissulaire, ainsi que de la biotransformation et de l'excrétion de chacun des produits. Un certain nombre de facteurs individuels va influencer la concentration sanguine en modifiant particulièrement la distribution : l'âge, l'état cardiovasculaire et hépatique.

Au niveau sanguin, la liaison aux globules est assez faible. La majorité des médicaments non liés aux globules va se lier aux protéines du sérum, avec pour conséquence une concentration faible dans l'eau plasmatique [12]. Concernant la fixation protéique, les AL se lient principalement à l'albumine et à l'acide α_1 -glycoprotéine ou orosomucoïde. Ils ne se fixent que très peu aux α_2 -globulines et pas du tout aux β -globulines [13]. L'albumine a une faible affinité pour les AL mais une forte capacité de fixation (masse importante dans le sérum), alors que c'est le contraire pour l'orosomucoïde [14]. Si la concentration totale d'AL augmente au-delà d'un seuil ou que le pH baisse, le système de fixation est dépassé

(saturation) ou l'affinité de l'orosomucoïde est diminuée (acidose) avec pour conséquence une augmentation de la fraction libre au niveau plasmatique. Les globules rouges continuent dans ce cas à fixer linéairement l'AL. A contrario, une anémie peut favoriser l'augmentation rapide de la concentration libre d'AL [12]. Lorsque les protéines plasmatiques sont saturées, les AL se fixent également sur les protéines tissulaires, fixation qui conditionne leur redistribution. Différents états vont modifier quantitativement les concentrations plasmatiques d'albumine et d'orosomucoïde [15]. Le taux de cette dernière protéine augmente considérablement au cours des états inflammatoires (arthrite, maladie de Crohn, infection...), chez le cancéreux, après un traumatisme ou chez le douloureux chronique. Dans ces conditions, la fixation des AL augmente avec pour corollaire une diminution de la fraction libre. A l'inverse, chez le nouveau-né, le nourrisson de moins de six mois et la femme enceinte, les concentrations d'orosomucoïde sont plus faibles, exposant aux risques d'une augmentation de la fraction libre de l'AL. Cette augmentation chez la femme enceinte de la fraction libre d'AL ne semble cependant pas être suffisante pour augmenter le risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques [16].

2.2.1 Absorption

L'absorption systémique des AL dépend du site d'injection (vitesse plus ou moins rapide), de la dose injectée, de l'addition éventuelle de vasoconstricteurs et du profil pharmacologique du produit considéré. L'âge du sujet intervient également, responsable d'une diminution de l'absorption [17].

Quel que soit l'AL considéré, les pics d'absorption sont plus élevés après bloc intercostal, puis péridurale, bloc du plexus brachial, bloc sciatique et voie sous-cutanée. La richesse de la vascularisation et la surface d'absorption de ces tissus expliquent ces différences. Au niveau de la plèvre, un état inflammatoire augmente le risque d'effets

indésirables [18]. L'absorption au niveau de l'espace péri-dural est plus complexe, faisant intervenir les méninges mais également la graisse et les vaisseaux péri-duraux. La rétention par les graisses des AL les plus liposolubles, conduit à minorer la concentration au pic, tout en prolongeant l'action locale. Ceci peut concerner 70% de la dose injectée de bupivacaïne. Dans ces conditions, la décroissance de la concentration sanguine est sous la dépendance directe du relargage péri-dural.

Il existe, pour la plupart des AL, une relation linéaire entre la dose injectée et le pic plasmatique [4].

L'adrénaline utilisée comme adjuvant généralement à la concentration de 5 µg/ml, diminue l'absorption des AL, et donc le risque potentiel d'effets indésirables. Cette action varie en fonction du site d'injection.

2.2.2 Distribution

Les AL possèdent un grand volume de distribution. Ils se distribuent dans tout l'organisme, mais leur concentration dans les tissus varie en fonction de la vascularisation de ces derniers. De ce fait, la distribution initiale se fait vers le cerveau, le cœur, les poumons, le foie et les reins. Le gradient de concentration s'inversant rapidement, l'AL quitte alors ces différents organes pour se distribuer dans les tissus moins vascularisés mais de forte capacitance, tels les muscles et le tissu graisseux. Compte tenu de sa masse, le muscle squelettique représente le réservoir principal d'AL. Par ailleurs, l'extraction pulmonaire est importante, impliquant une forte diminution de leur concentration sanguine après la traversée du poumon, du moins au cours de la première minute (saturation rapide du compartiment).

2.2.3 Métabolisme et excrétion

Les AL amides ont un métabolisme enzymatique hépatique. Il est plus rapide pour la prilocaïne, puis la mépivacaïne et la lidocaïne [19]. Chez l'homme, le métabolisme hépatique de la bupivacaïne est plus rapide que celui de l'étidocaïne [20].

La lidocaïne est largement métabolisée dans le foie et la moindre altération des fonctions hépatiques ou du débit sanguin hépatique peut avoir un effet sur la pharmacocinétique et les doses nécessaires de ce médicament [3]. L'effet de premier passage hépatique est intense. Le métabolisme dans le foie est rapide et environ 90% d'une dose administrée subit une désalkylation et est transformé en mono-éthylglycine xylidide puis après amputation du radical éthyl restant en glycine xylidide. La première phase est rapide, alors que la seconde est beaucoup plus lente. Ces deux métabolites sont actifs et sont responsables d'effets pharmacologiques mais également indésirables. Ainsi, la mono-éthylglycine xylidide conserve une grosse partie de l'action cardiovasculaire de la lidocaïne et possède un pouvoir convulsivant sensiblement équivalent. La glycine xylidide pose surtout des problèmes en raison de taux plasmatiques élevés, par exemple, pouvant être rencontrés lors de perfusion prolongée (taux plasmatiques parfois supérieurs à ceux de la lidocaïne). Ceci explique que des convulsions sont possibles, alors que des taux critiques de lidocaïne ne sont pas atteints. Ce risque d'accumulation en cas d'administration prolongée, en particulier de glycine xylidide, est en rapport avec une demi-vie plus longue que celle de la lidocaïne. Dans ce cas, un déplacement compétitif de la lidocaïne par ce métabolite peut apparaître au niveau des sites spécifiques, provoquant une réduction de l'efficacité de la lidocaïne, d'où un risque de devoir augmenter les posologies et par là-même les effets indésirables potentiels [21]. Toutes les circonstances favorisant une perturbation du métabolisme hépatique (insuffisance cardiaque, hépatopathie alcoolique, hépatite virale ou chronique...) peuvent favoriser une réduction de la clairance de la lidocaïne. Il est en de même avec des médicaments ayant une

action inductrice enzymatique ou affectant le débit sanguin hépatique (cf. chapitre sur les interactions médicamenteuses).

La ropivacaïne subit une hydroxylation aromatique par les microsomes hépatiques pour donner plusieurs métabolites : 2',6'-pipecolyl xylidide (PPX), 3'-hydroxyropivacaïne (3'-OH Rop), et 4'-hydroxyropivacaïne (4'-OH Rop). En cas de perfusion prolongée, il existe un risque d'accumulation de PPX [22].

Chez l'homme, la première étape de la dégradation de la bupivacaïne est une déalkylation portant sur l'azote du cycle pipéridine, aboutissant au pipecolyl xylidide (ou desbutyl bupivacaïne). Un autre métabolite a été isolé, il s'agit du 4-hydroxy-bupivacaïne. Ces deux métabolites peuvent s'accumuler en cas de perfusion prolongée de bupivacaïne [23].

La mépivacaïne peut subir une déalkylation conduisant à la pipecolyl xylidide (ou desméthylmépivacaïne). La voie principale du catabolisme passe cependant par une hydroxylation fournissant une 3-hydro-mépivacaïne.

Ce métabolisme hépatique fait intervenir plusieurs isoenzymes du système des cytochromes P450 au niveau des microsomes hépatiques. Concernant la ropivacaïne, de manière générale, les isoenzymes CYP1A catalysent la formation de 3'-OH Rop alors que la formation des métabolites 4'-OH Rop et PPX est catalysée par le CYP3A [24]. En réalité, chaque isoenzyme possède des sous-groupes, dont il a pu être démontré un rôle spécifique. Ainsi, la PPX semble produit par le CYP2C11 et CYP3A2, la 4'-OH Rop par le CYP1A2 et la 3'-OH Rop par le CYP1A2 et le CYP2D1 [25]. Le CYP3A4 semble également jouer un rôle important dans la formation du PPX. L'isoenzyme CYP3A4 joue un rôle mineur dans ce métabolisme [3]. L'isoenzyme CYP1A2 semble prépondérante dans le métabolisme de la ropivacaïne [25]. Pour la lidocaïne, il semblerait que l'isoenzyme P-450NF joue un rôle majeur dans les phénomènes de N-dééthylation chez l'homme [26]. La bupivacaïne est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 [27]. A noter que

les énantiomères R et S ont une cinétique très semblable, et les légères différences qui ont pu être décrites n'ont aucune traduction clinique [28].

Des travaux ont montré que ces enzymes n'étaient pas matures à la naissance [29]. Ceci explique l'augmentation de la clairance de la bupivacaïne au cours de la première année de vie [30,31]. Le CYP1A2, impliqué dans le métabolisme de la ropivacaïne, est totalement déficient à la naissance et met plusieurs années pour être fonctionnel. Ainsi, il a été montré que la clairance de la ropivacaïne atteignait son maximum vers l'âge de huit ans [32]. Une étude réalisée lors d'une injection caudale d'une dose constante de ropivacaïne a montré que la clairance libre passait de 50 à 120 ml/kg/min entre la naissance et l'âge de six mois [33]. Ces clairances étaient de toute façon plus élevées que celles de la bupivacaïne évaluées dans une autre étude, laissant apparaître un profil sécuritaire sûr de la ropivacaïne, y compris chez les nouveau-nés [31].

Les AL sont excrétés sous forme inchangée par le rein à moins de 5%. Les altérations de la fonction rénale ne modifient pas la clairance des AL mais il existe un risque d'accumulation de leurs métabolites actifs.

2.3 Interactions médicamenteuses

D'une manière générale, il existe un risque réel augmenté de dépression myocardique avec tous les AL, lorsqu'ils sont administrés avec des médicaments anti-arythmiques [3]. En effet, ces derniers agissent également sur les canaux, notamment sodiques pour les quinidines, comme les AL. De la même façon, les solutions d'AL adrénalinées, administrées au cours du travail obstétrical par voie péridurale ou paracervicale, peuvent en association avec des médicaments oxytociques favoriser la survenue d'une hypertension artérielle. Enfin, malgré l'absence de preuve clinique d'interactions dangereuses entre les AL adrénalinés et les IMAO

ou antidépresseurs tricycliques, la plus grande prudence s'impose afin d'éviter une injection accidentelle intraveineuse de l'AL.

A côté de ces interactions médicamenteuses, d'autres ont été plus précisément décrites avec certains AL. Ainsi, il a été démontré que le propranolol réduisait la clairance de la bupivacaïne de 35% chez des volontaires sains [34]. L'association de ces médicaments expose à une augmentation du risque d'effets indésirables de la bupivacaïne. Un risque théorique, car non prouvé scientifiquement, existe également avec les inhibiteurs calciques. Enfin, des résultats contradictoires ont été publiés concernant les interactions entre la bupivacaïne et certains antagonistes du récepteur H₂ de l'histamine. Certains auteurs ont mis en évidence une diminution de la clairance de la bupivacaïne lors d'une prémédication à la cimétidine [35], résultats non confirmés par d'autres [36,37].

La concentration plasmatique de lévobupivacaïne peut être diminuée par des médicaments inducteurs enzymatiques, comme la rifampicine.

Concernant la lidocaïne, de nombreuses interactions médicamenteuses ont été décrites. L'hypokaliémie secondaire à l'acétazolamide, aux diurétiques thiazidiques ou de l'anse antagonise les effets de la lidocaïne. Les effets dépresseurs cardiaques de la lidocaïne sont additifs avec ceux des bêta-bloquants et autres anti-arythmiques. Il en est de même lors de l'association avec de la phénytoïne injectable [3]. Des cas d'effets indésirables cardiaques et neurologiques de la lidocaïne ont été rapportés avec l'utilisation concomitante de plusieurs anti-arythmiques. C'est le cas avec la mexilitine [38], l'amiodarone [39,40], le tocainide [41] et le procaïnamide [42]. Des interactions médicamenteuses ont été également décrites entre la lidocaïne et les antiépileptiques. Des patients traités au long cours par phénytoïne ou barbituriques peuvent nécessiter une augmentation des doses de lidocaïne en raison de leurs effets inducteurs enzymatiques [43,44]. La phénytoïne peut également augmenter les concentrations plasmatiques d'acide α_1 -glycoprotéine et par conséquent réduire la fraction

plasmatique libre de lidocaïne [45]. Les effets dépresseurs cardiaques de la lidocaïne peuvent être dangereusement renforcés par la phénytoïne intraveineuse [46]. Des augmentations significatives des concentrations plasmatiques de lidocaïne sont survenues avec le propranolol en raison d'une réduction de la clairance de la lidocaïne à partir du plasma [47-50]. Des interactions similaires ont été observées avec le nadolol [50] et le metoprolol [48]. Des résultats contradictoires ont cependant été trouvés avec ce dernier bêta-bloquant [51]. Le métabolisme hépatique de la lidocaïne peut être réduit en raison d'une chute du débit sanguin hépatique en rapport avec une diminution du débit cardiaque, ou il peut être affecté par une inhibition directe des enzymes microsomiales hépatiques [52]. Dans ces conditions, les altérations significatives de la clairance de la lidocaïne devraient être plus fréquemment rencontrées avec les médicaments qui n'ont pas d'activité sympathomimétique intrinsèque et qui ont un effet plus important sur le débit cardiaque ou avec les médicaments plus liposolubles qui ont plus d'effets sur les oxygénases microsomiales. La réduction de la clairance de la lidocaïne observée avec le propranolol semble principalement secondaire à une inhibition directe du métabolisme plutôt qu'à une diminution du débit sanguin hépatique [47]. De nombreuses études ont comparé les interactions entre la lidocaïne et la cimétidine, avec des résultats contradictoires ne permettant pas de conclure de manière formelle [53-56]. La cimétidine semble diminuer le métabolisme hépatique de la lidocaïne ; elle semble également réduire sa clairance en diminuant le débit sanguin hépatique. Des augmentations significatives des concentrations plasmatiques de lidocaïne ont été rapportées. L'usage d'un autre anti-H₂, sans propriété inhibitrice enzymatique, semble préférable. La ranitidine, chez le sujet sain, n'a soit aucun effet sur la cinétique de la lidocaïne [57], soit entraîne de faibles changements en rapport avec une faible diminution du débit sanguin hépatique [58]. Bien que nombreux médicaments puissent réduire la proportion de lidocaïne liée à l'acide α_1 -glycoprotéine, seul le déplacement provoqué par la bupivacaïne était considéré comme pouvant avoir une

répercussion clinique importante [59]. De la même façon, l'utilisation de lidocaïne pour traiter les arythmies induites par la cocaïne semble discutable, en raison du risque d'augmentation d'effets indésirables [60]. Nous avons vu que la lidocaïne était étroitement liée à l'acide α_1 -glycoprotéine. Or, les concentrations de cette protéine plasmatique peuvent être diminuées par les oestrogènes, aboutissant à une concentration libre de lidocaïne plus élevée chez les femmes que les hommes [61]. Cette fraction libre peut encore augmentée durant la grossesse et chez les patientes prenant une contraception orale [61,62]. D'une manière générale, les anti-arythmiques et donc la lidocaïne ont une certaine activité de blocage de la jonction neuromusculaire et de ce fait, peuvent potentialiser l'action des curares non dépolarisants. De grandes doses de lidocaïne peuvent diminuer le relargage d'acétylcholine et agir directement sur la membrane musculaire [3].

Des études in-vitro ont montré que la bupivacaïne diminuait de manière dramatique la liaison de la mépivacaïne à l'acide α_1 -glycoprotéine [63].

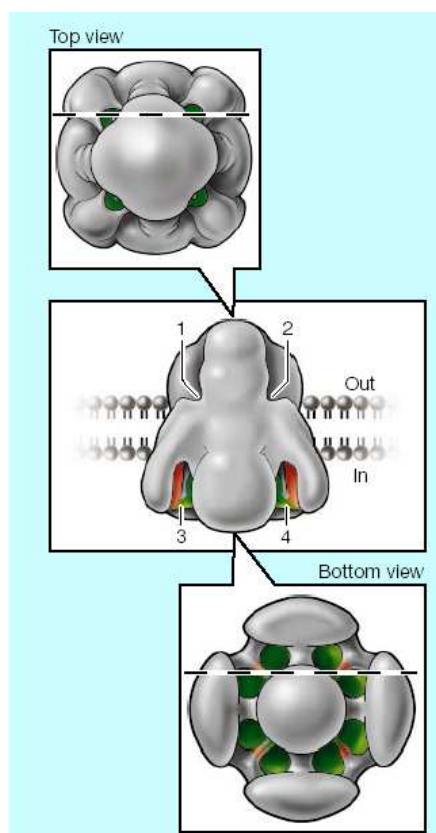
L'administration de ropivacaïne avec des anesthésiques généraux, des opiacés ou des médicaments structurellement proches des AL de type amide peut conduire à une potentialisation des effets indésirables. Le métabolisme de la ropivacaïne faisant appel au cytochrome P450 (voir plus haut), il existe des risques d'interactions entre cet AL et d'autres médicaments inhibants cette isoenzyme. L'administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP1A2. Ces principaux médicaments inhibiteurs sont la cimétidine, des fluoroquinolones (énoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine), la plupart des macrolides, le triclabendazole, le stiripentol, la fluvoxamine [64]. Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne peuvent être diminuées par des médicaments inducteurs enzymatiques, comme la rifampicine.

2.4 Mécanisme d'action des anesthésiques locaux sur la fibre nerveuse

Les AL sont responsables d'un blocage réversible des sensations en prévenant ou diminuant la conduction de l'influx nerveux aux alentours du site de leur application ou de leur injection. Puisque leur mode d'action est de diminuer la perméabilité des cellules membranaires des nerfs aux ions sodiques, ils possèdent également un effet stabilisant de membrane [3].

Les AL bloquent la conduction en diminuant ou empêchant l'importante augmentation transitoire de la perméabilité membranaire aux ions sodiques, qui survient normalement lors d'une dépolarisation légère de la membrane. Cette action des AL est due à leur interaction directe avec les canaux sodiques voltage-dépendants. Le canal sodique voltage dépendant est une structure complexe dont une partie seulement de son fonctionnement est connu (figure 4) [65]. Lorsque l'action anesthésique se développe progressivement dans un nerf, le seuil électrique d'excitabilité augmente, le taux d'augmentation du potentiel d'action diminue, la conduction pulsée diminue et les facteurs sécuritaires de conduction diminuent [66]. Ces facteurs diminuent la probabilité de la propagation du potentiel d'action et la conduction nerveuse s'éteint. Les AL modifient la cinétique du canal en augmentant la probabilité d'inactivation de celui-ci [67].

Figure 4. Représentation tridimensionnelle du canal sodique voltage-dépendant (d'après [68])



Lorsque ce canal est « ouvert », il permet l'entrée de sodium à l'intérieur de la cellule, avec dépolarisation de la membrane avoisinante. Le canal passe alors dans un état « inactivé » où il est insensible à toute stimulation (période réfractaire), permettant ainsi une propagation du potentiel d'action dans un seul sens. En l'absence de stimulus, il se trouve dans un état de « repos », prêt à s'ouvrir rapidement en réponse à un stimulus.

Des études initiales chez le calmar, ont montré que des analogues quaternaires des AL mis en contact directement à l'intérieur des axones reproduisaient les mêmes effets, mais restaient inefficaces lorsqu'ils étaient mis en contact à l'extérieur de l'axone. Il semble donc que le site d'action des AL, au moins pour leur forme ionisée, soit accessible uniquement par la surface interne de la membrane [69]. Les AL appliqués à l'extérieur doivent donc traverser la bicouche phospholipidique de la membrane pour se fixer et agir sur le récepteur sodique.

Les AL interagissent avec un ou plusieurs sites spécifiques de liaison du canal sodique [70]. Ce dernier est constitué de complexes de protéines glycosylées. Les sous-unités individuelles sont désignées α et β_1 à β_4 . La sous-unité β assure la régulation du fonctionnement du canal sodique. La grande sous-unité α du canal sodique contient quatre domaines homologues (I à IV), chaque domaine consistant en 6 segments transmembranaires de conformation α -hélicoïdale (figure 5) avec en plus une boucle de pores membranaires de réentrée (P). Le pore transmembranaire sélectif pour le sodium réside probablement au centre d'une structure symétrique formée par les quatre domaines homologues. La voltage-dépendance de l'ouverture du canal est une hypothèse pour refléter les modifications de la conformation qui résultent des mouvements des détecteurs de charge (voltage récepteur) en réponse aux changements du potentiel transmembranaire. Ces détecteurs sont localisés dans l'hélice transmembranaire S4 (figure 5). Ces hélices S4 sont à la fois hydrophobes et chargées positivement, renfermant des résidus de lysine ou d'arginine à chaque troisième position. Il est envisagé que ces résidus se déplacent perpendiculairement au plan de la membrane, sous l'influence du potentiel transmembranaire, à l'origine d'une série de modifications de la conformation de tous les quatre domaines, aboutissant à l'état d'ouverture du canal [71]. Une illustration est proposée figure 6. Le pore transmembranaire du canal sodique est probablement recouvert par les hélices transmembranaires S5 et S6 et le court segment de membrane relié entre eux et qui forme la boucle P. Les résidus d'acides aminés de ce court segment représentent les déterminants les plus importants de la conduction des ions et de la sélectivité du canal.

Après son ouverture, le canal sodique s'inactive en quelques millisecondes, grâce à la fermeture de la porte d'inactivation. Cette porte fonctionnelle est formée par la courte boucle de protéines qui relie les domaines III et IV (figure 5). La boucle se referme sur l'orifice du

pore transmembranaire du canal et l'occlut, empêchant une nouvelle entrée d'ions. Elle se lie également sur un récepteur d'inactivation formé par l'orifice intracellulaire du pore.

Des résidus d'acides aminés, important pour la liaison des AL, ont été trouvés dans le segment S6 des domaines I, III et IV [72,73]. Des résidus d'acides aminés hydrophobes situés près du centre et à la terminaison intracellulaire du segment S6 peuvent interagir directement avec les AL non ionisés (figure 7). Des mutations expérimentales d'acides aminés hydrophobes (isoleucine transformée en alanine) ont permis d'établir un passage d'accès d'AL ionisés du milieu extracellulaire vers son site d'action. Ces résultats ont permis de localiser le récepteur des AL à l'intérieur du pore transmembranaire du canal sodique, avec une partie de sa structure fournie par les acides aminés du segment 6 des domaines I, III et IV.

Figure 5. Structure 2D et fonction des canaux sodiques voltage-dépendants (d'après [66])

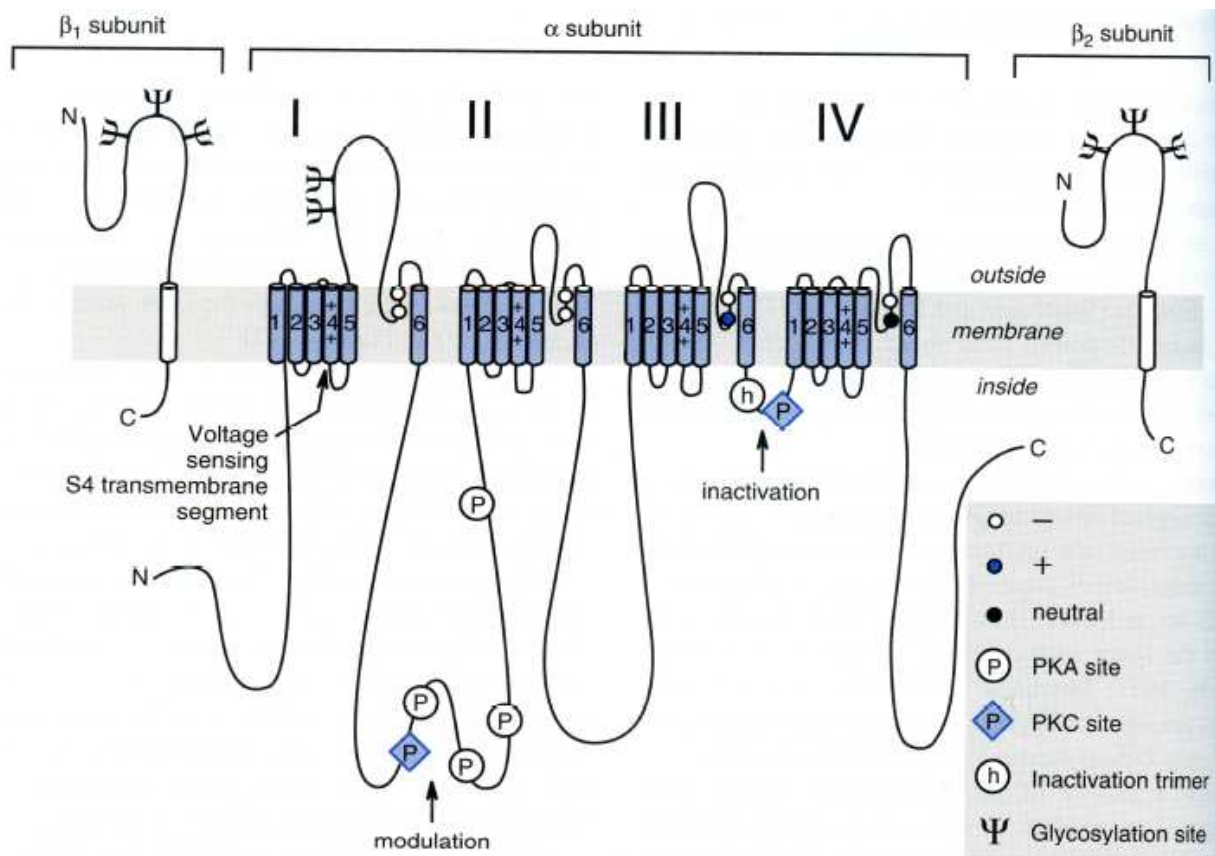
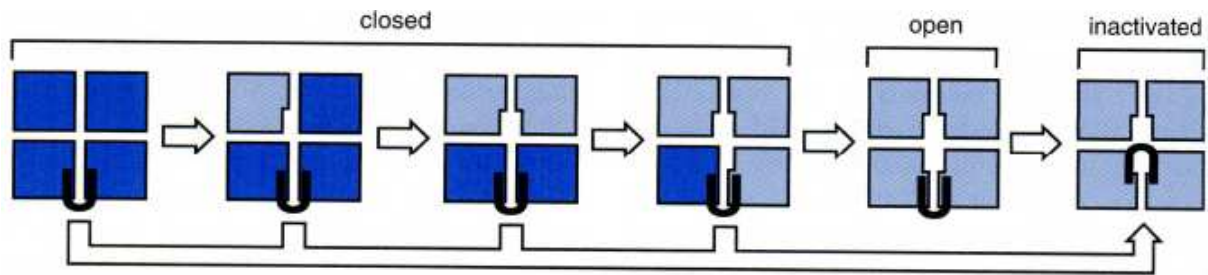
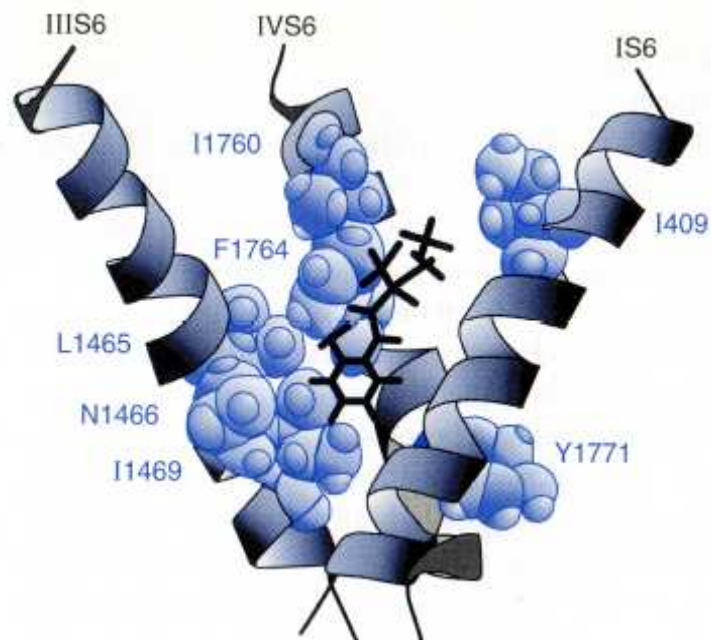


Figure 6. Illustration des 4 domaines homologues de la sous-unité α du canal sodique.



Sous la dépolarisation, chacun des 4 domaines homologues subit un changement de sa conformation vers un état activé. Lorsque les 4 domaines sont activés, le canal sodique peut s'ouvrir (d'après [66]).

Figure 7. Le récepteur des anesthésiques locaux



Les codes du milieu correspondent aux résidus d'acides aminés qui participent à la structure du récepteur des AL (d'après [66]).

En résumé, les AL agissent à la fois sur le versant interne (voie hydrophile) et, pour une faible part, au sein même de la membrane (voie privilégiée des agents hydrophobes comme la bupivacaïne). Ainsi ils doivent d'abord traverser la membrane cellulaire sous forme de base non ionisée, puis à nouveau s'ioniser pour atteindre l'intérieur du canal par la face cytoplasmique. La fixation à l'intérieur du canal au niveau d'acides aminés bien identifiés, aboutit à une obstruction mécanique du pore.

L'intensité du bloc dépend de la constance de vitesse de liaison de la molécule au canal qui représente l'affinité (supérieure pour la bupivacaïne par rapport à la lidocaïne). Elle est également fonction de comment le nerf a été stimulé et de son potentiel de membrane de repos. Ainsi un nerf au repos est moins sensible aux AL qu'un nerf stimulé de manière répétée. Des fréquences de stimulation élevées et des potentiels de membrane importants augmentent le degré du bloc anesthésique. Ceci s'explique par le fait que la forme ionisée de la molécule d'AL ne peut atteindre son récepteur que si le canal sodique est ouvert et par le fait que l'AL se lie plus fermement et donc stabilise le canal sodique lorsqu'il est sous forme inactive [70]. La relation qui lie la fréquence de stimulation et l'AL dépend aussi de la vitesse de dissociation de son récepteur dans le pore du canal sodique. La fixation globale de l'AL est donc augmentée par l'activation des canaux pour deux raisons : il y a plus de sites de fixation accessibles pendant l'activation (modèles des *récepteurs gardés* [74]) et la dissociation de l'AL depuis les canaux activés est plus lente qu'à partir des canaux de repos (modèle des *récepteurs modulés* [75]). Ainsi si la fréquence de stimulation est lente, le bloc est d'intensité modérée (bloc tonique), alors que lorsque la fréquence de stimulation s'accroît, l'intensité du bloc augmente progressivement pour atteindre un plateau dépendant de la fréquence de stimulation et de la nature de l'agent (bloc phasique). La bupivacaïne induit un bloc phasique beaucoup plus important que la plupart des autres AL.

Les AL peuvent se lier à d'autres protéines membranaires [70]. En particulier, ils peuvent bloquer des canaux potassiques et à un moindre degré, des canaux calciques [70]. La sensibilité du canal potassique à l'action des AL se rencontre pour une gamme de concentration huit à dix fois supérieure à celle nécessaire pour bloquer le canal sodique [76]. L'effet prédominant est une simple réduction de la perméabilité de la membrane au flux potassique, indépendant du potentiel de la membrane. La sensibilité des canaux potassiques dépend du type de fibres utilisées, de la vitesse de conduction de la fibre (myélinisée ou non) et du type d'AL. Cet effet semble peu intervenir en pratique [76]. Le blocage des canaux potassiques semble participer aux effets arythmogènes des AL et celui des canaux calciques semble favoriser leurs effets inotropes négatifs [77-79].

A l'échelle du nerf, les AL bloquent le potentiel d'action axonal qui transmet l'information sensitive ou douloureuse vers les neurones centraux ou la commande motrice depuis ces neurones. Quand une fibre nerveuse est mise en contact avec un AL, il se produit une extinction progressive du signal (conduction décrementielle), fonction de la fibre, de sa myélinisation, de la localisation du bloc, de la concentration d'AL et de la nature de l'AL.

Par ailleurs, l'effet des AL dépend du degré de myélinisation des fibres : plus marqué pour les fibres peu ou non myélinisées (bloc différentiel). En général, les fibres du système nerveux autonome, les petites fibres C non myélinisées (véhiculant la douleur) et les petites fibres A δ myélinisées (véhiculant les sensations douloureuses et thermiques) sont bloquées avant les grosses fibres A γ , A β et A α myélinisées (véhiculant les informations sur la posture, le toucher, la pression et la motricité) [66]. Cette notion de bloc différentiel est très importante en pratique. Les mécanismes exacts responsables de cette apparente spécificité de l'action des AL sur les fibres de la douleur ne sont pas connus, mais plusieurs facteurs peuvent y contribuer. La première hypothèse, évoquée au début du siècle dernier, avançait que

l'augmentation de la sensibilité du bloc aux AL était inversement proportionnelle à la taille des fibres. Des travaux plus récents n'ont pas retrouvé de corrélation entre la concentration d'AL et le diamètre des fibres [80-82]. Par contre l'espace entre deux nœuds de Ranvier augmente avec la taille des fibres nerveuses. Les AL doivent bloquer la dépolarisation de 2 ou 3 nœuds de Ranvier adjacents pour interrompre la conduction nerveuse des axones myélinisés. Ainsi, pour une même distance baignée par l'AL, une fibre A δ aura 5 à 8 fois plus de nœuds bloqués qu'une fibre A α . Cet effet est plus prononcé au niveau des blocs centraux que des blocs périphériques.

Concernant la pharmacocinétique des AL, après injection d'une solution d'AL à proximité d'un nerf, plus de 99% de la dose injectée est absorbée dans la circulation générale. Seule une très faible fraction pénètre l'épinèvre, le périnèvre et enfin l'endonèvre. Les facteurs précis qui gouvernent la fonction de concentration à l'intérieur d'une fibre restent à déterminer. L'absorption et la durée d'action d'un AL dépendent probablement de différents facteurs comme la présence d'aponévroses ou de loges anatomiques, de la position de la fibre au sein du nerf, de la présence d'une gaine périnerveuse et/ou intranerveuse, et de la vascularisation de la fibre. Ainsi, l'effet de l'adrénaline utilisée comme adjuvant avec les AL permet de réduire le débit sanguin dans le nerf (sans effet sur le débit musculaire adjacent), et de piéger l'AL dans celui-ci, prolongeant d'autant son effet [83,84].

Enfin, il est connu que des phénomènes de tachyphylaxie (tolérance avec diminution progressive de la réponse au médicament) surviennent avec les AL, notamment lorsqu'ils sont injectés seuls chez l'adulte. Une participation pharmacocinétique (modification de la distribution locale ou diffusion des agents) est certaine [85]. Des facteurs pharmacodynamiques interviennent également dans la genèse de cette forme de tolérance [86].

2.5 Autres effets des anesthésiques locaux

2.5.1 *Cardio-vasculaires*

Tous les AL ont un effet antiarythmique, surtout connu avec la lidocaïne (classe Ib de Vaughan-Williams). Ils ralentissent la vitesse de dépolarisation dans les fibres de Purkinje et le muscle ventriculaire [87,88], réduisent la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire [88], diminuent l'excitabilité ventriculaire. Aux posologies habituelles, la lidocaïne n'a pas d'action sur la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire. En revanche, à posologie plus élevée, la conduction est ralentie à tous les niveaux. Les AL ont un effet propre bradycardisant et inotrope négatif compensé par une stimulation d'origine centrale [89].

Tous les AL peuvent avoir des effets arythmogènes, surtout décrits avec la bupivacaïne qui peut être responsable de sévères troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ou fibrillation) ou de troubles de la conduction (blocs auriculo-ventriculaires ou intraventriculaires, torsade de pointe) [90]. Cet effet particulier de la bupivacaïne peut être dû à des effets myocardiques directs (bloc phasique prédominant, fort pouvoir bloqueur calcique et potassique) et des effets indirects d'origine centrale [91]. La principale différence entre la bupivacaïne et les autres AL concernant ces effets cardiaques est liée à la plus lente dissociation de la bupivacaïne à son récepteur durant la diastole, ce qui entraîne, pour une fréquence cardiaque physiologique, une fraction significative plus importante de canaux sodiques toujours bloqués à la fin de la diastole avec la bupivacaïne [87]. Les effets de l'isomère lévogyre seraient moindres que ceux de l'isomère dextrogyre.

Les AL ont également des effets sur l'activité mécanique du muscle cardiaque. Ils ont tous une action inotrope négative, dépendant de la dose, sur le muscle isolé [79]. Cette dépression de la contractilité est proportionnelle à la puissance d'action sur le nerf isolé [92].

L'effet inotrope négatif pourrait être en rapport avec une inhibition de la production d'AMP cyclique [93], ainsi que des interactions avec la respiration mitochondriale [94].

L'action des AL sur le muscle lisse vasculaire varie en fonction de la molécule et de la concentration [95]. Aux faibles concentrations, on observe une vasoconstriction dose dépendante, alors que pour des concentrations plus élevées, une vasodilatation s'installe. La ropivacaïne possède des propriétés vasoconstrictrices supérieures aux autres AL [96,97].

2.5.2 Effets respiratoires

Les effets respiratoires sont controversés et ont surtout été mis en évidence chez l'animal. Ils dépendent également de la concentration d'AL. A des concentrations élevées, les AL vont entraîner une dépression des chémorécepteurs, ainsi que des récepteurs trachéobronchiques. Les résultats des études concernant les réponses ventilatoires à l'hypoxie et au CO₂ sont contradictoires. Certains ont décrit une légère réponse ventilatoire à l'hypoxie [98]. Pour d'autres, les AL ne modifient pas la mécanique ventilatoire du sujet sain mais augmentent de façon modérée la réponse ventilatoire au CO₂ [99]. Enfin, aucun effet de la lidocaïne, de la mépivacaïne et de la bupivacaïne sur la réponse à l'hypoxie ou à l'hypercapnie n'a été retrouvé dans certaines études [100]. Au niveau des vaisseaux pulmonaires, on note une vasoconstriction limitée aux veines pulmonaires par la lidocaïne à faible concentration qui concerne également le versant artériel avec l'augmentation des doses. Les AL augmentent les résistances et la pression dans l'artère pulmonaire chez l'animal entier [101], ou dans une préparation cœur-poumon [102].

2.5.3 Action sur le métabolisme oxydatif

Les AL perturbent les fonctions mitochondriales en inhibant le transport des électrons [103]. Par ailleurs il a été démontré un effet découplant spécifique avec la bupivacaïne [104,105], effet en partie responsable d'une partie des effets indésirables de cette molécule [94]. Cet effet ne s'observe qu'à des concentrations plus de 100 fois supérieures à celles observées dans le plasma des patients au cours d'une ALR.

2.5.4 Effets sur le système nerveux central

Les AL traversent facilement la barrière hémato-méningée, en raison de leur liposolubilité. A de faible posologie (2 mg/kg) correspondant à un taux plasmatique entre 0,5 à 4 µg/ml, la lidocaïne possède un effet anticonvulsivant. Par ailleurs, même si la question est encore débattue, il semblerait que les AL possèdent une action analgésique propre [106], ce qui a conduit à les proposer pour le traitement de certaines neuropathies périphériques, notamment cancéreuses [107].

Lorsque les concentrations plasmatiques augmentent, d'autres signes neurologiques (dysesthésies péri-buccales, acouphènes, troubles visuels, secousses musculaires, convulsions, ...) vont apparaître, signes annonciateurs d'une toxicité systémique, notamment avec la lidocaïne, imposant une prise en charge spécifique pour éviter la survenue d'un arrêt respiratoire, d'un coma voire du décès. Il est important de noter le rapport des toxicités neurologiques en fonction de l'AL considéré. Ainsi, ce rapport, qui correspond au rapport de puissance de chaque molécule sur nerf isolé (voir plus loin), est de 4/3/1 si l'on considère la bupivacaïne, la ropivacaïne et la lidocaïne. Au cours de l'augmentation des concentrations plasmatiques, il existe une stimulation diffuse affectant d'abord les formations corticales. Cette excitation du système nerveux central semble être due à un blocage initial des faisceaux inhibiteurs du cortex cérébral par les AL [108]. Ce blocage permet aux neurones facilitateurs

de fonctionner de façon homogène, ce qui augmente l'activité excitatrice, aboutissant aux convulsions. L'augmentation de la dose conduit à une interruption de la conduction dans les faisceaux facilitateurs et à la dépression générale du système nerveux central. Parmi les différents symptômes décrits, on retiendra notamment [109] : engourdissement et paresthésie de la langue et des lèvres, sensations vertigineuses, acouphènes, diplopie, désorientation temporo-spatiale, impression de chaud et de froid. Quelques signes plus objectifs peuvent accompagner cette symptomatologie : logorrhée ou difficulté de l'élocution, nystagmus, tremblements des extrémités, fasciculations musculaires, diminution de la mobilité... Au-delà apparaît la crise convulsive généralisée. Le seuil convulsivant est lié directement à la puissance anesthésique de l'AL.

2.6 Pharmacologie clinique

La qualité d'un bloc nerveux est fonction de la posologie utilisée et de la disponibilité de l'AL au site d'injection. Les effets cliniques propres des AL dépendent en grande partie de leurs propriétés pharmacologiques : puissance, demi-vie, ainsi que blocage différentiel sensitivomoteur.

2.6.1 Puissance de l'anesthésique local

La puissance du bloc est fonction de la liposolubilité de la molécule qui favorise la diffusion, et dans une moindre mesure de son poids moléculaire. Le caractère lipophile d'une molécule d'AL peut être modifié en changeant la taille des résidus alkyles sur l'amine tertiaire ou le noyau aromatique. La lipophilie traduit la tendance d'un composé à s'associer aux membranes lipidiques ; elle s'estime habituellement par la solubilité dans un solvant hydrophobe comme l'octanol [110]. Chaque AL est caractérisé par un coefficient de partage octanol/eau. Celui de la bupivacaine étant le plus élevé, cette molécule est la plus liposoluble

(tableau 2). Les produits à faible liposolubilité doivent être administrés à plus forte concentration que les produits très liposolubles. Le poids moléculaire intervient également dans la puissance de la molécule. Un poids moléculaire élevé augmente la latence d'action mais aussi ralentit fortement la vitesse de dissociation entre l'AL et le récepteur [111]. Enfin, le pH extracellulaire jouerait également un rôle, la vitesse de dissociation de la molécule de son récepteur serait proportionnelle aux variations de pH. La puissance relative *in vitro* de chaque AL est rapportée dans le tableau 3. Il existe cependant bien souvent des disparités entre les résultats des études expérimentales et cliniques, probablement en raison d'interférences d'autres facteurs *in vivo* comme les effets de la molécule sur la vascularisation locale ou la redistribution tissulaire de l'AL. La lidocaïne, par exemple, étant plus vasodilatatrice que la prilocaïne, est résorbée rapidement et moins de molécules sont disponibles pour le bloc nerveux [112]. Des études évaluant la concentration minimale analgésique d'AL (technique de la MLAC) dans le cadre de l'analgésie du travail obstétrical ont montré, en comparaison avec la bupivacaïne, une puissance moindre de 40 % et de 13 % respectivement avec la ropivacaïne [113,114] et la lévobupivacaïne [115]. Cependant, dans le cadre de l'anesthésie, si l'on prend en compte des paramètres classiques tels que le délai d'installation du bloc, la durée des blocs sensitif et moteur, la consommation d'AL et d'opiacés, ... aucune différence n'apparaissait entre la ropivacaïne, la lévobupivacaïne et la bupivacaïne administrés à des concentrations et des volumes identiques, aussi bien par voies caudale [116], interscalénique [117], sciatique [118], fémorale [119], péridurale [120,121]. Ainsi, à concentration analgésique (très faible), des différences de puissance peuvent être observées. A concentration anesthésique (forte), les différences en termes de puissance s'avèrent moins évidentes.

Tableau 3. Puissance relative *in vitro* des cinq principaux AL par rapport à la prilocaïne (d'après [4])

Médicament	Puissance relative ^a
Prilocaïne (référence)	1
Lidocaïne	1,5
Mépipivacaïne	1,5
Ropivacaïne	6
Bupivacaïne	8
Lévobupivacaïne	8

a = puissance relative de blocage de la conduction nerveuse à partir de fibres C des nerfs vague et sciatique du lapin

2.6.2 Délai d'action de l'anesthésique local

L'installation du bloc dans un nerf isolé dépend des propriétés physico-chimiques de l'AL et notamment de son pKa (qui détermine le délai d'action d'un AL). Ainsi, les AL ayant un pKa proche du pH ambiant (mépipivacaïne, lidocaïne) auront un rapport forme ionisée/forme non ionisée plus faible comparé aux AL avec un pKa plus élevé. Or, c'est la forme non ionisée qui diffuse plus facilement à travers les membranes. La dose et la concentration de l'AL interviennent également *in vivo*. Ainsi, l'augmentation de la concentration de bupivacaïne de 0,25 % à 0,75 % réduit le délai d'installation du bloc [122]. Bien entendu, ce délai d'action dépend également de la grosseur du nerf à bloquer et donc du site d'injection. Les principales caractéristiques des AL sont rapportées dans le tableau 2.

2.6.3 Durée d'action du bloc

Compte tenu de leurs propriétés pharmacocinétiques, les AL sont classés en durée d'action intermédiaire (lidocaïne, mépivacaïne) ou longue (bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne) (tableaux 1 et 2). La durée d'un bloc axillaire du plexus brachial est d'environ 120 à 150 minutes avec la lidocaïne, alors qu'elle peut atteindre 10 heures avec la bupivacaïne [123]. Des durées supérieures ont même été décrites, jusqu'à 17 heures avec la lévobupivacaïne [124]. La durée d'action est conditionnée par l'intensité de la liaison au récepteur et par l'importance des stocks (liaisons aux protéines et aux graisses). Les effets vasculaires des AL (cf chapitre 2.5.1) semblent également influencer la durée d'action, dans le sens d'une augmentation aux faibles concentrations.

2.6.4 Effets des adjuvants sur ces trois paramètres

Certains adjuvants d'AL pourront avoir des répercussions sur les trois paramètres précédemment cités. L'adrénaline provoque un ralentissement de la vitesse d'absorption avec abaissement du pic de concentration plasmatique : ainsi, l'adjonction d'adrénaline aux AL est recommandée par certains auteurs systématiquement [5]. La clonidine augmente la durée et la qualité de l'analgésie par voie rachidienne. Au niveau des blocs nerveux périphériques, l'augmentation de la durée du bloc sensitif et, de ce fait, de l'analgésie est surtout nette avec les AL de durée intermédiaire (tableau 2) comme la mépivacaïne [125]. Cet effet est plus discuté avec les AL de longue durée d'action comme la ropivacaïne. Enfin, l'alcalinisation des solutions a été proposée pour diminuer la latence d'action. Ceci a notamment été étudié lors de l'anesthésie péridurale pour césarienne [126]. Le principe est d'augmenter le gradient de pH entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule, ce qui permettrait d'augmenter la quantité de forme ionisée intracellulaire. Malheureusement, ces données n'ont pas été confirmées par des travaux ultérieurs [127-131].

2.6.5 Bloc différentiel sensitivomoteur

En pratique, l'effet recherché est bien souvent une action longue de l'AL sur les fibres sensibles (analgésie), sans répercussions sur les fibres motrices (risques de compression, de chutes, inconfort du patient...). Ceci a surtout été montré dans le cadre de l'anesthésie péridurale. Comme nous l'avons vu précédemment, les axones de petit diamètre, sans gaine de myéline, sont classiquement plus sensibles aux AL que ceux de grand diamètre et myélinisés. La nature de la fibre nerveuse (méylinisée ou non, épaisse ou mince) et les conditions de diffusion dans les structures lipidiques expliquent en partie le bloc différentiel. L'inhibition sélective des canaux sodiques (et non potassiques) peut en soi produire un bloc différentiel, car ces canaux sont très différemment répartis dans les divers types de nerfs [132]. Les AL se différencient entre eux par leur capacité à provoquer des blocs différentiels. Dans ce domaine, la bupivacaïne est l'agent le plus utile, avec une activité antinociceptive adéquate, sans inhibition profonde de l'activité motrice et ce quelle que soit la technique d'anesthésie régionale utilisée. Ainsi, deux molécules ayant des similitudes quant à leur puissance et à leur durée d'action, peuvent s'opposer au niveau du blocage différentiel [133].

III - Effets indésirables des anesthésiques locaux : données de la littérature

3.1 Epidémiologie

Les AL sont souvent considérés comme des médicaments « peu dangereux », efficaces et facilitant le geste chirurgical à réaliser. Ceci explique en partie l'engouement pour les techniques d'anesthésie locale et locorégionale constaté depuis un quart de siècle dans la plupart des pays, et notamment en France. Cependant, cet état de fait ne tient pas compte d'un

certain nombre d'éléments. Les AL facilitent les soins, sans douleur et avec un patient coopérant, tout en évitant le recours à d'autres médicaments ayant des effets indésirables potentiellement dangereux aussi bien au niveau du cerveau, du système cardiovasculaire que respiratoire (opiacés, benzodiazépines...). Par ailleurs, on évite les répercussions générales et les risques spécifiques de l'anesthésie générale. Enfin, dans un certain nombre de situations, ils peuvent être directement administrés par des médecins non anesthésistes. Cependant, bien que l'incidence de ces effets indésirables soit faible, ils existent et sont parfois potentiellement mortels. L'utilisation des AL nécessite donc, comme pour tout médicament, de connaître les risques propres à leur utilisation et les moyens de prévenir la survenue de complications.

L'incidence exacte de la morbi-mortalité lors de l'utilisation des AL reste inconnue. Les complications graves sont vraisemblablement rares, ce qui implique de réaliser des études avec un nombre très élevé de patients (loi des événements rares dite aussi loi de Poisson, utilisée pour étudier des événements rares sur une longue période). De ce fait, ces études sont difficiles à mettre en œuvre.

Bien souvent l'apparition d'un effet indésirable après administration d'un AL est rapportée dans la littérature sous forme de cas clinique. Ces publications ont le mérite d'alerter les praticiens sur l'existence de nouveaux risques mais ne permettent pas finalement d'évaluer l'incidence de survenue.

On a réalisé des études incluant un large collectif. Les publications américaines analysent souvent rétrospectivement des données collectées de manière prospective [134,135]. Des études fondées sur les déclarations aux compagnies d'assurances ont également permis de préciser certains aspects du problème [136,137]. Les déclarations aux compagnies d'assurance, dans les années 1990, étaient 2 fois plus fréquentes après anesthésie générale qu'ALR [137]. Les lésions nerveuses post-ALR périphériques sont souvent à l'origine de

déclarations aux compagnies d'assurance : elles peuvent concerner jusque dans un tiers des cas, le nerf ulnaire [138].

En France, l'équipe d'Yves Auroy a probablement apporté le plus de précisions sur les complications graves survenant après ALR, car à chaque fois, il s'agissait d'une démarche prospective et multicentrique [139,140]. Des travaux plus spécifiques ont également été réalisés de manière prospective et multicentrique, en particulier sur les risques infectieux après cathétérisme nerveux périphérique [141]. Des effets indésirables très spécifiques sont colligés et analysés, de manière prospective, par des groupes de travail créés pour l'occasion, comme par exemple les réactions allergiques et le groupe GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) [142,143].

Ainsi, grâce à ces études, il est permis à ce jour d'estimer l'incidence de survenue d'un arrêt cardiaque entre 1,8 à 3,1 pour 10 000 actes [140,144], celle d'une crise convulsive entre 0,2 et 1 pour 1 000 actes [140,145] ou encore celle d'une culture bactérienne positive après ablation d'un cathéter nerveux périphérique supérieure à 25 pour 100 actes [141]. Ces valeurs dépendent, bien sûr, du type d'ALR réalisée ou de l'AL utilisé.

Ces études, fondamentales, permettent l'alerte sur les risques potentiels de ces techniques, la plupart du temps proposées comme alternatives à l'anesthésie générale ou à l'analgésie systémique (intraveineuse ou orale).

Si les complications graves ou potentiellement mortelles doivent être précisées afin de mettre en œuvre les moyens de prévention nécessaire et le cas échéant un traitement adéquat, l'étude spécifique, uniquement de certains effets indésirables des AL, constitue une des limites majeures de ces travaux. En effet, ces études se focalisent soit sur des techniques particulières, soit sur des complications spécifiques. Si, d'un point de vue méthodologique, cette pratique est tout à fait justifiée et inattaquable, force est de constater qu'un certain nombre de complications ne sont pas abordées avec autant de précision, si ce n'est pas du

tout. Il est donc intéressant de pouvoir utiliser d'autres moyens méthodologiques pour compléter les informations disponibles sur les effets indésirables potentiels en se rapprochant au plus près de la pratique quotidienne. Parmi ces autres moyens, une démarche se focalisant sur les médicaments plutôt que sur un corps professionnel (médecin anesthésiste), un type d'ALR ou de complications pourrait être proposée. Ainsi, l'analyse des effets indésirables des AL de type amide par l'étude de la Banque Nationale de Pharmacovigilance est une démarche originale dans ce sens.

3.2 Effets indésirables des anesthésiques locaux : analyse de la littérature

Les effets indésirables des AL peuvent se manifester dans différentes situations. Le plus souvent, ils surviennent lors d'une augmentation de la concentration plasmatique du médicament au-delà du seuil toxique avec pour conséquence l'apparition de signes en faveur d'effets indésirables systémiques. L'injection intravasculaire accidentelle d'un AL (artérielle ou plus souvent veineuse) est une cause classique conduisant à une augmentation brutale de la concentration plasmatique. Le respect des règles de bonnes pratiques éditées par la SFAR (injection lente et fractionnée, aspiration répétée pour s'assurer de l'absence de retour sanguin, contact verbal permanent avec le patient) doit permettre d'éviter ce genre de complications [2]. Le plus souvent, les augmentations de concentrations plasmatiques s'expliquent par une résorption plus ou moins importante et rapide de l'AL, à partir des vaisseaux périnerveux et notamment les vasa-nervosum. Comme nous l'avons vu, l'apparition d'effets indésirables est fonction de la dose totale injectée, de la vitesse d'injection, du site d'injection (cf. chapitre absorption) [146], de l'AL en cause, de la présence ou non d'adjuvants, du terrain du patient et dans un certain nombre de cas des médicaments associés. Ainsi, la prémédication des patients avec des benzodiazépines peut constituer une cause

favorisante d'arrêt circulatoire par le biais d'une hypoxémie induite (le recours à une oxygénothérapie au masque facial lors de la réalisation d'une ALR est recommandée par la SFAR [2]). Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.3, il existe, dans un certain nombre de cas, des interactions médicamenteuses entre les AL et d'autres médicaments, notamment ceux ayant une action au niveau du métabolisme hépatique (modification du débit sanguin hépatique, action sur différentes isoenzymes du système des cytochromes P450, ...). Des cas d'interactions ont ainsi été décrits avec les β -bloquants, la cimétidine, les halogénés, ou l'amiodarone, ... [40,47,147-149]. Dans ces circonstances, une surveillance accrue est nécessaire, afin de dépister précocément la survenue d'effets indésirables. Des interférences pharmacodynamiques ont également été mises en évidence entre la bupivacaïne et d'autres antiarythmiques [147].

Ces effets indésirables peuvent se manifester au niveau de différents organes. Les complications cérébrales et cardiovasculaires ont été principalement étudiées.

Ailleurs, les effets indésirables peuvent se manifester directement autour du site d'injection, par une action directe de l'AL sur les structures avoisinantes. En effet, les AL peuvent être responsable de lésions nerveuses par atteinte directe du nerf (effets locaux par opposition aux effets indésirables systémiques, survenant à distance du site d'injection) [150]. Plus récemment, il a été mis en évidence des atteintes musculaires directes, dont les conséquences pour l'homme ne sont pas encore connues.

Compte tenu des risques potentiels, des doses maximales sont recommandées en pratique clinique afin d'éviter d'atteindre les seuils d'apparition des effets indésirables [2]. Ces doses ont été établies le plus souvent par extrapolation à partir d'études animales ou chez le volontaire sain. Elles nécessitent d'être respectées. Cependant, compte tenu des variations possibles, elles ne garantissent pas de manière absolue l'absence de survenue d'un effet indésirable. En pratique clinique, il serait probablement plus judicieux d'adapter la dose

administrée à chaque cas en tenant compte de l'âge et des interférences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des pathologies et des médicaments associés [5]. L'avènement du repérage échographique permettra probablement de diminuer les doses totales d'AL injectés [151].

3.2.1 Effets indésirables systémiques

3.2.1.1 Système nerveux central

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre « pharmacologie », les AL peuvent être responsables d'effets indésirables neurologiques se manifestant rapidement au-delà de la posologie recommandée en pratique quotidienne [152]. La crise convulsive généralisée reste la complication majeure redoutée. Un certain nombre de signes annonciateurs, rappelés plus haut, peuvent précéder la survenue de la crise convulsive, même si cette dernière peut être inaugurale, notamment avec la ropivacaïne. Ces prodromes doivent être connus et systématiquement recherchés. Le pronostic est généralement favorable [145]. Tous les AL peuvent être responsables de convulsions, y compris les plus récents [153,154]. L'excitation centrale semble être due à un blocage initial des faisceaux inhibiteurs des amygdales et de l'hippocampe [155]. Aux concentrations plus élevées, les voies facilitatrices sont également inhibées aboutissant à une dépression centrale. Une injection accidentelle intra-artérielle au niveau du cou (artère vertébrale notamment) peut être responsable de l'apparition d'effets indésirables quasi immédiats, après les premiers millilitres. Les blocs cervicaux (interscalénique, ganglion stellaire, ...) peuvent également conduire à de telles complications. On a décrit des symptômes neurologiques à type de crise convulsive, aphasie réversible et hémiparésie, ou encore cécité transitoire dans ces circonstances [156-158]. Les signes neurologiques précèdent généralement les signes cardiovasculaires car le système nerveux

central (SNC) est plus sensible à l'action des AL que le système cardiovasculaire [159]. Cependant, une injection d'une dose importante d'AL directement dans la circulation peut entraîner un arrêt circulatoire inaugural, sans signe neurologique au préalable [160].

La vitesse d'injection de l'AL modifie la cinétique d'apparition d'effets indésirables. La concentration plasmatique aboutissant à une convulsion est plus faible lorsque la vitesse d'injection augmente [161]. L'acidose et l'hypercapnie potentialisent les effets indésirables cérébraux des AL (effet excitant cérébral direct du CO₂, abaissement du pH intracellulaire, augmentation de la fraction libre des AL, augmentation du débit sanguin cérébral, ...) [162-164]. L'acidose métabolique n'a pas un effet aussi prononcé au niveau neurologique [4].

Il existe généralement une relation entre la puissance anesthésique et la survenue d'effets indésirables neurologiques des AL. Ceci a été démontré aussi bien chez l'animal [165] que chez le volontaire sain [161]. Ainsi, le rapport d'effets indésirables cérébraux de 4/3/1 entre la bupivacaïne, la ropivacaïne et la lidocaïne est lié au rapport de puissance entre ces AL. Cette notion doit être prise en compte, notamment en cas de mélanges d'AL (mélanges non recommandés par la SFAR). Des études expérimentales ont montré que le potentiel excitateur central serait moindre avec la lévobupivacaïne, forme lévogyre de la bupivacaïne comparée à la forme racémique [166]. Cependant ces résultats n'ont pas été confirmés en pratique clinique. La comparaison des résultats des effets indésirables centraux de la lévobupivacaïne et de la ropivacaïne s'avèrent moins clairs [167-169].

3.2.1.2 Système cardiovasculaire

Compte tenu des propriétés pharmacologiques des AL développés dans un chapitre précédent, il est facile d'imaginer les effets indésirables de ces médicaments sur le système cardio-vasculaire, riche en différents canaux ioniques, et notamment sodiques. Au-delà d'une concentration plasmatique seuil, vont apparaître une hypotension artérielle essentiellement par

baisse du débit cardiaque et de l'inotropisme, une baisse de l'excitabilité avec bradycardie sinusale et troubles de la conduction auriculo-ventriculaires avec une vasodilatation périphérique intense. Comme nous l'avons vu, les signes neurologiques apparaissent généralement avant les signes cardiovasculaires mais cette règle n'est pas absolue, notamment avec la bupivacaïne. Une vitesse d'injection rapide de l'AL serait un facteur favorisant la survenue d'effets indésirables cardiaques. Comme nous le verrons plus loin, ces effets indésirables varient en fonction du médicament utilisé. Les principaux signes électrocardiographiques sont un allongement de l'espace PR, un élargissement du QRS [170,171], suivis d'une bradycardie, de troubles du rythme (tachycardie ou fibrillation ventriculaire surtout avec la bupivacaïne [172,173]) et de troubles conductifs (BAV, torsade de pointe [90]) avant l'asystolie.

Les effets indésirables cardiaques des AL sont essentiellement secondaires à des troubles de la conduction intracardiaque. Les AL ont également des effets sur l'activité mécanique du muscle cardiaque. Ils induisent une dépression de la contractilité dépendante de la dose et corrélée à leur puissance d'action [79,101]. Ces troubles de la contractilité sont probablement en rapport avec des modifications du transport calcique. La résultante de l'action des AL est une réduction de la concentration intracellulaire de calcium dans des préparations de réticulum sarcoplasmique [174]. A noter toutefois qu'une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium ne modifie pas l'action inotrope négative de la bupivacaïne ou de la lidocaïne, sur le cœur isolé de cobaye [175]. Une atténuation de la sensibilité des myofilaments à l'action du calcium serait également en cause [176]. Les inhibiteurs calciques (type diltiazem [177,178]) et l'amiodarone accentuent l'effet inotrope négatif de la bupivacaïne.

On a identifié un certain nombre de facteurs augmentant le risque cardiaque. Il s'agit de l'acidose (augmente la fraction libre de l'AL), de l'hyponatrémie, de l'hyperkaliémie, de

l'hypoxie myocardique, des troubles de la conduction intraventriculaire préexistants sur une cardiomégalie et de l'hypothermie modérée [179-183]. Certains travaux ont souligné l'interaction néfaste avec certains médicaments ayant un tropisme cardiaque : β -bloquants, inhibiteurs calciques, anti-arythmiques et antidépresseurs tricycliques [177,184-186]. Les mécanismes expliquant ces interactions médicamenteuses ont été développés précédemment (cf chapitre 2.3).

Parmi les différents AL, les effets indésirables cardiaques seraient moindres avec la lidocaïne qu'avec la bupivacaine. Des doses nécessaires pour déclencher des arythmies nodales ou ventriculaires étaient dans la limite inférieure des doses convulsivantes avec la bupivacaine alors que des doses convulsivantes de lidocaïne n'entraînaient aucune arythmie chez le chat [187]. A dose équipotente, les arythmies sont plus sévères avec la bupivacaine qu'avec la lidocaïne (tachycardie sinusale ou simple sous-décalage du segment ST) [172]. La bupivacaine diminue plus que la lidocaïne la phase de dépolarisation rapide dans les fibres de Purkinje et le muscle ventriculaire chez le lapin [88]. De plus, la vitesse de récupération d'un bloc phasique est plus lente dans les muscles papillaires de cochon exposés à la bupivacaine que dans ceux traités par lidocaïne [87]. Cette lenteur, liée à la bupivacaine, entraîne une récupération incomplète de la phase de dépolarisation rapide entre les potentiels d'action, surtout si la fréquence cardiaque est élevée. Ceci explique en partie les effets potentiellement néfastes des sympathomimétiques comme l'adrénaline dans la prise en charge des arrêts cardiaques après injection de bupivacaine. Par ailleurs, ces arythmies induites par la bupivacaine sont essentiellement dues à un effet cardiaque direct puisque sur cœur isolé de cobaye perfusé avec de la bupivacaine, on observe des troubles de la conduction, bigéminisme et trigéminisme [175]. Chez le porc, une injection directe de bupivacaine dans la coronaire gauche provoque une fibrillation ventriculaire [188]. Des injections au niveau de la carotide chez la brebis ont montré des résultats similaires [189]. La survenue d'arythmies après

injection directe de bupivacaïne dans le SNC témoigne d'une relation entre toxicités cardiaque et neurologique du produit [91,190]. On a également des interactions avec la respiration mitochondriale (à très fortes doses) [94] (cf chapitre 2.5.3). Enfin, des inhibitions de la production d'AMP cyclique pourraient expliquer bon nombre de manifestations de la bupivacaïne [93].

Parmi les nouveaux médicaments, la ropivacaïne procure moins d'effets indésirables cardiaques que la bupivacaïne chez l'animal [191-194]. De même, toujours chez l'animal, la forme lévogyre de la bupivacaïne (lévobupivacaïne) entraîne moins d'effets indésirables cardiaques que la forme dextrogyre [10,167,168,193,195,196]. Des études ont conclu à un potentiel arythmogène plus faible de la ropivacaïne que de la lévobupivacaïne [197]. La difficulté dans l'interprétation des résultats est liée à la méthodologie utilisée, puisqu'il faut tenir compte de la dose injectée, du mode et du site d'injection de l'AL, ainsi que du statut anesthésique de l'animal. En synthèse, l'ordre décroissant de l'apparition d'effets indésirables cardiaques des AL de longue durée d'action semble bien être bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne [169]. Par ailleurs, il a été démontré chez l'animal que la récupération d'un arrêt cardiocirculatoire après injection de ropivacaïne serait plus rapide qu'avec les deux autres AL [169]. Les propriétés pharmacologiques de ces médicaments, et notamment la fixation sur les récepteurs (puissance, poids moléculaire,...) pourraient expliquer ces différences. Une revue récente de la littérature conclut que, malgré un profil sécuritaire meilleur des AL de dernière génération (lévobupivacaïne et ropivacaïne), à ce jour, la ropivacaïne reste l'AL avec le meilleur index thérapeutique [198].

La prise en charge des arrêts cardiaques sous AL repose sur les mesures habituelles et récentes de réanimation avec quelques spécificités [199]. Bien entendu, on doit démarrer, le plus rapidement possible, une réanimation cardiopulmonaire comprenant un massage

cardiaque externe et une oxygénation avec une fraction inspirée en O₂ égale à 1 (facteur majeur influençant le pronostic). Certains y associent une alcalinisation mais elle peut gêner la sortie de la bupivacaïne des cellules myocardiques. En cas de troubles du rythme ventriculaire, le choc électrique externe doit être tenté mais s'avère généralement moins efficace. Le délai entre la survenue de l'arrêt cardiaque et le début de la réanimation conditionne le pronostic futur. Contrairement aux étiologies habituelles, la survenue d'un arrêt cardiaque secondaire aux AL survient généralement sur cœur sain. Par ailleurs, le mécanisme étant un blocage réversible des canaux ioniques, il est de ce fait recommandé de poursuivre la réanimation en tenant compte de la demi-vie du médicament concerné, soit 90 minutes avec les AL de longue durée d'action, si une récupération n'est pas survenue préalablement. Les facteurs de risque aggravant doivent être corrigés parallèlement (hyperkaliémie, hyponatrémie, hypothermie, acidose, ...). L'adrénaline reste le médicament de référence en cas d'asystolie. Son utilisation doit cependant s'avérer prudente avec la bupivacaïne car, comme nous l'avons vu précédemment, l'accélération du rythme cardiaque diminue les possibilités de réactivation des canaux sodiques en raccourcissant la diastole et donc de ce fait, peut aggraver la toxicité cardiaque de la bupivacaïne [200,201]. Ces dernières années, plusieurs observations cliniques ont montré l'intérêt de l'injection de solutés lipidiques permettant d'augmenter les chances de récupération d'une activité cardiaque, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et avec tous les AL de longue durée d'action [202-205]. Le principe consiste à piéger la molécule active d'AL par le soluté lipidique. Une action directe sur le métabolisme énergétique cardiaque est également discutée à ce jour. Chez le rat, le soluté lipidique a montré une supériorité à l'adrénaline dans le cadre d'un surdosage de bupivacaïne [206]. Cependant, la dose exacte à administrer et les risques secondaires de l'injection de grandes quantités de lipides restent inconnus à ce jour [207]. Enfin, il a

récemment été rappelé que l'administration de solutés lipidiques n'était pas une alternative à la mise en route d'une procédure de réanimation cardio-pulmonaire [208].

Dans ces conditions, on a rapporté, dans la littérature avec différents AL, des cas de récupérations *ad integrum* de complications de type effet indésirable systémique avec arrêt cardiorespiratoire [209,210].

Il est intéressant de noter les complications cardiaques rares mais graves des AL, survenant au cours des rachianesthésies [140,144,211,212]. Le mécanisme en cause n'est pas une action directe des AL sur le muscle cardiaque mais la conséquence d'une anesthésie étendue (bloc sympathique thoracique haut). La physiopathologie exacte est multifactorielle. La symptomatologie comprend une bradycardie, une hypotension artérielle associée à une cyanose avant l'arrêt cardiaque [211]. Généralement, l'arrêt cardiaque survient dans l'heure suivant l'injection intrathécale. Le risque persiste tant que le bloc sympathique n'est pas levé.

3.2.1.3 Autres effets indésirables systémiques

Deux autres complications sont classiquement rapportées dans les chapitres concernant les effets indésirables systémiques des AL : la méthémoglobinémie et l'allergie.

L'apparition d'une méthémoglobinémie est un effet indésirable général propre à la prilocaïne administrée à forte dose [213]. Le métabolisme hépatique de cet AL conduit à l'ortho-toluidine, oxydant l'hémoglobine en méthémoglobine. Elle est généralement spontanément réversible mais le risque est augmenté chez le nourrisson, en raison d'un métabolisme érythrocytaire différent comparé à l'adulte (activité de certaines enzymes glycolytiques augmentée et diminution pour d'autres) [214]. Cet AL est contenu dans le patch Emla®, dont l'utilisation est de ce fait contre-indiquée chez le nourrisson.

L'allergie aux AL est souvent évoquée par les patients, bien qu'habituellement elle reste rare avec les AL de type amide. Cette complication s'avère bien connue, en revanche, avec les AL de type ester dérivant de l'acide para-amino-benzoïque. Ainsi, on a démontré qu'une réaction cutanée apparaissait chez 30% des sujets sans antécédent allergique aux AL après injection intradermique d'AL de type ester [215].

On considère souvent (à tort) un certain nombre de réactions cutanées et/ou générales après utilisation d'AL de type amide, comme relevant d'un mécanisme allergique. La difficulté diagnostique tient à la fois à la symptomatologie clinique peu spécifique, à la multiplicité des étiologies potentielles et au fait que peu de tests cutanés soient pratiqués. Ainsi, un simple malaise vagal lors de l'injection d'un AL peut simuler une réaction allergique de type immédiate. Même lorsque le mécanisme allergique est prouvé, l'imputabilité de l'AL mérite des investigations supplémentaires. En effet, il existe des cas où la réaction allergique n'était pas liée à l'AL mais au conservateur présent dans la solution, en particulier le méthylparaben, chimiquement proche de l'acide para-amino-benzoïque. Le recours à l'adrénaline peut également être à l'origine des symptomatologies rapportées. Ainsi, les cas d'allergies vraies aux AL sont peu nombreux. Compte tenu de la fréquence d'utilisation de ces médicaments, il est fondamental de prouver l'imputabilité du médicament mais également de rechercher d'éventuelles allergies croisées, afin de contre-indiquer définitivement tous les médicaments concernés.

3.2.2 Effets indésirables locaux

À côté des effets indésirables systémiques des anesthésiques locaux, plusieurs travaux ont mis en évidence des effets indésirables périphériques à la fois sur le nerf et sur le muscle.

Ces études ont cependant été réalisées, le plus souvent, chez l'animal. En pratique clinique, les données restent moins précises.

3.2.2.1 Effets indésirables des AL sur le nerf périphérique

Bien qu'un certain nombre d'éléments (mécanisme, physiopathologie, facteurs aggravants,...) différencie les atteintes nerveuses périphériques au cours des ALR périmédullaires et périphériques, nous avons délibérément choisi de les traiter dans un même chapitre.

L'incidence des neuropathies après ALR périphérique varie entre 0 et plus de 5 %. Les plaintes déposées par les patients et rapportées par les compagnies d'assurance américaines, mettent les lésions nerveuses en seconde position, avec 16% de l'ensemble des plaintes [216]. Parmi ces lésions, les nerfs ulnaire (28%), le plexus brachial (20%) ou les racines lombosacrées (16%) étaient le plus souvent concernés [138]. Cependant, il s'agit d'études rétrospectives, reposant sur des déclarations de compagnies d'assurance. Dans l'enquête publiée par le groupe français SOS ALR, l'incidence de complications majeures après ALR était de 3,5/10 000 [139]. Les atteintes nerveuses périphériques, surtout après rachianesthésie mais également après bloc nerveux périphérique, représentaient plus de la moitié des complications graves. Un travail récent a permis de constater que l'incidence des atteintes nerveuses périphériques, en 2005 en France, avait diminué pour atteindre une valeur aux alentours de 0,3/10 000 [217]. Au niveau médullaire, ces complications sont statistiquement plus souvent survenues avec la lidocaïne (syndrome de la queue de cheval, syndrome neurologique transitoire,...). Concernant les blocs nerveux périphériques, en fonction du type de blocs réalisés, l'incidence variait entre 1,4 et 2,9 pour 10000 au niveau du membre supérieur. L'incidence exacte est inconnue, mais elle est vraisemblablement sous-estimée. Des études épidémiologiques sont indispensables [218]. La recherche systématique

prospective et quotidienne augmente l'incidence des lésions nerveuses [219]. Ainsi, l'incidence des lésions du nerf ulnaire serait de 1 pour 200 lorsqu'on réalise une évaluation prospective et quotidienne durant la période postopératoire, contre 1 pour 3000 en analyse rétrospective. Dans l'étude prospective de Borgeat et al, incluant 700 patients avec un bloc interscalénique (injection unique ou cathéter), 11% d'entre eux signalaient une atteinte neurologique au 10^{ème} jour postopératoire [220]. Les principaux signes étaient des paresthésies, dysesthésies et des douleurs non rapportées à la chirurgie. L'évolution était lente mais favorable avec le temps. À 1 et 3 mois, 2,4% et 0,3% des patients présentaient toujours la même symptomatologie. Dans un travail prospectif, le groupe de Fanelli a rapporté une incidence de dysfonctions neurologiques transitoires de l'ordre de 1 à 2% après des blocs aussi bien du membre supérieur qu'inférieur, que l'AL soit administré en injection unique ou en continu [221]. L'absence d'effets néfastes du cathéter nerveux périphérique comparé à l'injection unique a été confirmée par d'autres travaux [222]. Cette sous-estimation est probablement liée au caractère mineur des neuropathies, à l'absence de suivi systématique des patients en postopératoire et à la difficulté de faire un lien entre les troubles observés et l'ALR. Ainsi, dans une étude rétrospective, seulement 11% (7 cas sur 64) des complications neurologiques observées après 1674 blocs axillaires étaient liés à l'ALR [223]. Par ailleurs, le risque de lésion nerveuse ne semble pas augmenté après bloc axillaire réalisé dans le cadre d'une chirurgie pour lésion nerveuse préexistante (nerf ulnaire) [224]. Dans une étude prospective, nous avons montré que 18% des patients (10/57) admis pour une chirurgie en urgence du membre supérieur avaient des lésions nerveuses post-traumatiques, essentiellement à type de paresthésies ou de dysesthésies [225]. Aucune aggravation n'était notée lors de la sortie des patients malgré la réalisation d'une ALR pour la chirurgie. La grande majorité des troubles neurologiques paraît en rapport avec la chirurgie : garrot pneumatique [226,227], plâtre [228], hématome, problèmes vasculaires, traumatismes

chirurgicaux, ... Ces derniers ont particulièrement été décrits au cours de la chirurgie arthroplastique de hanche, dont l'incidence de complications neurologiques peut atteindre 8,5% dans les cas de changements de cotyle [229-234]. La chirurgie traumatologique d'urgence serait également un facteur favorisant indépendamment de l'ALR [235-239]. Dans le même ordre d'idée, la fréquence de certaines neuropathies (nerf ulnaire notamment) serait supérieure après anesthésie générale (AG) comparée aux techniques d'ALR [216]. Il existerait une prédisposition masculine à la survenue de cette complication [240]. La position peropératoire joue un rôle prépondérant dans ces cas [241]. Ainsi, l'ALR n'est pas systématiquement la cause de survenue d'une neuropathie post-bloc nerveux périphérique.

La symptomatologie clinique des complications post-ALR périmédullaires est variable [242]. On a des paresthésies parfois décrites par les patients lors de la ponction. Celles-ci peuvent persister dans les jours suivants. On a aussi des traumatismes permanents, plus rarement rapportés [243]. Les séries comprenant plusieurs milliers de patients offrent des conclusions rassurantes [140,244]. Des lésions nerveuses peuvent apparaître en l'absence de plainte par le patient lors de la réalisation de la procédure [245,246]. Le risque majeur redouté reste la survenue d'un syndrome de la queue de cheval. L'abandon de la lidocaïne à forte concentration et la prévention de l'accumulation d'AL fortement concentré au niveau du cône terminal de la moelle devraient permettre de diminuer l'incidence de cette complication. La survenue de syndromes neurologiques transitoires (TNS), décrits pour la première fois en 1993, semble beaucoup plus fréquente. La symptomatologie semble actuellement bien codifiée : douleur irradiant dans les fesses et les membres inférieurs après la levée du bloc nerveux (6 à 36 heures après l'ALR) sans signe neurologique objectif et de résolution spontanée en 1 à 7 jours [247], qui peuvent persister plus longtemps chez 10% des patients [243]. Ils ont principalement été décrits avec la lidocaïne contre-indiquée en rachianesthésie [248-250]. L'imputabilité de la mépivacaïne étant toujours discutée, son utilisation reste

également non recommandée en intrathécal [251]. L'incidence de survenue de TNS semble similaire entre les AL de longue durée d'action et beaucoup plus faible par rapport à la lidocaïne [252]. On a identifié un certain nombre de facteurs de risque, favorisant la survenue de ce syndrome responsable d'inconfort pour le patient [247,253]. Les mêmes conclusions concernent l'adrénaline, utilisée comme adjuvant et non recommandée en intrathécal [254].

La symptomatologie clinique des troubles neurologiques périphériques varie, allant d'une simple dysesthésie ou paresthésie à une douleur intense ou parésie [155]. Ces symptômes peuvent être d'apparition immédiate, mais un délai de 2 à 3 semaines reste possible. La majorité de ces troubles régresse dès les premiers jours. De très rares cas peuvent perdurer de façon prolongée (1 à 2 ans pour certaines formes graves), voire définitivement [255,256]. Le pronostic s'avère donc généralement bon : disparition des symptômes le plus souvent dans les premiers jours, 92 à 97 % dans les 4 à 6 semaines, 99 % dans l'année [257].

On a recommandé la réalisation d'un examen neurologique précis, comparatif avec celui réalisé en préopératoire. La société américaine d'anesthésie locorégionale a récemment proposé des recommandations sur la prise en charge de ces complications, aussi bien après bloc périmédullaire que bloc périphérique [258], avec des algorithmes décisionnels [259]. Une échographie pourra révéler un éventuel hématome compressif. Des explorations type EMG ou PES (PEM) peuvent aider à localiser et à définir le type de lésion. Un EMG sera réalisé précocement (< 72 heures post-anesthésie). Il servira de référence et recherchera une neuropathie préexistante : mise en évidence d'une réduction du recrutement d'unités motrices dans les muscles concernés. La présence d'au moins quelques unités motrices lors de mouvements volontaires témoignera d'une lésion incomplète. La présence d'activité spontanée anormale (fibrillation des potentiels et ondes positives) à ce moment, ou d'une faible réponse musculaire lors d'une stimulation nerveuse distale sera en faveur d'une lésion évoluant depuis longtemps [260]. Il sera répété à 3-4 semaines (les signes de dénervation

n'apparaissent à l'EMG qu'avec retard mais sont constamment présents à la 3^{ème} semaine). Il sera renouvelé à 3 mois pour juger de la progression de la ré-innervation puis, le cas échéant, répété régulièrement en fonction de l'évolution. Le pronostic final ne peut être établi qu'après 18 mois. Trois types de lésions nerveuses existent : la neuropraxie, simple diminution de la vitesse de conduction (bon pronostic) ; l'axonotmesis, interruption de l'axone avec conservation de la gaine et des tissus de soutien et le neurotmesis, solution de continuité sur les axones et leur gaine (microchirurgie indispensable).

Si l'on s'intéresse aux facteurs liés à l'ALR, on peut retenir que les principales causes de neuropathies post-ALR sont le traumatisme direct du nerf par l'aiguille, l'action directe des AL sur le nerf, les lésions secondaires ischémiques dues à l'hyperpression et au volume injecté ou à l'adjonction de vasoconstricteurs et la compression nerveuse par un hématome. Différents facteurs (présence d'un syndrome de la queue de cheval, choix du type et de la dose d'AL, mauvaise distribution de l'AL, ...) favorisant la survenue de complications nerveuses après ALR périmédullaire ont été récemment retenus par la société américaine d'anesthésie locorégionale [261]. A partir de là, des recommandations permettant de limiter ces risques peuvent être proposées. Compte tenu de l'incidence de survenue de ces complications, les données existantes émanent rarement d'études prospectives de grande ampleur, mais le plus souvent d'études rétrospectives ou de cas cliniques. Dans une étude sur les blocs nerveux périphériques continus, regroupant 1416 patients, Capdevila a identifié, en analyse multivariée, un âge inférieur à 40 ans, une hospitalisation en unités de soins intensifs et l'utilisation de bupivacaïne comme facteurs indépendants de risque de survenue de paresthésies/dysesthésies [141]. La technique de recherche d'une paresthésie (contact systématique traumatique de l'aiguille et du nerf) ou la technique transartérielle augmente la fréquence des neuropathies périphériques comparée aux techniques sans paresthésie [262].

Ceci a été à l'origine des recommandations par la SFAR en France, de l'utilisation systématique du neurostimulateur pour localiser les nerfs [2]. Cependant, cette technique n'offre pas une sécurité totale. Certains auteurs ont rapporté des paresthésies survenant en cours de ponction (jusqu'à 23% !), ou avant toute stimulation motrice [263,264], ainsi que des neuropathies après bloc nerveux périphérique, sans paresthésie rapportée au cours de la ponction [139,221]. L'avènement du repérage échographique a permis également d'apporter des conclusions similaires [265,266]. L'utilisation d'aiguilles à biseau court s'avère également recommandée car cela diminuerait l'incidence des lésions nerveuses, par rapport aux biseaux longs. Cependant, si l'incidence de survenue reste moindre, en revanche, les « dégâts » nerveux seraient plus importants avec des aiguilles à biseau court [267]. Une injection douloureuse ou une résistance à l'injection peut traduire une injection intraneurale, point souvent souligné avec insistance dans les cas cliniques rapportés dans la littérature. Dans ces conditions, l'injection doit être immédiatement arrêtée [268]. Une ponction artérielle peut, également, favoriser la survenue d'un hématome compressif, responsable secondairement d'une compression nerveuse. La part exacte du rôle de ces différents facteurs reste difficile à appréhender, l'association de plusieurs d'entre eux favorisant, probablement, la survenue de lésions nerveuses périphériques [269]. Le plus souvent, le mécanisme de la lésion nerveuse reste cependant inconnu [216,270]. On a décrit des neuropathies postopératoires sans aucune plainte rapportée par le patient lors de la procédure [271]. Une action directe de l'AL semble possible dans ce cas.

En effet, il existe un risque de complications nerveuses directes des AL mais également des agents conservateurs (métabisulfite notamment) [272,273]. La publication d'accidents neurologiques graves (syndrome de la queue de cheval) après injection intrathécale d'AL a permis de découvrir cette notion [274,275]. Depuis ces publications, on a

relevé une fréquence relativement importante des syndromes déficitaires transitoires [250]. Des concentrations élevées d'AL s'avèrent nécessaires pour provoquer ces effets indésirables et le contact avec la structure nerveuse doit durer un certain temps [150]. Les travaux initiaux ont essentiellement mis en évidence un effet indésirable de la lidocaïne à 5% hyperbare, ce qui a conduit à contre-indiquer son utilisation par cette voie d'abord [276]. Si ces effets indésirables de la lidocaïne sont supérieurs à ceux observés avec les autres AL [277,278], toutes les solutions anesthésiques sont cependant susceptibles de provoquer des lésions nerveuses [279]. L'absence de phénomènes de dilution de l'AL jusqu'à son site d'action explique en grande partie le mécanisme de survenue de cette neurotoxicité [275,280,281]. Ainsi, il est recommandé d'éviter d'injecter lentement l'AL, ainsi que de tourner vers le bas le biseau de l'aiguille, car ces manœuvres diminueraient la dilution de l'AL dans le LCR. Au niveau périphérique, tous les AL s'avèrent neurotoxiques dans les modèles de nerfs exposés à ces solutions [273], avec en première ligne la lidocaïne [282]. A l'opposé, la mépivacaïne entraînerait moins d'effets délétères sur des cultures neuronales [283]. Cependant, il existe une grande disparité entre les modifications déterminées par les AL dans des conditions expérimentales et la survenue de complications cliniques (manque de données cliniques ?).

Leur mécanisme est imparfaitement connu [284]. Il semble secondaire à l'hypercalcémie qui modifie l'ultrastructure neuronale. Les AL inhibent la croissance des cultures cellulaires [285], et modifient le cône de croissance axonale [286,287]. Ils induisent la mort neuronale lors d'exposition aiguë [288] ou chronique [286]. Ces effets sont dose- et temps-dépendants. Ils sont également retrouvés sur les cellules non nerveuses : inhibition de la prolifération de certaines cellules endothéliales [289], kératocytes [290] et musculaires [291].

Les différentes lésions mises en évidence sont par ordre d'apparition : œdème axonal (phénomène le plus précoce [292]), modifications du périnèvre, des cellules fibroblastiques et

des cellules de Schwann (inclusions lipidiques, débris de gaine de myéline). Les phénomènes d'ischémie locale semblent prépondérants, avec des lésions de démyélinisation et une modification de la perméabilité membranaire de l'axone [293]. Les lésions axonales ne sont pas induites par le blocage des canaux sodiques transmembranaires [294]. Elles seraient en rapport avec un blocage des canaux calciques : efflux pathologique de calcium secondaire à l'entrée importante de calcium par les canaux calciques transmembranaires [272,295,296]. Ce courant calcique entrant induirait la mobilisation du calcium réticulaire. Les AL agiraient également sur l'ultrastructure axonale, avec modification des microtubules et des microfilaments responsables de l'inhibition du transport axonal rapide dans différents modèles expérimentaux. On a démontré un bloc des réactions de phosphorylation dans la mitochondrie au niveau des fibres myocardiques (perte du métabolisme aérobie axonal).

À côté de ces lésions cellulaires, une étude récente a souligné le rôle détergent des AL permettant d'expliquer en partie cette neurotoxicité, notamment lorsque le nerf est en contact avec de fortes concentrations d'AL [282]. Ainsi, à fortes concentrations, les AL seraient responsables d'une solubilisation des membranes neuronales.

L'analyse des études comparatives des effets indésirables neurologiques des AL permet de détailler les quelques points suivants.

Les AL modifient le débit sanguin régional. Expérimentalement, il a été démontré par étude laser/doppler que l'application au contact d'un nerf sciatique de chat de lidocaïne abaissait significativement le débit sanguin local du nerf [297,298]. Cet effet, dose dépendant, était majoré par l'adjonction d'adrénaline et persistait après lavage au sérum physiologique. Des effets similaires ont été mis en évidence avec la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne [299]. En revanche, aucune lésion histologique n'a pu être mise en évidence après sacrifice des animaux. La signification pathologique de ces phénomènes reste problématique.

Les AL agissent aussi au niveau des chaînes respiratoires et du calcium intracellulaire. Trois facteurs semblent jouer un rôle important au niveau des effets indésirables neurologiques des AL : la durée d'exposition du nerf, la dose totale administrée et la concentration locale de l'AL. Des études sur le nerf sciatique de grenouille ont mis en évidence une perte irréversible du potentiel d'action après immersion de moins de cinq minutes dans la lidocaïne [276]. La perte des apports énergétiques nécessaires à la survie de la cellule pourrait être un des facteurs responsables. On a suspecté des interactions entre la chaîne respiratoire mitochondriale et les AL. Parmi les mécanismes avancés, on peut citer un effet découplant entre la consommation d'O₂ et la production d'ATP et un effet direct des AL sur les complexes enzymatiques mitochondriaux. La bupivacaïne et la ropivacaïne dépriment la synthèse d'ATP [300]. Par ailleurs, les AL seraient capables de rompre l'homéostasie du Ca²⁺ et d'induire la mort cellulaire de neurones en cultures [301]. Cette augmentation du Ca²⁺ intracellulaire serait toxique.

Les AL sont responsables de modifications histopathologiques. Des études *in vitro* ont montré que l'administration périneurale de certains AL augmentait la perméabilité de la barrière sang/nerf sciatique de rat avec œdème endoneural, augmentation de la pression endoneurale, dégénérescence wallérienne avec souffrance des cellules de Schwann et dystrophie axonale [293]. Ces lésions n'étaient pas retrouvées avec tous les AL. En revanche, il semble bien que le site d'injection (intra fasciculaire ou périneural) soit déterminant dans la gravité des lésions. En particulier, l'injection intra fasciculaire est responsable d'une dégénérescence axonale dose dépendante et d'une rupture de la barrière sang/nerf, probablement en rapport avec le traumatisme de l'aiguille [302].

3.2.2.2 Effets indésirables musculaires des AL

Il est bien établi aujourd'hui que l'utilisation d'AL peut déterminer des atteintes musculaires squelettiques allant jusqu'au phénomène de myonécrose [303-305]. Ce problème est sous-estimé, probablement en raison de la faible incidence de formes cliniques symptomatologiques apparentes. Récemment, des travaux expérimentaux et des cas cliniques ont montré des dommages musculaires réels, nécessitant de ne pas négliger cette complication [305,306]. Expérimentalement, tous les AL provoquent des lésions musculaires aux concentrations cliniques, à des degrés variables fonction des propriétés pharmacologiques du médicament, de la dose injectée et du site d'injection [307]. Ainsi, au niveau histologique chez le cochon, la ropivacaïne entraînerait moins de lésions musculaires que la bupivacaïne [308,309]. La stéréospécificité du médicament pourrait jouer un rôle déterminant au niveau du métabolisme calcique, expliquant de telles différences [310]. Par ailleurs, de nombreux articles ont souligné une incidence élevée de dysfonctions musculaires en relation directe avec les AL lors d'injections péri ou rétrobulbaires [311-317]. Sans prise en charge adéquate, ces lésions peuvent persister plusieurs mois, voire devenir irréversibles [318].

Les lésions histopathologiques sont caractérisées par l'apparition rapide d'un œdème interstitiel et au niveau des septa [309]. Dans un second temps, apparaît une phase de dégénération intrinsèque avec rupture des myofilaments, dégénération du réticulum sarcoplasmique et de la mitochondrie et modifications du noyau cellulaire (condensation pathologique de chromatine) [307]. A ce stade, diverses lésions sont possibles, allant de l'apparition de vacuoles au niveau des fibres avec œdème myocytaire jusqu'à la désintégration totale des structures intracellulaires et myonécrose [309]. Après 24 à 48 heures, interviennent les phagocytes, responsables d'un nettoyage des débris cellulaires. A noter qu'à chaque temps, les structures vasculaires et nerveuses sont respectées. Les myoblastes ne semblent pas affectés par cette destruction, ce qui laisse présager leur rôle prépondérant dans

les phénomènes de régénération tissulaire [319-321]. Les signes de régénération musculaire sont caractérisés par l'apparition de fibres à noyaux centraux [319-321] et de calcifications au sein des zones nécrotiques [308]. Cette régénération est effective en 4 à 6 semaines [304,320,322-324]. La réversibilité complète des lésions reste encore à confirmer.

Tous les AL peuvent déterminer des modifications qualitativement similaires au niveau de l'architecture du myocyte. En revanche, la sévérité des lésions varie en fonction de l'AL [307]. La bupivacaïne est l'AL le plus toxique, pouvant être à l'origine de phénomènes d'apoptose, phénomènes non rencontrés avec les autres AL [309,325]. L'adrénaline semble majorer l'intensité des lésions, laissant apparaître un rôle de l'ischémie dans la genèse de ces lésions [304,326]. Enfin, la concentration de l'AL semble également intervenir, les lésions histologiques étant d'autant plus sévères que la concentration de l'AL est élevée [327].

Les modifications du métabolisme cellulaire du myocyte semblent être la cause de cette myotoxicité induite par les AL. Ces modifications concernent essentiellement l'homéostasie calcique et le métabolisme mitochondrial. L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium est probablement impliquée dans les phénomènes de myonécrose [328]. Le développement des lésions musculaires peut être bloqué par l'administration concomitante d'antagonistes du calcium à fortes concentrations [328,329]. Un re-largage anormal de calcium par le réticulum sarcoplasmique des muscles striés squelettiques pourrait jouer un rôle essentiel dans les lésions musculaires induites par des AL. Ceci expliquerait également l'absence de lésion des myoblastes qui, en tant que cellules indifférenciées, se caractérisent par l'absence de système membranaire interne permettant de stocker de grandes quantités de calcium [307]. Cette action des AL sur le réticulum sarcoplasmique semble plus résulter d'une interaction directe avec des récepteurs membranaires (canaux calciques ryanodine dépendants) que d'une augmentation non spécifique de la perméabilité au calcium [328,330,331]. En réalité, ce mécanisme semble plus complexe et les récepteurs impliqués

seraient activés ou inhibés selon la concentration en AL [291,332]. Certaines observations cliniques ont abondé dans ce sens [333,334]. Le type et la stéréospécificité de la molécule semblent intervenir dans ces mécanismes [310]. La lipophilie de chaque molécule pourrait expliquer ces différences. Par ailleurs, ces interactions semblent pH dépendantes, les atteintes musculaires étant potentiellement plus importantes pour des pH intracellulaires élevés [307]. Une inhibition de la recapture du calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique déterminée par l'AL s'associe à ces phénomènes [296,330,331].

Les AL modifient également le métabolisme mitochondrial, notamment au niveau des oxydations phosphorylantes, de la production de radicaux libres (radicaux hydroxyliques, anions superoxydes) et de l'apoptose [325,335]. Ils découplent les oxydations phosphorylantes sur mitochondrie isolée de cœur et inhibent l'activité enzymatique du complexe I [336,337]. L'effet dose décrit dans ces conditions a été également retrouvé sur des cultures cellulaires de myoblastes humains [338]. Ces phénomènes contribuent à l'ouverture du pore de perméabilité transitoire [339]. Ces effets, présents avec tous les AL, seraient moindres avec la ropivacaïne, moins liposoluble, par rapport à la bupivacaïne [300]. En revanche, la stéréospécificité du médicament n'a pas d'influence sur ce phénomène [336]. Chez le rat, les résultats s'avèrent quelque peu différents. Une diminution globale de la synthèse d'ATP est associée à une diminution globale des activités enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire après injections répétées de différents AL par un cathéter fémoral [340]. Les effets des injections itératives de bupivacaïne sur le muscle psoas de rat sont observés pour des concentrations résiduelles d'AL très faibles, tandis que les résultats obtenus sur mitochondries isolées sont dus à l'effet direct de la bupivacaïne sur ces organelles. Parmi les facteurs potentialisant ces effets, l'hypoxie chronique inhibe partiellement la synthèse d'ATP au niveau myocardique, effet potentialisé en présence de bupivacaïne [341]. Des atteintes du métabolisme énergétique et de l'architecture musculaire ont été mises en évidence dans certaines pathologies favorisant

l'ischémie musculaire chronique, comme l'artériopathie périphérique [342]. Ces résultats suggèrent un risque potentiel augmenté de lésions musculaires induites par les AL chez des patients présentant une altération du métabolisme calcique ou mitochondrial. Ainsi, il apparaît nécessaire en pratique quotidienne de limiter les doses d'AL et d'optimiser les durées d'administration chez les patients, en particulier dans les cas où il peut exister des phénomènes d'ischémie ou d'hypoxie (myopathie mitochondriale congénitale, diabète de type II, chirurgie sous garrot prolongé).

Le diagnostic de lésions musculaires induites par les AL est extrêmement difficile en pratique quotidienne, compte tenu du contexte chirurgical (douleurs, inflammations, lésions musculaires propres, ...). Les traumatismes directs du muscle par l'aiguille ne permettent pas d'expliquer ces lésions, ni un effet secondaire à un bloc nerveux [291]. Le diagnostic doit s'appuyer sur la présence de signes cliniques non spécifiques (faiblesse et tension musculaire, douleurs musculaires à l'étirement), de signes biologiques (augmentation des CPK), de signes électromyographiques, de signes IRM et enfin de signes histologiques [307]. La chronologie d'apparition des symptômes est un élément important. Il sera également nécessaire d'éliminer les autres causes potentielles (atteinte nerveuse périphérique notamment).

3.2.3 Autres effets indésirables des AL

Dans les chapitres précédents, nous avons détaillé les principaux effets indésirables des AL, soit du fait de leur fréquence de survenue, soit du fait de leur gravité potentielle. Il existe de nombreux autres effets indésirables des AL rapportés dans la littérature. Nous avons délibérément choisi d'omettre la citation d'effets indésirables post-ALR, en relation directe avec une complication de la technique de ponction et non un effet propre des AL. C'est par exemple le cas des compressions médullaires après rachianesthésie ou péridurale, les

céphalées post-brèche dure-mérienne, la survenue d'un pneumencéphale ou encore la survenue d'un globe vésical après anesthésie périmédullaire ou la latéralisation d'un cathéter de périurale. Les ponctions vasculaires post-ALR périphérique ne seront pas non plus abordées.

Il nous est apparu en revanche intéressant de détailler un peu plus deux types d'effets indésirables : la diffusion de l'AL hors de l'espace de diffusion souhaité et le risque infectieux de ces techniques.

3.2.3.1 Diffusion de l'AL hors de l'espace de diffusion souhaité

Lors de l'injection d'un AL au niveau de son site d'action, il est possible d'obtenir des effets *a priori* non souhaités au niveau de structures nerveuses avoisinantes. C'est par exemple le cas de l'extension au niveau du nerf fémoral d'un bloc ilio-inguinal et ilio-hypogastrique. Le plus connu est le bloc du nerf phrénique quasiment systématique après bloc interscalénique [343]. Il en résulte des modifications mises en évidence par l'exploration fonctionnelle respiratoire (diminution de la capacité vitale forcée et du VEMS) [306,344,345]. Généralement, les répercussions sont minimales chez le sujet sain. En revanche une extrême prudence s'impose chez les patients présentant des atteintes respiratoires au préalable. Il arrive aussi fréquemment de constater un bloc du ganglion stellaire responsable d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner ou un bloc des nerfs récurrents. Des diffusions de l'AL vers d'autres structures nerveuses peuvent être en rapport avec un mauvais positionnement de l'aiguille. Ainsi il a été décrit, toujours après bloc interscalénique, des cas de diffusion périurale, sous-durale et même intrathécale de l'AL, avec des conséquences potentiellement mortelles [346-348]. L'avènement de l'échographie pourrait permettre de s'affranchir de certaines de ces complications grâce à la visualisation exacte de l'injection de l'AL [349].

3.2.3.2 Complications infectieuses des ALR

Traiter des complications infectieuses post-ALR est discutable ici car d'une part, il s'agit le plus souvent d'une complication liée au matériel ou à l'opérateur et non directement au médicament, et d'autre part, les AL ont une activité préventive plutôt favorable. En effet, de nombreux travaux ont souligné l'effet bactériostatique voire bactéricide des AL, variable selon le type d'AL et sa concentration [350,351]. Cet effet, pouvant être potentialisé par certains adjuvants [352-354], a été démontré vis-à-vis de plusieurs espèces bactériennes : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [350,353]. Pour certains auteurs, cet effet est toutefois remis en question en partie ou dans sa globalité avec la bupivacaïne et la ropivacaïne [355]. Et certains AL pourraient présenter des effets néfastes sur les paramètres inflammatoires et immunologiques des fonctions granulocytaires [356]. Il semblerait toutefois que ces effets soient observés pour des concentrations d'AL au-delà des doses habituellement utilisées en pratique quotidienne, notamment avec la ropivacaïne [357]. Cette discordance dans les résultats nous a conduit à discuter ce sujet dans les lignes qui suivent.

Les complications infectieuses post-ALR périmédullaire (méningite, abcès péri-duraux...) abondent dans la littérature. Ces complications ont des conséquences potentiellement gravissimes. Heureusement, l'incidence reste rare. Elle est évaluée à 1 pour 20000 à 30000 cas [358,359]. On a identifié un certain nombre de facteurs prédisposant (immunosuppression, corticoïdes, diabète, sepsis, erreur d'asepsie, durée de cathétérisation, ...) [243]. La ponction des méninges chez un patient présentant un sepsis a longtemps été considérée comme un risque de méningite [360,361]. En réalité, bien souvent, l'origine provient de l'absence de règle stricte d'asepsie de la part de l'opérateur, des bactéries notamment buccales ou cutanées ayant été identifiées au niveau du liquide céphalo-rachidien

[362-365]. Le port d'un masque et de gants stériles est recommandé par la SFAR pour prévenir le risque de survenue de cette complication [366].

La survenue d'infection dans le cadre de bloc nerveux périphérique est plus rarement rapportée. Il s'agit de cas cliniques isolés, notamment autour de la région périnéale [367]. Des séries prospectives ont en revanche mis en évidence un taux de colonisation des cathéters périmerveux élevé. Ainsi, Cuvillon et al, sur une série consécutive de 211 cathéters fémoraux, ont montré après 48 heures un taux de colonisation de 57% avec le plus souvent un seul germe identifié (53% des cas), le staphylocoque epidermidis étant le chef de file (71% des cas) [368]. Une étude multicentrique prospective, de grande ampleur a cherché à identifier les complications chez 1416 patients bénéficiant d'un cathéter nerveux périphérique dans le cadre de l'analgésie postopératoire [141]. Le taux de colonisation était en moyenne de 28,7%, avec des variations selon le site d'insertion du cathéter, la zone axillaire étant la plus propice à ces colonisations. Les bacilles gram négatif étaient le plus souvent en cause mais il existait une répartition des espèces bactériennes en fonction du site de l'ALR. Les auteurs ont identifié en analyse multivariée 4 facteurs indépendants de survenue d'une telle complication : hospitalisation en unités de soins intensifs (OR = 5,07), durées de cathétérisations supérieures à 48 heures (OR = 4,61), sexe masculin (OR = 2,1) et absence d'antibioprophylaxie (OR = 1,92) [141]. Un seul cas d'abcès a été rapporté lors de la mise en place d'un cathéter fémoral. Une durée prolongée de cathétérisation était également retrouvée comme facteur de risque de colonisation et d'infection dans une étude portant sur 2285 cathéters nerveux périphériques [369]. Le risque infectieux existe bel et bien et des mesures de prévention sont nécessaires. La SFAR a émis des recommandations dans ce sens [2].

Dans les deux cas (ALR périmédullaires et périphériques), le risque d'une complication infectieuse en rapport avec une contamination de l'injecta, soit lors de la préparation, soit lors du stockage ou de la distribution existe. Il existe peu de données dans la

littérature abordant ce sujet. Un travail récemment publié tente d'apporter des informations aux anesthésistes concernant les moyens de prévention, y compris sur les délais de conservation des médicaments [370].

IV - Travaux de recherche

Première Partie

**Effets indésirables des anesthésiques locaux : analyse de
la Banque Nationale de Pharmacovigilance**

Introduction

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la plupart des effets indésirables (EI) induits par les techniques ALR ont été rapportés sous forme de cas cliniques ou d'études rétrospectives. Ces publications permettent « d'alerter » sur l'apparition de tels ou tels effets et secondairement de mettre en place des études plus élaborées permettant de préciser à la fois l'incidence de survenue et les mécanismes de ces effets indésirables. Si les résultats de ces études sont incontestablement positifs pour l'amélioration des pratiques entourant l'ALR, elles présentent toutefois un certain nombre de limites.

- Premièrement, elles ne s'intéressent généralement qu'aux effets indésirables potentiellement les plus graves.
- Secondairement, elles ne se focalisent que sur un ou plusieurs types d'effets indésirables. Il persiste donc certains effets indésirables non étudiés.
- Troisièmement, elles portent généralement sur un effectif limité à un ou quelques centres, avec pour corollaire un risque d'erreur lié à l'échantillon.

Ces études ont un intérêt et un impact indéniable, et la communauté médicale ne peut s'en passer. Ces résultats ont permis d'améliorer les connaissances de ces effets indésirables et de ce fait, à la fois de prévenir leur survenue et d'optimiser leur prise en charge le cas échéant. Cependant, afin de palier les limites évoquées plus haut, il nous est apparu intéressant d'aborder les effets indésirables des AL sous un versant original et innovant. La méthodologie proposée reposait non pas sur l'abord d'un effet indésirable spécifique ou sur les complications d'une technique particulière mais sur une approche directe par la molécule elle-même.

La déclaration à la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) de tout incident relatif à l'utilisation d'un médicament, est obligatoire pour chaque médecin (décret n°95-278 du 13 mars 2005). Dès lors, il nous est apparu intéressant d'aborder les effets indésirables de cette classe de médicament par l'analyse des dossiers rapportés dans la BNPV. Ainsi, nous avons décidé de caractériser le profil des effets indésirables en rapport avec l'utilisation des cinq anesthésiques locaux du groupe amide (lidocaïne, bupivacaïne, ropivacaïne, mépivacaïne et lévobupivacaïne) à partir des données de la BNPV.

Matériel et Méthodes

Le système national de Pharmacovigilance regroupe un réseau de 31 centres régionaux de Pharmacovigilance. Il a été créé en 1985 pour enregistrer des rapports spontanés d'effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. Légalement, chaque prescripteur, médecin, dentiste ou sage-femme doit rapporter à son centre régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable qualifié de « grave » ou « inattendu » liés à l'usage d'un médicament. Un effet indésirable « grave » est défini comme un effet « fatal ou mettant en jeu le pronostic vital, à l'origine d'une hospitalisation, d'un prolongement d'hospitalisation ou d'incapacité permanente ou significative » (recommandations du comité international d'harmonisation de l'Organisation Mondiale de la Santé). Un effet indésirable « inattendu » est défini comme un effet adverse dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. Tous les rapports sont analysés et l'imputabilité du médicament est définie après enquête par le centre régional de Pharmacovigilance avant d'être enregistrés dans la base nationale. Cette procédure augmente la crédibilité et la pertinence des rapports, grâce à la validation par un référent en pharmacovigilance. Dans la présente étude, nous avons étudié les effets indésirables rapportés par le réseau des centres de Pharmacovigilance et enregistrés dans la base nationale de

Pharmacovigilance, effets indésirables survenus entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2006. Parmi les 210 017 dossiers d'effets indésirables liés à l'usage d'un médicament, nous avons sélectionné ceux dans lesquels un AL de type amide était considéré comme « suspect ».

La première partie a consisté à établir les différents codes attribués pour chaque AL. Pour chaque médicament, plusieurs codes étaient proposés avec généralement un code pour le principe actif et un ou plusieurs codes pour chaque produit. La recherche des différents dossiers par consultation en direct de la BNPV a été réalisée en utilisant la dénomination commune internationale de la molécule associée au nom de spécialité. Cette recherche a été couplée par une seconde analyse à partir des enregistrements des différents dossiers, à l'aide du programme Accès, consultables sur CD-ROM, en utilisant les différents codes possibles.

Afin d'améliorer la compréhension de l'intérêt de cette démarche, il est important de savoir, par exemple, qu'à la dénomination bupivacaïne correspondent plusieurs codes, selon qu'il s'agisse de Marcaïne® hyperbare, isobare ou de bupivacaïne du laboratoire Merck ou Aguetant. Le recouplement des numéros de dossier a permis d'éliminer les doublons. Cette première étape, très chronophage, a augmenté le nombre de dossiers récupérés au sein de la BNPV, et ce pour chaque médicament. Une fois la liste des numéros de dossiers établie, les différents paramètres étudiés ont été récupérés en utilisant le logiciel Access. L'importation des dossiers sélectionnés a été ensuite réalisée vers un tableur Excel pour l'analyse statistique.

La seconde phase a consisté à « nettoyer » les fichiers sélectionnés. Comme la recherche était effectuée par médicament, un certain nombre de dossiers était redondant (même numéro), du fait de l'utilisation de plusieurs AL. Ces dossiers ont été regroupés en un seul avec le nom des AL impliqués remplacé par l'appellation « mélange ». Les dossiers comprenant plusieurs médicaments ont été vérifiés un à un, en consultant en ligne la BNPV. Chaque dossier où aucun AL n'était mentionné (erreur de code) ou dont la responsabilité d'un autre médicament était prouvée sans doute possible à la fin des investigations, était supprimé de l'analyse finale.

La troisième phase a consisté à l'analyse à proprement parler des effets indésirables, à partir des dossiers sélectionnés. Pour chaque dossier, nous avons noté le type d'AL en cause, l'année de survenue, le nombre de médicaments associés, l'âge, le poids, la taille, le genre du patient, le type d'effet indésirable (nombre, symptômes cliniques, gravité et évolution), ainsi que le score d'imputabilité [371,372]. La gravité d'un effet indésirable était évaluée par les centres régionaux de Pharmacovigilance avant d'être enregistrée dans la banque nationale, selon la définition établie lors de la conférence internationale sur l'harmonisation [373]. Il s'agit d'une classification en six stades : 1 = gravité inconnue, 2 = non grave, 3 = hospitalisation ou prolongement d'une hospitalisation, 4 = incapacité permanente, 5 = mise en jeu du pronostic vital, 6 = décès. Une classification similaire en 7 stades s'appliquait à l'évolution : U = évolution inconnue, A = guérison sans séquelle, B = guérison avec séquelle, F = sujet non encore rétabli, C = effet ayant pu entraîner le décès, N = décès sans rapport avec l'effet, D = décès dû à l'effet. Le score d'imputabilité correspond à l'évaluation de la probable responsabilité d'un médicament dans l'occurrence d'un effet indésirable. Ceci est mesuré par la méthode française d'imputabilité reposant sur le moment de survenue de l'effet indésirable par rapport à l'administration du médicament, son évolution à l'arrêt (éventuel) et son éventuelle réapparition lors de la réintroduction du médicament (score chronologique = C), les facteurs de risque et la recherche des autres causes (score sémiologique = S). Selon les valeurs de ces deux scores (C et S), l'imputabilité intrinsèque est classée en 5 niveaux (I0 à I4): « incompatible », « possible », « plausible », « vraisemblable » et « très vraisemblable » [371]. Seuls les dossiers d'effets indésirables en rapport avec l'utilisation d'AL ayant un score d'imputabilité d'au moins « possible » (≥ 1) ont été analysés.

Afin de faciliter l'analyse, les effets indésirables ont été regroupés en classe organes : neurologique, cardiovasculaire, respiratoire, allergique, échec, ORL-Ophtalmologie, autres. Les résultats globaux sont présentés dans un premier temps. Une analyse plus poussée des

dossiers « graves » et notamment, ceux avec décès est proposée, avant l'analyse par type d'effets indésirables.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm DS ou nombre avec pourcentage entre parenthèse.

Résultats

Parmi les 210 017 notifications de la BNPV, 1 020 rapportant un EI avec un code produit ou code principe actif correspondant à un AL de type amide ont été retenues initialement. Une attention particulière a été portée aux déclarations mentionnant plusieurs médicaments, hors AL. Ainsi, 474 notifications ont nécessité une vérification approfondie, directement au niveau de la base de la BNPV. Cette vérification a permis d'en éliminer 293, correspondant dans la majorité des cas, à des réactions allergiques à d'autres médicaments. Dans 65 cas, il y avait une erreur concernant les codes produits ou principes actifs. L'analyse finale a ainsi porté sur 727 notifications entre 1995 et 2006, soit 0,3% de l'ensemble des déclarations répertoriées sur la même période dans la BNPV. Parmi celles-ci, un AL de type amide était suspect dans 1 157 EI différents.

Ces notifications concernaient principalement des femmes (448 femmes pour 279 hommes). L'âge moyen [extrêmes] était de 49 ± 22 ans [1 jour - 99 ans]. Il s'agissait d'enfants de moins de 18 ans dans 8,7% des cas (61 patients). Le nombre de notifications sur la période étudiée a lentement mais constamment augmenté, comme le montre la figure 1. Il n'est donc pas surprenant de constater une augmentation du nombre annuel de notifications concernant les AL sur la même période.

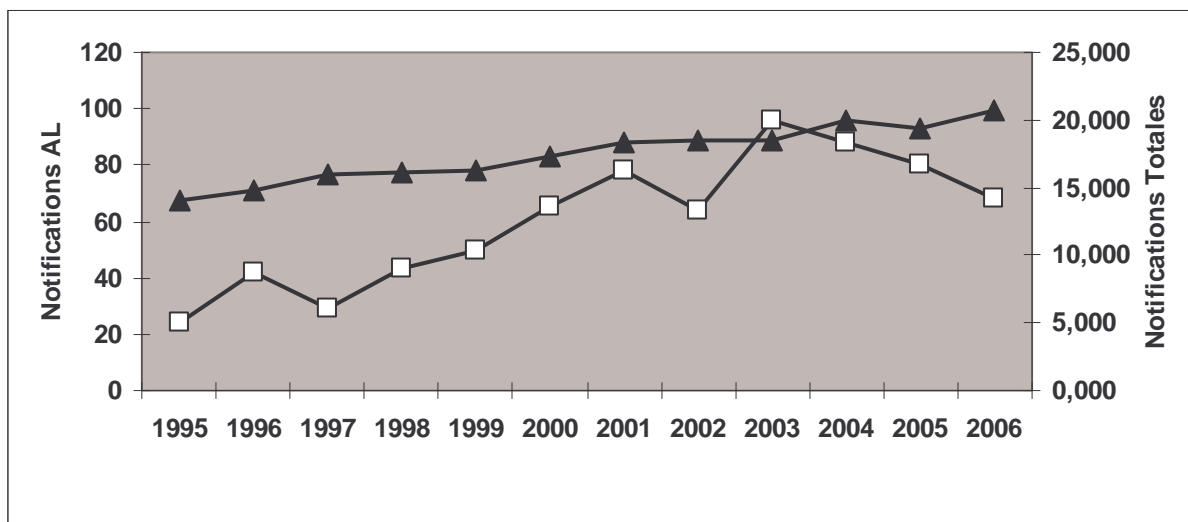


Figure 1. Nombre annuel de notifications dans la BNPV sur la période 1995-2006 (notifications totales : triangles noirs ; notifications concernant un AL de type amide : carré blanc).

Parallèlement, nous avons observé une augmentation constante du nombre de notifications par millions d'ampoules ($\times 2,2$ entre 1995 et 2006, figure 2), sans aucune différence entre les AL.

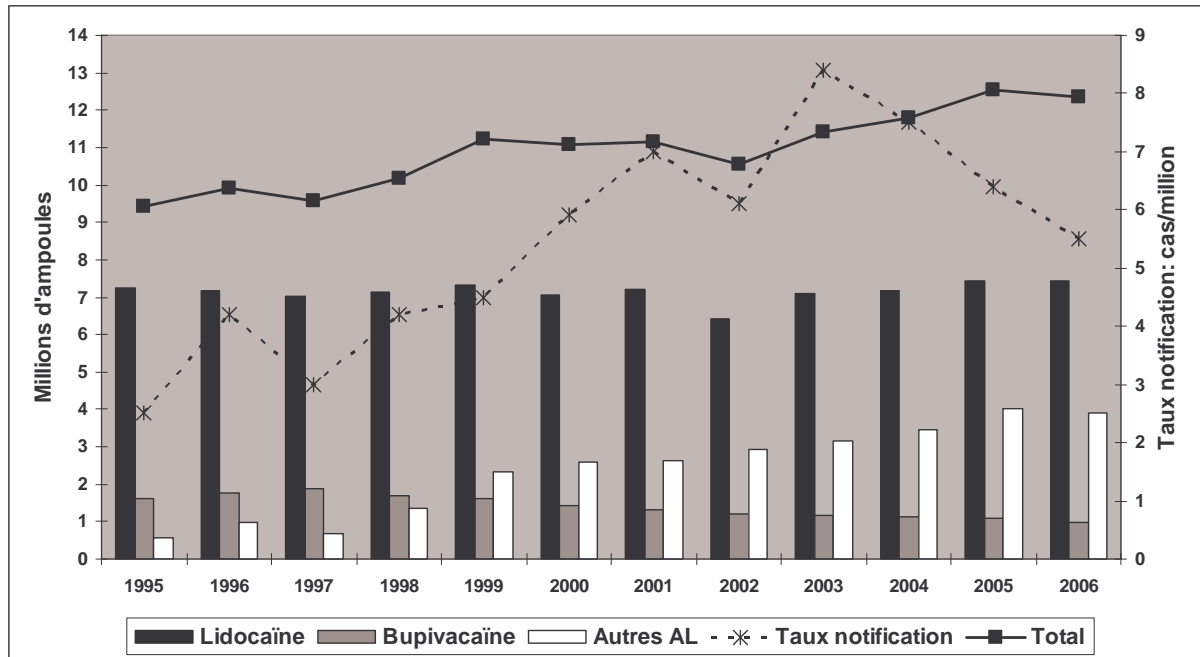


Figure 2. Consommation annuelle des différents types d'AL en millions d'ampoules (lidocaïne = noir, bupivacaïne = gris, 3 autres AL = blanc, consommation totale = ligne noire) et taux de notification des EI aux AL en nombre de cas par million d'ampoules (ligne hachurée).

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques des notifications pour chaque médicament, en fonction de la sévérité et du type d'EI. Le nombre de médicaments suspects et d'EI rapportés par notification était respectivement de $2 \pm 1,7$ (extrêmes 1-13) et $1,6 \pm 1$ (extrêmes 1-6). La lidocaïne et la bupivacaïne étaient les AL le plus souvent suspectés (262 cas = 36% pour la lidocaïne et 257 cas = 35,4% pour la bupivacaïne), suivis par la ropivacaïne (76 cas = 10,4%), la mépivacaïne (62 cas = 8,5%) et la lévobupivacaïne (4 cas en 2006 = 0,6%). Une association de 2 AL était rapportée dans 66 cas (9,1%). Il s'agissait d'une association lidocaïne+ropivacaïne = 4, lidocaïne+mépivacaïne = 1, lidocaïne+bupivacaïne = 47, bupivacaïne+ropivacaïne = 4, mépivacaïne+ropivacaïne = 4, mépivacaïne+bupivacaïne = 6. Dans environ 50% des cas, l'AL était le seul médicament suspect de l'EI (393 cas = 54,1%).

Tableau 1. Principales caractéristiques des notifications pour chaque médicament selon la gravité et le type d'EI. Nombre (%)

	Total	Lidocaïne	Mepivacaïne	Bupivacaïne	Ropivacaïne	Lévobupivacaïne	Mélange ^a
Nombre de notifications	727	262	62	257	76	4	66
Gravité (%)	322 (44,2)	119 (45,3)	18 (29)	95 (36,9)	55 (72,3)	1	34 (51,5)
Hospitalisation	201 (27,6)	74 (28,2)	13 (21)	71 (27,6)	31 (40,8)	0	12 (18,2)
Incapacité permanente	27 (3,7)	1 (0,4)	2 (3,2)	6 (2,3)	2 (2,6)	0	16 (24,2)
Mise en jeu pronostic vital	86 (11,8)	41 (15,6)	3 (4,8)	16 (6,2)	19 (25)	1	6 (9,1)
Décès	8 (1,1)	3 (1,1)	0	2 (0,8)	3 (3,9)	0	0
Type d'EI							
Echec de bloc	201 (27,7)	5 (1,9)	8 (12,9)	181 (70,4)	5 (6,6)	0	2 (3,1)
Neurologique	161 (22,1)	66 (25,2)	16 (25,8)	28 (10,9)	36 (47,4)	4 (100)	10 (15,2)
Allergique	141 (19,4)	94 (35,9)	16 (25,8)	18 (7,0)	4 (5,3)	0	9 (13,6)
Cardiovasculaire	111 (15,3)	51 (19,5)	18 (29,1)	17 (6,6)	17 (22,4)	0	8 (12,1)
ORL-OPH	43 (5,9)	4 (1,5)	2 (3,2)	1 (0,4)	1 (1,3)	0	36 (54,5)
Respiratoire	20 (2,8)	14 (5,3)	0	4 (1,6)	1 (1,3)	0	1 (1,5)
Cutané	17 (2,3)	12 (4,6)	0	0	5 (6,6)	0	0
Autre	33 (4,5)	16 (6,1)	2 (3,2)	8 (3,1)	7 (9,1)	0	0

L'EI le plus souvent notifié était l'échec de bloc (n = 201, 27,7 %) suivi par des EI neurologiques (n = 161, 22,1 %), allergiques (n = 141, 19,4 %) puis cardiovasculaires (n = 111, 15,3 %) (tableau 1 et figure 3). Environ 50% de ces EI étaient considérés comme graves (n = 322, 44,2 %). Le devenir était favorable dans la plupart des cas (n = 593, 83,4 %).

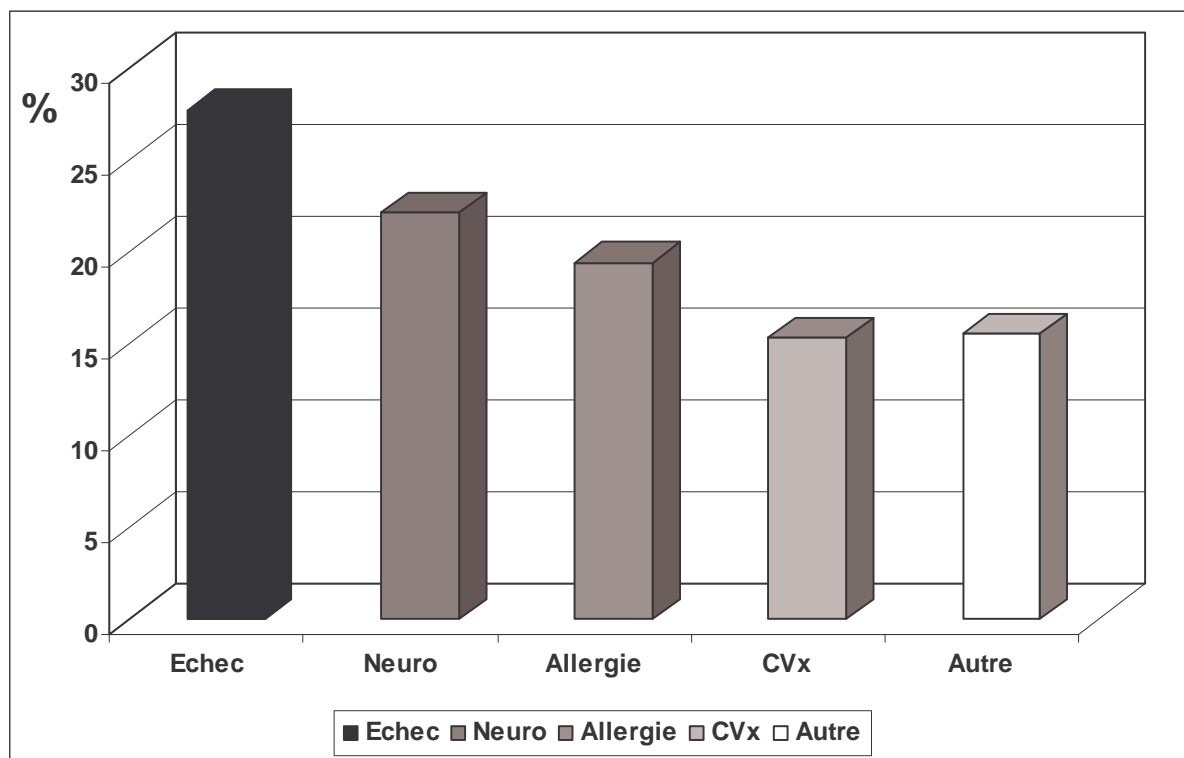


Figure 3. Répartition en pourcentage des types d'EI rapportés dans les 727 notifications impliquant un AL (Neuro = Neurologie ; CVx = CardioVasculaire).

Nous avons observé un taux de mortalité de 1,1%, correspondant à 8 patients (7 femmes), de moins de 2 ans dans 3 cas (2 nouveaux-nés et une fille de 10 mois), impliquant la lidocaïne, la bupivacaïne et la ropivacaïne (tableau 2). L'AL était le seul médicament en cause dans 3 cas. Le décès survenait le plus souvent secondairement à des convulsions. Ces décès étaient secondaires à une rachianesthésie (3 cas), un bloc nerveux périphérique (3 cas), une ingestion buccale (1 cas) ou une injection intraveineuse accidentelle (1 cas). Les détails de ces décès avec le score d'imputabilité sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2. Détails des 8 décès survenus durant la période d'étude ayant un score d'imputabilité d'au moins possible pour les AL.

N	Année	Sexe	Age (ans)	Médicaments associés	Anesthésique local	Voie d'administration	Effet indésirable	Score imputabilité
1	1999	F	1,6	-	Lidocaïne	Buccale	Convulsions Arrêt cardiaque	I3
2	2001	F	32	-	Ropivacaïne	IV accidentelle	Convulsions Arrêt cardiaque	I3
3	2001	F	90	-	Ropivacaïne	Bloc nerveux périphérique	Arrêt cardiaque	I2
4	2001	F	Nouveau-né	Sufentanil	Ropivacaïne	Rachianesthésie mère	BAV 3 ^{ème} degré	I2
5	1996	F	43	Heptaminol Amitriptyline Acide Niflumique Misoprostol Clorzepate	Lidocaïne	Infiltration paravertébrale	Convulsions	I1
6	2005	F	44	Midazolam Sufentanil Cisatracurium Propofol	Ropivacaïne	Bloc nerveux périphérique	BAV 3 ^{ème} degré F. Ventriculaire	I1
7	2001	F	80	Cefazoline Metoclopramide Buprenorphine Ketoprofene Methotrexate	Bupivacaïne	Rachianesthésie	Choc Pancréatite Insuffisance hépatique Insuffisance rénale	I1
8	1999	M	Nouveau-né	Paracetamol Propofol Fentanil Amoxicilline-A. Clavu.	Lidocaïne	Rachianesthésie	Convulsions	I3

Score d'imputabilité : I1 = possible ; I2 = plausible; I3 = vraisemblable; I4 = très vraisemblable

Nous avons noté comme EI le plus souvent notifié l'échec de bloc (n=201, 27,7 % des notifications) avec une augmentation depuis 2002 (tableau 1, figure 4). Nous avons défini l'échec de bloc par la présence d'un bloc sensitif insuffisant ou inadapté pour la chirurgie, nécessitant une nouvelle ponction ou une anesthésie générale avant le début de la procédure. Les échecs « techniques » ont donc été exclus de cette étude. Dans tous les cas, il existait une injection de l'AL. Les patients étaient plutôt des femmes (55%) avec un âge moyen de 53 ± 20 ans. Dans 90% des cas (n = 181), il s'agissait d'un échec de rachianesthésie réalisée avec de la bupivacaïne. Cet AL était sous forme générique dans 53% des cas (n = 96). Dans 91% de ces cas (165 sur 181), la bupivacaïne était le seul médicament « suspect ». Dans tous les cas, l'anesthésiste mentionnait un reflux de liquide céphalorachidien au niveau de l'aiguille et une injection correcte de l'AL. Une anesthésie générale permettait de palier un niveau de bloc sensitif insuffisant ou l'absence totale de bloc. Les autres cas d'échecs de bloc concernaient la lidocaïne (5 anesthésies locales), la mépivacaïne (4 anesthésies locales, 2 blocs sous-Ténoniens, 1 bloc nerveux périphérique), la ropivacaïne (5 anesthésies péridurales) ou un mélange lidocaïne+bupivacaïne (2 anesthésies péridurales).

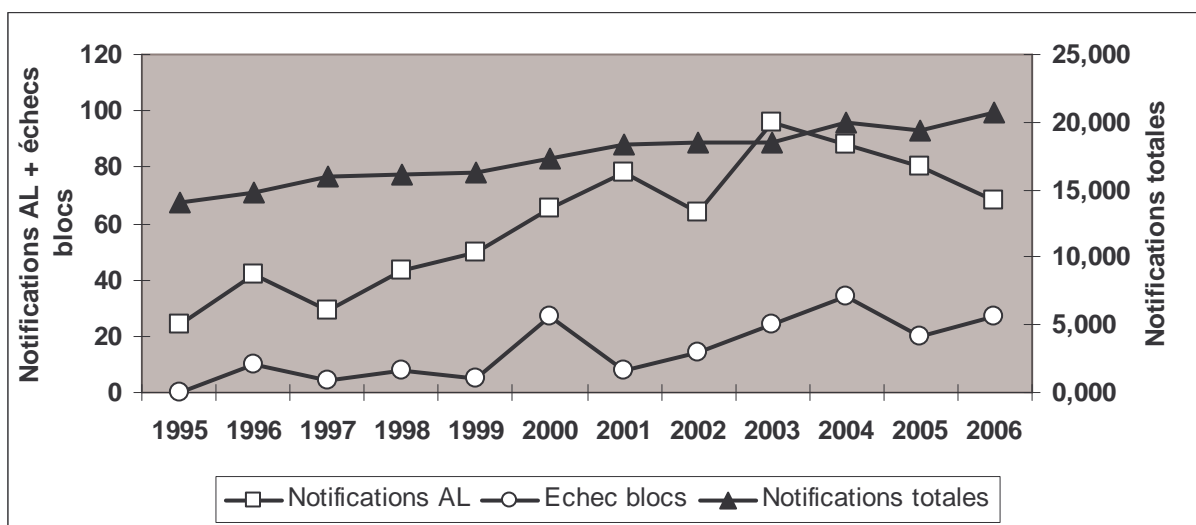


Figure 4. Nombre annuel de notifications totales (triangle), de notifications d'effets indésirables aux AL (carré) et d'échecs de bloc (rond).

Les EI neurologiques représentaient la seconde cause d’EI notifiés (n=161, 22,1 % des cas, tableau 1). Les convulsions (généralisées type grand mal ou état de mal convulsif) représentaient les EI neurologiques les plus fréquents (21,2% des cas), suivies par les lésions nerveuses périphériques (9,9 %), les désordres psychiatriques (agitation = 6,4 %, confusion = 5,3 %), les dysarthries (4,6 %), les paralysies (3,9 %) et les somnolences (3,5 %). Les 4 notifications impliquant la lévobupivacaine décrivaient une neuropathie survenue après un bloc nerveux périphérique (3 cas) ou une anesthésie locale (1 cas). Nous avons noté trois cas de méningite, notifiés par différents centres : 2 chez une femme après une rachianesthésie (1 cas, 23 ans) ou une anesthésie péridurale (1 cas, 45 ans) et un chez un jeune homme de 17 ans après une rachianesthésie. Le devenir était favorable dans tous les cas.

Au total, nous avons observé 60 cas de convulsions avec, dans 3 cas, un état de mal épileptique. Ces convulsions s’associaient à un arrêt cardiaque dans 4 cas (2 décès). L’incidence annuelle de notifications des convulsions variait entre 1 et 10, avec une légère augmentation après 2002. Ces convulsions survenaient autant chez les hommes que chez les femmes, d’âge moyen de 41 ± 28 ans (extrêmes 1 jour – 85 ans). Dans 30% des cas, elles concernaient un enfant de moins de 18 ans (18 cas). L’AL le plus souvent impliqué était la lidocaïne (26 cas, 43 %), suivi par la ropivacaine (18 cas, 30 %) et la bupivacaine (7 cas, 12 %). Un mélange d’AL était noté dans 5 cas (8 %). Dans 55% des cas, la notification ne rapportait que l’AL comme seul médicament. Les principales indications de l’AL regroupaient l’anesthésie locale (20 cas), le bloc nerveux périphérique (19 cas) et la rachianesthésie (7 cas). Dans 5 cas, une injection intraveineuse directe précédait la survenue de la convulsion. Nous avons observé une mise en jeu du pronostic vital ou un décès du patient dans respectivement 15 cas (25 %) et 4 cas (7 %).

Les manifestations allergiques arrivaient en troisième position (n = 141, 19,4 %, tableau 1). Parmi les manifestations cliniques, nous avons noté, par ordre décroissant, la survenue d'un œdème (29 % dont 8 % d'œdème de Quincke), des éruptions cutanées (28 %), des réactions anaphylactiques (14 %) et une urticaire (13 %). Ces manifestations impliquaient tous les AL et l'incidence annuelle variait entre 6 et 18 cas par an, avec une prédominance de femmes (99 cas, 70 %). La mise en jeu du pronostic vital était notifiée dans 27 cas. Nous avons rapporté l'AL comme seul médicament « suspect » dans 45 cas (32 %). Des résultats positifs de tests cutanés, ou des manifestations survenant directement après l'injection permettait d'incriminer directement l'AL dans 14 cas. Ceci amène à une fréquence de réaction allergique induite par les AL à 2% des EI notifiés. Ces 14 cas sont détaillés dans le tableau 3.

Les complications cardiovasculaires occupaient la quatrième position (n=111, 15,3%, tableau 1). Les malaises représentaient l'EI cardiaque le plus fréquent (25,4 %) suivis par l'hypotension artérielle (11,2 %), l'arrêt cardiaque (22 cas, 10,7 %), les bradycardies (9,3 %), les tachycardies (8,3 %) et le choc circulatoire (7,8 %). Les 22 arrêts cardiaques survenaient chez 12 femmes et 10 hommes, âgés en moyenne de $38,5 \pm 22$ ans (extrêmes 8 mois - 50 ans). Dans 3 cas, les patients avaient moins de 18 ans. La ropivacaïne représentait l'AL le plus souvent notifié (10 cas). Nous avons observé un mélange lidocaïne+bupivacaïne dans 2 cas. Dans la plupart des cas, l'AL était le seul médicament en cause. Ces arrêts cardiaques se terminaient par le décès du patient dans 3 cas. Le tableau 4 détaille les 22 arrêts cardiaques.

Tableau 3. Détails des 14 effets indésirables de type allergique induits par les anesthésiques locaux.

N	Année	Sexe	Age	Médicaments associés	Anesthésique Local	Voie administration	Effet indésirable	Gravité	Score imputabilité
1	1996	F	49	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Syncope	Pronostic vital	I3
2	1998	F	32	-	Mépipivacaïne	Anesthésie locale	Oedème de Quincke	Pronostic vital	I3
3	2001	M	64	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Choc anaphylactique	Pronostic vital	I3
4	2004	M	33	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Choc anaphylactique Arrêt cardiaque	Pronostic vital	I1
5	2004	F	24	-	Lidocaïne	Bloc nerveux périphérique	Eczéma	Pas grave	I4
6	1996	F	44	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Eruption généralisée	Pas grave	I3
7	1998	F	51	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Eruption généralisée	Pas grave	I3
8	2001	F	42	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Oedème	Pas grave	I3
9	2001	F	54	-	Mépipivacaïne	Anesthésie locale	Urticaire	Pas grave	I4
10	2002	F	36	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Erythème généralisé	Pas grave	I1
11	2004	F	35	-	Lidocaïne	Anesthésie péridurale	Eruption, prurit	Pas grave	I4
12	2002	M	87	-	Mépipivacaïne	Anesthésie locale	Oedème local	Pas grave	I1
13	2001	F	63	Hexamidine	Lidocaïne	Anesthésie locale	Oedème de Quincke	Pas grave	I3
14	2005	M	50	Midazolam Sufentanil	Mépipivacaïne	Bloc nerveux périphérique	Choc anaphylactique	Hospitalisation prolongée	I4

Score d'imputabilité : I1 = possible ; I2 = plausible; I3 = vraisemblable; I4 = très vraisemblable

Tableau 4. Détails des 22 arrêts cardiaques notifiés durant la période étudiée.

N°	Année	Sexe	Age	Médicaments associés	Anesthésique local	Voie administration	Effet indésirable	Gravité	Score imputabilité
1	2000	F	33	-	Ropivacaïne	Anesthésie péridurale	Asystole	Pronostic vital	I3
2	2005	F	44	Cisatracurium Sufentanil	Ropivacaïne	BNP	FV	Décès	I1
3	2006	M	42	-	Ropivacaïne	Anesthésie locale	Convulsions	Pronostic vital	I1
4	1998	F	44	Fentanyl	Lidocaïne + Bupivacaïne	Péri-rachi combinée	Bradycardie	Pronostic vital	I3
5	2004	F	8m	Ornidazole Sufentanil Sulpiride	Ropivacaïne	Anesthésie péridurale	Bradycardie	Pronostic vital	I3
6	2002	F	67	-	Ropivacaïne	BNP	FV	Pronostic vital	I3
7	2004	F	43	Nifedipine + atenolol Ketamine Perindopril Triamcinolone	Ropivacaïne	Anesthésie péridurale	Asystole	Pronostic vital	I3
8	2006	F	65	Cefazoline	Ropivacaïne	BNP	Asystole	Pronostic vital	I3
9	2001	F	54	Propofol Alfentanil Atropine	Lidocaïne	Anesthésie locale	Bradycardie	Pronostic vital	I1
10	2004	M	2	Sevoflurane	Lidocaïne + Bupivacaïne	Anesthésie locale	Asystole	Pronostic vital	I1
11	2004	M	55	-	Lidocaïne	Anesthésie locale		Pronostic vital	I3
12	1995	F		-	Bupivacaïne	Anesthésie péridurale	Bradycardie	Incap perm.	I2
13	2005	M	4.5	-	Lidocaïne	Spray	Bradycardie	Pronostic vital	I2
14	2004	M	28	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Convulsions + FV	Pronostic vital	I1
15	2005	M	36	Succinylcholine Sufentanil Sevoflurane Thiopental Ondansetron	Ropivacaïne	BNP	FV	Pronostic vital	I1
16	2006	M	60	Midazolam Hydroxyzine Flecainide	Mepivacaïne	BNP	Asystole	Incap perm.	I1
17	2001	F	90	-	Ropivacaïne	BNP	Asystole	Décès	I2
18	2001	F	44	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Convulsions	Inconnu	I1
19	1998	M	32	-	Bupivacaïne	Rachianesthésie	Syncope vaso-vagale	Pronostic vital	I1
20	1999	M	42	Midazolam Propofol Alfentanil	Lidocaïne	Intra-articulaire	Bradycardie	Pronostic vital	I1
21	2001	F	32	-	Ropivacaïne	IV accidentelle	Convulsions	Décès	I3
22	2004	M	33	-	Lidocaïne	Anesthésie locale	Choc anaphylactique	Pronostic vital	I1

BNP = bloc nerveux périphérique ; FV = fibrillation ventriculaire ; Incap perm = incapacité permanente. Score d'imputabilité : I1 = possible ; I2 = plausible; I3 = vraisemblable; I4 = très vraisemblable

Les troubles visuels à type de diplopie (57,1% des cas) et les troubles de la vision (10,7%) dominaient les complications ORL-Ophtalmologiques. Ils représentaient 5,9% des cas. Ils survenaient principalement après l'utilisation d'un mélange d'AL (84%, tableau 1).

Les effets indésirables respiratoires représentaient 2,8% des cas (20 cas). La dyspnée représentait le symptôme le plus souvent notifié (34,5 %) suivi par la bronchoconstriction (16,4 %) et l'arrêt respiratoire survenu chez le nouveau-né (12,7 % des cas) ou l'adulte (7,3 % des cas). Dans tous les cas, le devenir était favorable. La bronchoconstriction concernait 9 patients (6 femmes et 3 hommes) d'âge moyen de 43 ± 24 ans (extrêmes 12-77 ans). Nous avons noté l'AL comme seul médicament en cause dans 5 cas (1 mélange). Les notifications rapportaient la lidocaïne dans 8 cas. Nous avons observé une mise en jeu du pronostic vital ou un prolongement d'hospitalisation dans 6 cas (3 de chaque). Ces EI survenaient après une anesthésie locale (3 cas), une injection intraveineuse (2 cas) ou un bloc nerveux périphérique (1 cas).

Discussion

Cette étude a permis de caractériser, sur une très longue période, les effets indésirables concernant les AL utilisés quotidiennement en France. Un des principaux avantages des études pharmacoépidémiologiques est de permettre de mettre en évidence sur une population générale certaines complications qui, à l'échelon de l'individu, ne peuvent être identifiées (i.e. échec de rachianesthésie). Il faut bien reconnaître que la communauté anesthésique internationale a constaté un développement très important ces dernières années de l'anesthésie locorégionale. Ces techniques sont devenues incontournables dans notre pratique quotidienne.

En revanche, le nombre de publications se focalisant sur les effets indésirables est resté assez faible, se limitant à des cas cliniques ou à des séries incluant quelques centaines de patients. Ceci est certainement en rapport avec la difficulté de mettre en œuvre des études permettant d'aborder toutes les complications potentielles liées à ces pratiques. De ce fait, les travaux se sont généralement focalisés sur les complications les plus fréquentes ou potentiellement les plus graves, avec pour conséquence la sélection d'une population spécifique. Par ailleurs, ces études nécessitent souvent l'obtention d'un consentement de participation des investigateurs, introduisant de ce fait, un potentiel biais de sélection. Notre travail est, à notre connaissance, le premier à s'être intéressé à toutes les complications, en mettant au centre le médicament lui-même (i.e. l'anesthésique local) dans une aussi large population (du nouveau-né au sujet âgé), sur une aussi longue période (12 ans).

Il est intéressant de noter que le taux de notification a doublé durant la période d'étude. Ceci peut s'expliquer par une augmentation des notifications aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cette augmentation peut également avoir pour origine l'apparition sur le marché des nouveaux AL (mépivacaïne, ropivacaïne, lévobupivacaïne) depuis 1999, à l'origine d'un effet Weber [374]. Sur la figure 2, on note un pic dans le taux de notification en 2003 suivi par une légère diminution. Une des explications pourrait être la parution de recommandations concernant l'utilisation des AL au cours des blocs nerveux périphériques par la SFAR à partir de cette date [375] et par la publication, sous forme de cas cliniques, de complications graves après injection d'AL [139,222,376-379].

Bien que le devenir ait été favorable la plupart du temps, il est important de souligner que, dans notre étude, l'EI a été jugé sérieux dans 44,2 % des cas, conduisant même à 8 décès (1,1%). Ce pourcentage de gravité des AL est similaire aux 44,8% d'EI considérés comme « graves » dans la BNPV [380]. Cependant, en détaillant le type de gravité, il est intéressant de noter une proportion plus élevée dans notre étude concernant l'incapacité permanente

(3,7% vs 1,7%) ou la mise en jeu du pronostic vital (11,8% vs 4,1%) comparé à l'ensemble des médicaments. Il est important que les utilisateurs de ces médicaments gardent en mémoire ces résultats concernant l'index thérapeutique des AL. Les effets indésirables systémiques des AL sont bien documentés, comme nous l'avons évoqué dans la première partie, notamment en ce qui concerne la survenue d'arrêts cardiaques et de décès. L'étude française d'Yves Auroy et collaborateurs concluait que ces EI des AL entraînaient rarement le décès du patient mais que les complications étaient dramatiques et concernaient principalement les personnes âgées [139]. Cependant, dans notre étude, 3 décès sur 8 concernaient des enfants ou des nouveaux-nés et la rachianesthésie n'était pas la seule voie d'administration de l'AL conduisant au décès. En effet, plusieurs modes d'administration (buccale, intraveineuse, intrathécale, périmerveuse, sous-cutanée) étaient notifiés dans notre étude (tableau 2). Ces différences peuvent s'expliquer par les différences de méthodologies utilisées dans les 2 études. Dans l'étude d'Auroy et al, les investigateurs ayant accepté de participer à cette étude, ne devaient rapporter que les effets indésirables qu'ils rencontraient juste après la réalisation du geste en téléphonant à une hotline. La notification au niveau de la BNPV est, en revanche, anonyme, ce qui peut faciliter les déclarations, notamment lorsque des complications « graves » surviennent chez des patients jeunes. De plus, le score d'imputabilité est validé par un médecin ou un pharmacien expérimenté du centre régional de Pharmacovigilance et non par le soignant (ou le patient lui-même comme dans certains pays) qui procède à la déclaration. Ainsi, le système français de Pharmacovigilance constitue un outil essentiel pour une pratique routinière avec un contrôle de qualité à chaque niveau : seuls les professionnels de santé peuvent notifier les effets indésirables dont les critères d'imputabilité sont évalués par des professionnels de la Pharmacovigilance [380]. Nos résultats mettent en lumière l'importance de publier des recommandations définissant les bonnes pratiques lors de l'utilisation des AL et par voie de conséquence, réduisant le risque de survenue de telles

complications. Cependant, même en respectant scrupuleusement de telles recommandations, l'erreur humaine ne peut totalement être maîtrisée, comme en atteste l'injection intraveineuse accidentelle rapportée dans le tableau 2. Il est intéressant de noter que la ropivacaïne est l'AL le plus souvent impliqué dans les arrêts cardiaques. Ces résultats sont surprenants étant donné, comme nous l'avons précédemment mentionné, que cet AL est considéré à ce jour comme l'AL de longue durée d'action ayant le profil sécuritaire le plus grand [198,381]. Ceci explique d'ailleurs pourquoi son utilisation est préférentielle dans la pratique des blocs nerveux périphériques et des anesthésies péridurales, notamment à la place de la bupivacaïne, comme le montre la courbe d'évolution des notifications pour chaque AL de la figure 2.

De manière très surprenante, *les échecs de bloc* représentent la première cause d'effets indésirables notifiés dans la BNPV, avec une augmentation depuis 2002 (figure 4). Les échecs de bloc sont bien documentés après bloc nerveux périphérique, l'incidence dépendant du type de bloc réalisé [382]. L'incidence du taux d'échec après bloc du plexus brachial est généralement considéré entre 3 et 5%, y compris par des anesthésistes expérimentés. L'échec de blocs périmédullaires (rachianesthésie, anesthésie péridurale) est bien moins décrit dans la littérature, la plupart du temps sous forme de cas cliniques [383-390]. Ces échecs sont, de ce fait, moins « acceptés » par les anesthésistes. Ceci illustre tout l'intérêt des bases de données qui, seules, permettent d'identifier sur une large population de telles complications. Par ailleurs, ces notifications étant basées sur le médicament, tous les cas rapportés d'échecs sont après injection de l'AL, ce qui exclue de l'analyse les échecs techniques par défaut de ponction. Il n'est pas surprenant que la bupivacaïne soit l'AL le plus fréquemment incriminé au niveau des échecs de rachianesthésie. En effet, jusqu'en 2006, c'était le seul AL autorisé dans cette indication en France. La lidocaïne pouvant être à l'origine de complications déficitaires après injection intrathécale (symptômes neurologiques transitoires, syndrome de

la queue de cheval), son utilisation est contre-indiquée dans cette indication dans la plupart des pays. La bupivacaïne est considérée comme l'AL de référence [391]. Des erreurs de dosage, le recours à des présentations génériques, des malformations anatomiques, des erreurs de lots, des variations du volume de LCR au niveau sacré sont autant d'hypothèses avancées dans la littérature pour expliquer ces échecs, sans toutefois avoir une preuve certaine de leur responsabilité [392-395]. Dans notre étude, il s'agissait de bupivacaïne sous forme générique dans la majorité des cas. L'imputabilité de ce paramètre reste difficile à définir. Il s'avère nécessaire de mener d'autres investigations pour répondre à ces questions. Compte tenu de la rareté de cet EI à l'échelon individuel, son incidence de survenue est probablement sous-estimée et peu d'études se sont focalisées sur ce problème. Pourtant, cette étude montre clairement que l'échec de rachianesthésie à la bupivacaïne est l'EI de loin le plus souvent notifié en France. Une étude prospective nationale a été menée dans le but de mieux appréhender les facteurs d'échecs de rachianesthésie après injection de l'AL. Les résultats sont présentés dans la dernière partie de ce travail.

De manière attendue, les *complications neurologiques* étaient en première ligne dans la BNPV. Le plus souvent, la lidocaïne était l'AL en cause. Les convulsions représentaient la majorité des complications neurologiques. La survenue de convulsions lors de l'utilisation d'AL est, comme nous l'avons vu précédemment, bien documentée dans la littérature [139,153,396]. Brown et al rapportent une incidence plus élevée de convulsions lorsque les AL sont injectés lors d'un plexus brachial comparé à l'anesthésie péridurale [145]. Les résultats de notre étude confirment ces données. Tous les genres et les âges étaient considérés par cette complication qui était jugée sérieuse dans 32% des cas (mise en jeu du pronostic vital ou décès). Parmi les autres EI neurologiques, 3 cas de méningite étaient notifiés. L'infection est une complication rare de l'ALR, même si des cas de méningites après blocs

périmédullaires ont été rapportés dans la littérature [363,397]. Les conséquences sont potentiellement dramatiques, même si dans notre étude, le devenir était favorable dans tous les cas. Le praticien réalisant le bloc joue souvent un rôle important dans la transmission des germes pathogènes. La contamination survient généralement durant la phase de préparation de la technique. Un respect strict des règles d'hygiène est indispensable pour limiter ce risque.

Les réactions allergiques, mettant en jeu le pronostic vital sont rares avec les AL amides [382]. L'incidence exacte est toujours source de débats animés. Il est classiquement admis que ces réactions allergiques surviennent plus souvent avec les AL de type ester que les aminoamides. De plus, une erreur de diagnostic est fréquente, ces manifestations étant généralement secondaires à des réactions adrénérgiques ou des attaques de panique [382]. La difficulté de détailler ces réactions allergiques dans notre étude était liée à la multitude de médicaments mis en cause. Certes une sélection des dossiers était réalisée avant l'analyse finale, permettant d'exclure les cas où la preuve de l'imputabilité d'un autre médicament était apportée. Il reste cependant 141 notifications avec une réaction allergique impliquant potentiellement un AL (seul ou associé à un autre médicament). Nous avons pu identifier 14 déclarations pour lesquelles le score d'imputabilité de l'AL était élevé. Dans la majorité des cas, les tests cutanés ont confirmé le rôle de l'AL. Bien que l'incidence de telles complications soit rare, les praticiens doivent garder en mémoire la possibilité de leur survenue. La demande de tests cutanés après réaction allergique lors de l'utilisation d'AL paraît raisonnable pour tenter d'apporter la preuve de la relation de causalité avec ce médicament. Le fait que la plupart des 14 notifications soient apparues après 2002 peut être considéré comme un signe encourageant dans cette attitude. Une étude nationale visant à détailler les cas connus d'allergies vraies aux AL (histoire clinique compatible + tests cutanés

positifs) a été réalisée, à partir des données de ce travail. Les résultats de cette étude nationale sont présentés dans la seconde partie.

Les principales limites de notre étude concernent l'exhaustivité des EI secondaires à l'utilisation d'un AL. Les notifications auprès de la BNPV d'EI survenant lors de l'usage d'un médicament sont une obligation légale. Il a pourtant été rapporté qu'environ seulement 5% des EI étaient déclarés [398]. Les notifications spontanées d'EI représentent toujours le moyen le plus efficace et le plus utilisé pour identifier de nouveaux EI. Malheureusement ce système est entravé par une sous notification à la fois quantitative et qualitative [380]. Il est toutefois important de souligner que le taux de notification en France est l'un des plus élevés parmi les pays européens [399], taux avoisinant les 389,7 notifications par millions d'habitants et par an. Par ailleurs, il a été montré que, quelque soit l'amplitude de la sous notification, cela n'affecte pas les résultats lorsque les médicaments comparés sont de la même classe pharmacologique (anesthésiques locaux) [400]. Cette étude permet de souligner l'intérêt d'une telle méthodologie pour mettre en évidence des EI peu familiers pour la plupart des praticiens (échec de la rachianesthésie).

Conclusion

En conclusion, le présent travail développe une nouvelle approche d'études des complications centrée sur le médicament, en l'occurrence les AL. Un nombre non négligeable d'EI met en jeu le pronostic vital, non seulement chez les personnes âgées mais également chez les jeunes et les enfants. Les praticiens doivent garder en mémoire que ces médicaments peuvent s'avérer à l'origine de décès. Cette étude a confirmé l'existence de complications déjà bien décrites dans la littérature. C'est le cas des convulsions et des arrêts cardiaques. Des

recommandations spécifiques de bonnes pratiques quant à l'utilisation de ces médicaments sont indispensables pour essayer de diminuer l'incidence de survenue de ces complications. Cette étude a également permis de mettre à la lumière l'existence de complications peu connues. C'est, par exemple, le cas des échecs de rachianesthésies, ce qui impose d'autres études afin de mieux préciser les facteurs de risque. C'est également le cas des réactions allergiques aux AL de type amide, loin d'être exceptionnelles, et qui peuvent justifier la réalisation de tests cutanés.

Adverse drug reactions to local anaesthetics. A review of the French Pharmacovigilance Database

Régis Fuzier, M.D.^{1,3}, Maryse Lapeyre-Mestre, M.D., Ph.D.^{1,2}, Kamran Samii, M.D.³, Jean-Louis Montastruc, M.D., Ph.D.^{1,2}, and the French Association of Regional Pharmacovigilance Centres

1 Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Unité de Pharmacoépidémiologie, EA 3696, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

2 Service de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France

3 Pôle d'Anesthésie et Réanimation. GRCB 48, Université de Toulouse, Faculté de Médecine. CHU Purpan, Place Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

Running title : Adverse drug reactions to local anaesthetics

Aknowledgements : The authors aknowledge the assistance of all 31 regional centres of the French Pharmacovigilance System. They also want to thank Frédérique Martin, M.D. (Staff Anesthesiologist, Pôle d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Faculté de Toulouse, France) for the linguistic consultation and correction of this article, and Philippe Cavalié (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Saint Denis, France) for his valuable contribution. No funding was provided for conduct of the study and/or preparation of the paper. There was no relevant conflicts of interest for all authors.

Correspondence :

Maryse Lapeyre-Mestre, PhD. Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Unité de Pharmacoépidémiologie, EA 3696, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France. +33561 145 903. lapeyre@cict.fr

Word counts: 3383 words

Abstract

Background: Some evidence of significant patient morbidity or mortality has been reported with the use of local anaesthetics (LAs). However, little is known concerning other adverse drug reactions (ADRs).

Objective: The aim of this study was to characterize the safety profile of these drugs.

Study design: We studied ADRs reported to the French Pharmacovigilance System occurring between 1995 and 2006.

Main outcome measure: For each ADR, we noted type of LA, type of ADR, its seriousness and the causality assessment score.

Results: We identified 727 reports (corresponding to 0.3% of patients in the database) in which LA was suspected as the cause of 1,157 different ADRs. Sixty-one patients (8.7 %) were children under 18 years. Lidocaine (36%) and bupivacaine (35%) were the LAs most often involved. The most frequently reported ADRs were failure of the block (27.7%), followed by neurological (22.1%), allergic (19.4%) and cardiovascular (15.3%) complications. Eight patients died. Spinal anaesthesia performed with bupivacaine represented 90% of failed blocks. Seizures were the most frequent neurological complications, leading to death in 4 cases. 22 of 111 cardiovascular complications were cardiac arrest (3 fatal).

Conclusion: To our knowledge, this is the first analysis of safety profile of LAs in a non selected population, through data collected in a Pharmacovigilance database. The present study confirmed the frequency and seriousness of both neurological and cardiovascular complications. Other less well-documented ADRs were identified, such as spinal anaesthesia failures with bupivacaine and allergic reactions following amide LAs injection.

Introduction

Local anaesthetics (LA) are widely used for local or regional anaesthesia techniques. Lidocaine and bupivacaine have been in use for more than 50 years and more recently drugs such as mepivacaine, ropivacaine and levobupivacaine are available. Because of the development of regional anaesthesia techniques over the past few years, consumption of local anaesthetics is increasing worldwide.^[1-5] However, prospective studies have provided evidence of significant patient morbidity and mortality associated with the use of these drugs.^[6-13] The most common adverse drug reactions (ADRs) to local anaesthetics are neurological (seizures) and cardiac (conduction disorders, cardiac arrests).^[8, 14-21] Such ADRs are related to the pharmacological properties of these drugs, mainly the membrane-stabilising effects.^[22] Little is known about other types of ADRs, however. Based on all these facts, we decided to characterize the profile of ADRs associated with the use of the five above-mentioned local anaesthetics from data of the French Pharmacovigilance System.

Methods

The French Pharmacovigilance System consists of a network of 31 Regional Drug Pharmacovigilance Centres. The French Pharmacovigilance Database was established in 1985 to register spontaneous reporting of ADRs. By law every prescriber, physician, dentist or midwife must report “serious” or “unexpected” ADRs to their French Regional Pharmacovigilance Centre. A “serious” ADR is defined as an adverse effect that is fatal or life threatening, that causes hospitalization or prolongation of hospitalization or permanent or significant disability (recommendations of the International Committee on Harmonization from the World Health Organization Collaborating Centres for International Drug

Monitoring). An “unexpected” ADR is defined as an ADR whose nature or severity is not consistent with data contained in domestic labeling or market authorization of the drug. All reported ADRs are analyzed and validated by the Regional Pharmacovigilance Centre before being registered into the French Pharmacovigilance Database. In the present study, we studied ADRs reported to the French Network of Pharmacovigilance Centres (and recorded into the French Pharmacovigilance Database) occurring between 1st January 1995 and 31st December 2006. Among the 210,017 ADRs reported we selected those in which local anaesthetic was considered as “suspect”. For each ADR we noted year, patient age and gender, type of LA, type of ADR (clinical symptoms, seriousness and outcome) as well as the imputability score. [23, 24] The seriousness of the ADR was assessed by pharmacovigilance centres before recording in the database, according to the International Conference on Harmonisation definition. [25] By imputability score we mean the assessment of the probable responsibility of a drug in the development of an undesirable effect. This is measured by the French imputability method based on to the time to onset, the course of the reaction (“C” = Chronological subscore), risk factors and screening for other causes (“S” = Semiological subscore). According to the values of these two subscores (C and S), intrinsic imputability is classified into 5 levels (I0 to I4): “unlikely”, “possible”, “probable”, “likely” and “certain”. [24] Only LAs ADRs reports with imputability score at least “possible” were analyzed.

Data are expressed as mean \pm SD or number with percentage in brackets.

Results

210,017 ADRs were registered in the database between 1995 and 2006. Among those, we identified 727 reports (0.3% of the total) in which LA was suspected as the cause of 1,157 different ADRs. Patients included 448 women and 279 men. Mean \pm SD [extremes] age was

49 ± 22 yr. [1 d.-99 yr.]. Sixty-one patients (8.7 %) were children under 18-yr. Figure 1A presents the evolution over the period of reports of LA ADRs to the database with a slight increase from 1995 to 2003. Simultaneously, we observed a constant increase in the number of reported ADRs per million of LA ampules (x 2.2 between 1995 and 2006, figure 1B), without any difference between drugs (data not shown). Table I presents the main characteristics of the reports, for each drug, according to the seriousness and the type of ADRs. The number of both drugs involved and ADRs for each report was 2 ± 1.7 (range 1-13) and 1.6 ± 1 (range 1-6), respectively. Lidocaine and bupivacaine were the LAs most often involved (262 cases = 36.0 % and 257 cases = 35.4 % of cases, respectively) followed by ropivacaine (76 cases = 10.4 %), mepivacaine (62 cases = 8.5 %) and levobupivacaine (4 cases in 2006 = 0.6 %). An association of 2 LAs was found in 66 cases (9.1 %) (Table I). Around half of cases LA was the only drug involved in the ADRs (393 cases, 54.1 %).

The most frequently reported ADRs were failure of the block (n = 201, 27.7 %) followed by neurological (n = 161, 22.1 %), allergic (n = 141, 19.4 %) and cardiovascular (n = 111, 15.3 %) ADRs (Table I). About half of these ADRs were serious (n = 322, 44.2 %) and outcomes were favorable in almost cases (n = 593, 83.4 %).

The lethal rate was 1.1%, corresponding to eight patients (7 women), under 2 years in 3 cases (2 newborns and 1 19-month old girl). LA was the sole drug involved in 3 cases and deaths occurred with lidocaine, bupivacaine and ropivacaine (table II). Seizures were the most common ADRs leading to death. Deaths occurred after spinal anaesthesia (3 cases), peripheral nerve blocks (3 cases), oral ingestion (1 case) or inadvertent intravenous injection (1 case). Details of deaths with causality assessment scores are reported in table II.

Block failure was the most frequent ADR reported (n=201, 27.7 % of reports) and increased from 2002 (table I, figure 1A). Block failure was defined as insufficient or inadequate sensory block, leading to general anaesthesia before surgery beginning. Thus technical failures were excluded from the study. Patients (55 % women and 45 % men) were 53 ± 20 yr old. In 90% of cases (n=181) the failed block was a spinal anaesthesia performed with bupivacaine, with a generic drug in 53% of cases (n = 96). In 91% (165 of 181), bupivacaine was the sole drug involved. No technical problems occurred during the puncture and in all cases the anaesthesiologist mentioned a backflow of cerebrospinal fluid and a correct injection of LA. Because of the lack of a sufficient sensory block or no block at all, a general anaesthesia had to be performed. The other failures concerned lidocaine (5 local anaesthesiae), mepivacaine (4 local anaesthesiae, 2 Sub-Tenon's blocks, 1 peripheral nerve block), ropivacaine (5 epidural anaesthesiae) and a mixture of lidocaine+bupivacaine (2 epidural anaesthesiae).

Neurological side effects were the second most commonly reported ADRs (n=161, 22.1 % of cases, table I). Seizures (generalised tonic-clonic convulsions or generalised convulsive status epilepticus, i.e. an epileptic seizure that is sufficiently prolonged or repeated at sufficiently brief intervals) were the most frequent neurological complication (21.2% of the neurological cases) followed by peripheral nerve damage (9.9 %), psychiatric disorders (agitation = 6.4 %, confusion = 5.3 %), dysarthria (4.6 %), paralysis (3.9 %) and drowsiness (3.5 %). The four reports involving levobupivacaine described a neuropathy occurring after peripheral nerve blocks (three cases) or local anaesthesia (one case). Three cases of meningitis were reported by three different centres: two in women after a spinal (one case, 23-yr old) or an epidural (one case, 45-yr old) anaesthesia and one in a 17-yr old man after a spinal anaesthesia. A positive outcome was noted in every case.

In total, 60 cases of seizures were reported with three generalized convulsive status epilepticus. In four cases, a cardiac arrest was associated (2 deaths). The annual incidence of seizure reports varied from 1 to 10 with a slight increase after 2002. These seizures occurred equally in men and women, mean age 41 ± 28 yr (extremes one day – 85-yr). In 30% of cases the seizures affected a child under 18-yr (18 cases). The local anaesthetics most frequently involved were lidocaine (26 cases, 43 %) followed by ropivacaine (18 cases, 30 %) and bupivacaine (7 cases, 12 %). A mixture of LAs was encountered in five cases (8 %). In 55 % of cases, LA was the sole drug noted in the report. LAs were used for local anaesthesia (20 cases), peripheral nerve blocks (19 cases) and spinal anaesthesia (7 cases). In 5 cases, seizures occurred after direct intravenous injection. A life-threatening complication or a death occurred in 15 (25 %) and 4 (7 %) cases, respectively.

Allergic manifestations were the third most frequently reported ADRs ($n = 141$, 19.4 %, table I). Edema was the most frequent complication (29 % with 8 % of edema in the neck area), followed by skin eruptions (28 %), anaphylactic reactions (14 %) and urticaria (13 %). All LAs were concerned and the annual incidence varied between 6 and 18 cases per year. Women were most frequently involved (99 cases, 70 %). A life-threatening complication occurred in 27 cases. LA was the sole drug encountered in 45 cases (32 %). LA was the cause in 14 cases, either by positive skin testing (preservatives such as bisulfite were excluded from the analysis) or by symptoms occurring after LA injection. This led to a frequency of LA-induced allergic reactions of 2% of reported ADRs. These 14 cases are detailed in Table III.

Cardiovascular complications were the fourth type of reported ADRs ($n=111$, 15.3%, table I). Discomfort was the most frequent cardiac ADR (25.4 %) followed by hypotension (11.2 %), cardiac arrest (22 cases, 10.7 %), bradycardia (9.3 %), tachycardia (8.3 %) and circulatory

shock (7.8 %). The 22 cardiac arrests occurred in 12 women and 10 men with a mean age of 38.5 ± 22 yrs (extremes 8 months - 50 yr). In 3 cases, patients were children under 18-yr. Ropivacaine was the most frequently involved LA (10 cases). A lidocaine+bupivacaine mixture was encountered in 2 cases. In the majority of cases, LA was the sole drug involved. Death occurred in 3 cases. The cardiac arrests are detailed in table IV.

Respiratory ADRs represented 2.8 % of all cases (20 cases). Dyspnea was the most frequent symptom reported (34.5 %) followed by bronchoconstriction (16.4 %) and newborn or adult respiratory arrests (12.7 % and 7.3 % of cases, respectively). In all cases outcome was favorable. Bronchoconstriction concerned 9 patients (6 women and 3 men) with a mean age of 43 ± 24 yr (extremes 12-77 yr). LA was the sole drug involved in 5 cases (one mixture of LAs). Lidocaine was reported in 8 cases. Life-threatening complications or prolonged hospitalization occurred in 6 cases (3 cases each). These ADRs occurred after local anaesthesia (3 cases), intravenous injection (2 cases) or peripheral nerve blockade (1 case).

Discussion

The present study was performed to characterize ADRs related to local anaesthetics and to investigate whether the profile of these ADRs could improve our knowledge in this area. While interest for regional anaesthesia techniques is still growing worldwide there are few studies in the literature focusing on complications. Because it would be difficult to thoroughly address all complications of regional anaesthesia in one review, specific and/or serious complications are the most reported ones. Our study reports for the first time to our knowledge an approach of analyzing complications related to local anaesthetics use in generalized population (i.e. from neonates to adults) and during such a long period.

It is interesting to note the two-fold increase in the reporting rate during the study period. This increase could be due to a better reporting of ADRs to the French Pharmacovigilance system, thus suggesting a better efficiency of this program of drug monitoring. Another explanation could be the increased consumption of the newest LAs from 1999 (i.e. mepivacaine, ropivacaine, levobupivacaine) with a potential Weber's effect.^[26] Although these data should be interpreted with caution, we noted a peak in reporting rate in 2003 followed by a slight decrease (figure 1B). This decrease could be explained by both the diffusion of specific guidelines from the French Society of Anaesthesiology and Intensive Care,^[27] and publications of serious case reports after LA injections.^[6, 8, 9, 11-13]

Previous studies on the same topic usually focused on a specific complication or a specific type of LA, occurring in a selected population. Moreover, anesthetists involved in such studies are usually selected after giving their consent, thus introducing a potential selection bias.

Even though outcome was favorable in many cases, ADRs reported in our study were often serious (44.2%), leading to death in 8 cases (1.1%). These results are very similar to the 44.8% of ADR reports considered as serious in the overall French Pharmacovigilance database (1.7% for deaths).^[28] However, the percentage of ADRs that result in persistent or significant disability/incapacity (3.7% vs 1.7%) or that were life-threatening (11.8% vs 4.1%) was higher with LA as compared to the overall drugs. Thus, the safety profile of LA is probably less advantageous as thought even though they have a frequent daily use. It is well documented that local anesthetic systemic toxicity can lead to cardiac arrest and death. Auroy et al.,^[8] reported that fatal LA toxicity is a rare but dramatic complication and concerns mainly older people. However, in our study, 3 out of 8 cases concerned children or neonates. Another important difference between Auroy's study and ours is that spinal anaesthesia was not the only route of administration of LA leading to fatal toxicity. In our study, this occurred

with every type of LA administration. These differences could be explained by the design of the two studies. In Auroy's one, anesthesiologists who accepted to participate in the study had to report any serious adverse event they encountered after a regional anaesthesia immediately, by calling a hotline. Reporting to the French Pharmacovigilance Database on the other hand is anonymous and this could make reporting easier, particularly when dramatic complications occur in young people. Moreover, the causality assessment is made by a trained medical doctor or pharmacist at the level of the regional pharmacovigilance centres and not by the health professional reporting the case, nor the patient himself, as this occurs in other countries. Thus the French pharmacovigilance system constitutes an essential tool for routine practice with a quality control provided at each reporting stage: only healthcare professionals can report and causality criteria are assessed for each ADR pair by pharmacovigilance professionals.^[28] Our results highlight the importance of publishing guidelines to define best practices when using LAs and thus, to decrease the risk of such complications. However, even when procedures are followed correctly, human error can never be totally removed as illustrated by the accidental intra-venous injection (table II). It is interesting to note that ropivacaine was the LA most frequently involved in cardiac arrests. It also appears, however, to be the safest long-acting LA.^[19] This probably explains why, in France, its use is favored over that of bupivacaine for performing peripheral nerve blocks or epidural anaesthesiae.

Surprisingly, block failure was the most frequent ADR reported to the French Pharmacovigilance system with an increase until 2002. Block failure is well documented after peripheral nerve blocks, its incidence depending on the block performed.^[21] Failure rates after brachial plexus anaesthesia are usually around 3 to 5%, even when performed by very well practiced anesthesiologists. Central neuraxial (spinal or epidural) block failures are less well documented in the literature (case-reports most often^[29]). Thus, they are less well accepted by

anaesthesiologists. This could explain the surprisingly high rate of spinal failures encountered in our study. The French Pharmacovigilance Database reports are based on adverse drug reactions. The failures reported therefore occurred after LA was injected, thus excluding a technical problem while performing the spinal anaesthesia. Bupivacaine was the only local anaesthetic licensed for intrathecal injections in France until 2006, and it is the main LA with which this specific complication is reported. Spinal lidocaine injections produce deficits (transient neurological symptoms, cauda equina syndrome) when administered in clinically used concentrations, whereas bupivacaine is considered the least neurotoxic.^[30] Intrathecal lidocaine injection is, therefore, contraindicated in most countries. Dosage miscalculations, use of inert LA, anatomical malformations and enlarged thecal volumes are the main explanations advanced in the literature.^[31-34] A generic drug was involved in the majority of cases. Thus its role remains questionable and further studies are mandatory to answer. Because they are rarely encountered from an individual point of view, their incidence is underestimated and few studies in the literature focus on the problem. In the present study, spinal failures appeared to be the main ADR related to LAs. We are currently undertaking a prospective multicentre study to try and better investigate this issue.

Not surprisingly, neurological complications were the second most frequent ADRs reported. In many cases, lidocaine was the LA involved. Seizures were the commonest neurological complications. Seizures after LA administration are well documented in the literature.^[8, 14, 17] Brown et al reported a higher incidence of seizures following brachial plexus blocks rather than epidural anaesthesia.^[35] Our results confirmed the higher frequency of seizures following peripheral nerve blocks rather than central neuraxial blocks. Of note, both genders and all ages were concerned by this ADR and it was considered a serious reaction in 32% of cases (life-threatening or death). Among the other neurological complications described, there were

3 cases of meningitis. Infection is a rare complication of regional anaesthesia, although meningites have been reported following central neuraxial blockade.^[36, 37] The consequences are potentially dramatic, even though in our study the outcome was positive in all cases. The anesthetist who performed the block often played an important role in the transmission of bacteria. Contamination usually occurred during the preparation of the technique. Meticulous adherence to sterile techniques is strongly recommended when performing central neuraxial blocks.

Serious, life-threatening allergic reactions to LAs are rare.^[21] Their true incidence is still debated. It is well established, however, that allergic reactions are more common following exposure to ester rather than amide compounds. Moreover, adrenergic reactions and panic attacks are often misdiagnosed as allergic reactions.^[21] The main problem with characterizing allergic drug reactions in our study was the number of drugs involved in each report. We first excluded all reports where skin-prick testing was positive for a drug other than LA and all reports where skin-prick testing to LA was negative. This left us with 141 reports of allergic ADRs in which local anesthetic (alone or in combination with other drugs) could be responsible. We were able to identify 14 reports in which a causality assessment for the local anesthetic was “likely”. In the majority of these cases, skin-prick testing confirmed the role of LA. Even though allergic reactions to amide LAs are rare, anesthesiologists must keep in mind that they do occur. Recommending skin-prick testing with LAs could be reasonable when allergic reactions have happened following LA administration. The fact that many of the 14 episodes selected were reported after 2002 could be a positive sign in favor of such an attitude.

The main limits of our study are the difficulty to evaluate the causality of an ADR to LAs even when, as in 53% of reports, LAs are the only drugs involved. Even though by law all ADR should be reported to the Pharmacovigilance System, Begaud et al estimated that around 5% of serious ADRs are actually reported.^[38] Spontaneous reporting of ADRs is still the most frequently used and efficient method to identify new ADRs after approval. The main limit is that it is hampered by both quantitative and qualitative underreporting.^[28] However the reporting rate in France is one of the highest among European countries^[39] with a reporting rate of 389.7 reports /10⁶ population per year. Moreover it has been shown that, whatever the magnitude of the underreporting, it did not affect the results when comparing drugs in the same field (i.e. local anaesthetics).^[40] In the present study, it was well suited to highlighting specific problems encountered with the use of LAs and not very familiar to many anesthesiologists (i.e. spinal failure).

Conclusion

In conclusion, the present study develops a novel approach of studying complications related to LA use. Some complications are life threatening, not only in the elderly population, but also in young adults and children and physicians must keep in mind that LAs can lead to death. Seizures and cardiac arrests still occur, emphasizing the need for specific usage guidelines to try and decrease their incidence. Surprisingly, block failure following spinal anaesthesia is not as rare as thought. Further studies are needed to improve our knowledge of this area. Finally, allergic reactions related to amide LA compounds do exist and can justify skin-prick testing.

Reference list

1. Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, et al. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999 Nov; 91 (5): 1509-20
2. Enneking FK, Chan V, Greger J, et al. Lower-extremity peripheral nerve blockade: Essentials of our current understanding. *Reg Anesth Pain Med* 2005 Jan; 30 (1): 4-35
3. Fuzier R, Cu villon P, Delcourt J, et al. Peripheral nerve block in orthopaedic surgery: multicentric evaluation of practicing professionnels and impact on the activity of the recovery room. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 Sep; 26 (9): 761-8
4. Hadzic A, Vloka JD, Kuroda MM, et al. The practice of peripheral nerve blocks in the United States: a national survey. *Reg Anesth Pain Med* 1998 May; 23 (3): 241-6
5. Klein SM, Pietrobon R, Nielsen KC, et al. Peripheral nerve blockade with long-acting local anesthetics: a survey of the Society for Ambulatory Anesthesia. *Anesth Analg* 2002 Jan; 94 (1): 71-6
6. Horlocker TT, Neal JM. One hundred years later, I can still make your heart stop and your legs weak: The relationship between regional anesthesia and local anesthetic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002 Nov; 27 (6): 543-4
7. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, et al. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: central nervous system complications. Perioperative Outcomes Group. *Anesth Analg* 1997 Mar; 84 (3): 578-84
8. Auroy Y, Benhamou D, Barges L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002 Nov; 97 (5): 1274-80
9. De Tommaso O, Caporuscio A, Tagariello V. Neurological complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors? *Eur J Anaesthesiol* 2002 Oct; 19 (10): 705-16
10. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DR, et al. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992 Jun; 76 (6): 906-16
11. Bergman BD, Hebl JR, Kent J, et al. Neurologic complications of 405 consecutive continuous axillary catheters. *Anesth Analg* 2003 Jan; 96 (1): 247-52
12. Srinivasa V, Gerner P, Haderer A, et al. The relative toxicity of amitriptyline, bupivacaine, and levobupivacaine administered as rapid infusions in rats. *Anesth Analg* 2003 Jul; 97 (1): 91-5
13. Borgeat A, Ekato dramis G, Kaberer F, et al. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology* 2001 Oct; 95 (4): 875-80
14. Bisschop DY, Alardo JP, Razgallah B, et al. Seizure induced by ropivacaine. *Ann Pharmacother* 2001 Mar; 35 (3): 311-3
15. Breslin DS, Martin G, Macleod DB, et al. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: A report of two cases. *Reg Anesth Pain Med* 2003 Mar; 28 (2): 144-7
16. Crews JC, Rothman TE. Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003 Apr; 96 (4): 1188-90
17. Dervedde M, Furlan D, Verbesselt R, et al. Grand mal convulsion after an accidental intravenous injection of ropivacaine. *Anesth Analg* 2004 Feb; 98 (2): 521-3
18. Mullanu C, Gaillat F, Scemama F, et al. Acute toxicity of local anesthetic ropivacaine and mepivacaine during a combined lumbar plexus and sciatic block for hip surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002; 53 (3): 221-3
19. Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem* 2001 Aug; 1 (3): 207-14
20. Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007 May; 62 (5): 516-8

21. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anaesthesia Incidence and prevention. *Drug Saf* 2001; 24 (6): 413-42
22. Local anesthetics. In Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Amsterdam: Elsevier, 2006: 2116-57
23. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356 (9237): 1255-9
24. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Therapie* 1985; 40: 111-8
25. International Conference on Harmonisation; guidance on Addendum to E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs; availability. Notice. *Fed Regist* 2004 Feb; 69 (24): 5551-2
26. Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. In Rainsford KD, Velo GP, editors. *Advances in Inflammatory Research*. Raven Press, 1984: 1-7
27. French Society of Regional Anesthesia and Intensive Care. Peripheral nerve block of limbs in the adult. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 Jun; 22 (6): 567-81
28. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf* 2005; 28 (8): 731-40
29. Hoppe J, Popham P. Complete failure of spinal anaesthesia in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 2007 Jul; 16 (3): 250-5
30. Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, et al. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg* 2006 Nov; 103 (5): 1294-9
31. Lacassie HJ, Muir HA, Millar S, et al. Perioperative anesthetic management for Cesarean section of a parturient with gestational diabetes insipidus. *Can J Anaesth* 2005 Aug; 52 (7): 733-6
32. Kelly D, Gudin JA, Brull SJ. Subcutaneous cysts: another cause of "failed" spinal anesthesia? *J Clin Anesth* 1996 Nov; 8 (7): 603-4
33. Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS, et al. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998 Jul; 89 (1): 24-9
34. Munhall RJ, Sukhani R, Winnie AP. Incidence and etiology of failed spinal anesthetics in a university hospital: a prospective study. *Anesth Analg* 1988 Sep; 67 (9): 843-8
35. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, et al. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995 Aug; 81 (2): 321-8
36. Berman RS, Eisele JH. Bacteremia, spinal anesthesia, and development of meningitis. *Anesthesiology* 1978 May; 48 (5): 376-7
37. Burke D, Wildsmith JA. Meningitis after spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997 Jun; 78 (6): 635-6
38. Begaud B, Martin K, Haramburu F, et al. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *Jama* 2002 Oct; 288 (13): 1588
39. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 (6): 423-7
40. Pierfitte C, Begaud B, Lagnaoui R, et al. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol* 1999 Mar; 47 (3): 329-31

Table I. Main characteristics of the reports, for each drug, according to the seriousness and the type of LAs.

	Total	Lidocaine	Mepivacaine	Bupivacaine	Ropivacaine	Levobupivacaine	Mixture ^a
Number of reports	727	262	62	257	76	4	66
Seriousness (%)	322 (44.2)	119 (45.3)	18 (29)	95 (36.9)	55 (72.3)	1	34 (51.5)
(Prolonged)	201 (27.6)	74 (28.2)	13 (21)	71 (27.6)	31 (40.8)	0	12 (18.2)
hospitalization	27 (3.7)	1 (0.4)	2 (3.2)	6 (2.3)	2 (2.6)	0	16 (24.2)
Permanent incapacity	86 (11.8)	41 (15.6)	3 (4.8)	16 (6.2)	19 (25)	1	6 (9.1)
Life-threatening	8 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (0.8)	3 (3.9)	0	0
Death							
Type of ADRs							
Block failure	201 (27.7)	5 (1.9)	8 (12.9)	181 (70.4)	5 (6.6)	0	2 (3.1)
Neurological	161 (22.1)	66 (25.2)	16 (25.8)	28 (10.9)	36 (47.4)	4 (100)	10 (15.2)
Allergic	141 (19.4)	94 (35.9)	16 (25.8)	18 (7.0)	4 (5.3)	0	9 (13.6)
Cardiovascular	111 (15.3)	51 (19.5)	18 (29.1)	17 (6.6)	17 (22.4)	0	8 (12.1)
Sensorial system	43 (5.9)	4 (1.5)	2 (3.2)	1 (0.4)	1 (1.3)	0	36 (54.5)
Respiratory	20 (2.8)	14 (5.3)	0	4 (1.6)	1 (1.3)	0	1 (1.5)
Skin	17 (2.3)	12 (4.6)	0	0	5 (6.6)	0	0
Other	33 (4.5)	16 (6.1)	2 (3.2)	8 (3.1)	7 (9.1)	0	0

a. Mixture = association of local anaesthetics (Lidocaine+Ropivacaine = 4, Lidocaine+Mepivacaine = 1, Lidocaine+bupivacaine = 47, Bupivacaine+Ropivacaine = 4, Mepivacaine+Ropivacaine = 4, Mepivacaine+Bupivacaine = 6). Data are expressed as number (%).

Table II. Details of the 8 deaths that occurred during the study period with an imputability score at least possible for the LA.

N	Year	Gender	Age (year)	Drugs associated	Local anaesthetic	Administration route	Adverse Drug Reactions	Imputability score
1	1999	F	1.6	-	Lidocaine	Buccal	Seizures Cardiac Arrest	Likely
2	2001	F	32	-	Ropivacaine	Accidental intravenous	Seizures Cardiac Arrest	Likely
3	2001	F	90	-	Ropivacaine	PNB	Cardiac Arrest	Probable
4	2001	F	Newborn	Sufentanil	Ropivacaine	Spinal mother	3 rd -AVB	Possible
5	1996	F	43	Heptaminol Amitriptyline Niflumic acid Misoprostol Clorazepate	Lidocaine	Para vertebral infiltration	Seizures	Possible
6	2005	F	44	Midazolam Sufentanil Cisatracurium Propofol	Ropivacaine	Peripheral Nerve Block	3 rd -AVB Ventricular Fibrillation	Possible
7	2001	F	80	Cefazoline Metoclopramide Buprenorphine Ketoprofene Methotrexate	Bupivacaine	Spinal	Shock Pancreatitis Liver Failure Kidney Failure	Possible
8	1999	M	Newborn	Paracetamol Propofol Fentanil Amoxicilline- Clavulanic acid	Lidocaine	Spinal	Seizures	Likely

Abbreviation: AVB = atrio-ventricular block.

Table III. Details of the 14 allergic ADRs caused by local anaesthetics

N	Year	Gender	Age	Drugs associated	Local Anaesthetic	Administration route	Adverse Drug Reactions	Seriousness	Imputability score
1	1996	F	49	-	L	Local anaesthesia	Syncope	Life-threatening	Likely
2	1998	F	32	-	M	Local anaesthesia	Neck edema.	Life-threatening	Likely
3	2001	M	64	-	L	Local anaesthesia	Anaphylactic shock	Life-threatening	Likely
4	2004	M	33	-	L	Local anaesthesia	Anaphylactic shock Cardiac arrest	Life-threatening	Possible
5	2004	F	24	-	L	Peripheral nerve block	Eczema	Not serious	Certain
6	1996	F	44	-	L	Local anaesthesia	Generalised eruption	Not serious	Likely
7	1998	F	51	-	L	Local anaesthesia	Generalised eruption	Not serious	Likely
8	2001	F	42	-	L	Local anaesthesia	Edema	Not serious	Likely
9	2001	F	54	-	M	Local anaesthesia	Urticaria	Not serious	Certain
10	2002	F	36	-	L	Local anaesthesia	Generalised erythema	Not serious	Possible
11	2004	F	35	-	L	Epidural anaesthesia	Eruption Pruritus	Not serious	Certain
12	2002	M	87	-	M	Local anaesthesia	Local Edema	Not serious	Possible
13	2001	F	63	Hexamidine	L	Local anaesthesia	Neck edema	Not serious	Likely
14	2005	M	50	Midazolam Sufentanil	M	Peripheral nerve block	Anaphylactic shock	Prolonged hospitalization	Certain

Abbreviation: L = Lidocaine, M = Mepivacaine.

Table IV. Details of the 22 cardiac arrests reported during the study period.

N°	Year	Gender	Age	Drugs associated	Local Anaesthetic	Administration route	Adverse Drug Reactions	Seriousness	Imputability score
1	2000	F	33	-	Ropivacaine	Epidural anaesthesia	Asystole	Life-threatening	Likely
2	2005	F	44	Cisatracurium Sufentanil	Ropivacaine	Peripheral nerve block	Ventricular fibrillation	Death	Possible
3	2006	M	42	-	Ropivacaine	Local anaesthesia	Seizures	Life-threatening	Possible
4	1998	F	44	Fentanyl	Lidocaine + Bupivacaine	Combined spinal- epidural anaesthesia	Bradycardia	Life-threatening	Likely
5	2004	F	8m	Ornidazole Sufentanil Sulpiride	Ropivacaine	Epidural anaesthesia	Bradycardia	Life-threatening	Likely
6	2002	F	67	-	Ropivacaine	Peripheral nerve block	Ventricular fibrillation	Life-threatening	Likely
7	2004	F	43	Nifedipine + atenolol Ketamine Perindopril Triamcinolone	Ropivacaine	Epidural anaesthesia	Asystole	Life-threatening	Likely
8	2006	F	65	Cefazoline	Ropivacaine	Peripheral nerve block	Asystole	Life-threatening	Likely
9	2001	F	54	Propofol Alfentanil Atropine	Lidocaine	Local anaesthesia	Bradycardia	Life-threatening	Possible
10	2004	M	2	Sevoflurane	Lidocaine + Bupivacaine	Local anaesthesia	Asystole	Life-threatening	Possible
11	2004	M	55	-	Lidocaine	Local anaesthesia		Life-threatening	Likely
12	1995	F		-	Bupivacaine	Epidural anaesthesia	Bradycardia	Permanent incapacity	Probable

13	2005	M	4.5	-	Lidocaine	Spray	Bradycardia	Life-threatening	Probable
14	2004	M	28	-	Lidocaine	Local anaesthesia	Seizures + Ventricular fibrillation	Life-threatening	Possible
15	2005	M	36	Succinylcholin Sufentanil Sevoflurane Thiopental Ondansetron	Ropivacaine	Peripheral nerve block	Ventricular fibrillation	Life-threatening	Possible
16	2006	M	60	Midazolam Hydroxyzine Flecainide	Mepivacaine	Peripheral nerve block	Asystole	Permanent incapacity	Possible
17	2001	F	90	-	Ropivacaine	Peripheral nerve block	Asystole	Death	Probable
18	2001	F	44	-	Lidocaine	Local anaesthesia	Seizures	Unknown	Possible
19	1998	M	32	-	Bupivacaine	Spinal anaesthesia	Vasovagal syncope	Life-threatening	Possible
20	1999	M	42	Midazolam Propofol Alfentanil	Lidocaine	Intra-articular	Bradycardia	Life-threatening	Possible
21	2001	F	32	-	Ropivacaine	Accidental intravenous	Seizures	Death	Likely
22	2004	M	33	-	Lidocaine	Local anaesthesia	Anaphylactic shock	Life-threatening	Possible

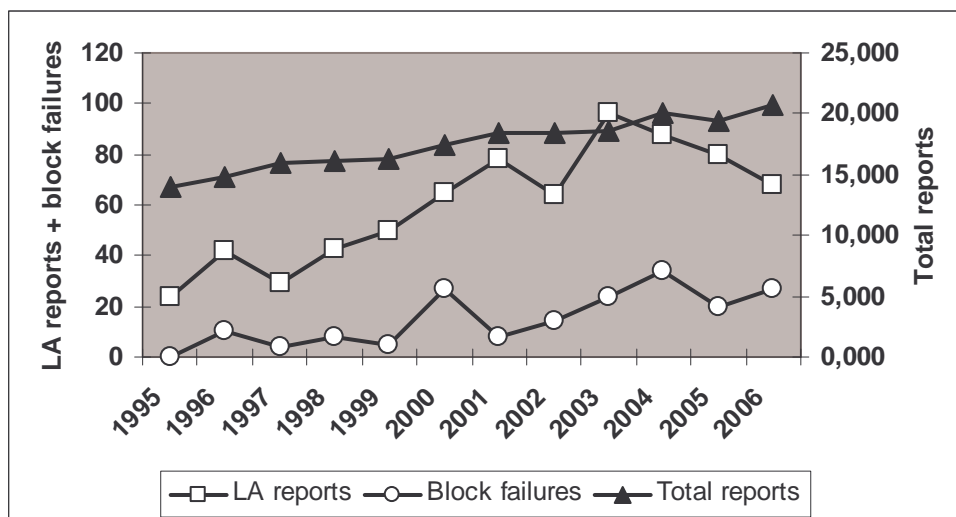


Figure 1A. Number of reports of ADRs and block failures according to the year of reporting. The reports involving LAs (square), the block failures (circle) and the total reports (i.e. reports including all drugs; triangle) are presented.

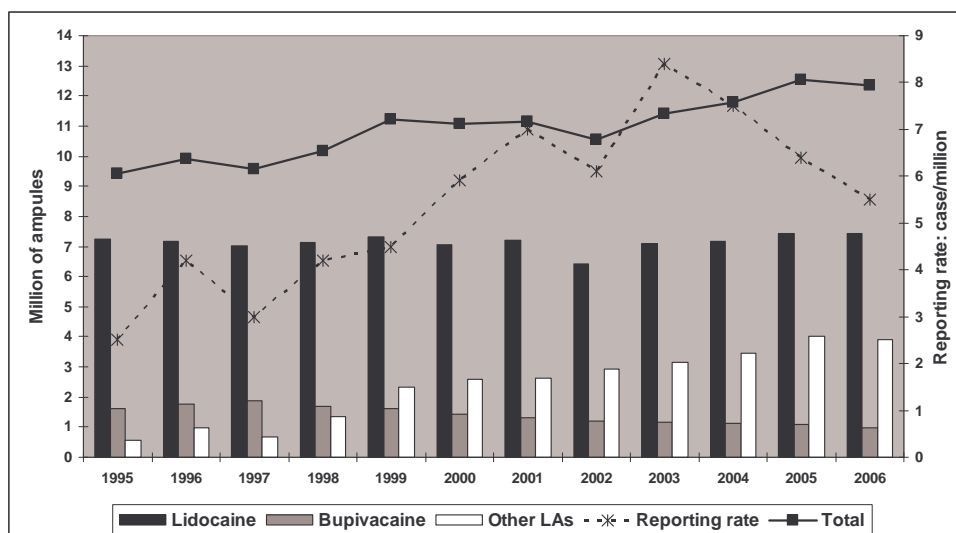


Figure 1B. Yearly consumption of different type of LAs in million of ampoules (lidocaine = black, bupivacaine = gray, 3 other LAs = white, total consumption = black line) and reporting rate of LAs ADRs in case per million of ampoules (hatched line)

Seconde Partie

**Réactions allergiques aux anesthésiques locaux de type amide :
caractéristiques cliniques et tests cutanés**

Introduction

Dans la première partie de notre travail, les résultats de l'analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ont mis en évidence un taux non négligeable de complications de type allergique lors de l'utilisation des anesthésiques locaux (AL). Les réactions allergiques vraies aux AL sont des effets indésirables rares par rapport aux autres médicaments habituellement utilisés lors d'interventions chirurgicales, notamment les curares ou le latex. Au pire, elles représentent moins d'1% de tous les effets indésirables des AL [142,143,401]. Ces réactions allergiques ont essentiellement été décrites avec les AL de type ester. Cependant, des réactions allergiques secondaires à l'utilisation d'AL de type amide ont également été rapportées. Les dermatites de contact (réaction de type IV) sont les réactions le plus souvent décrites dans la littérature avec différents AL de type amide [402-406]. L'existence de réactions allergiques induites par les AL de mécanisme IgE-dépendant (réactions de type I : choc anaphylactique ou urticaire) est toujours sujet de débats et de discussions [407-410]. Or, ces réactions peuvent être responsables de complications graves, ce qui nécessite un diagnostic certain. Ainsi, déterminer la cause d'un effet indésirable à un médicament et la responsabilité du médicament afin d'informer correctement les personnes concernées, peut diminuer les conséquences futures [411]. Cependant, arriver à diagnostiquer la causalité des AL dans de telles réactions représente souvent un challenge eu égard aux interactions potentielles avec les autres médicaments, les agents conservateurs ou les produits à base de latex souvent présents dans ces circonstances [401,412]. L'anamnèse et la sémiologie clinique sont souvent insuffisantes pour clairement valider la survenue d'une réaction allergique de type I secondaire aux AL. Dans ces conditions, les tests cutanés peuvent contribuer à l'élaboration du diagnostic. Si l'histoire clinique est suffisamment fiable, certains auteurs peuvent cependant valider le diagnostic allergique, même en présence de tests

cutanés négatifs [413]. L'autre domaine d'ambiguïté concerne la possibilité de réactions allergiques croisées entre différents AL de type amide. Afin d'améliorer la fiabilité du testing des allergies aux AL, on a proposé des recommandations en prenant en compte les limites présentées au-dessus [143,412].

Compte tenu du manque de données, dans la littérature, concernant les cas d'allergies secondaires à l'utilisation des AL, nous avons décidé de colliger l'ensemble des cas validés en France. Cette étude voulait rapporter les réactions allergiques secondaires à l'utilisation des AL, réactions bien documentées avec une description clinique claire et détaillée (description de la réaction) et des tests cutanés positifs.

Matériel et Méthodes

Afin d'améliorer l'exhaustivité des réactions allergiques aux AL rapportées, nous avons décidé de combiner les données provenant à la fois de la BNPV et du groupe GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques).

Banque Nationale de PharmacoVigilance (BNPV)

Nous avons analysé les réactions allergiques notifiées dans la BNPV entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2006, pour lesquelles un des cinq AL de type amide (lidocaïne, mépivacaïne, ropivacaïne, lévobupivacaïne et mépivacaïne) était suspecté, parmi les 210 017 notifications. Nous avons retenu seulement les notifications dont l'histoire clinique, bien documentée, mentionnait les résultats des tests cutanés ou de provocation. Nous avons éliminé celles présentant un résultat des tests cutanés positif à un autre médicament et/ou négatif aux AL. Le score d'imputabilité, comme décrit dans la première partie, a été utilisé [371]. Nous avons retenu pour l'analyse finale les seules notifications ayant un score

d'imputabilité supérieur ou égal à II (relation avec le médicament au moins qualifiée de « possible »). Afin d'améliorer la pertinence des données recueillies, nous avons pour chaque notification sélectionnée, contacté chaque centre régional de Pharmacovigilance ayant enregistré la déclaration. Dans chaque cas, nous avons noté la date de survenue de l'évènement, l'âge et le genre du patient, le type d'AL suspecté, la description des symptômes, le score de gravité et le devenir [414]. Nous avons également relevé les résultats des tests cutanés et/ou de provocation. Nous avons classés les dossiers selon le type de réactions allergiques (i.e. réaction immédiate ou retardée). Dans le cadre des réactions allergiques de type immédiat, nous avons appliqué une classification selon la sévérité des symptômes [143]. Cette classification comprend 5 grades permettant de quantifier la réaction anaphylactoïde. Le grade I correspond aux signes cutanés (érythème généralisé, urticaire, angio-oedème). Le grade II décrit des symptômes significatifs mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital (symptômes cutanés, hypotension artérielle, bradycardie, tachycardie, gêne respiratoire, toux, difficulté pour la déglutition). Dans le grade III, les symptômes peuvent mettre en jeu le pronostic vital (collapsus, tachycardie ou bradycardie, bronchospasme). Le grade IV correspond aux arrêts cardiaques et/ou respiratoires et le grade V au décès du patient. Nous avons également noté et pris en considération dans l'analyse finale le délai entre l'injection de l'AL et la survenue des symptômes. Nous avons défini comme immédiates les réactions allergiques dont la symptomatologie apparaissait dans l'heure après l'injection de l'AL et comme retardées (ou semi retardées) celles apparaissant au-delà d'une heure en accord avec les définitions de l'EAACI [415].

Données issues du groupe GERAP

Le groupe GERAP est constitué d'un réseau de 42 centres d'allergo-anesthésie en France. Le but de ce réseau, mis en place en 1985, est de collecter toutes les réactions allergiques de type

immédiat mettant en cause des médicaments impliqués dans les procédures anesthésiques [142]. Ces réactions étaient enregistrées dans la base de données du GERAP. Le protocole comprenait pour chaque déclaration, un questionnaire sur l'âge, le genre et les antécédents du patient, ainsi que sur les procédures anesthésiques antérieures. La date de survenue de la réaction et les médicaments en cause sont également mentionnés. Des détails concernant le degré et la gravité de la réaction étaient apportés, en utilisant la même classification que celle décrite dans le chapitre précédent. Des informations concernant les investigations allergiques sont également systématiquement enregistrées : date de l'incident, tests cutanés réalisés, dilution des médicaments lors de réactions positives, réactions croisées, résultats des analyses d'histamine et de tryptase si disponible. Seuls les rapports dont l'AL est clairement identifié comme à l'origine de la réaction allergique ont été conservés pour l'analyse finale.

Afin d'éviter les doublons, les dossiers sélectionnés à partir de la BNPV ont été comparés à ceux du groupe GERAP et le cas échéant éliminés d'une des bases en cas de présence dans l'autre.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm DS ou en nombre (%).

Résultats

Banque nationale de Pharmacovigilance

Parmi les 210 017 notifications enregistrées dans la BNPV entre 1995 et 2006, nous avons identifié 286 déclarations dans lesquelles un AL était suspecté d'être à l'origine d'une réaction allergique. Parmi des dossiers, nous en avons éliminé 145 en raison d'un résultat positif aux tests cutanés pour un autre médicament ou d'un résultat négatif pour le ou les AL impliqués (uniquement si plusieurs médicaments étaient en cause). Parmi les 141 notifications

restantes, l'AL était le seul médicament dans 45 cas (32%). Nous avons noté une implication de tous les AL, excepté la lévobupivacaïne, avec par ordre de fréquence décroissante, la lidocaïne (94 cases, 67%), suivie par la bupivacaïne (18 cases, 13%), la mépivacaïne (16 cases, 11%), la ropivacaïne (4 cases, 3%) et un mélange d'AL (9 cases, 6%). Le sexe féminin représentait la majorité des cas (70%). Dans 94 cas (67%), la réaction allergique était considérée comme non grave. Nous avons relevé une hospitalisation (ou sa prolongation) dans 20 cas (14%) ou une mise en jeu du pronostic vital dans 27 cas (19%). Parmi ces 141 notifications, 7 ont été sélectionnées car elles correspondaient aux critères de sélection définis dans le chapitre matériel et méthodes : histoire médicale contributive et résultat positif aux tests cutanés ou de provocation. Après avoir contacté les différents Centres Régionaux de Pharmacovigilance, ces 7 notifications ont été finalement incluses dans l'analyse finale.

Ces 7 réactions allergiques secondaires aux AL ont toutes été notifiées après 2001 (tableau 5, cas 1-7). Dans 6 cas, il s'agissait d'une femme et dans un cas un homme. L'âge moyen était 43 ± 13 ans. En accord avec la présentation clinique et le résultat des tests cutanés, la réaction allergique était considérée comme immédiate dans 3 cas (tableau 5, cas n°1, 2 et 7). La symptomatologie clinique principale comprenait des éruptions cutanées. Nous avons relevé un effet indésirable grave. Il s'agissait d'un choc anaphylactique secondaire à une réaction allergique immédiate à la mépivacaïne (tableau 5, cas n°7).

Le délai de survenue des symptômes après l'injection de l'AL variait de la minute à 1 mois. Le mode d'administration de l'AL le plus souvent en cause était l'anesthésie locale, même si des anesthésies péridurales (2 cas) et du plexus brachial (1 cas) étaient également rapportées. Le screening allergique était réalisé soit directement avec le médicament en cause dans la réaction allergique, soit parfois avec un autre AL de type amide. Ce screening incluait des tests cutanés (patch test et/ou prick test et/ou injection intradermique) et/ou des tests de

provocation. Un test d'histaminolibération provoquée était réalisé dans 2 cas. Les résultats du screening allergique sont présentés dans le tableau 6.

Des patch tests (n=3), des intradermoréactions (n=4) et des tests de provocations (n=2) ont été les tests le plus souvent réalisés. Nous avons retrouvé dans 3 cas des tests positifs (test d'histaminolibération et/ou réaction positive immédiate au prick test ou IDR et/ou test de provocation) à plusieurs AL du groupe amide. Ceci suggère l'existence de réactions croisées entre les AL de ce groupe. Nous avons noté un devenir favorable dans tous les cas.

Groupe GERAP

Dans la base de données du groupe GERAP, nous avons identifié 9 dossiers dans lesquels un AL était la cause d'une réaction allergique (tableau 5, cas A-I). Ces cas concernaient 8 femmes et 1 homme, âgés de 36 ± 13 ans. La lidocaïne était l'AL le plus souvent en cause (5 cas) suivi par l'articaine (2 cas), la bupivacaïne (1 cas), et la mépivacaïne (1 cas). Selon les résultats de l'examen clinique et des tests cutanés, nous avons noté une réaction allergique de type immédiat dans 8 cas (tableau 5, cas A-H). Dans ces 9 cas, la seule voie d'administration de l'AL faisait appel à une injection locale. Les signes cutanés (érythème, urticaire, œdème) prédominaient. Dans un cas, nous avons relevé des symptômes plus graves, avec notamment apparition d'une hypotension artérielle, tachycardie et d'un bronchospasme (grade 3, cas n° F). Les résultats des tests cutanés sont présentés dans le tableau 6. Un résultat positif de l'IDR prédominait. Nous avons relevé dans 3 cas une réaction croisée entre AL de type amide (cas F, H et I).

Tableau 5. Détails des réactions allergiques aux AL

N°	Année	Sexe	Age (ans)	Medicaments associés	AL	Voie admin	Symptômes cliniques	Délai / injection	Grade	Score Imput
1	2001	F	63	Hexamidine	L	ALo	Quincke Œdème	<1h	2	I3
2	2001	F	42	-	L	ALo	Œdème Malaise	<1h	1	I3
3	2004	F	35	-	L	A. Périod	Papule Vésicule Prurit	6-12h Max 24-48h	RAD	I4
4	2002	F	36	-	L	ALo	Erythème Prurit	3 jours	RAD	I1
5	2004	F	24	-	L	A. Périod	Eczéma retardé	1 mois	RAD	I4
6	2001	F	54	-	M	ALo	Urticaire	1 jour	RAD	I4
7	2005	M	50	Midazolam Sufentanil	M	BNP	Choc Anaph Rash généralisé Bronchospasme Cyanose	<1h	3	I4
A	2001	F	24		A	ALo	Malaise Prurit Vomissement Sueurs		2	NA
B	2000	F	26		L	ALo	Urticaire		1	NA
C	1998	M	15	Propofol	L	ALo	Erythème Vesicule		1	NA
D	-	F	65		B		Urticaire Hypotension		2	NA
E	-	F	38		M		Urticaire Hypotension Toux		2	NA
F	2006	F	20	Propofol Remifentanil Ketamine Desflurane Tramadol	L	Pulv locale	Erythème Tachycardie Hypotension Bronchospasme	<1h	3	NA
G	2006	F	44		A	ALo	Eczéma Œdème	<1h	1	NA
H	-	F	-		L	ALo	Œdème local puis général	<1h	1	NA
I	1998	F	54		L	ALo	Erythème Œdème	24h	RAD	NA

Données de la BNPV (1-7) et du groupe GERAP (A-I). N° = numéro d'observation, AL = type d'AL (L = Lidocaïne, M = Mèpivacaïne, A = Articaïne, B = Bupivacaïne); Voie admin = voie d'administration de l'AL (ALo = infiltration locale, A. Périod = anesthésie périodurale, BNP = bloc nerveux périphérique, Pulv locale = pulvérisation locale); RAD = réaction allergique retardée. En cas d'allergie de type immédiat, la classification utilisée en 5 grades est celle détaillée dans le texte. Choc Anaph = choc anaphylactique. Score Imput = score d'imputabilité intrinsèque (I1 = possible; I2 = plausible; I3 = vraisemblable; I4 = très vraisemblable NA = pas applicable).

Tableau 6. Différents tests cutanés utilisés dans le cadre de réactions allergiques aux AL.

N	AL testé(s)	Patch Test	Prick Test	Intradermo-réaction	Test de réintroduction	Test Histamino-libération provoquée
1	Lidocaïne Mepivacaïne Articaïne					Neg + Neg
2	Lidocaïne Mepivacaïne Bupivacaïne				+ + +	
3	Lidocaïne Bupivacaïne Ropivacaïne	+ Neg Neg		Neg Neg Neg		
4	Lidocaïne Mepivacaïne Bupivacaïne Ropivacaïne Articaïne	Neg Neg Neg Neg Neg	Neg Neg Neg Neg Neg	+ + Neg Neg Neg		
5	Lidocaïne Bupivacaïne Articaïne	+ Neg Neg				
6	Mepivacaïne			Neg	+	
7	Lidocaïne Mepivacaïne Ropivacaïne Bupivacaïne		NA + Neg Neg	+ + Neg Neg		+ +
A	Articaïne			+		
B	Lidocaïne			+	+	
C	Lidocaïne			+		
D	Bupivacaïne			+		
E	Mepivacaïne			+		
F	Lidocaïne Mepivacaïne Ropivacaïne Bupivacaïne			+ + + -		
G	Articaïne Lidocaïne Mepivacaïne			+ - -		
H	Lidocaïne Mepivacaïne Bupivacaïne Articaïne		+ + - -	+ + - -		
I	Lidocaïne Mepivacaïne Articaïne Bupivacaïne Ropivacaïne	+ + - - -				

Neg = négatif ; NA = pas applicable

Discussion

Cette étude rassemble, pour la première fois à notre connaissance, un nombre de cas aussi détaillés de réactions allergiques aux AL de type amide (histoire et résultats positifs aux tests cutanés). L'importance du nombre de cas de réactions allergiques de type immédiat (type I, 11/16) renforce un peu plus l'intérêt de ces résultats. Compte tenu de la fréquence d'usage de ces médicaments, il apparaît indispensable d'avoir un diagnostic de certitude permettant d'interdire, le cas échéant, l'usage de ces médicaments ultérieurement.

Ces AL sont souvent à l'origine d'effets indésirables pouvant mimer des symptômes de réactions allergiques (malaise, tachycardie, œdème, ...). La difficulté est, dans ces conditions, d'arriver à incriminer l'AL lui-même à l'origine de ces réactions. En effet, ils contiennent bien souvent de l'adrénaline ou autres excipients comme des anti-oxydants et des conservateurs (bisulphites, parabens, carboxymethylcellulose, acide para-aminobenzoïque), pouvant entraîner de tels symptômes. Par ailleurs, les AL peuvent être à l'origine d'effets orthosympathiques (tremblements, palpitations, tachycardie, sueurs, mailaise), même en l'absence d'agents vasoconstricteurs [412]. Finalement les réactions immunologiques aux AL, et notamment les AL de type amide les plus récents, restent anecdotiques et la symptomatologie résulte généralement d'épisodes de malaise type vaso-vagal ou de réactions anxieuses [412].

Dans la plupart des cas, l'histoire médicale n'est pas suffisante pour apporter la preuve de la responsabilité de l'AL dans la réaction allergique, même en présence d'une anamnèse stricte et d'un examen clinique complet. Différents protocoles diagnostiques ont été proposés dans la littérature [407,412]. Il semble bien que l'histoire médicale confrontée aux résultats de tests cutanés soit nécessaire pour confirmer une réaction allergique secondaire à l'utilisation d'un AL [143,412]. C'est pour cette raison que nous avons sciemment décidé de ne rapporter

que les cas présentant à la fois une histoire clinique claire et compatible associée à une positivité des résultats des tests cutanés. Nous avons également décidé d'analyser les cas de réactions croisées entre AL de type amide, en raison du caractère toujours débattu de ce point dans la littérature.

La majorité des réactions allergiques aux AL est survenue principalement chez des patients jeunes. De manière non surprenante, le sexe féminin était le plus souvent concerné (14 sur 16 cas). Ces résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes se focalisant sur les réactions allergiques survenues après une procédure anesthésique [142,143]. La lidocaïne était l'AL le plus souvent concerné dans ces réactions, probablement du fait que cet AL est celui le plus utilisé en pratique quotidienne.

Les principales réactions allergiques aux AL décrites dans la littérature sont généralement des dermatites de contact. Nous rapportons 5 réactions de type retardé dans notre étude (cas n°3, 4, 5, 6 et I, tableau 5). Les caractéristiques cliniques ont été le plus souvent représentées par des signes cutanés (érythème, prurit, urticaire, eczéma) et sont survenues entre 6 heures et 1 mois après l'injection de l'AL. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature concernant ce point. En effet, la réaction allergique de type retardé secondaire à l'injection d'un AL se caractérise habituellement par un gonflement local, se développant entre 2 à 24 heures et persistant généralement plusieurs jours [416]. Dans notre étude, 2 AL (lidocaïne et mépivacaïne) ont été concernés par ce type de réactions allergiques. L'administration de l'AL était soit locale soit péridurale. On trouve dans la littérature des publications ayant mis en cause pratiquement tous les AL de type amide à l'origine d'une réaction allergiques retardée : mépivacaïne [402,403], lidocaïne [406], prilocaïne [405], et bupivacaïne [417]. Cependant, arriver à prouver l'imputabilité de l'AL dans ce type de réaction reste un véritable challenge. Dans une analyse de 197 effets

indésirables secondaires à l'injection d'un AL, Gall et al ont été capables de prouver une réaction allergique de type retardé dans seulement 1 cas [416]. En complément de l'histoire médicale, les tests cutanés sont souvent nécessaires pour diagnostiquer correctement une réaction allergique de type retardé. Le patch test semble dans ce cas, l'examen de choix, comme le confirment les résultats de notre étude.

Les réactions allergiques de type I restent exceptionnelles avec les AL (moins de 1%) et elles ne sont pas bien documentées dans la littérature [407,408,416,418,419]. Dans la plus grande étude française rapportant l'incidence des réactions anaphylactiques durant une anesthésie, sur une période de 2 ans, les AL ont été concernés dans seulement 1 cas (0,2%) [142]. Notre étude rassemble 11 cas prouvés d'allergie aux AL de type immédiat. C'est à notre connaissance la plus grande série rapportée sur ce sujet. Il est intéressant de noter que tous les AL de type amide ont été impliqués et ce lors d'injections par différentes voies d'administration (péridurale, anesthésie locale et bloc nerveux périphérique). Dans les dossiers retenus pour l'analyse finale, les premiers symptômes sont apparus dans l'heure suivant l'administration et contrairement aux réactions allergiques retardées, les caractéristiques cliniques ne se sont pas limitées par aux signes cutanés. En effet, des signes systémiques, incluant des symptômes neurologiques, respiratoires, et cardiovasculaires ont été rapportés. Dans ce cas aussi, l'anamnèse et les symptômes rapportés n'étaient pas suffisants pour confirmer le diagnostic de réaction allergique (manque de spécificité). Dans ces conditions, le recours aux tests cutanés est apparu indispensable. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer ces difficultés de diagnostic : l'histoire d'une réaction antérieure vague ou ambiguë et l'absence de possibilité d'identifier le complexe haptène – transporteur de l'AL limite l'intérêt potentiel des tests immunologiques [401]. Dans ces conditions, des tests cutanés (prick test, IDR) ou des tests de provocation sont proposés. Le

choix du test ou des tests, ainsi que l'ordre de réalisation restent controversés. Comme nous le montre le tableau 6, certains centres utilisent les prick tests en premier, alors que d'autres commencent par l'IDR ou les tests de provocation. L'IDR a été utilisée dans la plupart des études, même si quelques travaux ont montré que les prick tests avaient des résultats similaires [413]. Pour certains auteurs, le prick test peut être utilisé en première intention avec le médicament suspect [412]. Ceci peut être complété en suivant par une IDR ou une injection sous-cutanée si nécessaire ou lorsque le prick test reste négatif ou douteux. Les tests de provocation cutanée avec le médicament suspect et ceux de la même famille peuvent compléter la procédure en cas de résultats négatifs aux prick tests et à l'IDR [412]. Pour d'autres auteurs, l'IDR est le meilleur test en première intention, car couplée aux caractéristiques de la réaction allergique, sa positivité permet de conclure qu'une réaction allergique de type I est le mécanisme en cause dans la survenue de la réaction [408]. En définitive, il n'existe probablement pas de différence significative entre ces tests (prick test et IDR), le choix entre l'un et l'autre dépendant probablement d'autres facteurs. En cas de résultat négatif ou douteux avec l'un de ces tests, les autres doivent être réalisés. L'interprétation des résultats cutanés est probablement le facteur le plus important dans le diagnostic de réactions allergiques vraies. Les tests cutanés avec des AL peuvent être corrélés à l'histoire de l'effet indésirable mais ils peuvent également être à l'origine d'effets indésirables systémiques, en particulier quand l'AL n'est pas dilué (faux positif) [401]. Pour Fisher et al, en présence de résultats conflictuels, tous les médicaments ayant un résultat positif et ce quelque soit le test utilisé, devraient être évités chez le patient [413]. Chandler et al pensent qu'un AL peut être administré sans crainte malgré une histoire clinique de réactions allergiques dans le passé, si les tests cutanés sont négatifs et qu'un test de provocation a été utilisé [420].

Un autre point intéressant souligné dans notre étude concerne les 6 cas de réactions croisées entre les AL de type amide. L'existence d'une réaction croisée est bien établie entre AL de type esters. L'allergie aux AL de type amide a très rarement été vérifiée. De ce fait, les réactions croisées entre AL de ce type sont peu connues. La survenue de certains cas de réaction croisée a été décrite par le passé, non seulement dans le cadre de dermatites de contact mais également en cas de réactions allergiques de type I [408]. Dans notre étude, 4 des 6 cas de réactions croisées ont été décrits lors de réactions allergiques de type I (cas 2, 7, F et H, tableau 6). Une réaction croisée entre la lidocaïne et la mépivacaïne a été rapportée dans tous les cas. Cette réaction impliquait également la ropivacaïne et la bupivacaïne dans deux de ces cas, phénomène déjà décrit par ailleurs dans la littérature [403,406,417]. En revanche, notre étude tend à confirmer l'absence de réaction croisée entre l'articaïne et les autres AL amides (cas 1, 4, 5, A, G, H, et I, tableau 6). L'articaïne, AL amide, possède par rapport aux autres AL du groupe, une structure différente pouvant expliquer ces différences [417].

Une des principales limites de cette étude concerne le manque d'exhaustivité et l'hétérogénéité en rapport avec l'utilisation de ces 2 sources de données: la Banque Nationale de Pharmacovigilance et le groupe GERAP. Comme nous l'avons déjà mentionné dans la première partie, la BNPV souffre de la sous notification. Afin d'améliorer le nombre de cas décrits, nous avons utilisé les données du groupe GERAP [421]. Ce groupe travaille spécifiquement sur les réactions allergiques survenant au cours des anesthésies. Seuls les dossiers complets sont intégrés à la base.

Conclusion

Bien que les réactions allergiques, notamment de type I, soient rares lors de l'utilisation des AL, elles existent même avec les AL de type amide. Pour la première fois, nous rapportons une importante série de telles réactions. Nous avons discuté les caractéristiques cliniques et les tests cutanés utilisés afin de séparer les réactions allergiques immédiates et retardées sont discutés. Parce ces médicaments sont largement utilisés en pratique quotidienne, établir une procédure correcte s'avère très important pour les patients. En effet, chaque patient doit pouvoir se procurer une liste exacte mentionnant les AL définitivement contre-indiqués et ceux autorisés pour une utilisation future. Le risque de l'existence d'une réaction croisée entre AL de type amide doit être gardé en mémoire lors de la réalisation des tests cutanés. Ceci impose de tester plusieurs AL de la même famille.

Troisième Partie

**Le retour de liquide céphalorachidien dans l'aiguille ne suffit pas
à la prédiction du succès de la rachianesthésie : étude prospective,
multicentrique**

Introduction

La rachianesthésie présente de nombreux avantages la faisant considérer comme une technique sûre et efficace à partir du moment où un retour de liquide céphalorachidien (LCR) dans l'aiguille permet d'injecter l'anesthésique local (AL). Ces indications sont nombreuses aussi bien en chirurgie abdominale que des membres inférieurs, pour l'anesthésie et l'analgésie. Elle représente souvent la première technique d'anesthésie locorégionale (ALR) réalisée dans les services de chirurgie [1]. Une seule injection d'AL permet d'obtenir des taux de succès plus élevés comparés aux autres techniques d'ALR (péridurale et bloc nerveux périphérique). En effet, il est classiquement rapporté des taux d'échecs de l'ordre de 5 à 10% (voire plus) après blocs nerveux périphériques y compris par des anesthésistes expérimentés [220,422-425]. Au cours des anesthésies péridurales, le taux d'incidents liés au cathéter et donc conduisant à des échecs peut atteindre 40% des cas [426]. Peu de travaux dans la littérature ont traité des échecs de rachianesthésies [395,427,428]. Des difficultés techniques (i.e. impossibilité de ponctionner l'espace intrathécal) ou l'absence de niveau sensitif adéquat (niveau insuffisant ou absence de niveau) représentent les causes les plus fréquentes de ces échecs. Nous n'aborderons pas, dans cette étude, les échecs liés aux difficultés techniques. En revanche, les niveaux sensitifs inadéquats méritent une attention particulière. On a proposé un certain nombre de facteurs pour expliquer ces échecs (particularités anatomiques, lots d'AL défectueux, mise en cause des solutions hyperbares, ...) [383,387-390]. Malheureusement, la faiblesse des effectifs ne permet pas de conclure de façon fiable à l'imputabilité de ces facteurs dans la survenue de ces échecs.

Le travail présenté dans la première partie a confirmé au niveau national l'importance des échecs après injection de l'AL au niveau intrathécal (première cause d'effets indésirables rapportée). Le but de cette étude prospective et multicentrique était, à partir d'un collectif

important de rachianesthésies, d'étudier l'incidence et les facteurs favorisant la survenue de ces échecs, en excluant les difficultés techniques de ponction.

Matériel et Méthodes

Un questionnaire a été établi et validé par quatre experts. Nous avons décidé d'utiliser un site internet (www.alrf.asso.fr) pour diffuser l'information et obtenir des anesthésistes leur consentement de participation. L'objectif initial tablait une étude de plus de 1000 rachianesthésies réalisées dans plusieurs centres. Après obtention de l'accord de participation de la part des anesthésistes, un questionnaire était téléchargeable directement sur le site internet (ou envoyé par courrier le cas échéant). Il était composé de deux parties. La première page était destinée à récupérer des informations générales concernant les pratiques habituelles du service (cf. annexe 1). Après les données générales (type d'établissement, activité principale), les pratiques habituelles concernant la rachianesthésie étaient recherchées : type et taille de l'aiguille, position du patient lors de la ponction, AL généralement utilisé (fournisseur, concentration, baricité), adjuvants associés. Ensuite, nous avons demandé à chaque centre de colliger 50 rachianesthésies consécutives et de remplir une fiche spécifiquement pour chaque rachianesthésie. Seule la présence d'un reflux de LCR au niveau de l'aiguille et l'injection de l'AL donnait droit au remplissage d'une fiche. L'impossibilité d'atteindre l'espace sous-arachnoïdien constituait un critère d'exclusion dans cette étude. Pour chaque rachianesthésie, nous avons colligé les paramètres suivants : données anthropométriques du patient, indication et côté chirurgical, position du patient lors de la ponction (décubitus latéral, position assise), niveau supposé de ponction au niveau lombaire, type et taille de l'aiguille utilisée, type de ponction (médiane, paramédiane), nombre de tentatives, présence d'un LCR hématique, survenue de paresthésies lors de la ponction, type

d'AL utilisé (marque, concentration, baricité, volume), adjuvants éventuels associés, nécessité de changer le niveau de ponction (nombre, niveau final), durée avant positionnement chirurgical le cas échéant, niveau sensitif droit et gauche en cas de succès, alternative en cas d'échec. Le succès était défini par la présence d'un niveau sensitif suffisant permettant de réaliser l'acte chirurgical avec absence de douleur à l'incision.

Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires pour la présente étude a été estimé à partir de données issues de la littérature. L'incidence de survenue d'un échec était estimée autour de 4% dans une étude prospective sur 200 patients [395]. En utilisant une valeur $\alpha = 0,05$, il a été estimé que 650 patients devaient être inclus pour déterminer l'incidence de survenue d'un échec avec une précision de 1,5%.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une description globale de chaque paramètre étudié. Pour les variables quantitatives, ceci comprenait le calcul de la moyenne, DS ou médiane, 25^e et 75^e percentile, et extrêmes. Pour chaque rachianesthésie, nous avons déterminé les pourcentages des variables qualitatives. Nous avons comparé les données quantitatives en utilisant le test U-Mann-Whitney. Nous avons réalisé une recherche en deux temps de facteurs de risque d'échecs. Nous avons mené une analyse bivariée en utilisant un test de Chi-2 ou test exact de Fisher, la force de corrélation étant évaluée en utilisant la méthode des odds ratio. Une régression logistique pas à pas descendante était ensuite appliquée pour déterminer les variables les plus discriminantes du modèle et en déduire les odds ratio ajustés. Une valeur de 0,15 a été choisie comme valeur seuil d'entrée de la variable dans le modèle, et la même valeur était utilisée comme seuil de sortie. Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. L'analyse statistique a

été réalisée à l'aide des logiciels StatView 5.0 pour les tests Mann-Whitney, Chi-2 et exact de Fisher et Tanagra 1.4.27 pour la régression logistique.

Résultats

Sur une période de 12 mois, 21 centres en Europe ont accepté de participer à cette étude, permettant d'inclure 1218 rachianesthésies. Après vérification, 4 rachianesthésies étaient exclues en raison de données non exploitables. L'analyse finale a donc porté sur 1214 rachianesthésies.

Les services de CHU (530 cas, 44%) ont réalisé majoritairement les rachianesthésies, suivis par des services d'établissements privés (343 cas, 28%) et des services de CHG (341 cas, 28%). Ces rachianesthésies concernaient essentiellement des femmes (56%). Nous avons relevé un âge moyen de 56 ± 20 ans et un score ASA 1 ou 2 dans 77% des cas. Les principales indications des rachianesthésies comprenaient une chirurgie orthopédique (44%) suivie par une chirurgie obstétricale (23%) et urologique (20%). Dans 45 cas, il s'agissait d'une chirurgie en urgence. Le détail des indications est rapporté dans le tableau 7.

Dans 39 cas, la rachianesthésie a été considérée comme un échec (incidence de 3,2% [IC_{95%} = 2,2-4,2]). Dix-sept des 21 centres ont rapporté ces échecs. La médiane du nombre d'échec par centre était de 2 [IC₂₅₋₇₅ = 2-3] (extrêmes = 1-5). Dans 59% des cas (23/39), il s'agissait d'un échec partiel et dans 41% pour des cas (16/39), d'un échec complet (absence de niveau sensitif). Une anesthésie générale de secours permettait de gérer ces échecs dans 85% des cas (33 cas sur 39), suivie par la réalisation d'une seconde rachianesthésie (5 cas, 13%) et d'une péridurale (1 cas, 2%). Les 6 cas de blocs médullaires réalisés en seconde intention comprenaient 2 rachianesthésies et l'anesthésie péridurale réalisées après un échec total et 3 rachianesthésies réalisées après un échec partiel. Ces 3 derniers cas ont été rapportés

par 2 centres. Le premier cas concerné une femme de 62 ans (61 kg, 172 cm) ayant bénéficié d'une rachianesthésie en décubitus latéral gauche, à l'aide d'une aiguille Quincke de 27G (1 ponction médiane) permettant d'injecter 3 ml de bupivacaïne hyperbare générique. Le second cas concernait une femme de 73 ans (77 kg, 164 cm), présentant un antécédent de canal lombaire étroit. La rachianesthésie comprenait l'injection, en décubitus latéral droit à l'aide d'une aiguille Quincke de 25G (1 ponction paramédiane), de 4 ml de bupivacaïne isobare générique associée à du sufentanil. Le dernier cas concernait un homme de 83 ans (75 kg, 172 cm), ayant bénéficié d'une rachianesthésie en position assise (1 ponction paramédiane) avec une aiguille Quincke de 25G et l'injection de la même solution que dans le cas précédent.

Il n'existait aucune différence concernant le taux d'échec entre le type d'établissements, les indications chirurgicales, le genre, la taille, le poids et le score ASA des patients (tableau 7). En revanche, les patients du groupe échec présentaient un âge inférieur à ceux du groupe succès (46 ± 19 vs 56 ± 20 , $p < 0,01$).

Les indications chirurgicales concernaient principalement les 2 côtés (620/1207, 51% des cas). Le patient assis correspondait à la position la plus souvent réalisée (831/1211, 68% des cas). Dans la majorité des cas, nous avons noté une seule ponction nécessaire (919/1203, 76% des cas), le plus souvent médiane (937/1195, 78% des cas) à l'aide d'une aiguille Whitacre (812/1214, 67% des cas) de 25G (870/1209, 72% des cas). Il n'existait aucune différence concernant ces principaux paramètres entre les groupes succès et échec, sauf pour le nombre de tentative. En effet, un nombre de tentative de ponction supérieur ou égal à 3 était plus souvent retrouvé en cas d'échec (tableau 8). Aucun cas de ponction vasculaire ni de paresthésies n'était rapporté dans le groupe échec.

Tableau 7. Type d'établissement, indications chirurgicales et données des patients

	Succès (n=1175)	Echec (n=39)
Etablissement		
Privé	330 (28)	13 (33)
CHU	518 (44)	12 (31)
CHG	327 (28)	14 (36)
Indications chirurgicales		
Obstétrique	270 (23)	12 (31)
Urologie	244 (21)	4 (10)
Digestif	57 (5)	2 (5)
Orthopédie	514 (44)	17 (44)
Vasculaire	18 (1)	2 (5)
Urgences	45 (4)	0 (0)
Autres	27 (2)	2 (5)
Sex ratio		
Homme	521 (45)	15 (38)
Femme	645 (55)	24 (62)
Age (ans)	56 ± 20	46 ± 19**
Taille (cm)	167 ± 9	167 ± 9
Poids (kg)	75 ± 16	73 ± 14
IMC (kg/m ²)	27 ± 5	26 ± 5

Les résultats sont présentés en fonction du succès ou de l'échec de la rachianesthésie.

IMC = index de masse corporelle. ** = $p < 0,01$.

Tableau 8. Position du patient, matériel, ponction et incidents lors de la réalisation

		Succès (n=1175)	Echec (n=39)
Côté chirurgical	Gauche	284 (24,5)	10 (26)
	Droit	284 (24,5)	9 (23)
	Bilatéral	600 (51)	20 (52)
Position du patient	Assis	803 (69)	28 (72)
	DLD	137 (12)	4 (10)
	DLG	232 (19)	7 (18)
Niveau de ponction	L5-S1	28 (3)	2 (5)
	L4-L5	451 (39)	13 (34)
	L3-L4	565 (48)	22 (56)
	L2-L3	122 (10)	2 (5)
Aiguille	Whitacre	787 (67)	25 (66)
	Quincke	241 (21)	5 (13)
	Sprotte	50 (4)	3 (8)
	Autre	97 (8)	5 (13)
Taille aiguille (G)	22	35 (3)	0 (0)
	24	37 (3)	1 (3)
	25	843 (72)	27 (69)
	26	101 (9)	7 (18)
	27	110 (9)	4 (10)
	29	44 (4)	0 (0)
Type ponction	Médiane	902 (96,3)	35 (3,7)
	Paramédiane	254 (98,4)	4 (1,6)
Nombre de tentatives	1	889 (76,5)	30 (77)
	2	179 (15,5)	2 (5)
	≥3	96 (8)	7 (18)*
LCR hématique O/N		34 / 1141	0 / 39
Paresthésies lors ponction O/N		9 / 1166	0 / 39

Les résultats sont présentés en fonction du succès ou de l'échec de la rachianesthésie.

DLG= décubitus latéral gauche ; DLD=décubitus latéral droit ; G=gauge ;

O/N=oui/non ; *=p<0,05.

La bupivacaïne représentait l'AL le plus souvent utilisé (93% des cas), suivie par la ropivacaïne (7% des cas). La lévobupivacaïne n'était jamais utilisée. Il s'agissait d'une forme générique dans 93% des cas, à une concentration de 0,5% (80% des cas). Nous avons noté une solution hyperbare dans 68% des cas. Le volume moyen d'AL injecté était de $2,7 \pm 1,1$ ml dans le groupe succès vs $2,4 \pm 0,6$ ml dans le groupe échec. Nous avons relevé l'association d'un adjuvant dans 70% des cas, le plus souvent du sufentanil seul (50%) ou associé à de la morphine (25%) ou à d'autres adjuvants (8%). Il n'existait pas de différence concernant ces paramètres entre les groupes succès et échecs (tableau 9). Nous avons noté un changement du niveau de ponction lors de la rachianesthésie dans 9% des cas et de la position du patient avant la chirurgie dans 13% des cas, sans différence entre les groupes (tableau 9).

Dans le groupe succès, le niveau sensitif médian [IC₂₅₋₇₅] (extrêmes) obtenu atteignait D9 [D6-D10] (C8-S5), identique entre le côté droit et le côté gauche.

Tableau 9. Médicaments injectés (AL et adjuvants) et mobilisation secondaire du patient

		Succès (n=1175)	Echec (n=39)
Anesthésique local	Bupivacaïne	1094 (93)	37 (95)
	Ropivacaïne	81 (7)	2 (5)
	Lévobupivacaïne	0	0
Médicament	Princeps	84 (7)	2 (5)
	Générique	1091 (93)	37 (95)
Concentration	0,5% (5 mg/ml)	941 (80)	36 (92)
	Autre	234 (20)	3 (8)
Baricité	Hyperbare	791 (68)	28 (72)
	Isobare	379 (32)	11 (28)
Volume d'AL injecté (ml)		2,7 ± 1,1	2,4 ± 0,6
Adjuvant associé	Non	344 (29)	17 (44)
	Oui	830 (71)	22 (56)
Changement niveau ponction	Non	1069 (91)	33 (89)
	Oui	106 (9)	4 (11)
Changement position avant chirurgie	Non	890 (87)	38 (97)
	Oui	132 (13)	1 (3)

L'utilisation d'une régression logistique (analyse multivariée) permettait d'identifier des facteurs de risque indépendant d'échecs (tableau 10). Les facteurs de risque d'échec identifiés étaient un nombre de tentatives de ponction supérieur ou égal à 3 (Risque Relatif [RR] = 2,87 [1,20-6,79]) et l'absence d'association d'adjuvants avec l'AL (RR = 2,32 [1,20-4,50]). A l'opposé, l'âge des patients, notamment après 70 ans (RR = 0,3 [0,13-0,70]), était un facteur diminuant le risque d'échecs.

Tableau 10. Facteurs de risque d'échec

Facteurs de risque	Odds Ratio ajustés [IC95%]	Valeur de p
Age entre 40 et 69 ans†	0,43 [0,20-0,93]	0,03
Age supérieur à 70 ans†	0,30 [0,13-0,70]	0,005
Nombre de tentatives ≥ 3 ‡	2,87 [1,20-6,79]	0,02
Concentration d'AL $\neq 0,5\%$	0,60 [0,13-2,77]	0,51
Absence d'adjuvants	2,32 [1,20-4,50]	0,01

† = vs age inférieur à 40 ans ; ‡ = vs une seule tentative

Discussion

Les principaux résultats de cette étude montrent que les cas d'échecs de rachianesthésies, hors difficultés techniques, sont de 3,2%, conduisant à la réalisation d'une anesthésie générale dans 85% des cas. Un nombre de tentatives supérieur ou égal à 3 et l'absence d'adjuvants semblent être des facteurs favorisant, alors qu'un âge supérieur à 70 ans paraît être un facteur protecteur.

Cette étude confirme que l'échec de la rachianesthésie est une entité réelle, bien plus importante que prévue. En effet, cette technique est généralement considérée comme fiable, notamment en comparaison aux blocs nerveux périphériques dont les taux d'échecs avoisinent généralement les 5 à 10 %, y compris par des équipes expérimentées [220,422-425]. Les discussions entre médecins anesthésistes confirment cependant les cas isolés d'échecs, le plus souvent mis sur le compte d'une difficulté technique. Seules les études de pharmacoépidémiologie de grandes ampleurs permettent, comme lors de l'analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) dans notre première partie, de mettre en

évidence une incidence élevée de ces complications. Avec une incidence de 3,2%, cette étude prospective multicentrique confirme les données issues de l'analyse de la BNPV. Or non seulement ce chiffre est loin d'être négligeable mais les conséquences de ces échecs ont une répercussion directe sur la morbidité. En effet, une anesthésie générale étant réalisée dans 85% des cas, le bénéfice de l'ALR disparaît. Ceci peut poser problèmes dans certaines situations particulièrement à risque, comme les urgences ou l'obstétrique.

L'incidence d'échec retrouvé dans notre étude est en conformité avec les données de la littérature qui retrouve des valeurs entre 0,46% et 5%, atteignant même 16 à 17 % dans certains cas [395,428-431]. Un certain nombre de facteurs favorisant a été identifié, avec parfois des résultats strictement opposés (exemple de l'adjonction d'adrénaline à la tétracaine, facteur tantôt protecteur, tantôt favorisant l'échec [428,429]). Les comparaisons restent toutefois difficiles, notamment en raison des variations au niveau de la définition de l'échec. Par ailleurs, ces études englobaient tous les types d'échecs, y compris les difficultés techniques, ce qui peut expliquer les écarts importants au niveau des incidences. Enfin, il s'agissait le plus souvent d'études avec un effectif limité représentant l'activité d'un seul centre. Ceci constitue probablement une des principales limites méthodologiques de ces études. L'étude de plus de 1200 rachianesthésies réalisées dans 21 centres européens, permet de s'affranchir de ces limites.

Notre étude confirme que la difficulté de ponctionner l'espace intrathécal n'est pas la seule explication à ces échecs. Partant des résultats de l'analyse de la BNPV centrés sur le médicament, nous avons opté pour exclure du champ de l'étude les échecs techniques (ponction impossible de l'espace). Ainsi, un reflux de LCR au niveau de l'aiguille constituait un préalable indispensable avant l'injection de l'AL. Dans ces conditions, les 3,2% d'échecs rapportés par 17 des 21 centres, représentent une incidence élevée. En effet, les données de la littérature relatant ce type d'échecs n'apparaissent que sous forme de publication de cas

cliniques. Ainsi, nous avons pu identifier 40 cas (liste non exhaustive), avec un détail précis pour seulement 28 d'entre eux [383,384,387-390,432]. Le nombre de cas rapportés par article variait entre 1 et 11. Il s'agissait le plus souvent d'échecs partiels (niveau sensitif insuffisant). Notre étude retrouve une majorité d'échecs partiels (59%). Cependant dans 16 cas (41%), nous avons rapporté aucun niveau sensitif. Un certain nombre de facteurs permet d'expliquer les échecs partiels. En revanche, il existe peu de données sur les échecs complets. Dans les différents cas cliniques publiés dans la littérature, les auteurs avancent un certain nombre d'hypothèses permettant d'expliquer ces échecs.

L'injection de l'AL hors contact des racines se doit d'être évoqué en premier. Dans ce cas, le principal mécanisme serait une mobilisation secondaire de l'aiguille entre le moment de l'apparition du reflux de LCR et l'injection de l'AL. Il en est de même de l'utilisation de certains types d'aiguilles présentant un orifice d'injection à distance de l'extrémité, permettant d'envisager, malgré un reflux de LCR, une injection hors espace intrathécal. Les résultats de notre étude ne confirment pas le rôle prédominant d'un type aiguille sur l'autre quant à la survenue des échecs.

La présence de variations anatomiques s'avère une hypothèse envisagée [383,384,432]. La présence d'anomalies au niveau médullaire (cloisonnements) peut empêcher la diffusion de l'AL de façon homogène dans l'espace intrathécal. Il en est de même des patients présentant des variations du volume du sac dural, à l'origine d'une dilution plus importante de l'AL dans le LCR [432,433]. Or il existe une corrélation entre l'extension et la durée du bloc sensitif d'une part et le volume de LCR d'autre part [394]. Parmi les autres variations anatomiques, l'injection d'AL dans un kyste dermoïde, arachnoïde ou de Tarlov est parfois avancée [383]. Ce dernier correspond à une dilatation des méninges enrobant les gaines des racines postérieures, survenant *de novo*, après traumatisme ou chirurgie [434]. Ces kystes de Tarlov surviennent préférentiellement au niveau des racines lombosacrées et leur

incidence serait estimée entre 4,5 % et 9 % de la population adulte [435], sans cesse en augmentation avec le développement des techniques d'imagerie. Ils sont le plus souvent asymptomatiques et parfois perdent la continuité avec le LCR. Malheureusement, ils ne sont pas toujours visibles à l'IRM. Ainsi, un reflux de LCR peut survenir lors de la ponction de ces kystes, avec échec complet au niveau du bloc sensitif par absence de diffusion de l'AL dans le LCR. Un des résultats surprenant concerne le risque multiplié par 2,9 d'échecs lorsque 3 tentatives ou plus sont nécessaires. Ce résultat aurait pu être attendu, si les échecs techniques avaient été pris en compte dans la méthodologie. Or, n'étaient inclus que les rachianesthésies avec retour de LCR dans l'aiguille avant l'injection de l'AL. Des variations anatomiques pourraient expliquer ces résultats (difficulté à obtenir le reflux de LCR). L'absence de recours à l'imagerie dans notre étude ne permet pas de conclure définitivement.

Les problèmes liés au médicament constituent une piste à envisager. Des interactions chimiques entre l'AL et le LCR et l'implication des différents récepteurs au niveau axonal pourraient rendre inefficace l'action de l'AL une fois injecté localement. Il est, cependant, quasiment impossible d'en apporter la preuve. En effet, cela demanderait de pouvoir évaluer les changements subis par la molécule une fois injectée au contact du LCR. La survenue de plusieurs cas d'échecs regroupés dans le temps et l'espace a conduit certains auteurs à mettre en avant la responsabilité des lots d'AL [387,388,390]. Des modifications de la formule du médicament propres à certains lots ou des problèmes de stabilité lors de certains transports ou stockage, comme cela a été décrit avec la tétracaïne [436] constituent des éléments à prendre en compte. Cependant, dans la plupart des cas, l'analyse des lots par le fournisseur ou un laboratoire indépendant n'a pas permis de confirmer cette hypothèse. La répétition des échecs dans certains cas, au cours de ponctions répétées, s'avère un élément contre cette hypothèse [383]. Par ailleurs, les 3,2% d'échecs de notre travail étant rapportés par 17 centres différents, il est peu probable que cette hypothèse soit celle à privilégier dans notre étude. L'adjonction

d'adjuvants, en modifiant les propriétés pharmacologiques des AL pourrait également jouer un rôle. Notre étude montre, cependant, l'effet bénéfique de l'association d'adjuvants, permettant de réduire le risque d'échec. Ces résultats se rapprochent de ceux de Levy et al qui ont mis en évidence le rôle néfaste de l'absence d'adrénaline dans les solutions de tétracaïne [428]. Les effets potentialisateurs des opiacés et de la clonidine sur les AL administrés par voie intrathécale, en matière d'amélioration de la qualité et/ou du niveau sensitif et de la durée du bloc sont largement décrits dans la littérature [437-440]. Ce rôle bénéfique est probablement l'explication principale quant à ces résultats.

De multiples autres facteurs peuvent intervenir pour expliquer des échecs partiels ou complets [441,442]. La plupart du temps, il existe peu de preuves scientifiques permettant de les retenir définitivement. Smiley et al ont souligné le caractère néfaste des solutions hyperbares [389]. La dose, la densité et le volume injecté constituent les principaux déterminants de la diffusion de l'AL à l'intérieur de l'espace intrathécal [441]. Cependant il est indispensable de prendre en considération la position du patient au moment de la réalisation du geste. Il apparaît donc d'emblée extrêmement difficile de pouvoir identifier à travers les études un paramètre isolément, étant donnée les interactions des uns par rapport aux autres. Notre étude confirme bien l'impossibilité de mettre en exergue un paramètre isolé, souvent tenu pour responsable. Ni le type d'aiguille (extrémité, taille), ni le type de ponction, ni les caractéristiques de la solution d'AL utilisée (type de molécule, molécule générique, baricité, ...) ne permet d'expliquer les échecs rencontrés dans notre travail.

La position du patient au moment de la ponction pourrait jouer un facteur important, indépendamment de la densité de la solution utilisée. Ainsi, dans une étude prospective et monocentrique portant sur 5080 césariennes, les auteurs ont montré une incidence d'échecs de rachianesthésies plus élevée en position assise vs décubitus latéral [443]. Les indications différentes de réalisation de la ponction (obésité, difficultés technique, ...) conduisant à

privilégier la position assise peuvent entraîner un certain biais, rendant difficile l'interprétation de ces résultats. Notre étude ne confirme pas d'ailleurs l'influence de la position du patient au moment de la ponction sur le taux d'échecs.

L'âge avancé semble être un facteur limitant le risque d'échec lors d'une rachianesthésie. Il n'existe à notre connaissance aucune étude ayant mis en évidence une corrélation entre l'âge et le taux d'échec après rachianesthésie. En revanche quelques travaux ont mis en évidence une augmentation de l'extension du bloc sensitif avec l'âge [444-446]. Ainsi, Cameron et al ont montré un niveau sensitif plus élevé après injection de 4 ml de bupivacaïne 0,5% au niveau lombaire dans le groupe personnes âgées comparé au groupe personnes jeunes [445]. La différence de niveau limite cependant l'intérêt clinique, malgré une signification statistique, ne dépassant pas 3 métamères entre 20 et 80 ans [446]. D'autres explications sont probablement nécessaires pour expliquer ces résultats. Plusieurs anesthésistes avancement, au cours de discussions informelles, le rôle de l'anxiété du patient (généralement plus élevée chez le sujet jeune par rapport au sujet âgé) au moment de la ponction comme facteur d'échecs. Même s'il est impossible à ce stade de faire la moindre corrélation entre anxiété et échec, il semble intéressant de l'évoquer. En effet, au niveau des blocs nerveux périphériques, nous avons mis en évidence une relation entre taux d'échec et anxiété du patient [447]. Le mécanisme reliant anxiété et échec reste inconnu à ce jour (modification du geste de ponction par l'anesthésiste ou inefficacité de l'AL dans un contexte de stress ?). Des études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

La principale limite de ce travail concerne l'absence d'harmonisation des pratiques au niveau de tous les centres. En effet, nous avons laissé à la libre appréciation des investigateurs, le choix des techniques de réalisation et d'évaluation de la rachianesthésie. Cependant, nous avons choisi d'évaluer les rachianesthésies, telles qu'elles étaient réalisées en pratique quotidienne. Ces résultats sont en accord avec ceux répertoriés au niveau de la

BNPV. Les échecs de rachianesthésie ont une incidence réelle en pratique quotidienne. Une autre limite de l'étude concerne la possibilité d'erreurs d'interprétation du bloc sensitif, liées à l'absence d'harmonisation entre les centres. Or l'importance des questions posées au patient et du test utilisé a été soulignée à maintes reprises [448]. Les pratiques habituelles consistent à utiliser un test au froid ou au piquer. Des travaux récents semblent montrer une supériorité du test au toucher, test assurant la meilleure sensibilité pour détecter le risque de survenues de douleurs peropératoires au cours des césariennes [449,450]. Toutefois, l'erreur d'interprétation joue probablement un rôle mineur dans nos résultats car la différence entre les tests concerne quelques métamères et est étudiée essentiellement en obstétrique. Cette différence est probablement insignifiante au niveau de la chirurgie des membres pour laquelle un niveau sensitif à T10 est habituellement suffisant.

Conclusion

Cette étude prospective, multicentrique confirme qu'un reflux de LCR au niveau de l'aiguille précédent l'injection de l'anesthésique local ne suffit pas pour prédire le succès d'une rachianesthésie. L'incidence s'avère non négligeable, atteignant, sur un collectif de 1214 rachianesthésies, 3,2% et sans prendre en compte les échecs liés à des difficultés techniques rencontrées au cours de la ponction. Un nombre de tentative élevé et l'absence d'adjuvants augmentent le risque de survenue d'un échec. A l'opposé, l'âge avancé semble être un facteur protecteur vis-à-vis de l'échec. Des études s'avèrent nécessaires pour définir les mécanismes en cause et valider ou infirmer toutes les hypothèses avancées.

ANNEXE - 1**Echec des rachianesthésies****Informations générales**

Merci de remplir les informations générales ci-dessous une seule fois. Par la suite, remplir une fiche par patient et par rachianesthésie.

Numéro de département :

Etablissement : clinique CHU CHG PSPH

Activité principale au quotidien (plusieurs réponses possibles) :

Obstétrique Urologie Digestif
 Orthopédie Vasculaire Urgences Autre

Pratiques habituelles des rachianesthésies :

Marque : Whitacre Sprotte Autre (préciser) :

Taille aiguille en Gauge : G

Position patient : décubitus latéral position assise

Anesthésique local habituel :

Bupivacaïne Ropivacaïne Lévobupivacaïne

Fournisseur AL : Aguetant AstraZeneca Autre (préciser) :

Concentration de l'AL : 0,5 % soit 5mg/ml autre (préciser) : %

Solution d'AL : hyperbare isobare fonction des cas

Adjuvants habituels :

Sufentanil Morphine Clonidine Autre :

ANNEXE - 2

Date : / / /2007

Patient : âge : ans taille : cm poids : kg

ASA : I / II / III / IV sexe: F - M Atcd : canal lombaire étroit chirurgie lombaire neuropathieIndication chirurgicale : Obstétrique Urologie Digestif Orthopédie Vasculaire Urgences Autre Côté chirurgical préférentiel : gauche droit bilatéral Position patient : assis décubitus lat droit décubitus lat gauche Niveau ponction supposé : L5-S1 L4-L5 L3-L4 L2-L3 Aiguille utilisée : Idem information générale ; Autre : marque : ; Taille : GPonction : médiane paramédiane Nombre de tentatives : LCR hématique : Paresthésies Anesthésique local : Idem information générale Volume mlAutre : Bupivacaïne Ropivacaïne Lévocabucaïne

Concentration % Volume ml

Hyperbare Isobare Adjuvants : Aucun Morphine : microgr Sufentanil : microgr

Clonidine : microgr Autre (préciser) :

Changement de niveau de ponction : Nombre : Niveau final :Durée avant changement de position : min Position idem pour chirurgie Succès => Niveau sensitif : droit : gaucheEchec : => Anesthésie générale : Autre (préciser):

V - Synthèse Générale

L'utilisation des médicaments en pratique médicale répond systématiquement à une approche bénéfices-risques. Ce concept est bien entendu valable pour les anesthésiques locaux, médicaments largement utilisés en pratique quotidienne. Ces médicaments présentent un certain nombre d'effets indésirables que tout médecin doit connaître afin de prévenir leur survenue et le cas échéant d'adapter la prise en charge thérapeutique. La marge sécuritaire est grande avec ces médicaments, dans la mesure où un certain nombre de conditions d'utilisation sont respectés. La publication de recommandations pour la pratique clinique (RPC) de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation aussi bien pour les blocs nerveux périphériques, centraux ou dans le cadre de l'urgence va dans ce sens (www.sfar.org).

La connaissance des effets indésirables des AL est loin d'être exhaustive, tant il existe encore de nombreuses inconnues. Au cours de ce travail, nous avons élaboré une nouvelle stratégie d'approche des complications liées à l'utilisation des AL, approche très transversale, permettant à la fois de confirmer, voire de préciser certains types d'effets indésirables mais assurant également la mise en évidence de certains aspects peu ou pas connus jusqu'alors.

Les effets indésirables systémiques des AL sont une réalité pouvant conduire au décès du patient. Le rôle bénéfique des solutions lipidiques associées à une réanimation cardiopulmonaire standard a été récemment souligné [208]. Ceci a permis d'insister à nouveau auprès de la communauté anesthésique sur ces risques potentiels graves. Or notre étude montre qu'un arrêt cardiaque, une crise convulsive voire le décès du patient peuvent survenir aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Malheureusement, l'erreur humaine pouvant toujours être à l'origine de ces complications, une stratégie thérapeutique bien définie est indispensable en cas de survenue de tels effets indésirables.

Cette approche pharmaco-épidémiologique a également permis de mettre en évidence des effets indésirables peu étudiés jusqu'alors. L'intérêt principal de cette méthodologie est de permettre, à l'échelon d'une population, d'identifier un effet indésirable, rarement observé à

l'échelon d'un individu ou d'un centre. C'est le cas des réactions allergiques y compris de type immédiat avec les AL de type amide et des échecs de rachianesthésie à la bupivacaïne. Ces deux effets indésirables identifiés à partir de la BNPV, ont été à l'origine de deux études supplémentaires permettant d'approfondir les connaissances.

Les réactions allergiques aux AL de type amide existent malgré une incidence rare, y compris sous la forme de réactions allergiques de type 1. Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes mais des tableaux plus graves peuvent exister, allant jusqu'au choc anaphylactique. En regroupant les données de la BNPV et du groupe GERAP, 16 cas d'allergies prouvées aux AL ont pu être détaillés, aussi bien sur le plan clinique que des examens complémentaires réalisés. Ce travail confirme également l'existence, au sein des AL du groupe amide, de réactions allergiques croisées dont il est important de tenir compte lors de la réalisation des tests cutanés. Les utilisateurs de ces médicaments doivent connaître l'existence de ces effets indésirables et la nécessité de réaliser les tests cutanés adéquats pour définitivement exclure, en cas de positivité, le ou les AL incriminés.

Par ailleurs, notre étude met en évidence, pour la première fois, un taux élevé d'échecs de rachianesthésie, hors difficultés techniques. Les anesthésistes confrontés à cette situation avancent souvent des hypothèses, rarement vérifiées. L'enquête nationale portant sur 1214 rachianesthésies a permis de confirmer la réalité de cette complication et de répondre à un certain nombre de questions quant au rôle éventuel de certains facteurs (densité et type de l'AL, aiguille de ponction, ...). Des études supplémentaires sont encore nécessaires. Ces études doivent probablement s'orienter à la fois sur le rôle des variations anatomiques du rachis, notamment lombaire, des patients et sur les interactions des AL avec le LCR.

VI - Références Bibliographiques

1. Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC et al. Anesthésies en chirurgie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:1324-41.
2. Recommandations pour la pratique clinique. In: SFAR, editor. *Les blocs périphériques des membres chez l'adulte*. Paris : Elsevier ; 2003. p 1-246.
3. Local Anaesthetics. In: Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 34 ed. Suffolk: Pharmaceutical Press, 2005:1367-85.
4. Strichartz G, Berde CB. Anesthésiques locaux. In: Miller RD, ed. *Anesthésie Paris*: Flammarion, 1994:489-521.
5. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-75.
6. Local Anesthetics. In: Aronson JK, ed. *Meyler's side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Fifteenth ed. Amsterdam: Elsevier, 2006:2116-57.
7. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:111-36.
8. Dupeyron JP. Généralités. In: Gauthier-Lafaye P, Muller A, eds. *Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur Paris*: Masson, 1996:1-25.
9. Nau C, Vogel W, Hempelmann G, Brau ME. Stereoselectivity of bupivacaine in local anesthetic-sensitive ion channels of peripheral nerve. *Anesthesiology* 1999;91:786-95.
10. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992;17:311-6.
11. Anonymous. Lévocabupaïne: un isomère de la bupivacaine, sans plus. *Prescrire* 2005;25:576-7.
12. Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, Moore DC. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma. I. Relationships between binding, physicochemical properties, and anesthetic activity. *Anesthesiology* 1970;33:287-303.
13. Mather LE, Thomas J. Bupivacaine binding to plasma protein fractions. *J Pharm Pharmacol* 1978;30:653-4.
14. McNamara PJ, Slaughter RL, Pieper JA et al. Factors influencing serum protein binding of lidocaine in humans. *Anesth Analg* 1981;60:395-400.
15. Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 1986;65:786-804.
16. Denson DD, Coyle DE, Thompson GA et al. Bupivacaine protein binding in the term parturient: effects of lactic acidosis. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:702-9.
17. Veering BT, Burm AG, Souverijn JH et al. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:201-6.
18. Carli P, Duranteau J, Mazoit X et al. Pharmacokinetics of interpleural lidocaine administration in trauma patients. *Anesth Analg* 1990;70:448-53.
19. Boyes RN. A review of the metabolism of amide local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1975;47 suppl:225-30.
20. Tucker GT, Wiklund L, Berlin-Wahlen A, Mather LE. Hepatic clearance of local anesthetics in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5:111-22.
21. Bennett PB, Woosley RL, Hondeghem LM. Competition between lidocaine and one of its metabolites, glycylylidide, for cardiac sodium channels. *Circulation* 1988;78:692-700.

22. Rutten AJ, Mather LE, Nancarrow C et al. Cardiovascular effects and regional clearances of intravenous ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1990;70:577-82.
23. Pere P, Tuominen M, Rosenberg PH. Cumulation of bupivacaine, desbutylbupivacaine and 4-hydroxybupivacaine during and after continuous interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:647-50.
24. Ekstrom G, Gunnarsson UB. Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1996;24:955-61.
25. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K et al. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 1995;82:214-20.
26. Imaoka S, Enomoto K, Oda Y et al. Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic microsomes: comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:1385-91.
27. Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B et al. Oxidative metabolism of bupivacaine into pipercolylxylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000;28:383-5.
28. Mazoit JX, Baujard C. Local anaesthetics: what can the pure S enantiomers contribute? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:408-12.
29. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:355-60.
30. Mazoit JX, Cao LS, Samii K. Binding of bupivacaine to human serum proteins, isolated albumin and isolated alpha-1-acid glycoprotein. Differences between the two enantiomers are partly due to cooperativity. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:109-15.
31. Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM et al. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* 2001;95:87-95.
32. Lonnqvist PA, Westrin P, Larsson BA et al. Ropivacaine pharmacokinetics after caudal block in 1-8 year old children. *Br J Anaesth* 2000;85:506-11.
33. Rapp HJ, Molnar V, Austin S et al. Ropivacaine in neonates and infants: a population pharmacokinetic evaluation following single caudal block. *Paediatr Anaesth* 2004;14:724-32.
34. Bowdle TA, Freund PR, Slattery JT. Propranolol reduces bupivacaine clearance. *Anesthesiology* 1987;66:36-8.
35. Noble DW, Smith KJ, Dundas CR. Effects of H-2 antagonists on the elimination of bupivacaine. *Br J Anaesth* 1987;59:735-7.
36. Flynn RJ, Moore J, Collier PS, McClean E. Does pretreatment with cimetidine and ranitidine affect the disposition of bupivacaine? *Br J Anaesth* 1989;62:87-91.
37. Pihlajamaki KK, Lindberg RL, Jantunen ME. Lack of effect of cimetidine on the pharmacokinetics of bupivacaine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:403-6.
38. Geraets DR, Scott SD, Ballew KA. Toxicity potential of oral lidocaine in a patient receiving mexiletine. *Ann Pharmacother* 1992;26:1380-1.
39. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. *Am Heart J* 1982;104:1384-5.
40. Siegmund JB, Wilson JH, Imhoff TE. Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:513-5.
41. Forrence E, Covinsky JO, Mullen C. A seizure induced by concurrent lidocaine-tocainide therapy--is it just a case of additive toxicity? *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:56-9.

42. Ilyas M, Owens D, Kvasnicka G. Delirium induced by a combination of anti-arrhythmic drugs. *Lancet* 1969;2:1368-9.
43. Heinonen J, Takki S, Jarho L. Plasma lidocaine levels in patients treated with potential inducers of microsomal enzymes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1970;14:89-95.
44. Perucca E, Richens A. Reduction of oral bioavailability of lignocaine by induction of first pass metabolism in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:21-31.
45. Routledge PA, Stargel WW, Finn AL et al. Lignocaine disposition in blood in epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:663-6.
46. Wood RA. Sinoatrial arrest: an interaction between phenytoin and lignocaine. *BR Med J* 1971;1:645.
47. Bax ND, Tucker GT, Lennard MS, Woods HF. The impairment of lignocaine clearance by propranolol--major contribution from enzyme inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:597-603.
48. Conrad KA, Byers JM, 3rd, Finley PR, Burnham L. Lidocaine elimination: effects of metoprolol and of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:133-8.
49. Ochs HR, Carstens G, Greenblatt DJ. Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol. *N Engl J Med* 1980;303:373-7.
50. Schneck DW, Luderer JR, Davis D, Vary J. Effects of nadolol and propranolol on plasma lidocaine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:584-7.
51. Miners JO, Wing LM, Lillywhite KJ, Smith KJ. Failure of 'therapeutic' doses of beta-adrenoceptor antagonists to alter the disposition of tolbutamide and lignocaine. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:853-60.
52. Tucker GT, Bax ND, Lennard MS et al. Effects of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of lignocaine. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17 Suppl 1:21S-8S.
53. Bauer LA, Edwards WA, Randolph FP, Blouin RA. Cimetidine-induced decrease in lidocaine metabolism. *Am Heart J* 1984;108:413-5.
54. Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, Wood AJ. Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Intern Med* 1982;96:592-4.
55. Knapp AB, Maguire W, Keren G et al. The cimetidine-lidocaine interaction. *Ann Intern Med* 1983;98:174-7.
56. Patterson JH, Foster J, Powell JR et al. Influence of a continuous cimetidine infusion on lidocaine plasma concentrations in patients. *J Clin Pharmacol* 1985;25:607-9.
57. Feely J, Guy E. Lack of effect of ranitidine on the disposition of lignocaine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:378-9.
58. Robson RA, Wing LM, Miners JO et al. The effect of ranitidine on the disposition of lignocaine. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:170-3.
59. Goolkasian DL, Slaughter RL, Edwards DJ, Lalka D. Displacement of lidocaine from serum alpha 1-acid glycoprotein binding sites by basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:413-7.
60. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267-72.
61. Routledge PA, Stargel WW, Kitchell BB et al. Sex-related differences in the plasma protein binding of lignocaine and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:245-50.
62. Wood M, Wood AJ. Changes in plasma drug binding and alpha 1-acid glycoprotein in mother and newborn infant. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:522-6.
63. Hartrick CT, Dirkes WE, Coyle DE et al. Influence of bupivacaine on mepivacaine protein binding. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:546-50.
64. Anonymous. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. *Prescrire* 2007;27:199.

65. Catterall WA. A 3D view of sodium channels. *Nature* 2001;409:988-9, 91.
66. Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. New-York: McGraw-Hill, 2006:369-86.
67. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;336:1575-86.
68. Sato C, Ueno Y, Asai K et al. The voltage-sensitive sodium channel is a bell-shaped molecule with several cavities. *Nature* 2001;409:1047-51.
69. Narahashi T, Frazier DT. Site of action and active form of local anesthetics. *Neurosci Res (N Y)* 1971;4:65-99.
70. Butterworth JFt, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;72:711-34.
71. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000;26:13-25.
72. Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. *Science* 1994;265:1724-8.
73. Yarov-Yarovoy V, McPhee JC, Idsvoog D et al. Role of amino acid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the Na⁺ channel alpha subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J Biol Chem* 2002;277:35393-401.
74. Starmer CF, Courtney KR. Modeling ion channel blockade at guarded binding sites: application to tertiary drugs. *Am J Physiol* 1986;251:H848-56.
75. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* 1977;69:497-515.
76. Bendriss P, Dabadie P, Mazat JP et al. Molecular mechanism of action of local anesthetics. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7:189-97.
77. Coyle DE, Sperelakis N. Bupivacaine and lidocaine blockade of calcium-mediated slow action potentials in guinea pig ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;242:1001-5.
78. Gonzalez T, Longobardo M, Caballero R et al. Effects of bupivacaine and a novel local anesthetic, IQB-9302, on human cardiac K⁺ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:573-83.
79. Lynch C, 3rd. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. *Anesth Analg* 1986;65:551-9.
80. Fink BR, Cairns AM. Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology* 1984;60:111-20.
81. Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol* 1974;236:193-210.
82. Huang JH, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR. Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory afferent fibers of rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:802-11.
83. Palmer GM, Cairns BE, Berkes SL et al. The effects of Lidocaine and Adrenergic agonists on rat sciatic nerve and skeletal muscle blood flow in vivo. *Anesth Analg* 2002;95:1080-6.
84. Sinnott CJ, Cogswell LP, Johnson ABS, Strichartz GR. On the mechanism by which epinephrine potentiates Lidocaine's peripheral nerve block. *Anesthesiology* 2003;98:181-8.
85. Choi RH, Birknes JK, Popitz-Bergez FA et al. Pharmacokinetic nature of tachyphylaxis to lidocaine: peripheral nerve blocks and infiltration anesthesia in rats. *Life Sci* 1997;61:PL 177-84.

86. Wilder RT, Sholas MG, Berde CB. NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) prevents tachyphylaxis to local anesthetics in a dose-dependent manner. *Anesth Analg* 1996;83:1251-5.
87. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985;62:396-405.
88. Moller RA, Covino BG. Cardiac electrophysiologic effects of lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1988;67:107-14.
89. Edouard A, Berdeaux A, Langlois J et al. Effects of lidocaine on myocardial contractility and baroreflex control of heart rate in conscious dogs. *Anesthesiology* 1986;64:316-21.
90. de La Coussaye JE, Brugada J, Allessie MA. Electrophysiologic and arrhythmogenic effects of bupivacaine. A study with high-resolution ventricular epicardial mapping in rabbit hearts. *Anesthesiology* 1992;77:132-41.
91. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, Denson DD. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 1986;65:444-50.
92. Block A, Covino BG. Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. *Reg Anesth* 1982;6:55-61.
93. Butterworth JFt, Brownlow RC, Leith JP et al. Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1993;79:88-95.
94. Eledjam JJ, de La Coussaye JE, Brugada J et al. In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth Analg* 1989;69:732-5.
95. Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. *Anesthesiology* 1985;62:141-4.
96. Guinard JP, Carpenter RL, Morell RC. Effect of local anesthetic concentration on capillary blood flow in human skin. *Reg Anesth* 1992;17:317-21.
97. Lofstrom JB. The effect of local anesthetics on the peripheral vasculature. *Reg Anesth* 1992;17:1-11.
98. Gross JB, Caldwell CB, Shaw LM, Apfelbaum JL. The effect of lidocaine on the ventilatory response to hypoxia. *Anesthesiology* 1984;61:662-5.
99. Labaille T, Clergue F, Samii K et al. Ventilatory response to CO₂ following intravenous and epidural lidocaine. *Anesthesiology* 1985;63:179-83.
100. Johnson A, Lofstrom JB. Influence of local anesthetics on ventilation. *Reg Anesth* 1991;16:7-12.
101. Liu P, Feldman HS, Covino BM et al. Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg* 1982;61:317-22.
102. Wollenberger A, Kraye O. Experimental heart failure caused by central nervous system depressants and local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 1948;94:439-43.
103. Chazotte B, Vanderkooi G. Multiple sites of inhibition of mitochondrial electron transport by local anesthetics. *Biochim Biophys Acta* 1981;636:153-61.
104. Dabadie P, Bendriss P, Erny P, Mazat JP. Uncoupling effects of local anesthetics on rat liver mitochondria. *FEBS Lett* 1987;226:77-82.
105. Garlid KD, Nakashima RA. Studies on the mechanism of uncoupling by amine local anesthetics. Evidence for mitochondrial proton transport mediated by lipophilic ion pairs. *J Biol Chem* 1983;258:7974-80.
106. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth* 1982;54:501-5.

107. Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991;45:145-8.
108. Wagman IH, De Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 1967;28:155-72.
109. Scott DB. Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. *Br J Anaesth* 1986;58:732-5.
110. Sanchez V, Arthur GR, Strichartz GR. Fundamental properties of local anesthetics. I. The dependence of lidocaine's ionization and octanol:buffer partitioning on solvent and temperature. *Anesth Analg* 1987;66:159-65.
111. Courtney KR. Structure-activity relations for frequency-dependent sodium channel block in nerve by local anesthetics. *J Pharmacol Ther* 1980;213:114-9.
112. Blair MR. Cardiovascular pharmacology of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1975;47 suppl:247-52.
113. Capogna G, Celleno D, Fusco P et al. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999;82:371-3.
114. Polley LS, Columb MO, Naughton NN et al. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999;90:944-50.
115. Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;81:899-901.
116. Astuto M, Disma N, Arena C. Levobupivacaine 0.25% compared with ropivacaine 0.25% by the caudal route in children. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:826-30.
117. Casati A, Borghi B, Fanelli G et al. Interscalene brachial plexus anesthesia and analgesia for open shoulder surgery: a randomized, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 2003;96:253-9.
118. Casati A, Borghi B, Fanelli G et al. A double-blinded, randomized comparison of either 0.5% Levobupivacaine or 0.5% Ropivacaine for sciatic nerve block. *Anesth Analg* 2002;94:987-90.
119. Casati A, Fanelli G, Magistris L et al. 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;92:205-8.
120. Bertini L, Mancini S, Di Benedetto P et al. Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia (PCEA) following hip replacement: ropivacaine versus bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:782-5.
121. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC et al. 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 1998;86:527-31.
122. Scott DB, McClure JH, Giasi R et al. Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural block. *Br J Anaesth* 1980;52:1033-7.
123. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986;58:701-16.
124. Foster RH, Markham S. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:551-79.
125. Singelyn FJ, Dangoisse M, Bartholomee S, Gouverneur JM. Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Reg Anesth* 1992;17:148-50.
126. Tackley RM, Coe AJ. Alkalinized bupivacaine and adrenaline for epidural caesarean section. *Anaesthesia* 1988;43:1019-21.

127. Bedder MD, Kozody R, Craig DB. Comparison of bupivacaine and alkalized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesth Analg* 1988;67:48-52.
128. Benhamou D, Labaille T, bonhomme L, Perrachon N. Alkalinization of epidural 0.5% bupivacaine for cesarean section. *Reg Anesth* 1989;14:240-3.
129. Benlabed M, Julien P, Guelmi K et al. Alkalinization of 0.5% lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Reg Anesth* 1990;15:59-60.
130. Stevens RA, Chester WL, Grueter JA et al. The effect of pH adjustment of 0.5% bupivacaine on the latency of epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1989;14:236-9.
131. Verborgh C, Claeys MA, Camu F. Onset of epidural blockade after plain or alkalized 0.5% bupivacaine. *Anesth Analg* 1991;73:401-4.
132. Drachman D, Strichartz GR. Potassium channel blockers potentiate impulse inhibition by local anesthetics. *Anesthesiology* 1991;75:1051-61.
133. Sinclair CJ, Scott DB. Comparison of bupivacaine and etidocaine in extradural blockade. *Br J Anaesth* 1984;56:147-53.
134. Horlocker TT. Complications of spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18:461-85.
135. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK et al. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: central nervous system complications. Perioperative Outcomes Group. *Anesth Analg* 1997;84:578-84.
136. Lee LA, Posner KL, Domino KB et al. Injuries Associated with Regional Anesthesia in the 1980s and 1990s: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology* 2004;101:143-52.
137. Ben-David B. Complications of regional anesthesia: an overview. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:427-9, ix.
138. Kroll DA, Caplan RA, Posner K et al. Nerve injury associated with anesthesia. *Anesthesiology* 1990;73:202-7.
139. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97:1274-80.
140. Auroy Y, Narchi P, Messiah A et al. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
141. Capdevila X, Pirat P, Bringuier S et al. Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: a multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients. *Anesthesiology* 2005;103:1035-45.
142. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;87:549-58.
143. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:240-62.
144. Kopp SL, Horlocker TT, Warner ME et al. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival. *Anesth Analg* 2005;100:855-65.
145. Brown DL, Ransom DM, Hall JA et al. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-8.
146. Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh PO et al. Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anesthesiology* 1972;37:277-87.
147. Freysz M, Beal JL, Timour Q et al. Systemic toxicity of local anesthetics. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7:181-8.
148. Mather LE, Runciman WB, Carapetis RJ et al. Hepatic and renal clearances of lidocaine in conscious and anesthetized sheep. *Anesth Analg* 1986;65:943-9.

149. Kuhnert BR, Zuspan KJ, Kuhnert PM et al. Lack of influence of cimetidine on bupivacaine levels during parturition. *Anesth Analg* 1987;66:986-90.
150. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC, Myers RR. Relative neural toxicity of local anesthetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:234-40.
151. Sandhu NS, Maharlouei B, Patel B et al. Simultaneous Bilateral Infraclavicular Brachial Plexus Blocks with Low-dose Lidocaine Using Ultrasound Guidance. *Anesthesiology* 2006;104:199-201.
152. 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.
153. Bisschop DY, Alardo JP, Razgallah B et al. Seizure induced by ropivacaine. *Ann Pharmacother* 2001;35:311-3.
154. Crews J, Weller R, Moss J, James RL. Levobupivacaine for axillary brachial plexus block : A pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg* 2002;95:219-23.
155. Ben-David B. Complications of peripheral blockade. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:695-707.
156. Korevaar WC, Burney RG, Moore PA. Convulsions during stellate ganglion block: a case report. *Anesth Analg* 1979;58:329-30.
157. Scott DL, Ghia JN, Teeple E. Aphasia and hemiparesis following stellate ganglion block. *Anesth Analg* 1983;62:1038-40.
158. Szeinfeld M, Laurencio M, Pallares VS. Total reversible blindness following attempted stellate ganglion block. *Anesth Analg* 1981;60:689-90.
159. Covino BG. Toxicity of local anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988;39:159-64.
160. Reynolds F. Adverse effects of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987;59:78-95.
161. Scott DB. Evaluation of clinical tolerance of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1975;47 suppl:328-31.
162. Englesson S. The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1974;18:79-87.
163. Apfelbaum JL, Shaw LM, Gross JB et al. Modification of lidocaine protein binding with CO₂. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:468-71.
164. Burney RG, DiFazio CA, Foster JA. Effects of pH on protein binding of lidocaine. *Anesth Analg* 1978;57:478-80.
165. Liu PL, Feldman HS, Giasi R et al. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg* 1983;62:375-9.
166. Ladd LA, Mather LE. Central Effects Index--a semiquantitative method for the assessment of CNS toxicity of local anaesthetic agents in sheep. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000;44:467-76.
167. Chang DH, Ladd LA, Wilson KA et al. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 2000;91:671-9.
168. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-804.
169. Ohmura S, Kawada M, Ohta T et al. Systemic toxicity and resuscitation in Bupivacaine-, Levobupivacaine-, or Ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.

170. Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. *Anesth Analg* 1985;64:388-94.
171. Timour Q, Freysz M, Lang J et al. Electrophysiological study in the dog of the risk of cardiac toxicity of bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987;287:65-77.
172. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA et al. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 1984;60:10-8.
173. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986;58:736-46.
174. Chamberlain B, Volpe P, Fleischer S. Inhibition of calcium induced release from purified cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles. *J Biol Chem* 1984;259:7547-53.
175. Tanz RD, Heskett T, Loehning RW, Fairfax CA. Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidocaine in the isolated perfused mammalian heart. *Anesth Analg* 1984;63:549-56.
176. Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y et al. Bupivacaine attenuates contractility by decreasing sensitivity of myofilaments to Ca^{2+} in rat ventricular muscle. *Anesthesiology* 2002;97:1168-77.
177. Edouard AR, Berdeaux A, Ahmad R, Samii K. Cardiovascular interactions of local anesthetics and calcium entry blockers in conscious dogs. *Reg Anesth* 1991;16:95-100.
178. Finegan BA, Whiting RW, Tam YK, Clanachan AS. Enhancement of bupivacaine toxicity by diltiazem in anaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 1992;69:492-7.
179. Komai H, Rusy BF. Effects of bupivacaine and lidocaine on AV conduction in the isolated rat heart: modification by hyperkalemia. *Anesthesiology* 1981;55:281-5.
180. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM et al. Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg* 1985;64:1089-96.
181. Sage DJ, Feldman HS, Arthur GR et al. Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated guinea pig atria in the presence of acidosis and hypoxia. *Anesth Analg* 1984;63:1-7.
182. Freysz M, Timour Q, Mazze RI et al. Potentiation by mild hypothermia of ventricular conduction disturbances and reentrant arrhythmias induced by bupivacaine in dogs. *Anesthesiology* 1989;70:799-804.
183. Timour Q, Freysz M, Mazze R et al. Enhancement by hyponatremia and hyperkalemia of ventricular conduction and rhythm disorders caused by bupivacaine. *Anesthesiology* 1990;72:1051-6.
184. Timour Q, Freysz M, Couzon P et al. Possible role of drug interactions in bupivacaine-induced problems related to intraventricular conduction disorders. *Reg Anesth* 1990;15:180-5.
185. Howie MB, Mortimer W, Candler EM et al. Does nifedipine enhance the cardiovascular depressive effects of bupivacaine? *Reg Anesth* 1989;14:19-25.
186. de La Coussaye JE, Eledjam JJ, Brugada J et al. Do beta adrenergic receptor blockaders increase bupivacaine cardiotoxicity? *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:132-6.
187. De Jong RH, Ronfield RA, De Rosa RA. Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth Analg* 1982;61:3-9.
188. Nath S, Haggmark S, Johansson G, Reiz S. Differential depressant and electrophysiologic cardiotoxicity of local anesthetics: an experimental study with special reference to lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1986;65:1263-70.
189. Ladd LA, Chang DH, Wilson KA et al. Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesthesiology* 2002;97:418-28.

190. Heavner JE. Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 1986;65:133-8.
191. Dony P, Dewinde V, Vanderick B et al. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000;91:1489-92.
192. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth* 1992;17:183-92.
193. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000;90:1308-14.
194. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? *Drugs* 2001;61:333-42.
195. 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.
196. Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf* 2002;25:153-63.
197. Groban L, Deal DD, Vernon JC et al. Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 2000;91:1103-11.
198. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:645-50.
199. Ali B, Zafari AM. Narrative review: cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: review of the current guidelines. *Ann Intern Med* 2007;147:171-9.
200. Groban L, Deal DD, Vernon JC et al. Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
201. de La Coussaye JE, Eledjam JJ, Bruelle P et al. Mechanisms of the putative cardioprotective effect of hexamethonium in anesthetized dogs given a large dose of bupivacaine. *Anesthesiology* 1994;80:595-605.
202. Foxall G, McCahon R, Lamb J et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62:516-8.
203. 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.
204. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology* 2006;105:7-8.
205. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
206. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008;108:907-13.
207. Corman SL, Skledar SJ. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic-induced toxicity. *Ann Pharmacother* 2007;41:1873-7.
208. Malinovsky JM, Mazoit JX, Sztark F et al. Systemic toxicity of local anaesthetics and lipid emulsions: an interesting supplementary alternative. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:132-4.

209. Favier JC, Da Conceicao M, Fassassi M et al. Successful resuscitation of serious bupivacaine intoxication in a patient with pre-existing heart failure. *Can J Anaesth* 2003;50:62-6.
210. Klein SM, Pierce T, Rubin Y et al. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg* 2003;97:901-3.
211. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology* 1988;68:5-11.
212. Pollard JB. Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. *Anesth Analg* 2001;92:252-6.
213. Lund PC, Cwik JC. Propitocaine (Citanest) and Methemoglobinemia. *Anesthesiology* 1965;26:569-71.
214. Duncan PG, Kobrinsky N. Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. *Anesthesiology* 1983;59:75-6.
215. Aldrete JA, Johnson DA. Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agents. *Anesth Analg* 1970;49:173-83.
216. Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner KL. Nerve injury associated with anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1062-9.
217. Rival T, Lapeyre-Mestre M, Fourcade O et al. Evaluation du risque de survenue de complications neurologiques inexplicées après anesthésie locorégionale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27S:R033.
218. Sawyer RJ, Richmond MN, Hickey JD, Jarratt JA. Peripheral nerve injuries associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2000;55:980-91.
219. Caplan RA. Will we ever understand perioperative neuropathy? A fresh approach offers hope and insight. *Anesthesiology* 1999;91:335-6.
220. Borgeat A, Dullenkopf A, Ekatothramis G, Nagy L. Evaluation of the lateral modified approach for continuous interscalene block after shoulder surgery. *Anesthesiology* 2003;99:436-42.
221. Fanelli G, Casati A, Garancini P, Torri G. Nerve stimulator and multiple injection technique for upper and lower limb blockade: failure rate, patient acceptance, and neurologic complications. Study Group on Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:847-52.
222. Bergman BD, Hebl JR, Kent J, Horlocker TT. Neurologic complications of 405 consecutive continuous axillary catheters. *Anesth Analg* 2003;96:247-52.
223. Horlocker TT, Kufner RP, Bishop AT et al. The risk of persistent paresthesia is not increased with repeated axillary block. *Anesth Analg* 1999;88:382-7.
224. Hebl JR, Horlocker TT, Sorenson EJ, Schroeder DR. Regional anesthesia does not increase the risk of postoperative neuropathy in patients undergoing ulnar nerve transposition. *Anesth Analg* 2001;93:1606-11.
225. Bounes V, Fuzier R, Granier M et al. Lésions nerveuses post-traumatiques du membre supérieur : incidence et prise en charge anesthésique en urgence. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:R352.
226. Horlocker TT, Hebl JR, Gali B et al. Anesthetic, patient, and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2006;102:950-5.
227. McLaren AC, Rorabeck CH. The pressure distribution under tourniquets. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:433-8.
228. Mihalko WM, Rohrbacher B, McGrath B. Transient peroneal nerve palsies from injuries placed in traction splints. *Am J Emerg Med* 1999;17:160-2.

229. Dhillon MS, Nagi ON. Sciatic nerve palsy associated with total hip arthroplasty. *Ital J Orthop Traumatol* 1992;18:521-6.
230. Edwards BN, Tullos HS, Noble PC. Contributory factors and etiology of sciatic nerve palsy in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1987:136-41.
231. Eggli S, Hankemayer S, Muller ME. Nerve palsy after leg lengthening in total replacement arthroplasty for developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:843-5.
232. Oldenburg M, Muller RT. The frequency, prognosis and significance of nerve injuries in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 1997;21:1-3.
233. Schmalzried TP, Amstutz HC, Dorey FJ. Nerve palsy associated with total hip replacement. Risk factors and prognosis. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1074-80.
234. Yuen EC, So YT. Sciatic neuropathy. *Neurol Clin* 1999;17:617-31, viii.
235. Cornwall R, Radomisli TE. Nerve injury in traumatic dislocation of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2000:84-91.
236. Hillyard RF, Fox J. Sciatic nerve injuries associated with traumatic posterior hip dislocations. *Am J Emerg Med* 2003;21:545-8.
237. Mallory TH. Sciatic nerve entrapment secondary to trochanteric wiring following total hip arthroplasty. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1983:198-200.
238. Perron AD, Ingerski MS, Brady WJ et al. Acute complications associated with shoulder dislocation at an academic Emergency Department. *J Emerg Med* 2003;24:141-5.
239. Redfern DJ, Sauve PS, Sakellariou A. Investigation of incidence of superficial peroneal nerve injury following ankle fracture. *Foot Ankle Int* 2003;24:771-4.
240. Morell RC, Priellip RC, Harwood TN et al. Men are more susceptible than women to direct pressure on unmyelinated ulnar nerve fibers. *Anesth Analg* 2003;97:1183-8.
241. Lee CT, Espley AJ. Perioperative ulnar neuropathy in orthopaedics: association with tilting the patient. *Clin Orthop Relat Res* 2002:106-11.
242. Fuzier V, Fuzier R, Samii K. Morbidité des anesthésies périmédullaires : le point en 2004. In: Sfar ed. 46ème Congrès d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier, 2004: 829-43.
243. Ben-David B, Rawa R. Complications of neuraxial blockade. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:669-93.
244. Scott DB, Hibbard BM. Serious non-fatal complications associated with extradural block in obstetric practice. *Br J Anaesth* 1990;64:537-41.
245. Tsui BC, Armstrong K. Can direct spinal cord injury occur without paresthesia? A report of delayed spinal cord injury after epidural placement in an awake patient. *Anesth Analg* 2005;101:1212-4.
246. Tripathi M, Nath SS, Gupta RK. Paraplegia after intracord injection during attempted epidural steroid injection in an awake-patient. *Anesth Analg* 2005;101:1209-11.
247. Pollock JE. Transient neurologic symptoms: Etiology, risk factors, and management. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:581-6.
248. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003006.
249. Hampl KF, Schneider MC, Ummenhofer W, Drewe J. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:1148-53.
250. Schneider M, Ettl T, Kaufmann M et al. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 1993;76:1154-7.

251. Zayas VM, Liguori GA, Chisholm MF et al. Dose response relationships for isobaric spinal mepivacaine using the combined spinal epidural technique. *Anesth Analg* 1999;89:1167-71.
252. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:888-906.
253. Freedman JM, Li DK, Drasner K et al. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: an epidemiologic study of 1,863 patients. *Anesthesiology* 1998;89:633-41.
254. Sakura S, Sumi M, Sakaguchi Y et al. The addition of phenylephrine contributes to the development of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 0.5% tetracaine. *Anesthesiology* 1997;87:771-8.
255. Benumof JL. Permanent loss of cervical spinal cord function associated with interscalene block performed under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1541-4.
256. Kaufman BR, Nystrom E, Nath S et al. Debilitating chronic pain syndromes after presumed intraneural injections. *Pain* 2000;85:283-6.
257. Liguori GA. Complications of regional anesthesia: nerve injury and peripheral neural blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:84-6.
258. Neal JM, Bernards CM, Hadzic A et al. ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:404-15.
259. Sorenson EJ. Neurological injuries associated with regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:442-8.
260. Aminoff MJ. Electrophysiologic testing for the diagnosis of peripheral nerve injuries. *Anesthesiology* 2004;100:1298-303.
261. Neal JM. Anatomy and pathophysiology of spinal cord injury associated with regional anesthesia and pain medicine. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:423-34.
262. Koscielniak-Nielsen Z, Rotboll-Nielsen P, Loumann Nilsen S, et al. Comparison of transarterial and multiple nerve stimulation techniques for axillary block using a high dose of mepivacaine with adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:398-404.
263. Mulroy MF, Blake M. Unsolicited paresthesias with nerve stimulator: case reports of four patients. *Anesth Analg* 2002;95:762-3.
264. Urmey WF. Interscalene block: the truth about twitches. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:340-2.
265. Chan VW, Brull R, McCartney CJ et al. An ultrasonographic and histological study of intraneural injection and electrical stimulation in pigs. *Anesth Analg* 2007;104:1281-4.
266. Perlas A, Niazi A, McCartney C et al. The sensitivity of motor response to nerve stimulation and paresthesia for nerve localization as evaluated by ultrasound. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:445-50.
267. Rice AS, McMahan SB. Peripheral nerve injury caused by injection needles used in regional anaesthesia: influence of bevel configuration, studied in a rat model. *Br J Anaesth* 1992;69:433-8.
268. Shah S, Hadzic A, Vloka JD et al. Neurologic complication after anterior sciatic nerve block. *Anesth Analg* 2005;100:1515-7.
269. Hogan QH. Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:435-41.
270. Aitkenhead AR. Injuries associated with anaesthesia. A global perspective. *Br J Anaesth* 2005;95:95-109.
271. Bonner SM, Pridie AK. Sciatic nerve palsy following uneventful sciatic nerve block. *Anaesthesia* 1997;52:1205-7.

272. Bainton CR, Strichartz GR. Concentration dependence of lidocaine-induced irreversible conduction loss in frog nerve. *Anesthesiology* 1994;81:657-67.
273. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;250:406-13.
274. Lambert DH, Hurley RJ. Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:817-9.
275. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC et al. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:275-81.
276. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:1082-93.
277. Sakura S, Kirihara Y, Muguruma T et al. The comparative neurotoxicity of intrathecal lidocaine and bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 2005;101:541-7.
278. Yamashita A, Matsumoto M, Matsumoto S et al. A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesth Analg* 2003;97:512-9.
279. YaDeau JT, Liguori GA, Zayas VM. The incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine. *Anesth Analg* 2005;101:661-5.
280. Robinson RA, Stewart SF, Myers MR et al. In vitro modeling of spinal anesthesia. A digital video image processing technique and its application to catheter characterization. *Anesthesiology* 1994;81:1053-60.
281. Ross BK, Coda B, Heath CH. Local anesthetic distribution in a spinal model: a possible mechanism of neurologic injury after continuous spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1992;17:69-77.
282. Kitagawa N, Oda M, Totoki T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology* 2004;100:962-7.
283. Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M. Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 2003;97:85-90.
284. Bouaziz H. Neurotoxicité des anesthésiques locaux: mécanismes physiopathologiques et implications cliniques. *Praticien en anesthésie-réanimation* 2005;9:1S14-9.
285. Wilder RT, Berde CB, Griggs CT et al. Chronic exposure to lidocaine does not alter flux through sodium channels in cultured neuronal cells. *Reg Anesth* 1993;18:283-9.
286. Hiruma H, Maruyama H, Simada ZB et al. Lidocaine inhibits neurite growth in mouse dorsal root ganglion cells in culture. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1999;59:323-7.
287. Kanai A, Hiruma H, Katakura T et al. Low-concentration lidocaine rapidly inhibits axonal transport in cultured mouse dorsal root ganglion neurons. *Anesthesiology* 2001;95:675-80.
288. Kanai Y, Katsuki H, Takasaki M. Graded, irreversible changes in crayfish giant axon as manifestations of lidocaine neurotoxicity in vitro. *Anesth Analg* 1998;86:569-73.
289. Martinsson T, Haegerstrand A, Dalsgaard CJ. Ropivacaine and lidocaine inhibit proliferation of non-transformed cultured adult human fibroblasts, endothelial cells and keratinocytes. *Agents Actions* 1993;40:78-85.
290. Sturrock JE, Nunn JF. Cytotoxic effects of procaine, lignocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1979;51:273-81.
291. Schultz E, Lipton BH. The effect of Marcaine on muscle and non-muscle cells in vitro. *Anat Rec* 1978;191:351-69.
292. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. Pathology of local anesthetic-induced nerve injury. *Acta Neuropathol* 1988;75:583-9.

293. Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS, Powell HC. Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. *Anesthesiology* 1986;64:29-35.
294. Sakura S, Bollen AW, Ciriales R, Drasner K. Local anesthetic neurotoxicity does not result from blockade of voltage-gated sodium channels. *Anesth Analg* 1995;81:338-46.
295. Garcia-Martin E, Gonzalez-Cabanillas S, Gutierrez-Merino C. Modulation of calcium fluxes across synaptosomal plasma membrane by local anesthetics. *J Neurochem* 1990;55:370-8.
296. Takahashi S. Local anaesthetic bupivacaine alters function of sarcoplasmic reticulum and sarcolemmal vesicles from rabbit masseter muscle. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:119-28.
297. Myers RR, Heckman HM. Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology* 1989;71:757-62.
298. Partridge BL. The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow. *Anesthesiology* 1991;75:243-50.
299. Bouaziz H, Iohom G, Estebe JP et al. Effects of levobupivacaine and ropivacaine on rat sciatic nerve blood flow. *Br J Anaesth* 2005;95:696-700.
300. 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.
301. Johnson ME, Saenz JA, DaSilva AD et al. Effect of local anesthetic on neuronal cytoplasmic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology* 2002;97:1466-76.
302. Selander D, Brattsand R, Lundborg G et al. Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. An experimental study of axonal degeneration and barrier damage after intrafascicular injection or topical application of bupivacaine (Marcain). *Acta Anaesthesiol Scand* 1979;23:127-36.
303. Brun A. Effect of procaine, carbocain and xylocaine on cutaneous muscle in rabbits and mice. *Acta Anaesthesiol Scand* 1959;3:59-73.
304. Foster AH, Carlson BM. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg* 1980;59:727-36.
305. Hogan Q, Dotson R, Erickson S et al. Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 1994;80:942-7.
306. Pere P. The effect of continuous interscalene brachial plexus block with 0.125% bupivacaine plus fentanyl on diaphragmatic motility and ventilatory function. *Reg Anesth* 1993;18:93-7.
307. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:333-40.
308. Zink W, Bohl JR, Hacke N et al. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. *Anesth Analg* 2005;101:548-54.
309. Zink W, Seif C, Bohl JR et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 2003;97:1173-9.
310. Zink W, Missler G, Sinner B et al. Differential Effects of Bupivacaine and Ropivacaine Enantiomers on Intracellular Ca²⁺ Regulation in Murine Skeletal Muscle Fibers. *Anesthesiology* 2005;102:793-8.
311. Esswein MB, von Noorden GK. Paresis of a vertical rectus muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1993;116:424-30.

312. Golnik KC, West CE, Kaye E et al. Incidence of ocular misalignment and diplopia after uneventful cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1205-9.
313. Gomez-Arnau JJ, Yanguela J, Gonzalez A et al. Anaesthesia-related diplopia after cataract surgery. *Br J Anaesth* 2003;90:189-93.
314. Koide R, Honda M, Kora Y, Ozawa T. Diplopia after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1198-204.
315. Ong-Tone L, Pearce WG. Inferior rectus muscle restriction after retrobulbar anesthesia for cataract extraction. *Can J Ophthalmol* 1989;24:162-5.
316. Rainin EA, Carlson BM. Postoperative diplopia and ptosis. A clinical hypothesis based on the myotoxicity of local anesthetics. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1337-9.
317. Salama H, Farr AK, Guyton DL. Anesthetic myotoxicity as a cause of restrictive strabismus after scleral buckling surgery. *Retina* 2000;20:478-82.
318. Han SK, Kim JH, Hwang JM. Persistent diplopia after retrobulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1248-53.
319. Carlson BM, Emerick S, Komorowski TE et al. Extraocular muscle regeneration in primates. Local anesthetic-induced lesions. *Ophthalmology* 1992;99:582-9.
320. Komorowski TE, Shepard B, Okland S, Carlson BM. An electron microscopic study of local anesthetic-induced skeletal muscle fiber degeneration and regeneration in the monkey. *J Orthop Res* 1990;8:495-503.
321. McLoon LK, Nguyen LT, Wirtschafter J. Time course of the regenerative response in bupivacaine injured orbicularis oculi muscle. *Cell Tissue Res* 1998;294:439-47.
322. Carlson BM, Rainin EA. Rat extraocular muscle regeneration. Repair of local anesthetic-induced damage. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1373-7.
323. Kytta J, Heinonen E, Rosenberg PH et al. Effects of repeated bupivacaine administration on sciatic nerve and surrounding muscle tissue in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:625-9.
324. Duguez S, Feasson L, Denis C, Freyssenet D. Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E802-9.
325. Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L et al. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem* 2002;277:12221-7.
326. Benoit PW. Reversible skeletal muscle damage after administration of local anesthetics with and without epinephrine. *J Oral Surg* 1978;36:198-201.
327. Amaniti E, Drampa F, Kouzi-Koliakos K et al. Ropivacaine myotoxicity after single intramuscular injection in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:130-5.
328. Benoit PW, Yagiela A, Fort NF. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:187-98.
329. Pike GK, Abramson JJ, Salama G. Effects of tetracaine and procaine on skinned muscle fibres depend on free calcium. *J Muscle Res Cell Motil* 1989;10:337-49.
330. Komai H, Lokuta AJ. Interaction of bupivacaine and tetracaine with the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release channel of skeletal and cardiac muscles. *Anesthesiology* 1999;90:835-43.
331. Zink W, Graf BM, Sinner B et al. Differential effects of bupivacaine on intracellular Ca^{2+} regulation: potential mechanisms of its myotoxicity. *Anesthesiology* 2002;97:710-6.
332. Johnson PN, Inesi G. The effect of methylxanthines and local anesthetics on fragmented sarcoplasmic reticulum. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;169:308-14.
333. Kalso EA, Lalla ML, Rosenberg PH et al. Evaluation of the myotoxicity of bupivacaine in Bier blocks--a biochemical and electron microscopic study. *Anesth Analg* 1983;62:796-801.

334. Newman RJ, Radda GK. The myotoxicity of bupivacaine, a ³¹P n.m.r. investigation. *Br J Pharmacol* 1983;79:395-9.
335. Wakata N, Sugimoto H, Iguchi H et al. Bupivacaine hydrochloride induces muscle fiber necrosis and hydroxyl radical formation-dimethyl sulphoxide reduces hydroxyl radical formation. *Neurochem Res* 2001;26:841-4.
336. Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M et al. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000;93:456-62.
337. Sztark F, Ouhabi R, Dabadie P, Mazat JP. Effects of the local anesthetic bupivacaine on mitochondrial energy metabolism: change from uncoupling to decoupling depending on the respiration state. *Biochem Mol Biol Int* 1997;43:997-1003.
338. Nouette-Gaulain K, Bellance N, Prévost B et al. Erythropoietin protects against local anesthetic myotoxicity during continuous regional analgesia. *Anesthesiology* 2009;In press.
339. Unami A, Shinohara Y, Ichikawa T, Baba Y. Biochemical and microarray analyses of bupivacaine-induced apoptosis. *J Toxicol Sci* 2003;28:77-94.
340. Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M et al. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. *Anesthesiology* 2007;106:1026-34.
341. Nouette-Gaulain K, Forestier F, Malgat M et al. Effects of bupivacaine on mitochondrial energy metabolism in heart of rats following exposure to chronic hypoxia. *Anesthesiology* 2002;97:1507-11.
342. Brass EP, Hiatt WR, Gardner AW, Hoppel CL. Decreased NADH dehydrogenase and ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase in peripheral arterial disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H603-9.
343. Urmev WF, Talts KH, Sharrock NE. One hundred percent incidence of hemidiaphragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia as diagnosed by ultrasonography. *Anesth Analg* 1991;72:498-503.
344. Urmev WF, Gloeggler PJ. Pulmonary function changes during interscalene brachial plexus block: effects of decreasing local anesthetic injection volume. *Reg Anesth* 1993;18:244-9.
345. Urmev WF, McDonald M. Hemidiaphragmatic paresis during interscalene brachial plexus block: effects on pulmonary function and chest wall mechanics. *Anesth Analg* 1992;74:352-7.
346. Baraka A, Hanna M, Hammoud R. Unconsciousness and apnea complicating parascalene brachial plexus block: possible subarachnoid block. *Anesthesiology* 1992;77:1046-7.
347. Norris D, Klahsen A, Milne B. Delayed bilateral spinal anaesthesia following interscalene brachial plexus block. *Can J Anaesth* 1996;43:303-5.
348. Tetzlaff JE, Yoon HJ, Dilger J, Brems J. Subdural anesthesia as a complication of an interscalene brachial plexus block. Case report. *Reg Anesth* 1994;19:357-9.
349. Marhofer P, Chan VW. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesth Analg* 2007;104:1265-9.
350. Batai I, Kerenyi M, Falvai J, Szabo G. Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride. *Anesth Analg* 2002;94:729-31.
351. Pere P, Lindgren L, Vaara M. Poor antibacterial effect of ropivacaine: comparison with bupivacaine. *Anesthesiology* 1999;91:884-6.

352. Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Jolivet-Gougeon A et al. The antibacterial activity of tramadol against bacteria associated with infectious complications after local or regional anesthesia. *Anesth Analg* 2007;105:524-7.
353. Kampe S, Poetter C, Buzello S et al. Ropivacaine 0.1% with Sufentanil 1 micro g/mL Inhibits In Vitro Growth of *Pseudomonas Aeruginosa* and Does Not Promote Multiplication of *Staphylococcus Aureus*. *Anesth Analg* 2003;97:409-11.
354. Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Vo Van JM et al. Sufentanil modifies the antibacterial activity of bupivacaine and ropivacaine. *Can J Anaesth* 2004;51:911-4.
355. Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:687-94.
356. Kiefer RT, Ploppa A, Krueger WA et al. Local anesthetics impair human granulocyte phagocytosis activity, oxidative burst, and CD11b expression in response to *Staphylococcus aureus*. *Anesthesiology* 2003;98:842-8.
357. Ploppa A, Kiefer RT, Krueger WA et al. Local anesthetics time-dependently inhibit *staphylococcus aureus* phagocytosis, oxidative burst and CD11b expression by human neutrophils. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:297-303.
358. Kane RE. Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1981;60:150-61.
359. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-9.
360. Carp H, Bailey S. The association between meningitis and dural puncture in bacteremic rats. *Anesthesiology* 1992;76:739-42.
361. Teele DW, Dashefsky B, Rakusan T, Klein JO. Meningitis after lumbar puncture in children with bacteremia. *N Engl J Med* 1981;305:1079-81.
362. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006;105:381-93.
363. Burke D, Wildsmith JA. Meningitis after spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:635-6.
364. Kocamanoglu IS, Sener EB, Tur A et al. Streptococcal meningitis after spinal anesthesia: report of a case. *Can J Anaesth* 2003;50:314-5.
365. Videira RL, Ruiz-Neto PP, Brandao Neto M. Post spinal meningitis and asepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:639-46.
366. Recommandations pour la pratique clinique. In: SFAR, editor. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Paris : available in www.sfar.org.
367. Adam F, Jaziri S, Chauvin M. Psoas abscess complicating femoral nerve block catheter. *Anesthesiology* 2003;99:230-1.
368. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L et al. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesth Analg* 2001;93:1045-9.
369. Neuburger M, Buttner J, Blumenthal S et al. Inflammation and infection complications of 2285 perineural catheters: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:108-14.
370. Head S, Enneking FK. Infusate contamination in regional anesthesia: what every anesthesiologist should know. *Anesth Analg* 2008;107:1412-8.
371. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used un France. *Therapie* 1985;40:111-8.
372. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.

373. International Conference on Harmonisation; guidance on Addendum to E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs; availability. Notice. Fed Regist 2004;69:5551-2.
374. Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, eds. *Advances in Inflammatory Research*: Raven Press, 1984:1-7.
375. French Society of Regional Anesthesia and Intensive C. Peripheral nerve block of limbs in the adult. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:567-81.
376. Horlocker TT, Neal JM. One hundred years later, I can still make your heart stop and your legs weak: The relationship between regional anesthesia and local anesthetic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:543-4.
377. De Tommaso O, Caporuscio A, Tagariello V. Neurological complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors? *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:705-16.
378. Srinivasa V, Gerner P, Haderer A et al. The relative toxicity of amitriptyline, bupivacaine, and levobupivacaine administered as rapid infusions in rats. *Anesth Analg* 2003;97:91-5, table of contents.
379. Borgeat A, Ekatothramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology* 2001;95:875-80.
380. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf* 2005;28:731-40.
381. Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem* 2001;1:207-14.
382. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anaesthesia Incidence and prevention. *Drug Saf* 2001;24:413-42.
383. Hoppe J, Popham P. Complete failure of spinal anaesthesia in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:250-5.
384. Adler R, Lenz G. Neurological complaints after unsuccessful spinal anaesthesia as a manifestation of incipient syringomyelia. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:103-5.
385. Agostoni M, Giorgi E, Beccaria P et al. Combined spinal-epidural anaesthesia for Caesarean section in a paraplegic woman: difficulty in obtaining the expected level of block. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:329-31.
386. Anand S, Gupta M, Singh B. A case of extensive block during spinal anaesthesia for caesarean delivery: is there some room to go wrong? *Int J Obstet Anesth* 2004;13:61-2.
387. Calthorpe N. Inadequate spinal anaesthesia with 0.5% Marcain Heavy (Batch 2016). *Int J Obstet Anesth* 2004;13:131.
388. Harris RW, McDonald P. Inadequate spinal anaesthesia with 0.5% Marcain Heavy (Batch DK-1961). *Int J Obstet Anesth* 2004;13:130-1.
389. Smiley RM, Redai I. More failed spinal anesthetics with hyperbaric bupivacaine. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:131-4.
390. Wood M, Ismail F. Inadequate spinal anaesthesia with 0.5% Marcain Heavy (Batch 1961). *Int J Obstet Anesth* 2003;12:310-1.
391. Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, Horlocker TT. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg* 2006;103:1294-9.

392. Lacassie HJ, Muir HA, Millar S, Habib AS. Perioperative anesthetic management for Cesarean section of a parturient with gestational diabetes insipidus. *Can J Anaesth* 2005;52:733-6.
393. Kelly D, Gudín JA, Brull SJ. Subcutaneous cysts: another cause of "failed" spinal anesthesia? *J Clin Anesth* 1996;8:603-4.
394. Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS et al. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:24-9.
395. Munhall RJ, Sukhani R, Winnie AP. Incidence and etiology of failed spinal anesthetics in a university hospital: a prospective study. *Anesth Analg* 1988;67:843-8.
396. Dervede M, Furlan D, Verbesselt R et al. Grand mal convulsion after an accidental intravenous injection of ropivacaine. *Anesth Analg* 2004;98:521-3.
397. Berman RS, Eisele JH. Bacteremia, spinal anesthesia, and development of meningitis. *Anesthesiology* 1978;48:376-7.
398. Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *Jama* 2002;288:1588.
399. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:423-7.
400. Pierfitte C, Begaud B, Lagnaoui R, Moore ND. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:329-31.
401. Schatz M. Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:606-16.
402. Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Jolanki R. Inconsistent intracutaneous and patch test results in a patient allergic to mepivacaine and prilocaine. *Contact Dermatitis* 1997;39:197-9.
403. Klein CE, Gall H. Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis* 1991;25:45-8.
404. Munoz Bellido FJ, Bellido J, Juan JL et al. Adverse reaction to bupivacaine. *Allergy* 1996;51:515-6.
405. Thakur BK, Murali MR. EMLA cream-induced allergic contact dermatitis: a role for prilocaine as an immunogen. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:776-8.
406. Weightman W, Turner T. Allergic contact dermatitis from lignocaine: report of 29 cases and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1998;39:265-6.
407. Astarita C, Gargano D, Romano C et al. Long-term absence of sensitization to mepivacaine as assessed by a diagnostic protocol including patch testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1762-70.
408. Cuesta-Herranz J, de las Heras M, Fernandez M et al. Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:427-8.
409. Ismail K, Simpson PJ. Anaphylactic shock following intravenous administration of lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1071-2.
410. Thomas AD, Caunt JA. Anaphylactoid reaction following local anaesthesia for epidural block. *Anaesthesia* 1993;48:50-2.
411. Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug Saf* 2004;27:393-410.
412. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM et al. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007;62:471-87.
413. Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997;79:59-63.

414. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in Drug Safety. *Drug Saf* 2005;28:851-70.
415. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
416. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933-7.
417. Nettis E, Colanardi MC, Calogiuri GF et al. Delayed-type hypersensitivity to bupivacaine. *Allergy* 2007;62:1345-6.
418. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:611-4.
419. Orasch CE, Helbling A, Zanni MP et al. T-cell reaction to local anaesthetics: relationship to angioedema and urticaria after subcutaneous application--patch testing and LTT in patients with adverse reaction to local anaesthetics. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1549-54.
420. Chandler MJ, Grammer LC, Patterson R. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:883-6.
421. Tréchet P. Pharmacovigilance of anaphylactic shock from anesthetics over a 6 year period (from January 1994 to December 1999). *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:34-7.
422. Capdevila X, Macaire P, Dadure C et al. Continuous psoas compartment block for postoperative analgesia after total hip arthroplasty: New landmarks, technical guidelines, and clinical evaluation. *Anesth Analg* 2002;94:1606-13.
423. Cuvillon P, Ripart J, Jeannes P et al. Comparison of the parasacral approach and the posterior approach, with single- and double-injection techniques, to block the sciatic nerve. *Anesthesiology* 2003;98:1436-41.
424. Fuzier R, Fourcade O, Pianezza A et al. A comparison between double-injection axillary brachial plexus block and midhumeral block for emergency upper limb surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1856-8.
425. Sia S. A comparison of injection at the ulnar and the radial nerve in axillary block using triple stimulation. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:514-8.
426. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D et al. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;87:88-92.
427. Manchikanti L, Boswell MV, Rivera JJ et al. A randomized, controlled trial of spinal endoscopic adhesiolysis in chronic refractory low back and lower extremity pain [ISRCTN 16558617]. *BMC Anesthesiol* 2005;5:10.
428. Levy JH, Islas JA, Ghia JN, Turnbull C. A retrospective study of the incidence and causes of failed spinal anesthetics in a university hospital. *Anesth Analg* 1985;64:705-10.
429. Manchikanti L, Hadley C, Markwell SJ, Colliver JA. A retrospective analysis of failed spinal anesthetic attempts in a community hospital. *Anesth Analg* 1987;66:363-6.
430. Moore DC. Spinal anesthesia: bupivacaine compared with tetracaine. *Anesth Analg* 1980;59:743-50.
431. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bagdi PA et al. The present status of spinal (subarachnoid) and epidural (peridural) block: a comparison of the two technics. *Anesth Analg* 1968;47:40-9.
432. Hirabayashi Y, Fukuda H, Saitoh K et al. Failed spinal anaesthesia: cause identifier by MRI. *Can J Anaesth* 1996;43:1072-5.

433. Spiegel JE, Hess P. Large intrathecal volume: a cause of true failed spinal anesthesia. *J Anesth* 2007;21:399-402.
434. Tarlov IM. Spinal perineurial and meningeal cysts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:833-43.
435. Acosta FL, Jr., Quinones-Hinojosa A, Schmidt MH, Weinstein PR. Diagnosis and management of sacral Tarlov cysts. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2003;15:E15.
436. Brun-Buisson V, Bonnet F, Boico O, Saada M. Failure of spinal anesthesia. Evaluation of the practice at a university hospital. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7:383-6.
437. Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A et al. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:538-45.
438. Karaman S, Kocabas S, Uyar M et al. The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:285-91.
439. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H et al. An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2008;107:948-55.
440. Sites BD, Beach M, Biggs R et al. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;96:1083-8.
441. Greene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985;64:715-30.
442. Hocking G, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 2004;93:568-78.
443. Kinsella SM. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia* 2008;63:822-32.
444. Bengtsson M, Edstrom HH, Lofstrom JB. Spinal analgesia with bupivacaine, mepivacaine and tetracaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:278-83.
445. Cameron AE, Arnold RW, Ghorisa MW, Jamieson V. Spinal analgesia using bupivacaine 0.5% plain. Variation in the extent of the block with patient age. *Anaesthesia* 1981;36:318-22.
446. Pitkanen M, Haapaniemi L, Tuominen M, Rosenberg PH. Influence of age on spinal anaesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1984;56:279-84.
447. Lavidale M, Murat O, Richez AS et al. Acute patient's anxiety increvables axillary brachial plexus block failure (abstract). *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:18.
448. Dhileepan S. Assessing regional blocks before Caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:192.
449. Dahlgren G. At caesarean section under regional anaesthesia, it is essential to test sensory block with light touch before allowing surgery to start. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:298-300.
450. Russell IF. At caesarean section under regional anaesthesia, it is essential to test sensory block with light touch before allowing surgery to start. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:294-7.

Adverse Drug Reactions to local Anesthetics in 2008 : A French Pharmaco-epidemiologic study

Abstract

Main adverse drug reactions (ADR) to local anesthetics (LA) are neurological (seizures) and cardiologic (cardiac arrest). Using the French Pharmacovigilance Database, we sought to characterize the profile of ADR reported with the five commonest amide LA.

We studied ADR reported to the French Network of PharmacoVigilance Centres occurring between 1995 and 2006. For each ADR, we noted the type of LA, type of ADR, as well as the imputability score. From our results, we performed two multicenter studies.

We identified 727 reports (0.3% of the total). Lidocaine (36%) and bupivacaine (35%) were the most often LA reported. Eight patients died. The most frequently reported ADRs were failure of the block (27.7%) mainly during spinal anesthesia with bupivacaine, neurological (22%), allergic (19%) and cardiovascular (15%) ADR. After combining our results with the GERAP database, we selected 16 allergic reactions following local anesthetic injection, with 11 immediat-type reactions. In a multicenter study including 1214 spinal anaesthesiae, failure rate was 3.2%. Independant risk factors were identified.

This is the first survey of ADRs involving LA and using such a database. Beside well-known ADRs, this study confirmed that LA-induced allergic reactions are rare but can occur. Spinal anesthesia failure becomes a reality with a significant incidence in daily practices.

Key words: Pharmacology, Pharmacovigilance; Amide-type Local Anesthetics; Adverse Drug Reactions; Spinal Anesthesia; Allergy

AUTEUR : Régis FUZIER

TITRE : Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008 : Etudes pharmaco-épidémiologiques en France.

DIRECTEUR DE THESE : Pr Jean-Louis MONTASTRUC

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Médecine de Toulouse Purpan, le 26 Février 2009

RESUME

A partir de l'analyse des données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre 1995 et 2006, nous avons caractérisé les effets indésirables des anesthésiques locaux de type amide. 727 dossiers ont été identifiés (0,3% du total). La lidocaïne (36%) et la bupivacaïne (35%) étaient le plus souvent rapportés. Le décès était survenu chez 8 patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'échec du bloc (27,7%) notamment lors de la rachianesthésie, les complications neurologiques (22%), allergiques (19%) et cardiovasculaires (15%). Dans une seconde étude, en regroupant nos données à celles du GERAP, nous avons identifié 16 cas d'allergies prouvées aux anesthésiques locaux, dont 11 cas d'allergie de type immédiat. Dans une troisième étude incluant 1214 rachianesthésies, le taux d'échec (hors problème technique) était de 3,2%. Certains facteurs indépendants ont été isolés. Ces études permettent d'envisager de nouveaux axes de recherche concernant l'utilisation des anesthésiques locaux.

MOTS-CLES : Pharmacologie, Pharmacovigilance ; Anesthésiques locaux amides ; Effets indésirables ; Rachianesthésie ; Allergie

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacologie

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Médicale,
Unité de Pharmacoépidémiologie
EA 3696
Faculté de Médecine
37 Allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE