

L'Intoxication par les anesthésiques locaux.

D.MEZZANE, IADE & J.X. MAZOIT, MAR.

C.H.U - Bicêtre. Département d'anesthésie-réanimation, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Les anesthésiques locaux ont une toxicité locale et systémique (1). Nous n'aborderons ici que la toxicité systémique à l'exclusion de la toxicité locale sur les nerfs et les muscles (2). La toxicité des anesthésiques locaux est inhérente à leur effet thérapeutique. Ils bloquent les canaux sodiques responsables de la partie initiale du potentiel d'action et donc de la transmission nerveuse. Injectés au contact d'un nerf périphérique, ils bloquent la conduction à des concentrations de l'ordre de la millimole. Lorsqu'ils passent dans la circulation sanguine trop rapidement, ils peuvent entraîner des manifestations toxiques. Ces manifestations surviennent pour des concentrations 100 à 500 fois plus faibles que celles que l'on observe au contact du nerf. C'est dire que la marge de manœuvre est bien faible.

Au niveau du système nerveux central les anesthésiques locaux ont une action triphasique. D'abord, ils sont anticonvulsivant à faibles doses (c'est pourquoi la lidocaïne est encore utilisée chez le nouveau-né et le nourrisson présentant un état de mal) (3). Puis, ils entraînent des convulsions. Enfin, ils provoquent un coma par dépression globale des fonctions supérieures. Sur le cœur, les anesthésiques locaux prolongent la période réfractaire efficace (effet bénéfique qui fait que la lidocaïne est encore utilisée en cardiologie), mais aussi ils ralentissent la vitesse de conduction dans le myocarde. Cet effet est malheureusement plus important que le précédent.

La pratique de l'anesthésie locorégionale conduit à un accident toxique environ une fois sur 1000 (4). Si la plupart des complications sont à type de convulsions, des accidents cardiaques mettant en jeu le pronostic vital existent également. Le tableau clinique est le suivant:

1) Signes annonciateurs ressentis fréquemment par le sujet au cours d'une anesthésie régionale: diplopie, troubles de l'audition avec bourdonnements d'oreille et survenue d'acouphènes, paresthésies ou engourdissement de la région péribuccale, paresthésies ou engourdissement des extrémités; étourdissement; dysarthrie; vertige, sensation ébrieuse; altération de la conscience; rigidité musculaire, trémulations; dyspnée, polypnée; euphorie; goût métallique; bouffée de chaleur. L'attitude ébrieuse avec logorrhée est un signe fréquent observé par l'anesthésiste.

2) Surviennent ensuite, des trémulations et secousses musculaire suivies ou non de convulsions.

3) Enfin, surviennent des troubles de la conduction et du rythme cardiaques (Figure). Ils sont liés principalement à un ralentissement de la conduction ventriculaire avec dispersion des vitesses de conduction. Les signes habituels sont une bradycardie avec élargissement du QRS, un bigéminisme, des épisodes de torsades de pointe, enfin asystolie, tachycardie ventriculaire,

fibrillation ventriculaire. La réanimation en est le plus souvent difficile. Les énantiomères S (ropivacaïne et lévobupivacaïne) sont moins toxiques pour le cœur (quatre études randomisées en double aveugle chez le volontaire sont là pour l'attester). Ils présentent l'avantage que la toxicité neurologique précède la toxicité cardiaque, alors qu'avec la bupivacaïne racémique, il n'existe habituellement pas de signes annonciateurs de la toxicité cardiaque qui est d'emblée au premier plan. De plus, et nous le reverrons au paragraphe traitement des accidents, les énantiomères S provoquent moins de bloc phasique: les anesthésiques locaux entraînent un bloc dit tonique, c'est le bloc de base auquel se surajoute un bloc phasique qui est fonction de la fréquence cardiaque. Plus le cœur bat vite, plus le bloc augmente d'intensité. Les jeunes enfants ont un bloc plus important que les adultes simplement car ils ont une fréquence cardiaque plus élevée. De même, au cours de la réanimation, l'injection d'adrénaline (qui est le seul agent à avoir fait ses preuves) entraîne une tachycardie, et donc un renforcement du bloc.

Il existe des facteurs de risque toxique accru chez certains sujets et dans certaines circonstances. Ce risque est d'abord d'origine pharmacocinétique. Les anesthésiques locaux sont fortement liés à certaines protéines sériques, protéines qui sont encore en très faible quantité chez le nourrisson. De plus, les capacités métaboliques du foie, permettant le métabolisme des molécules en question, sont immatures chez le nourrisson. Enfin, les sujets qui ont une fréquence cardiaque de base élevée, comme ceux qui présentent une tachycardie, sont plus sensibles (5). Lors d'administration prolongée en postopératoire la concentration libre (non liée aux protéines sériques) est plus élevée chez le nourrisson, qui présente de plus un risque lié à la fréquence cardiaque. Les énantiomères S (lévobupivacaïne et ropivacaïne) ont l'avantage de provoquer un bloc phasique (celui qui augmente avec la fréquence cardiaque) bien moindre comparé à la bupivacaïne traditionnelle. Plusieurs cas cliniques ont montré qu'il suffit le plus souvent de petites doses d'adrénaline pour récupérer un rythme cardiaque à peu près normal après un arrêt cardiaque lié à un passage intravasculaire d'anesthésique local. Ceci tranche avec ce que nous pouvions observer auparavant où la bupivacaïne racémique entraînait des inefficacités cardiaques prolongées, très difficiles à récupérer. Ce n'est pas pour autant qu'il faut négliger les risques toxiques. Une anesthésie régionale ne se conçoit que dans un environnement qui permet la réanimation immédiate du sujet. Au bloc opératoire, tout doit être prêt comme pour une AG, le sujet doit être perfusé et recevoir une oxygénothérapie "préventive". Acidose et désaturation sont des facteurs qui abaissent le seuil toxique. En dehors du bloc opératoire, les conditions doivent être équivalentes. Dans ces dernières conditions, seuls les blocs périphériques simples nécessitant un relativement faible volume d'anesthésique local sont pratiqués, toujours par un médecin anesthésiste ou un médecin urgentiste qualifié. Il ne faut pas oublier que les blocs du scalp par exemple présentent un grand risque en raison du grand volume utilisé et de la vitesse de résorption rapide liée à la vascularisation de cette région du corps.

Le traitement des accidents toxiques passe 1) par la reconnaissance des signes prémonitoires décrits ci-dessus, 2) simultanément par appel à l'aide et par la mise en œuvre d'une réanimation conventionnelle bien conduite. Il est bon d'en rappeler les grandes lignes: maintien d'une

ventilation adéquate et d'une protection des voies aériennes avec oxygénation, ventilation au masque. L'intubation trachéale ne doit pas être différée si le patient est hypoxique ou vomit. Il ne faut pas hésiter à injecter de la succinylcholine en respectant les contre-indications absolues), 3 les mesures spécifiques sont l'injection d'adrénaline si nécessaire (à petites doses en commençant par 2-5 µg/kg puis en augmentant en fonction des besoins) et le choc électrique. A ce propos, il convient de rappeler que le traitement classique de l'arrêt cardiaque subit, d'origine indéterminée (1 mg d'adrénaline + 2 ampoules d'amiodarone) n'a pas sa place ici. Il ne faut pas ajouter à une intoxication par un antiarythmique de classe Ib une intoxication par un antiarythmique de classe III.

Récemment, une thérapeutique nouvelle, la perfusion rapide d'émulsion lipidique a semble-t-il révolutionné le problème (6). Un premier travail expérimental avait proposé ce traitement dès 1998 à la suite d'études chez le rat. Ce n'est cependant qu'à partir de 2006 que cette thérapeutique a été utilisée chez l'homme (3,4). Bien qu'il soit impossible de pratiquer des études de haut niveau de preuve (essais cliniques randomisés) ce traitement s'impose maintenant comme un "Gold Standard". Le mécanisme par lequel les émulsions lipidiques agissent semble assez simple, il s'agit d'un effet volume par captation rapide des molécules d'anesthésique dans les gouttelettes lipidiques. A l'équilibre (atteint en moins de 30 secondes), il y a plus de 3000 molécules de bupivacaïne dans l'Intralipide® pour une molécule dans l'eau plasmatique (7). De nombreux cas cliniques ont en partie validé ce traitement. Au début, cette thérapeutique a été utilisée pour traiter des cas de toxicité cardiaque gravissime, puis les indications se sont étendues, d'abord chez les malades présentant des convulsions, puis actuellement chez les patients présentant des signes annonciateurs chez lesquels on craint la survenue de convulsions, puis d'arrêt cardiaque dans les minutes qui suivent. En effet, lorsque le patient commence à présenter des signes annonciateurs, vous ne pouvez pas savoir s'il ne sera pas en train de convulser, voire de fibriller dans les secondes qui suivent. C'est pourquoi un kit d'émulsion lipidique doit être disponible, sinon dans la salle d'opération elle-même (c'est le plus simple) du moins à proximité immédiate.

Certaines questions continuent de se poser.

1) toutes les émulsions et tous les anesthésiques locaux sont-ils identiques ? Il est établi que les anciennes émulsions avec des chylomicrons de gros diamètre comme l'Intralipide® sont préférables aux nouvelles émulsions comme le Médialipide® car elles captent mieux les molécules. De même - et c'est paradoxal, la bupivacaïne est mieux adsorbée que la ropivacaïne en raison d'une plus grande "liposolubilité". Néanmoins, ceci est basé sur des études in-vitro et il faudrait vérifier ces concepts in-vivo.

2) surtout, il ne faut pas oublier que l'effet des émulsions est transitoire (la demi-vie des chylomicrons est courte) et, si la dose injectée était importante, une récurrence des signes peut exister. Dans ces conditions, plutôt que de faire une perfusion de complément, il faut surveiller le patient quitte à réinjecter au moindre signe.

La dose à injecter semble bien connue grâce aux divers cas cliniques. Un bolus de 100 - 200 ml d'Intralipide® à 20 % injecté le plus vite possible doit venir à bout des signes de toxicité. Si ce n'est pas suffisant, on peut passer le reste des 500 ml en 5 à 10 minutes. Si le malade n'a pas récupéré après cette dose, il faut se poser des questions sur la validité du diagnostic ou sur l'association avec d'autres facteurs. De même, un traitement retardé ne sera pas aussi efficace.

Cette nouvelle thérapeutique dépasse le cadre de la toxicité des anesthésiques locaux. L'usage des émulsions lipidiques ("lipid rescue") tend à s'étendre à d'autres intoxications. Toutes les molécules circulantes dites "lipophiles" sont potentiellement concernées, depuis certains anticonvulsivants, jusqu'aux antidépresseurs tricycliques aux inhibiteurs calciques et aux bêtabloquants.

Au total, malgré l'apparition de molécules moins toxiques pour le cœur, la toxicité des anesthésiques locaux reste un sujet d'actualité. Néanmoins, si la fréquence des accidents n'a certainement pas diminuée, leur traitement par les émulsions lipidiques constitue une révolution dans nos pratiques.

Références

1. Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC [36-320-A-10] 2010.
2. Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation. Ann Fr Anesth Reanim. 2007;26:319-33.
3. Navarro V, Mazoit JX. Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique. Rev Neurol (Paris). 2009 Apr;165(4):355-65.
4. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med. 2010 ;35:181-7.
5. Mazoit JX, Roulleau P, Baujard C. Anesthésie régionale chez le nouveau-né : qu'en attend l'anesthésiste et que peut-il proposer ? Arch Ped 2010;17:918-919.
6. Malinovsky JM. Nouveautés sur la toxicité des anesthésiques locaux. SFAR 2009. Acta du 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation.
7. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. Anesthesiology. 2009;110:380-6.

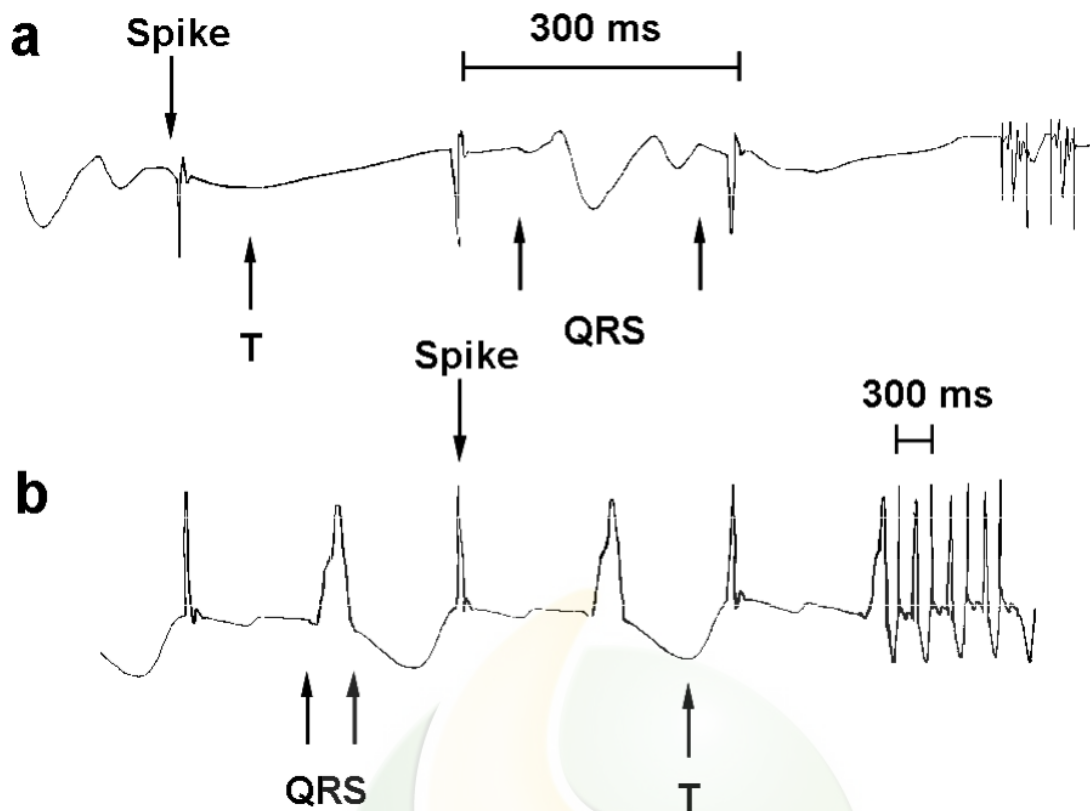


Figure 1. Exemple de tracé ECG obtenu chez le lapin. Les traits fins ne sont pas les complexes QRS, mais la trace du pacemaker chargé d'entraîner le cœur (noter en a) qu'il y a échappement à cet entraînement). Les complexes QRS sont extrêmement élargis et sans efficacité hémodynamique. De JX Mazoit Thèse d'Université Paris V 1994.



afisar

afisar



afisar

afisar

