

TOXICITÉ des AL

Ph MAHIOU

Clinique des Cèdres

38 Echirolles

mahiou.philippe@wanadoo.fr

Cas Clinique N° 1

- Étudiante 19 ans, fibroscopie bronchique
- Reçoit une **dose importante de lidocaïne 5% en spray**
- 60 minutes après, elle est renvoyée chez elle
- 90 minutes après, malaise dans la rue et à l'arrivée aux urgences fait **un arrêt cardiaque en FV**.
- **MCE , IOT et VC , FIO2 100%**
- Récupération arrêt cardiaque après **4 CEE** mais **mydriase bilatérale aréactive**
- Dosage de lidocaïne aux urgences = **13 µg/mL** environ 2h30 après l'administration
- Elle **décède** 2 jours plus tard.

Day RO: *The death of a healthy volunteer in a human research project : implications for Australian clinical research. Med J Aust 1998*

Cas clinique N° 2

- Étudiant en médecine subit sans anesthésie générale une gastroscopie pour suspicion d'ulcère.
- Gargarisme avec lidocaïne (20 ml à 4% = 800 mg)
- Pendant le gargarisme, il s'effondre en convulsant puis arrêt cardiaque en asystolie
- Il décède peu après malgré la réanimation.

Zubairi BF. Lidocaïne toxicity in a student undergoing upper gastro intestinal endoscopy. *Gut* **2000**, 46(3): 435

Cas clinique N° 3

- H 58 ans - 82 kg - ATCD: PAC - ECG: BBD et HBAG
- BIS : 20 ml Bupi(marcaïne) 0,5% = 100mg associée à 20ml Mépi(carbocaïne)1,5% = 300mg
- Tests aspi < 0
- H + 30 sec. : 2 épisodes de convulsions => O2 + Propofol
- H + 2 min. : TV=> CEE=> FV=> CEE => ASYSTOLIE
- Réanimation de 20 min. inefficace
- Perfusion de 100 ml Intralipide 20% quelques sec. après injection Adrénaline et Atropine : reprise activité cardiaque avec FC 90/min. avec pouls palpable
- Récupération totale après 2h30 sans séquelles neurologiques
- Tropo et ProBNP >0 => Coro = occlusion coronaire Dte et Echo cœur avec FEVG 32%

Rosenblatt and all. Anesthesiology 2006,105: 217-8

Cas clinique N° 4

- F 84 ans
- ATCDS : Valvulopathies modérées
- BAX : Ropivacaine 1% = 40 ml (surdosage involontaire 400mg)(dose max = 225mg)
- H +15 min. : Vertiges, Somnolence et crise convulsive généralisée tonico-clonique => Tt = O2+Thiopental IVD
- H +17 min. : ESV, Bradycardie puis Asystolie
- RCP + ADRENALINE sans succès
- H + 27min. : Intra lipide 20% 100ml puis 10 ml /min. (total 4 ml/kg)
- Récupération activité cardiaque efficace
- ECG , Tropo , Echo cœur = RAS , pas de dosage plasmatique de Ropivacaine fait

Litz and all. Anesthesia 2006, 61: 800-1

Cas clinique N°5

- **Patiente 36 ans, Césa**

- TAP échoguidé, 20 ml Chiro. 3,75 mg/mL X 2 avec test aspiration <0
- A 10 min. convulsion généralisée avec arrêt respiratoire et cyanose sans problème hémodynamique
- Tt : Ventilation au masque + 2 mg Valium IVD + 200 ml d'EIL
- Récupération totale

- **Patiente 33 ans, Césa**

- TAP échoguidé, 20 ml Naropéine 7,5 mg/mL X 2 avec test aspiration <0
- A 20 min. convulsion généralisée sans problème hémodynamique
- Tt: Ventilation au masque + 250 ml d'EIL
- Récupération parfaite

Weiss E. and all., RAPM 2014 ; 39:248-251.

Introduction

- Utilisation AL = **Risque toxicité toujours présent**
 - *Toxicité systémique* : Neurologique - Cardio-vasculaire
 - *Toxicité locale* : Musculaire - Nerveuse
- Actuellement **surtout accidents de toxicité systémique après administration périnerveuse**
- **Danger majeur toxicité systémique = arrêt cardiaque = URGENCE thérapeutique**
- **Prévention = respect injections lentes-fractionnées et doses max. utilisées (attention aux réinjections)**

NEUROTOXICITÉ LOCALE des AL

- **Neurotoxicité locale**
 - Toxicité des molécules AL sur fibres nerveuses
 - Lésions transitoires ou définitives
 - Exemple lidocaïne hyperbare 5% en rachi
 - Toxicité directe => accidents sévères
 - Myélites
 - Arachnoïdites
 - Paraplégie
 - Sd Queue de cheval
 - Traduction d'une concentration locale très élevée AL injecté dans LCR par défaut de dilution de l'AL

Mécanisme de neurotoxicité locale:

- Pas parfaitement connu
- En rapport avec **altération métabolisme cellulaire** (patho des canaux calciques et (-) Phospho. Oxydative Mitochondrie) + **disparition ultrastructure neuronale => Perte du Pot Action**
- Apoptose cellulaire
- Effet neurotoxique Lido in vitro et in vivo >>> autres AL

Histologie :

- Œdème et inclusions lipidiques au niveau des fibres + Lyse Cellule de Schwann

En clinique = Syndrome Neuro Transitoire (TNS) :

- 1 à 10 heures après levée bloc = Intervalle libre
- Douleur irradiant le long d'un trajet nerveux (fesse et Mbres inf.) puis disparition après qlqs jours à qlqs semaines
- A type de crampes, de brûlures
- Aucun signes neurologiques objectifs de déficit
- Majoration douleurs à la mobilisation et calmé par AINS
- Fréquente quand Rachi avec lidocaïne mais possible aussi avec bupivacaïne
- Facteur favorisant = Position gynéco

MYOTOXICITÉ des AL

- Injection périnerveuse avec diffusion de l'AL aux structures voisines = Muscles
- Publications régulières Toxicité Musculaire et ALR
- Mécanismes responsables = doses élevés AL et zones de diffusions limitées et/ou de pressions élevées

Cas de myotoxicité après une *single shot*

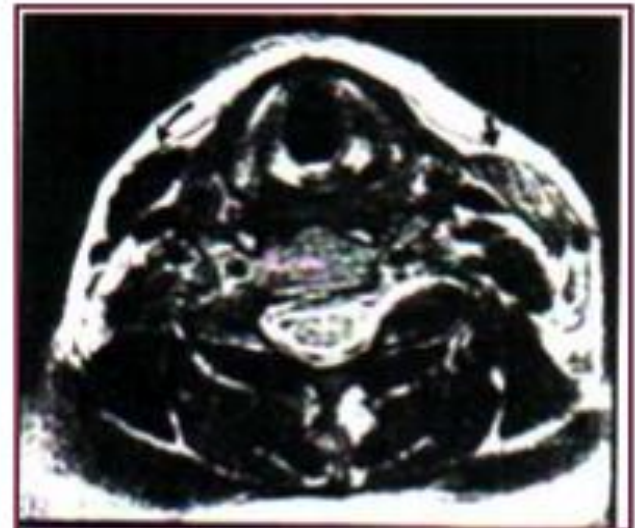
2122 anesthésies rétro ou péribulbaires
avec 1 injection de 5 à 6 ml de bupivacaïne

9 cas de diplopie persistante par myotoxicité des AL



Myotoxicité et cathéter périnerveux

- Femme de 40 ans, 70 Kg, opéré coiffe des rotateurs G, aucun ATCD
- **Anesthésie**: bloc interscalénique avec pose de KT, bolus de bupivacaïne (45 ml de 0,5%) puis Anesthésie générale
- **Post-opératoire**:
Réinjections à H16, H20, H28 et H34 de 45 ml Bupivacaïne à 0,5%
Total de 1,14g de bupivacaïne en 34 heures
- **Evolution**
J 3 : tuméfaction isolée du SCM G
J 19 : EMG avec altération du SCM
J 45 : IRM Lésion SCM
J 54 : Biopsie sous IRM : nécrose et régénération
M 3 : Régression des lésions



- Les lésions anatomopathologiques
 - Non spécifiques agent AL utilisé
 - Différent Neurotoxicité car Régénération Mlaire
 - Zone injection = dégénérescence Muscle strié + Myonécrose
 - A J7 : Régénération Mlaire
 - A J10 : Disparition signes Myonécroses
 - A 1 mois : Restauration Nbre initiale f. Mlaire
 - Lésions en rapport avec Durée administration AL

- **Mécanismes Physiopathologiques**
 - **Trouble homéostasie calcique** : Libération Ca^{++} à partir Réticulum sarcoplasmique (effet cafeine like sur canaux calciques) + (-) recapture Ca^{++} => Concentration Ca^{++} intracytosolique élevée
 - **Perturbation métabolisme mitochondrial**
(Phosphorylation oxydative , production radicaux libres et apoptose)

- **Clinique :**
 - Dépend **site injection et technique d' ALR**
 - **Effet dose-dépendant et temps-dépendant**
 - **Délai d'apparition = 3 à 4 j post injection AL**
 - **Faiblesse Mlaire** (Diplopie, Psoas, Quadriceps)
 - **Douleur** à la pression ou étirement masse **Musculaire**
 - **Soulagement douleur au repos**
 - Examen complémentaire: **CPK , EMG , IRM**
 - Biopsie Mlaire = Dg formel
 - **Réversibilité des lésions** mais **parfois troubles fonctionnels**

- En Résumé :

- La myotoxicité augmente avec :

- Durée de contact de l'AL
- Concentration élevée d'AL
- Nature solution (Bupi > Ropi , AL Ad > AL)

- Diminution du risque si :

- AL moins concentré la + basse possible
- Durée de contact la + brève nécessaire

- Dg formel est histologique = Biopsie Musculaire

Toxicité SYSTÉMIQUE des AL

Mécanismes :

- AL = (-) canal sodique
- AL faible dose = anti convulsivante (lido < 5 µg/ ml)
- AL forte dose = proconvulsivante (lido > 7-10 µg/ml)
- Sensibilité SNC > Cardio Vasculaire (sauf Bupi)

Circonstances:

- **Symptomatologie immédiate**: IV d'AL accidentelle et brutale lors d'une injection unique ou perf continue avec bolus surajoutés
- **Symptomatologie retardée**: Résorption de l'AL +++

Signes cliniques:

- **Neurologiques**
- **Cardio-vasculaires**

Signes Neurologiques Toxicité: (1/800-1/1500: BAX)

Signes SUBJECTIFS

- Dysesthésies péribuccales
- Fourmillements des extrémités
- Goût métallique dans la bouche
- Céphalées
- Diplopie
- Vertiges

Signes OBJECTIFS

- Dysarthrie , Nystagmus, Strabisme
- Confusion voir coma
- Convulsions (Fqce = 1/600 à 1/1000)
- Arrêt respiratoire

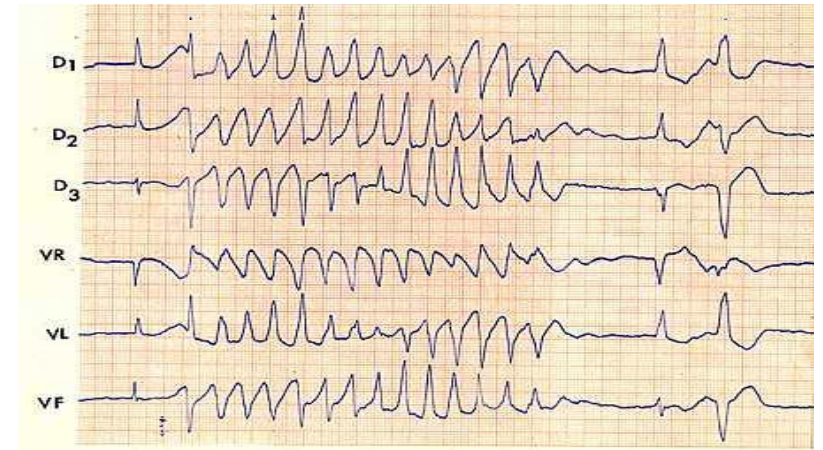
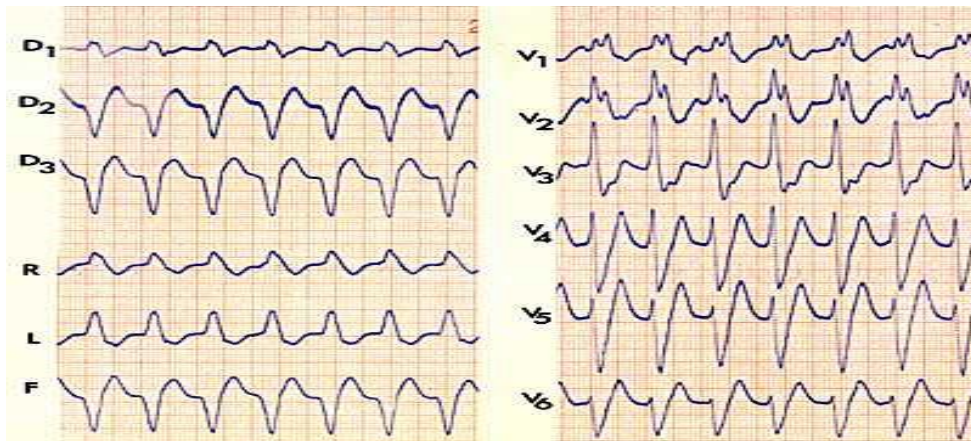
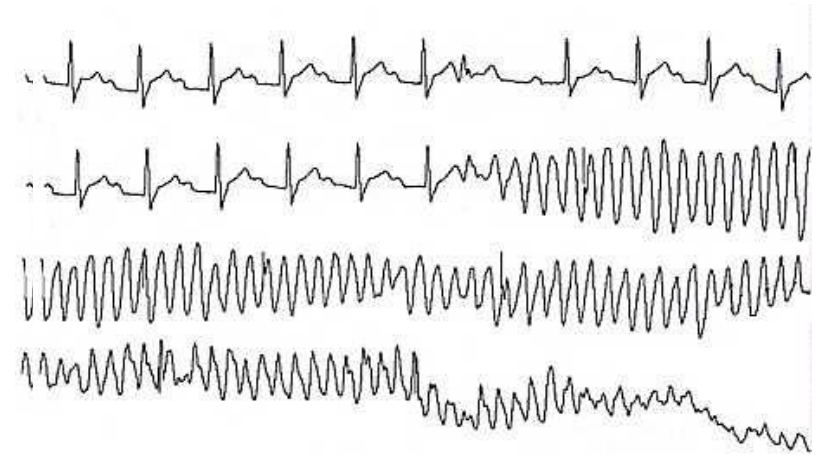
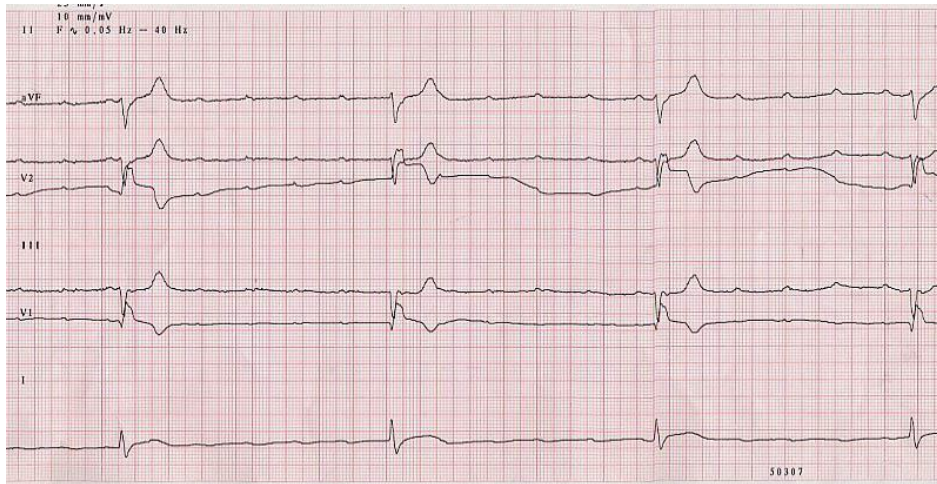
Rapport toxicité neurologique Bupi , Ropi , Lido = 4 / 3 / 1 correspond au rapport de puissance de l'AL

Accidents bénins au bloc op ≠ si structure non adaptée

Signes cardiaques

- Toxicité Cérébrale par (+) SNC =>Tachycardie et HTA
- Toxicité Cardiaque par (-) canal sodique => ralentissement conduction intraventriculaire et réentrée
- Effet dose-dépendance
- Effet de use-dépendance ou bloc phasique (accroissement effet toxique quand FC augmente)
- ECG = élargissement PR, QRS et QT
- Complications = Bradycardie , TV , torsade de pointe, FV et asystolie
- Dépression inotropisme (action intramyocytaire et intramitochondriale => (-) production mitochondriale ATP + effet anticalcique) et Collapsus

Troubles rythmes et conductions



NB: Toxicité relative des AL
Lido = Mépi < Ropi ≤ L-Bupi << Bupi

CAT devant accidents Neuro - Troubles Rythme - Arrêt cardio

- Actions immédiates
 - Appel aide
 - Pronostic vital en jeu
 - Arrêt immédiat injection AL
 - Vérification présence pouls carotidien

Nouette-Gaulain K. et coll., AFAR 2014, 33: 411-417

Neal et coll., RAPM 2012, 37: 16-8

- **RÉANIMATION**

- **Débuter la Réa Cardio-Respiratoire sans tarder**

- Maintien perméabilité VAES
 - Ventilation O2 pur
 - **IOT immédiate et dès que possible**
 - **Si Arrêt CARDIAQUE**
 - **Si CONVULSIONS GENERALISÉES (MDZ ou thiopental petites doses si persistance convulsions)**
 - ATROPINE si bradycardie extrême
 - MCE efficace et prolongé (au moins 30 min.)
 - **ADRENALINE doses filées (<1 µg/kg) : pas d'injection de fortes doses (risque renforcement bloc induit par AL)**
 - **JAMAIS d'AMIODARONE (Effet additif AL) = Pas d'anti arythmiques +++**
 - CEE si FV
 - **Hypoxie et Hypercapnie aggravent la TOXICITÉ AL +++**

– ADMINISTRATION EMULSION LIPIDIQUE 20%

- **Continuer le MCE efficace pour perfusion coronaire**
- **Solutions recommandées = IL 20% - MEDIALIPIDES 20%** (lipides chaînes à moyennes 2 fois moins efficace)
- **DOSE INITIALE :**
 - **IL 20% = 3ml/kg en bolus**
 - **MEDIALIPIDES 20% = 6 à 9 ml/kg**
- **DOSE ENTRETIEN :**
 - **Perfusion non indispensable (non clairement démontrée)**
 - **Dose Maximum IL 20% = 10 mL/kg sur 30 min.**
(Fettiplace MR et coll., Crit Care Med 2013; 41:156-62)

- **Initialement Tt par IL uniquement dans les cas de toxicité cardiaque gravissime, puis extension des indications:**
 - Patients avec **convulsions,**
 - Et Patients présentant des **signes annonciateurs d'intoxication aux AL** pouvant faire craindre la survenue de convulsions, voir d'arrêt cardiaque dans les minutes qui suivent.

– SURVEILLANCE PATIENT

- Prélèvement sanguin pour Taux sérique AL
- Surveillance Electrocardioscopique et Hémodynamique
OBLIGATOIRE en USC ou en Sce de Réanimation
- ***Risque de Récidive Troubles du Rythme cardiaque +++***
- Durée surveillance fonction AL responsable
- ***MINIMUM 6 HEURES RECOMMANDÉE***

- En cas d'ACR réfractaire suite intox AL

- **Continuer MCE** (au mieux planche à masser automatique type « Lucas »)
- **Continuer si Ventilation avec $FECO_2 \geq 10$ mmHg**
- **Ne pas réchauffer** le patient en ACR (respect de l'hypothermie)
- **Appel SAMU** ou Chir. Cardio. ou DCA selon organisation locale
- **Indication d'ECMO à proposer et à discuter**

- IL EST FORTEMENT RECOMMANDÉ *de DISPOSER d'1 à 2 POUCHES de 500 ML d'une ÉMULSION LIPIDIQUE à 20% dans le chariot d'ALR* au bloc opératoire en salle de préanaesthésie ou sont PRATIQUÉES les TECHNIQUES d' ALR

++++++

Mécanisme d'action EIL

- Effet de Chélation ou « le piège lipidique »
« L'efficacité des émulsions lipidiques reste celle d'une fixation des molécules d'AL par les gouttelettes lipidiques »

Mazoit and all ,ASA 2007

- Mécanisme simple par un effet volume de captation-neutralisation rapide des molécules d'AL dans les gouttelettes lipidiques (Chyloμ)
- Autres mécanismes bénéfiques associés des ELI:
 - Effet cyto-protecteur des cardiomyocytes
 - Modulation >0 du canal Na
 - Effets hémodynamiques directs des ELI :
 - ↗ Flux Aortique
 - ↗ PA

Les doses maximum 1^e injection

SFAR – RPC 2003

Agent	Bloc MS	Bloc MI
Lidocaïne adré. (Xylocaïne ®)	500 mg 7 mg/kg	700 mg 10 mg/kg
Mepivacaïne (Carbocaïne ®)	400 mg 5-6 mg/kg	400 mg 5-6 mg/kg
Bupivacaïne adré (Marcaine ®)	150 mg 2 mg/kg	180 mg 2,5 mg/kg
Ropivacaïne (Naropeïne ®)	225 mg 3 mg/kg	300 mg 4 mg/kg

Conclusions

- Tous les AL sont potentiellement Toxiques (effets membranaires et IC)
- Tous les AL peuvent **TUER +++**
- Prévention: l'ALR en lieu adapté (salle de pré anesthésie ALR) avec monitoring obligatoire (TA, Scope , SpO2)
- Choix AL le moins toxique en fonction du temps chirurgical et de la nécessité d'une analgésie post op (Plus l'AL est puissant, plus il est toxique)
- Surveillance patient en permanence
- Timing injection: dose test, injection lente, fractionnée et test aspiratif
- Respect des doses maximales (RPC SFAR)
- Garder un contact verbal avec le patient (Max Score Ramsay 2)
- Intérêt de l'ALR sous échographie +++
- **Tous les blocs opératoires et toutes les salles d'accouchements doivent disposer d'INTRALIPIDES 20% à portée de main**
- Recommandations d'experts en ligne : <http://www.sfar.org/article/340/toxicite-systemique-aigue-des-anesthesiques-locaux>



Merci de votre attention