

LIPIDES ET INTOXICATION PAR LES ANESTHÉSQUES LOCAUX. OÙ EN EST-ON ?

Karine Nouette-Gaulain, Florian Robin

Unité INSERM U12-11, Laboratoire Maladies Rares: Génétique et Métabolisme (MRGM), Université Segalen Bordeaux 2, F-33076 Bordeaux, France; CHU Bordeaux, Pôle d'Anesthésie Réanimation, Centre François Xavier Michelet, F-33076 Bordeaux

INTRODUCTION

Les effets de l'administration conjointe d'agents liposolubles et d'émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) sont connus depuis 1962. La durée d'une anesthésie par thiopental est réduite lors de l'administration d'une émulsion lipidique chez le rat [1]. En 1998, l'équipe de Guy Weinberg décrit les premiers effets résultant d'une co-administration de bupivacaïne et d'ELI [2]. Deux types de résultats sont obtenus :

- La dose toxique de bupivacaïne qui entraîne un arrêt cardio-respiratoire est significativement plus élevée si elle est associée à un prétraitement par une injection IV d'Intralipide® 20 % chez des rats qu'à du sérum salé.
- Lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par une dose létale de bupivacaïne, le pourcentage de rats décédés est significativement plus faible lorsque les animaux reçoivent une solution d'Intralipide® 20 % lors de la réanimation. De nombreux travaux expérimentaux ont exploré par la suite les mécanismes d'action qui pourraient expliquer ces phénomènes. La littérature a été enrichie à partir de 2006 par la publication de cas cliniques soulignant les effets bénéfiques des ELI [3, 4]. Un consensus professionnel a donc légitimement intégré les ELI dans le traitement d'une intoxication ou d'une injection IV d'anesthésique local (AL).

Puis des recommandations nord-américaines ont été publiées [5, 6]. Mais, l'absence d'étude humaine randomisée et l'hétérogénéité des résultats des études expérimentales ont donné naissance à une controverse concernant les effets bénéfiques de l'association ELI-AL. Ces différents points seront abordés successivement dans cette revue.

1. MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LES EFFETS D'UNE ASSOCIATION ELI-AL

Les résultats des premiers travaux de Guy Weinberg décrivant l'intérêt d'une injection d'ELI au cours d'une toxicité induite par la bupivacaïne chez le rat, ont été confirmés sur cœur isolé de rat [7] et lors d'expérimentations chez des chiens

au cours d'une anesthésie générale [8]. Cependant, les mécanismes impliqués dans cette prévention, voir protection, ne sont pas clairement connus. Plusieurs hypothèses sont proposées, parfois complémentaires les unes des autres.

1.1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Les AL sont des bases faibles de pKa compris entre 7,6 et 8,9 avec un pôle hydrophobe (composé d'un noyau aromatique), un pôle hydrophile représenté par un groupement amine et une chaîne intermédiaire (composée soit d'un groupement du type ester soit d'un groupement du type amide). Avec un coefficient de partage entre un solvant organique et une solution tampon supérieur à 1, ces molécules ont une grande facilité à traverser les membranes biologiques. Dans le sang, les AL sont liés à une protéine (l'albumine, l'alpha-1 glyco-protéine, orosomucoïde), ou libres et alors responsables de la toxicité systémique. Le métabolisme des amides est essentiellement hépatique. Lors d'une administration intra-vasculaire accidentelle d'AL, la modélisation pharmacocinétique de cet accident révèle que l'AL diffuserait dans un premier temps dans les organes richement perfusés (le cœur, le cerveau, le poumon), puis dans les organes peu perfusés comme la graisse [9].

1.2. L'HYPOTHÈSE DU PIÈGE LIPIDIQUE

Les effets observés en cas d'association ELI-AL pourraient s'expliquer par la formation d'un piège lipidique. La formation de gouttelettes lipidiques a initialement été observée en microscopie électronique lors d'un mélange associant 20 ml de propofol dans une solution lipidique (1 %) et 40 mg de lidocaïne [10]. Les auteurs décrivent un diamètre croissant des gouttelettes. La modification de la taille des gouttelettes dépend du temps et cet effet est décrit jusqu'à 24 heures après la mise en présence des deux molécules.

1.3. L'IMPLICATION PROBABLE DU MÉTABOLISME CELLULAIRE

En 1961, Shipp et al. démontrent que les lipides sont les substrats énergétiques essentiels pour les cardiomyocytes [11]. Les lipides sont métabolisés par le cycle de la bêta-oxydation et vont fournir les substrats essentiels pour la synthèse mitochondriale d'ATP [12]. Lors d'un phénomène d'ischémie-reperfusion du myocarde, la synthèse d'ATP s'effondre et une nécrose ou une apoptose sont classiquement décrites. L'inhibition de l'ouverture du pore mitochondrial de transition de perméabilité (PTP) va prévenir ce type de lésion et permettre une diminution de la taille de la nécrose myocardique. Parmi les différents modulateurs du PTP, la cyclosporine A est un agent cardio-protecteur car elle inhibe l'ouverture du PTP [13]. En cas de toxicité cardiaque induite par les AL, les ELI pourraient avoir un rôle cyto-protecteur vis-à-vis des différentes agressions auxquelles sont soumis les cardiomyocytes. Sur un modèle de rat in vivo ou de cœur isolé de rat soumis à un phénomène d'ischémie-reperfusion, l'administration d'une ELI est associée à une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde induite par l'ischémie [14]. Cet effet cytoprotecteur se révèle significativement plus efficace que celui induit par la cyclosporine A, molécule de référence dans ce type de modèle [13].

1.4. LES EFFETS HÉMODYNAMIQUES PROPRES DES ELI

Lors d'un surdosage systémique d'AL, les signes cardiovasculaires couramment décrits sont des troubles de la conduction, des troubles du rythme, se compliquant d'une asystolie, d'une diminution de la fraction d'éjection et de

la fraction de raccourcissement, d'un effondrement du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques.

En l'absence d'AL, l'administration isolée d'ELI chez le rat augmente significativement le flux aortique et la pression artérielle par rapport à une administration de sérum salé isotonique [14]. Le retour à un état hémodynamique stable observé dans de nombreux cas cliniques pourrait s'expliquer en partie par ce mécanisme [3, 4, 15, 16].

En conclusion, les effets thérapeutiques des ELI en cas de toxicité systémique des AL pourraient être secondaires à un phénomène de piège lipidique intravasculaire mais pourraient s'expliquer également par des modifications métaboliques intracellulaires, une modulation de l'action de l'AL sur le canal sodique et une action directe sur les paramètres hémodynamiques.

2. CONTROVERSE CONCERNANT LES INTERACTIONS ENTRE LES ELI ET LES AL

Les résultats issus des premières études ont conduit par la suite à une controverse, liée à l'hétérogénéité des modèles, des conditions expérimentales et probablement à la toxicité des ELI administrées à fortes doses.

2.1. CONTROVERSE LIÉE AUX MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Alors que les résultats sur les modèles murins, lapins ou chiens sont assez homogènes [17], les expérimentations réalisées chez le cochon ne mettent pas en évidence un effet bénéfique de l'association ELI-AL. Dans ce dernier modèle, la liaison ELI-AL n'est pas démontrée et aucune amélioration du taux de survie n'est observée chez les animaux recevant une ELI [18]. Il faut néanmoins noter dans ce modèle que la ventilation de l'animal est réalisée avec une FiO_2 réglée à 21 % au pic de toxicité de l'AL, et associée à une acidose respiratoire. Ces points seront discutés ultérieurement.

Chez le volontaire sain au cours d'une étude prospective randomisée, une injection intraveineuse de bupivacaïne 0,5 mg/kg a été réalisée en 20 minutes, suivie d'une administration d'Intralipide® 20 % (bolus de 1,5 ml/kg en 1 min puis 29 min de perfusion continue à 0,25 ml/kg/min). Le groupe contrôle recevait le même protocole de bupivacaïne et du sérum salé isotonique [19]. La valeur de la concentration plasmatique de bupivacaïne (totale et libre) diminuait légèrement. Le seuil des concentrations toxiques de la bupivacaïne n'était pas atteint, les mécanismes de protection n'étaient probablement pas saturés, et une différence significative entre les traitements était probablement difficile à mettre en évidence.

2.2. CONTROVERSE LIÉE AUX CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

La toxicité des AL est majorée en cas d'hypoxie et d'acidose [20]. Chez le minipig, la dose toxique de bupivacaïne induisant une crise comitiale et une asystolie est significativement augmentée au cours d'une ventilation avec une fraction inspirée en oxygène de 100 %, par comparaison à un mélange hypoxique [21]. L'hypoxie pourrait potentialiser une diminution de synthèse d'ATP [22]. Par ailleurs, l'acidose diminue fortement la dissociation de la molécule d'AL de son récepteur [23]. Ainsi, il paraît pertinent de rechercher l'effet de l'hypoxie et de l'acidose dans les études évaluant les effets d'une injection d'ELI dans le traitement d'un accident toxique aux ALs.

Les AL hydrophobes puissants comme la bupivacaïne induisent un bloc phasique dit use-dependent ou frequency-dependent, c'est-à-dire un bloc dont l'intensité augmente avec les fréquences des stimulations [24]. Cette propriété a conduit les experts internationaux dès la fin des années 1990 à recommander des doses titrées d'adrénaline lors de la réanimation cardiovasculaire débutée au décours d'une intoxication à la bupivacaïne (afin de mieux contrôler les variations de la fréquence cardiaque). L'analyse de la littérature suggère la même prudence lors d'une administration d'ELI dans le cadre d'une asystolie induite par la bupivacaïne. Lors d'une asystolie induite par la bupivacaïne sur cœur isolé de rat, la récupération de la fonction cardiaque initiale est meilleure si l'organe bénéficie d'une association adrénaline (0,15 µg/kg) et ELI, plutôt que d'un seul des deux traitements [25].

L'ensemble de ces facteurs contribue probablement aux échecs de réanimation décrits au décours des intoxications aux AL, malgré l'administration d'ELI dans certains cas cliniques [26, 27].

Ainsi, l'injection d'ELI doit s'intégrer dans une stratégie de réanimation comprenant une injection raisonnée d'adrénaline et des objectifs métaboliques stricts. L'ensemble de ces résultats suggère une titration des doses d'adrénaline et des objectifs de normoxie et normocapnie lors de la réanimation d'une asystolie induite par les AL.

2.3. PROPRIÉTÉS BIOCHIMIQUES DES ELI ET AL : QUEL RÔLE ?

Schématiquement, les ELI sont composées d'acides gras à chaîne longue (exemple Intralipide®) ou d'un mélange chaîne longue et chaîne intermédiaire (exemple Medialipide®). Les propriétés liposolubles sont différentes pour chaque AL. Des études in vitro ont évalué la liaison ELI-AL en fonction des propriétés de chaque solution. En présence d'une solution tampon, la solubilité et la capacité de liaison d'une solution d'acides gras à chaîne longue sont significativement meilleures que celles d'une solution comprenant un mélange d'acide gras à chaîne longue et intermédiaire [28]. En revanche, en présence de sérum humain, une ELI composée d'un mélange d'acides gras à chaîne longue et intermédiaire paraîtrait plus performante pour séquestrer les AL [29]. Il paraît donc difficile de conclure au vu des résultats très divergents de ces études in vitro.

Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques des ALs modifient probablement l'efficacité des ELI. In vitro, la liaison des ALs aux micelles est significativement différente pour la ropivacaïne et pour la bupivacaïne [28]. Une diminution de l'efficacité des ELI est observée sur sérum humain en présence de lidocaïne et de prilocaïne [30]. Sur cœur isolé de rats, l'efficacité des ELI sur les paramètres hémodynamiques est significativement meilleure en cas de toxicité systémique induite par la bupivacaïne qu'en cas d'injection d'une dose toxique équivalente de ropivacaïne ou de mépivacaïne, ces deux dernières molécules étant moins hydrophobes [31, 32]. Les premiers cas cliniques publiés rapportent des résultats contrastés, avec des échecs d'efficacité des ELI ou des succès en fonction de la nature de l'AL [26, 33].

Une étude récente réalisée chez le rat suggère également un effet concentration-dépendant entre [34] les concentrations de bupivacaïne et l'émulsion de lipide à 2 %.

3. PLACE DES ÉMULSIONS LIPIDIQUES DANS LES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES LORS D'UN SURDOSAGE SYSTÉMIQUE EN ANESTHÉSIE LOCAL

3.1. ANESTHÉSIE LOCAUX ET RISQUE DE TOXICITÉ SYSTÉMIQUE

L'administration d'AL lors de blocs nerveux périphériques, d'infiltrations ou de blocs périmédullaires, peut se compliquer d'une injection vasculaire directe ou d'une diffusion secondaire par résorption. Les deux circonstances peuvent conduire à un surdosage d'AL avec manifestations toxiques systémiques. Ces surdosages sont caractérisés par des signes neurologiques et/ou cardiaques dont les cas les plus sévères conduisent à des crises comitiales, un coma et/ou une asystolie.

Dans la littérature, une quarantaine de cas cliniques publiés souligne l'effet bénéfique d'une administration d'ELI lors de la survenue d'un surdosage en AL, comme la bupivacaïne ou la ropivacaïne. Dans l'un des deux premiers cas cliniques publié en 2006, un homme de 58 ans avait bénéficié d'un bloc interscalénique avec un mélange de mépivacaïne et bupivacaïne [3]. A la fin de l'injection, le patient a présenté des signes neurologiques graves puis un arrêt cardio-respiratoire. Après 20 minutes de réanimation et la persistance d'une instabilité hémodynamique, l'administration de 100 ml d'Intralipide® 20 % a permis une amélioration très rapide des paramètres hémodynamiques et électriques, le patient ne présentant par la suite aucune complication neurologique. Des résultats similaires ont été décrits par la suite chez d'autres patients adultes, mais également chez des enfants [35, 36]. Très schématiquement chez l'adulte, lors d'une asystolie survenant après un surdosage en AL, tandis que le patient bénéficie d'une réanimation cardio-respiratoire avec massage cardiaque externe, injections titrées d'adrénaline, oxygénation avec une fraction inspirée en oxygène à 100 % et ventilation appropriée, l'administration complémentaire d'ELI s'accompagne le plus souvent d'une amélioration des signes cliniques dans un délai rapide de 5 à 10 minutes.

Il est cependant licite de rester vigilants sur les relations de causes à effets car :

- Une sous-estimation du nombre d'échecs de la thérapie par ELI ne peut pas être exclue.
- Les études prospectives et randomisées sur ce sujet sont bien évidemment éthiquement impossibles.

3.2. RECOMMANDATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

La Société Française d'Anesthésie Réanimation Française (SFAR) et l'« American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine » (ASRA) ont publié une check list à suivre en cas d'arrêt cardio-respiratoire induit par une injection toxique d'AL chez l'adulte. Les trois premiers points font l'objet d'un consensus commun clairement identifié [5, 37] :

- Appel à l'aide
- Démarche initiale
 - Gestion des voies aériennes et ventilation avec 100 % d'oxygène
 - Prise en charge des troubles neurologiques graves : les benzodiazépines en premier lieu, et ne pas injecter de propofol
 - Organiser la possibilité d'une CEC
- Prise en charge de l'asystolie
 - Massage cardiaque prolongé

- Eviter la vasopressine, les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, ou d'autres anesthésiques locaux
- Titration des doses d'adrénaline (<1 µg/kg)

L'administration d'ELI est moins standardisée. Globalement, deux protocoles sont publiés, qui diffèrent par les doses initiales recommandées et la présence ou non de perfusion continue (tableau I) [37].

Tableau I

Protocole d'administration d'ELI selon la SFAR et l'ASRA

Paramètres	Traitement par ELI (Intralipide® 20 %) publié sur le site de la SFAR [37]	Traitement par ELI (Intralipide® 20 %) publié sur le site de l'ASRA [5]
Dose initiale	Bolus initial de 3 ml/kg IV	Bolus initial de 1,5 ml/kg IV en 1 minute
Perfusion continue	Une perfusion continue d'entretien n'est pas indispensable	Perfusion continue de 0,25 ml/kg/min, possible jusqu'à 0,5 ml/kg/min en cas de collapsus
Répétition du bolus	-	Répéter le bolus une ou deux fois en cas de collapsus cardiovasculaire persistant
Durée	-	Perfusion continue au moins 10 min après le retour à un équilibre hémodynamique satisfaisant
Dose maximale	-	Eviter de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg au cours des 30 premières minutes
Durée de surveillance	Un minimum de 6 heures de surveillance rythmique est recommandé	Surveillance prolongée supérieure à 12 heures, justifiée par un risque de récive à l'arrêt de l'ELI

Au vu de ces différences, il apparaît évident que l'état hémodynamique du patient guidera le praticien pour appliquer au mieux ces recommandations.

Chez l'enfant, les voies métaboliques sont classiquement immatures les deux premières semaines après la naissance et la fixation des AL aux protéines du sérum est faible. La bupivacaïne provoque une diminution significativement plus importante de la contractilité du myocarde chez le nouveau-né que chez l'adulte [38]. De plus la fréquence cardiaque du nouveau-né est élevée, ce qui pourrait augmenter les effets électro-physiologiques cardiaques des AL. De rares cas cliniques ont été publiés dès la période néonatale [35, 39]. Chez un nouveau-né de 3,2 kg, à deux jours de vie, la survenue d'une toxicité systémique de bupivacaïne après la réalisation d'une anesthésie caudale a entraîné une diminution significative de la fréquence cardiaque de 150 battement/min à 70 battement/min, avec un allongement des QRS [39]. Ces anomalies ont été résolutes après l'administration de 1 ml/kg d'Intralipide® 20 %.

De manière pratique et au quotidien, en association à une déclaration de pharmacovigilance, à l'issue de la prise en charge d'un tel accident, les praticiens ont la possibilité de déclarer l'événement indésirable grave sur le site nord-américain

<http://www.lipidrescue.org/> ou sur le site australien et néo-zélandais AURORA <http://anaesthesiaregistry.org/>

4. PERSPECTIVES ET RISQUES

4.1. PERSPECTIVES

Aujourd'hui, la littérature a été enrichie de cas cliniques au cours desquels l'ELI a été utilisée pour antagoniser des surdosages d'autres agents liposolubles [40]. Ainsi, les ELI ont été utilisées en cas de surdosages aux bêtabloquants, à l'amiodarone, aux inhibiteurs calciques, aux psychotropes. Mais la description des effets observés au cours d'une association ELI-agents liposolubles a les mêmes limites que celles décrites avec les AL : peu d'études sur modèle animal, essentiellement des cas cliniques.

4.2. RISQUES LIÉS À UNE PERFUSION D'ELI

Le patient qui arrive au service des urgences pour une prise médicamenteuse dont la nature n'est pas connue pose un autre problème : existe-t-il un risque à administrer une ELI ?

En cas de surdosage systémique par un AL, certains auteurs recommandent d'éviter de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg d'ELI au cours des 30 premières minutes. Cette recommandation peut s'expliquer sur les arguments suivants. Sur modèle animal, la perfusion d'ELI lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage en AL va majorer la vasoconstriction et l'hyperlactatémie induite par l'adrénaline [41]. Lors d'une injection de grand volume d'ELI chez le rat, une élévation des triglycérides est observée au cours des 48 premières heures, associée à une élévation de l'amylase et des ASAT [42]. Ces résultats sont également décrits chez l'homme [6], et sont associés dans certains cas à une pancréatite [43]. En histologie chez le rat, une administration de 60 à 80 ml/kg en 30 minutes d'ELI s'accompagne de lésions histologiques au niveau des poumons (infiltration de neutrophiles et micro-hémorragies intra-alvéolaires) et du foie (stéatose micro vasculaire) [42]. Nous ne pouvons pas exclure que ce type de lésions pulmonaires ne puisse contribuer à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu dans les suites d'une réanimation complexe avec administration d'ELI [44, 45]. Si nous gardons en tête que le facteur de conversion théorique des doses d'ELI entre le rat et l'homme recommandé par la FDA est de 6, il n'est pas justifié de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg au cours des 30 premières minutes [14].

CONCLUSION

Au vu des données issues des études expérimentales et des cas cliniques, l'administration d'une ELI fait aujourd'hui partie des recommandations à suivre lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage systémique en anesthésique local. Les ELI ne doivent pas être substituées aux autres moyens de réanimation, mais sont un élément supplémentaire. Des études expérimentales complémentaires et un registre de cas cliniques permettront probablement de mieux caractériser les effets d'une association ELI-AL et de mieux connaître les éléments qui aujourd'hui amènent à une controverse. De même, des travaux complémentaires permettront de mieux définir la place des ELI au cours de surdosages avec d'autres agents liposolubles.

Liens d'intérêt : Aucun

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Russell RL, Westfall, B.A. Alleviation of barbiturate depression. *Anesthesia Analgesia* 1962;41:582-5.
- [2] Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- [3] Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20 % lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- [4] 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.
- [5] Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:16-8.
- [6] Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117:180-7.
- [7] Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
- [8] Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
- [9] Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: a physiologically based pharmacokinetic model study. *Anesthesiology* 2013;118:1350-61.
- [10] Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg* 2003;97:1646-51.
- [11] Shipp JO, LH; Challoner, D. Fatty acid and glucose metabolism in the perfused heart. *Nature* 1961;189:1018-9.
- [12] 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.
- [13] Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61:372-85.
- [14] Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, Rubinstein I, Weinberg G. Rapid Cardioprotective Effects of Lipid Emulsion Infusion*. *Crit Care Med* 2013;41:e156-e62.
- [15] Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008;106:1572-4.
- [16] Schaeffer E, Rayaude L, Landy C, Boulland P, Favier JC. Intoxication aux anesthésiques locaux, lors d'un bloc axillaire échoguidé traitée par Intralipid. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:929-30.
- [17] Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:1-27.
- [18] Litonius ES, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg* 2012;114:901-6.
- [19] Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia* 2012;67:600-5.
- [20] Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM, Foutz SE, Levinson G, Koike M. Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg* 1985;64:1089-96.
- [21] Heavenr JE, Dryden CF, Jr., Sanghani V, Huemer G, Bessire A, Badgwell JM. Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1992;77:142-7.

- [22] Nouette-Gaulain K, Forestier F, Malgat M, Marthan R, Mazat JP, Sztark F. Effects of bupivacaine on mitochondrial energy metabolism in heart of rats following exposure to chronic hypoxia. *Anesthesiology* 2002;97:1507-11.
- [23] Chernoff DM, Strichartz GR. Kinetics of local anesthetic inhibition of neuronal sodium currents. pH and hydrophobicity dependence. *Biophys J* 1990;58:69-81.
- [24] Courtney KR. Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195:225-36.
- [25] Liu L, Xia Y, Chen Y, Wang Q, Shi T, Wang F, Small RH, Xu X. The comparative effects of lipid, epinephrine, and their combination in the reversal of bupivacaine-induced asystole in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2012;114:886-93.
- [26] Calenda E, Dinescu SA. Failure of lipid emulsion to reverse neurotoxicity after an ultrasound-guided axillary block with ropivacaine and mepivacaine. *J Anesth* 2009;23:472-3.
- [27] Aveline C, Cognet F, Bonnet F. Ineffectiveness of intralipid infusion for central nervous toxicity following ultrasound-guided sciatic nerve block with lidocaine-ropivacaine solution: interaction between carbamazepine, local anaesthetic and intralipid? *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:1070-2.
- [28] Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
- [29] Ruan W, French D, Wong A, Drasner K, Wu AH. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology* 2012;116:334-9.
- [30] Laine J, Lokajova J, Parshintsev J, Holopainen JM, Wiedmer SK. Interaction of a commercial lipid dispersion and local anesthetics in human plasma: implications for drug trapping by «lipid-sinks». *Anal Bioanal Chem* 2010;396:2599-607.
- [31] Aumeier C, Kasdorf B, Gruber M, Busse H, Wiese CH, Zink W, Graf BM, Zausig YA. Lipid emulsion pretreatment has different effects on mepivacaine and bupivacaine cardiac toxicity in an isolated rat heart model. *Br J Anaesth* 2014 Apr;112(4):735-41. doi: 10.1093/bja/aet353. Epub 2013 Oct 29.
- [32] Zausig YA, Zink W, Keil M, Sinner B, Barwing J, Wiese CH, Graf BM. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine- or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;109:1323-6.
33. Charbonneau H, Marcou TA, Mazoit JX, Zetlaoui PJ, Benhamou D. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34:277-8.
34. Chen H, Xia Y, Zhu B, Hu X, Xu S, Chen L, Papadimos TJ, Wang W, Wang Q, Xu X. Measurement of the efficacy of 2 % lipid in reversing bupivacaine- induced asystole in isolated rat hearts. *BMC Anesthesiol* 2014; 14:60.
35. Shah S, Gopalakrishnan S, Apuya J, Shah S, Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth* 2009; 23:439-41.
36. Aya AG, Ripart J, Sebbane MA, de La Coussaye JE. Les émulsions lipidiques dans le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux : efficacité et limites. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29:464-9.
37. <http://www.sfar.org/article/340/toxicite-systemique-aigue-des-anesthésiques-locaux>.
38. Simon L, Kariya N, Edouard A, Benhamou D, Mazoit JX. Effect of bupivacaine on the isolated rabbit heart: developmental aspect on ventricular conduction and contractility. *Anesthesiology* 2004; 101:937-44.
39. Lin EP, Aronson LA. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiotoxicity in a neonate. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:955-7.
40. Damitz R, Chauhan A. Parenteral emulsions and liposomes to treat drug overdose. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 90:12-23.
41. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feinstein DL, Weinberg GL. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 2009; 111:498-505.
42. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, Weinberg GL. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:140-4.
43. Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51:896-8.

44. Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications Following Antidotal Use of Intravenous Lipid Emulsion Therapy. *J Med Toxicol* 2013.
45. Shenoy U, Paul J, Antony D. Lipid resuscitation in pediatric patients - need for caution? *Paediatr Anaesth* 2014; 24:332-4.