

## Adjuvants en anesthésie locorégionale périphérique

Jean-Pierre Estebe<sup>1</sup>, Christophe Aveline<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département d'Anesthésie Réanimation, Samu-Urgence, Douleur, CHU Rennes ; Rue H Le Guilloux 35033 Rennes, France Cedex 9  
[jean-pierre.esteb@chu-rennes.fr](mailto:jean-pierre.esteb@chu-rennes.fr)

<sup>2</sup>Clinique Cesson Sévigné, 3 Rue du Chêne Germain CS 27608 35576 Cesson Sévigné Cedex  
[cavel35@gmail.com](mailto:cavel35@gmail.com)

### POINTS ESSENTIELS

Un adjuvant, pour avoir une place dans l'arsenal thérapeutique de l'anesthésie locorégionale (ALR) centrale et périphérique (ALRp), doit répondre à un cahier des charges scientifiques précis :

- Il doit permettre une prolongation cliniquement significative de l'ALR. La référence reste toujours l'anesthésique local (AL) de longue durée d'action et non l'AL de courte durée. Idéalement, le bénéfice doit porter sur une prolongation de l'analgésie plus que sur la prolongation du bloc moteur.
- La comparaison doit être faite avec un groupe contrôle sans adjuvant et un autre avec administration systémique.
- Son mécanisme d'action local doit être déterminé, partiellement ou totalement, en comparaison de son mécanisme d'action systémique.
- Son innocuité, en particulier neurotoxique, doit être prouvée lors de son utilisation aux doses et concentrations cliniques usuelles, seule et combinée avec l'AL.
- Les bénéfices et les risques doivent être mis en perspective avec ceux observés lors d'une utilisation d'une analgésie périneurale par cathéters.
- L'échographie permet de déposer l'AL au plus près du nerf. Cependant, du fait d'une possible toxicité intrinsèque, le bénéfice ne se conçoit qu'avec une réduction de la dose totale d'AL (volume et concentration). En particulier sur des nerfs fragiles comme dans le diabète et pour le sujet âgé.
- L'augmentation de la dose et les mélanges d'Als ne permettent pas de prolonger la durée des blocs.

## **Introduction**

En préalable à la discussion de la balance bénéfice-risque d'un adjuvant en injection unique ou continue, il est nécessaire de connaître l'actualité sur la physiologie et, surtout, sur la physiopathologie du système nerveux périphérique (SNP). Un autre versant souvent intriqué avec la physiologie, consiste à assimiler les informations disponibles sur la pharmacocinétique (PKC) et la pharmacodynamie (PKD) des anesthésiques locaux (ALs) utilisés seuls ou en association avec un adjuvant. Si le bénéfice de l'anesthésie loco régionale (ALR) en injection unique a largement démontré son intérêt sur la prise en charge de l'anesthésie et de l'analgésie des 12 premières heures, au-delà, le bénéfice analgésique, s'il existe, doit être mis en balance avec le risque de lésions nerveuses transitoire ou prolongé [1].

### **1. Nouvelles données sur la fibre nerveuse**

Les connaissances récentes doivent permettre de déterminer les concentrations des AL et de les adapter en fonction des comorbidités associées. Le SNP ne constitue pas un simple réseau filaire résistant. Il s'agit d'un organe à part entière qui possède, comme tous les tissus, un équilibre physiologique fin et des états pathologiques complexes. Comme pour la barrière hématoencéphalique dont l'équilibre est maintenant mieux connu, la barrière hémato-neurale (ou neuronale : BHN) doit retenir notre attention afin d'éviter, ou tout du moins de réduire, les risques propres associés à nos procédures d'ALRp.

La structure anatomique du nerf joue un rôle dans la PKD des AL. Ainsi, il a été montré, tant au membre supérieur qu'au membre inférieur, que la proportion de tissu conjonctif entourant les nerfs ou les fibres nerveuses est plus importante en distalité qu'en proximal. Cette architecture organisée entre tissu nerveux et tissu conjonctif a probablement un rôle structurel et physiologique protecteur. Il est de 2/1 en proximal pour un rapport de 1/1 en distal. Il explique, au moins en partie, la plus grande fréquence de complications nerveuses observées lors des procédures proximales où les fibres seraient ainsi plus sensibles aux Als, à concentrations identiques [2, 3]. D'autres paramètres vont influencer la PKD des AL. Ainsi, la démyélinisation, la raréfaction neuronale et l'altération de la conduction sont d'autant plus importantes que l'âge des patients est avancé. La durée d'effet des AL utilisés lors des ALRp est ainsi prolongée avec l'âge [4, 5] ou permet une réduction des volumes avec la même efficacité [6]. Sans

réduction des doses d'AL utilisées en pratique courante, cet allongement de la durée anesthésique et analgésique ne peut s'expliquer que par une action plus importante avec donc un risque de neurotoxicité accrue. De la même manière, lors des administrations intrathécales, la dose moyenne qui assure un bloc efficace ( $ED_{50}$ ) est aussi réduite avec une  $ED_{50}$  à 10 mg contre 5 mg pour la bupivacaïne pour les patients âgés respectivement de < 30 ans et > 60 ans [7]. Le diabète, est aussi un autre bon exemple de prolongation inhabituelle de la durée des blocs en rapport avec une altération de la physiologie normale de la fibre nerveuse [8, 9].

L'existence de jonctions cellulaires serrées au niveau de la BHN contribue à établir une physiologie fine avec des mécanismes de transports sélectifs. Son dérèglement sera responsable d'un processus inflammatoire qui pourra, à son tour, être responsable de la survenue de douleurs neuropathiques [10, 11].

## 2. Toxicité intrinsèque des anesthésiques locaux.

Elle dépend de nombreux facteurs

### 2.a Toxicité systémique

Il faut distinguer deux types d'accidents aux profils pharmacologiques très différents. L'injection intraveineuse accidentelle est responsable de la survenue d'une concentration maximale ( $C_{max}$ ) sur un délai très court ( $T_{max}$ ). Cette  $C_{max}$  est généralement plus faible que celle rapportée lors du phénomène de résorption tissulaire observée après administration périneurale réalisée sans passage vasculaire initial, en particulier lorsque la dose totale d'AL appliquée sur le nerf est excessive. Dans ce cas, le délai de survenue des signes cliniques sera, à l'image de la  $T_{max}$ , très retardé. Bien sur toutes les formes intermédiaires sont possibles par une degré d'association variable de deux mécanismes. Malheureusement, les valeurs des doses recommandées par les fabricants ne prennent en compte que la situation de résorption tissulaire, et se basent sur des données très parcellaires issues d'études expérimentales (doses létales pour les animaux), des cas cliniques rapportés ou d'études de PKC sur volontaires basées uniquement sur l'apparition des premiers signes de toxicité [12]. Cette toxicité peut être réduite ou masquée lorsqu'une anesthésie générale la précède ou lui est associée. Une combinaison d'un AL de longue durée et de courte durée d'action aggrave le risque de cardiotoxicité [13]. Ce mélange n'apporte aucun bénéfice en terme de prolongation de la

durée du bloc qui est très généralement réduit par rapport à celui obtenu avec l'AL de longue durée d'action utilisé seul [14, 15].

Les blocs de diffusion comme le transversus abdominis plane (TAP) bloc nécessitent de plus larges volumes qui génèrent ainsi des concentrations potentiellement toxiques, même par simple résorption tissulaire [16-18]. De même, l'utilisation de grands volumes à concentrations élevées au cours de blocs du plexus brachial ou du plexus lombaire sont associés à un risque de survenue de taux plasmatiques toxiques [19, 20]. Il est à noter qu'il ne peut être exclu un effet antalgique par action systémique des ALs qui peut masquer une insuffisance de l'ALR [21].

Comme pour toute PKC, de nombreux paramètres peuvent interférer. Ainsi, le ratio fraction libre (forme active ou toxique selon la situation) sur fraction liée aux protéines est modifié du fait de l'inflammatoire postopératoire (augmentation de l'albumine et de l' $\alpha$ -1 glycoprotéine acide) ; la métabolisation hépatique (cytochrome P450 3A4) peut être modifiée par des molécules ou des états pathologiques associés ; même la diffusion au travers de la barrière hématoencéphalique peut être altérée par des modifications induites sur les efflux par la glycoprotéine *p* [22].

## 2.b Toxicité locale

Il est maintenant clairement établi que, même aux concentrations cliniques usuelles, tous les AL sont partiellement ou potentiellement neurotoxiques [23]. Cette toxicité est concentration et durée dépendante [24]. L'augmentation des concentrations d'AL pour se "rassurer" sur l'efficacité du bloc, en dépit d'une installation peut être plus rapide, n'allonge pas de façon clinique évidente la durée du bloc mais augmente le risque de toxicité local [25] et s'accompagne d'une réduction de satisfaction des patients [26]. Cette neurotoxicité associe des lésions de démyélinisation, de dégénérescence Wallérienne, des morts des cellules de Schwann et une infiltration inflammatoire. Sur un plan biologique, il a aussi été observé des altérations mitochondrielles après applications d'AL avec activation des processus apoptotiques (heat shock protein 70, c-jun, c-fos, p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), ERK, et Jun N-terminal kinase (JNK), radicaux libres, ou activation de la caspase) [23]. Cette toxicité concerne autant le tissu nerveux, que le tissu musculaire [27-29] les tendons [30, 31], le cartilage [32-34] ainsi que des structures classiquement plus résistantes comme le disque rachidien [35, 36]. Globalement, la bupivacaïne est plus毒ique que la lévobupivacaïne et la ropivacaïne.

qui possèdent des particularités structurelles issues de leur stéréosélectivité [28, 33, 35].

Comme cette toxicité est dose-dépendante, il n'est pas surprenant que plus l'AL est proche du nerf, plus sa neurotoxicité sera importante [37]. Dans le cadre d'une discussion sur la corrélation entre la proximité des AL et les fibres nerveuses, l'injection au plus proche du nerf n'a donc de sens que si celle-ci s'accompagne d'une réduction de la dose totale d'AL par modification du volume et/ou de sa concentration. Le simple contact du nerf par le bout de l'aiguille est source de lésions inflammatoires [38] voir de lésions nerveuses [39, 40]. La seule présence de sang favorise l'inflammation périneurale [41]; et la présence d'un adjuvant, même réputé non toxique, est susceptible d'accroître la toxicité propre de l'AL [41, 42]. La discussion sur la distance entre l'extrémité de l'aiguille et la fibre nerveuse reste donc ouverte. L'injection sous (ou sub)-épineuriale, en particulier pour le nerf sciatique au niveau poplité, doit s'accompagner d'une réduction de la dose d'Al [43]. Le risque de lésions fasciculaires lors de la pénétration du périnévre est faible (3%) mais demeure non négligeable [39]. Inversement, il a été récemment montré que la distance minimale aiguille-nerf, pour obtenir un succès anesthésique lors d'un bloc du plexus brachial au niveau inter scalénique (BIS), a été estimée à  $2 \pm 1$  mm [44]. Si cette distance est encore réduite, le risque de lésion par pénétration épineuriale, voire périneuriale, est augmenté [45].

L'échographie permet de réduire les volumes d'AL au cours de blocs nerveux périphériques [46-50] ou plexiques comme le BIS [51-54], le BIC (bloc infraclaviculaire) [55], lors de l'utilisation d'un cathéter [56], ou lors de la réalisation de blocs de diffusion comme le TAP [57, 58] ou les PECS blocs [59, 60]. Le bénéfice obtenu par l'échographie ne doit pas être le prétexte pour ne pas réduire voire augmenter la dose d'Al [18, 25, 61] avec le risque de surdosage local et systémique [62]. Au contraire, l'échographie doit faire réduire la dose appliquée au nerf/plexus avec, comme corolaire, une réduction des risques de toxicité systémique, locale mais aussi locorégionale. En effet, en limitant une diffusion non recherchée des Al à distance des nerfs, les risques d'effets secondaires comme la parésie phrénique ou récurrentielle après BIS [54, 63] ou bloc supraclaviculaire [64] seront réduits. La réduction du risque de ponctions vasculaires et d'injections intravasculaires lors des ALRp échoguidées a été clairement établi diminuant ainsi la quantité intravasculaire d'AL accidentellement injectée [62, 65, 66]. Les ultrasons sont un des éléments susceptibles de permettre une meilleure efficacité

analgésique par la précision de localisation des cathéters [67, 68] avec, ici encore, une réduction des concentrations [69]. Afin de ne pas oublier que la fibre nerveuse est un tissu très sensible, il a été récemment rapporté que la présence du gel d'échographie emportée avec l'aiguille lors de la procédure suffit à lui seul à provoquer une inflammation tissulaire neurale et périneurale plus importante que celle observée par le contact de l'aiguille seule [70]. L'échographie possède une bonne significativité et une haute spécificité pour détecter la pénétration intra neurale de l'aiguille dès les premiers 0,5 ml administré [71]. La neurostimulation (NS) ne permet pas de distinguer si l'aiguille est localisée en intra ou extra neural [72-74]. En dehors de l'échographie, le monitorage de la pression lors de l'injection semble être un outil plus fiable pour éviter le contact, voir la pénétration du nerf [75].

### **3. Adjuvants**

Des recettes "magiques", basées sur des données trop succinctes, ont ainsi conduit certains auteurs à mélanger quatre voire cinq molécules : mélanges d'ALs court et long, épinéphrine, dexaméthasone, clonidine, et bicarbonate) [76]. Ces expériences ne sont pas confrontées à un suivi clinique prolongé, ni à une analyse scientifique.

#### **3.a Bicarbonate**

Les ALs, commercialement disponibles, sont, pour des raisons de solubilité, sous forme de sels de chlorhydrate et donc possède ainsi un pH acide qui sera, en partie, une des causes de la toxicité intrinsèque des Al. Sous cette forme, une plus grande quantité de molécules ionisées sera disponible qu'à un pH physiologique (équation d'Henderson-Hasselbach ou ratio pH/pKa). Malheureusement, seule la forme non-ionisée est capable de pénétrer la fibre nerveuse pour ensuite bloquer les canaux sodique (Nav). L'augmentation du pH de la solution augmente le nombre de molécules d'Al non-ionisées disponibles pour pénétrer le nerf. C'est ainsi que certains auteurs ont proposé d'utiliser le bicarbonate de sodium pour augmenter la vitesse d'installation des blocs [77, 78] et pour diminuer la douleur à l'injection de la lidocaïne [79]. Cependant, l'effet sur l'augmentation de la durée d'action n'a été établi sauf lorsqu'une alcalinisation trop forte favorise, par un phénomène de précipitation, une cristallisation des molécules non-ionisées qui secondairement, sous l'action du pH tissulaire, vont secondairement se dissoudre. Le risque de précipitation est plus important avec la bupivacaïne qu'avec les

As de courte durée d'action [80]. L'innocuité de ces cristaux au contact du nerf n'a pas été démontrée [81, 82]. L'effet de modification du pH de la solution injectée devra toujours être évoqué lorsqu'un adjuvant sera utilisé [83].

### **3.b Morphiniques**

Les morphiniques ont été utilisés comme adjuvant d'une ALRp avant que l'existence d'une migration de récepteurs morphiniques du SCN vers les fibres nerveuses périphériques ait été démontrée. Cependant, ce phénomène migratoire n'existant que lors d'un processus inflammatoire ; ce qui permet d'expliquer la discordance des résultats observée dans la littérature lors qu'il préexiste, ou pas, un processus inflammatoire local. Quand il a été rapporté, ce mécanisme de prolongation du bloc sensitif ou, tout du moins d'une analgésie, il n'est pas possible de séparer une action plus périphérique que centrale. En effet, en faveur d'une action centrale, il a toujours été rapporté des effets secondaires (somnolence, prurit, nausées et vomissements) identiques à ceux observés lors d'une action systémique [77, 78]. L'efficacité clinique et les effets secondaires sont dose-dépendants et observés surtout avec les AL de courte durée d'action. L'acidification de la solution par un morphinique sous forme de citrate peut être responsable d'un retard d'installation du bloc [84]. En ALRp, le morphinique le plus couramment utilisé a été la buprénorphine [85, 86]. Cependant, aucune étude n'a inclus un groupe contrôle qui a comparé l'effet d'une administration systémique à celui d'une administration locale. Le tramadol, en plus de son action sur les récepteurs morphiniques, aurait une action sur les systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques ainsi que sur les récepteurs alpha2-adrénergiques. Lors d'une coadministration locale avec un Al de longue durée d'action, une prolongation d'action légèrement supérieure à son administration systémique a été rapportée [87], mais cet effet est inconstamment décrit [88].

### **3.c Vasoconstricteurs (épinéphrine)**

L'épinéphrine est utilisée pour réduire la résorption tissulaire des AL par son effet vasoconstricteur. Cet effet repose sur des données expérimentales et cliniques pour les Al à courte durée d'action ; son bénéfice pour les AL de longue durée d'action n'a pas été globalement confirmé probablement du fait d'un l'effet vasoconstricteur intrinsèque concentration-dépendant de ces AL [89-91]. C'est pourquoi l'adjonction d'épinéphrine

n'est recommandée, par les fabricants, que pour la lidocaïne. De plus, l'adjonction de deux produits à potentiels vasoconstricteurs doit être mûrement réfléchie pour des nerfs dont la vascularisation est déjà préalablement altérée comme dans le diabète [92, 93]. En effet, la prolongation de la durée du bloc observée tant expérimentalement [94, 95] que cliniquement [9, 96] chez les patients diabétiques, ne peut être expliquée que par une sensibilité accrue et un défaut d'élimination des AL [97]. Au cours du diabète, le repérage par NS est plus difficile et l'augmentation de l'intensité minimale de stimulation (IMS) peut aller jusqu'à un facteur 7 [98]. Ce phénomène permet d'expliquer le taux de succès plus élevé lorsqu'une IMS basse est recherchée [99] avec une position d'aiguille probablement intraneurale qui risque d'augmenter le risque de lésions. L'échographie a un intérêt accru dans la réalisation du geste d'ALRp dans ce genre de situation ; elle est même utile dans l'évaluation d'une atteinte neuropathique du diabète par la mesure de la surface de la section du nerf [100]. Il est classique de ne pas recommander l'utilisation de l'épinéphrine lors de vascularisation terminale (ex : bloc des doigts) bien que cela reste très discuté [101]. Enfin, n'oublions pas que l'épinéphrine possède un effet d'acidification du pH des AL [83].

### **3.d Agonistes alpha (clonidine, dexmedétomidine)**

Parmi les actions des  $\alpha$ -2 agonistes adrénnergiques, il existe un effet antalgique intrinsèque sur les récepteurs spinaux. La clonidine est le plus ancien des  $\alpha$ -2 agonistes évaluée au cours de BNP. Une action analgésique spécifique a été démontrée avec un bénéfice anesthésique et analgésique supérieur après administration périneurale par rapport à une administration systémique [102-104]. Avec un gain clinique maximal évalué à 2 heures, son bénéfice n'apparaît pas certain ni cliniquement pertinent avec les AL de longue durée d'action. En pratique, son utilisation comme adjuvant local pour l'analgésie postopératoire conventionnelle a progressivement diminuée du fait de ses effets secondaires systémiques : bradycardie, hypotension artérielle et somnolence [105, 106], sauf, pour certains, pour les rachianesthésies [107].

La dexmédétomidine, molécule qui possède une affinité jusqu'à 10 fois plus sélective que la clonidine pour le récepteur  $\alpha$ -2 agoniste, vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la sédation en réanimation sur les mêmes bases que l'accréditation obtenue auprès de la Food Drug Administration (FDA). Différentes études ont confirmé l'allongement de la durée du bloc anesthésique avec l'adjonction de

dexmédétomidine à un AL de longue durée d'action comme la ropivacaïne [108, 109] ou la lévobupivacaïne [110, 111]. Cependant, le retentissement systémique apparaît similaire à celui de la clonidine avec bradycardie et hypotension artérielle [105, 108, 110]. L'effet de la dexmédétomidine est dose-dépendant [112]. Un effet vasoconstricteur local par activation des récepteurs  $\alpha$ -2A périphériques a été évoqué [113, 114] mais son influence sur la PKC des AL de longue durée d'action n'est pas encore évidente [108]. Si un mécanisme d'action local a été proposé [115, 116], les arguments sont plus en faveur d'une action analgésique centrale via les récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques spinaux, ainsi qu'une inhibition de l'activation microgliale et une activation du système descendant inhibiteur noradrénal [117]. D'ailleurs, un transport axonal rétrograde de la dexmedétomidine a été rapporté expérimentalement [115]. Sa neurotoxicité potentielle [117] ou son effet protecteur de la toxicité des AL [112] reste discuté. Une administration systémique intraveineuse, dans le respect de son AMM, permet d'obtenir une prolongation de la durée des anesthésies rachidiennes [119], probablement supérieure à celle observée avec la clonidine [120-122]. Ce bénéfice pourrait réduire la dose intrathécale d'AL avec parallèlement une prévention des frissons [123-125]. Aussi, Jusqu'à l'obtention d'une certitude de son innocuité et bien qu'il semble qu'une administration locale soit modérément plus efficace qu'une administration systémique, [109, 115, 126], il est souhaitable de la proposer comme agent intraveineux de sédation même en chirurgie ambulatoire [127-129] sans cependant négliger ses effets secondaires cardio-vasculaires propres [105, 130].

### **3.e Anti-inflammatoires (dexaméthasone)**

À partir des premières publications [131-132], l'administration périneurale de dexaméthasone a semblé être un adjuvant intéressant pour l'allongement du bloc anesthésique et analgésique. Cependant, des études récentes n'ont pas retrouvé ce bénéfice par rapport à une administration systémique [133-135]. En plus de son action préventive sur les nausées vomissements postopératoires [136], l'administration systémique possède un effet antalgique certain comme adjuvant d'une anesthésie générale [137, 138] et d'une ALR centrale ou périphérique, sans être associée à un retentissement sur la glycémie [139]. Si le mécanisme d'action local au niveau du SNC a été décrit [140], il n'a pas, pour l'instant, été clairement démontré au niveau du SNP [116]. Son innocuité sur la fibre nerveuse n'a pas non plus été clairement établie [135,

141] et sa toxicité potentielle rapportée dans certains modèles [29, 31, 41]. Ces données sont à mettre en perspective avec certaines complications rapportées ou bloc anormalement prolongé [142].

Des anti-inflammatoires de type anti-COX-2 ont été évalués avec une efficacité supérieure lors d'une administration locale [143] que systémique [144]. Mais leur neurotoxicité n'a pas été évaluée et le mécanisme d'action ne semble pas être spécifiquement local.

### 3.f Autres

Différentes molécules visant les récepteurs au N-Méthyl D-Aspartate (NMDA) ont été évaluées. Le sulfate de magnésium prolonge la durée des ALRp [145-147] mais le mécanisme d'action, la comparaison avec une administration systémique, et l'évaluation d'une potentielle synergie toxique n'ont été évalués. Comme pour presque tous les exemples précédents, le bénéfice d'une administration systémique a été démontré [148]. La kétamine n'a été testée que comme adjuvant d'une ALRp au cours de la douleur chronique et uniquement sur quelques patients.

De manière anecdotique, et utilisant des logiques purement théoriques, de nombreuses molécules ont été testées dans les ALR centrales puis périphériques comme le vérapamil comme bloqueur des canaux calciques. Le midazolam peut prolonger le bloc moteur et sensitif d'une ALRp [149] mais son utilisation périneurale s'est avérée neurotoxique pour une utilisation en pratique clinique [42]. Cet agent conserve cependant, comme beaucoup d'autres, une utilisation légale possible comme agent de sédation avec la possibilité d'une potentialisation indirecte analgésique de l'effet de l'ALRp.

Des nouveaux axes de recherche prometteurs associent de la tétradotoxine (TTX) qui ne bloque pas les canaux sodiques cardiaques (Nav 1.5 qui est un TTX-*resistant channel*) avec un AL de longue durée semble donner des résultats qui doivent être confirmés sans accroître la neurotoxicité [150]. L'utilisation d'un bloqueur de récepteur comme le TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) ou le TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*) permet de faciliter la pénétration intra neural des AL voir de permettre la pénétration d'AL hydrophile ne pouvant normalement pas pénétrer le nerf comme le QX-314 (N-(2,6-dimethylphenylcarbomyolmethyl) triethylammonium

bromide). Malheureusement, si chaque molécule, prise séparément, ne s'avère pas neurotoxique, leur association semble l'être [151, 152].

#### 4. Cathéters

Les cathéters constituent actuellement le seul moyen clinique pertinent pour prolonger la durée des blocs au-delà des 16 ou 18 premières heures postopératoires après l'utilisation d'un AL de longue durée en injection unique [153, 154]. Ils gardent leurs inconvénients et leurs limites propres.

Des développements peuvent être espérés en clinique avec des systèmes thérapeutiques à libération (plus ou moins contrôlée) comme l'inclusion des AL dans des microsphères [155] ou des liposomes [156]. Ainsi, la forme liposomale de bupivacaïne (Exparel®) vient récemment d'avoir l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis avec une indication spécifique lors des infiltrations [157]. Pour ce qui est de l'ALRp proprement dite, même si des résultats cliniques préliminaires [158, 159] confirment les données expérimentales [160, 161], il est probable qu'il soit difficile de faire la preuve de son innocuité puisqu'une action prolongée se marquera toujours par un certain degré de neurotoxicité. Quels que soient l'adjuvant ou le vecteur utilisé, il existe un risque élevé de potentialisation de la toxicité propre des AL [29, 162]. Il faut donc probablement n'espérer voir que des autorisations indirectes comme pour les infiltrations, les plaques prothétiques [163] et matrices de cicatrisation [164], fils de sutures [165], ciment d'orthopédie [166] voir même pour des ALRp par voie intraveineuse [167].

#### Conclusion

Il n'y a pas, pour l'instant, d'adjuvant utilisable localement, qui peut faire la preuve scientifique associant efficacité et innocuité au cours d'une ALRp réalisée avec des AL de longue durée d'action. Une utilisation hors AMM doit être très prudente. L'échographie améliore la fiabilité de la procédure anesthésique, et doit conduire à réduire les doses d'Al (réduction en volume et en concentration) antérieurement utilisées lors des procédures réalisées sous neurostimulation. Si une prolongation du bloc analgésique est nécessaire au-delà de l'effet pharmacologique de l'AL, l'association avec un adjuvant par administration systémique lors du geste d'anesthésie peut être envisagée en particulier pour la dexaméthasone et peut être la dexmedétomidine. Pour

une prolongation au-delà de 18 à 24 heures, seule l'utilisation d'un cathéter permettra d'atteindre ce but tout en gardant un protocole d'utilisation et de surveillance rigoureux.

## Références

1. Mellecker C, Albright J, Clark R. Peripheral nerve blocks and incidence of post-operative neurogenic complaints and pain scores. *Iowa Orthop J* 2013; 32: 83-9
2. Moayeri N, Bigeleisen PE, Groen GJ. Quantitative architecture of the brachial plexus and surrounding compartments, and their possible significance for plexus blocks. *Anesthesiology* 2008; 108: 299-304
3. Moayeri N, Groen GJ. Differences in quantitative architecture of sciatic nerve may explain differences in potential vulnerability to nerve injury, onset time, and minimum effective anesthetic volume. *Anesthesiology* 2009; 111: 1128-34
4. Paqueron X, Boccaro G, Benhanou D, Coriat P, Riou B. Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly. *Anesthesiology* 2002; 97: 1245-9
5. Hanks RK, Pietrobon R, Nielsen KC, Steele SM, Tucker M, Warner DS, King KP, Klein SM. The effect of age on sciatic nerve block duration. *Anesth Analg* 2006; 102: 588-92
6. Pavicic Saric J, Vidjak V, Tomulic K, Zenko J. Effects of age on minimum effective volume of local anesthetic for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 761-6
7. Chen M, Chen C, Ke Q. The effect of age on the median effective dose (ED50) of intrathecally administered plain bupivacaine for motor block. *Anesth Analg* 2014; 118: 863-8
8. Dhir S, Ganapathy S, Lindsay P, Athwal GS. Case report: ropivacaine neurotoxicity at clinical doses in interscalene brachial plexus block. *Can J Anaesth* 2007; 54: 912-6
9. Cuvillon P, Reubrecht V, Zoric L, Lemoine L, Belin M, Ducombs O, Birenbaum A, Riou B, Langeron O. Comparison of subgluteal sciatic nerve block duration in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Br J Anaesth* 2013; 110: 823-30
10. Lim TK, Shi XQ, Martin HC, Huang H, Luheshi G, Rivest S, Zhang J. Blood-nerve barrier dysfunction contributes to the generation of neuropathic pain and allows targeting of injured nerves for pain relief. *Pain* 2014; 155: 954-67

11. Omura K; Ohbayashi M, Sano M, Omura T, Hasegawa T, Nagano A. The recovery of blood-nerve barrier in crush nerve injury: a quantitative analysis utilizing immunohistochemistry. *Brain Res* 2004; 1001: 13-21
12. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjovall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78: 507-14
13. Krikava I, Jarkovsky J, Stourac P, Novakova M, Sevcok P. The effects of lidocaïne on bupivacaine-induced cardiotoxicity in the isolated rat heart. *Physiol Res* 2010; 59: S65-S69
14. Gadsen J, Hadzic A, Gandhi K, Shariat A, Xu D, Maliakal T Patel V. The effect of mixing 1.5% mepivacaine and 0.5% bupivacaine on duration of analgesia and latency of block onset in ultrasound-guided interscalene block. *Anesth Analg* 2011; 112: 471-6
15. Laur JJ, Bayman EO, Foldes PJ, Rosenquist RW. Triple-blind randomized clinical trial of time until sensory change using 1.5% mepivacaine with epinephrine, 0.5% bupivacaine or an equal mixture of both for infraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 28-33
16. Griffiths JD, Barron FA, Grant S, Bjorksten AR, Hebbard P, Royse CF. Plasma ropivacaine after ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth* 2010; 105: 853-6
17. Torup H, Mitchell AU, Breindahl T, Hansen EG, Rosenberg J, Maller AM. Potentially toxic concentrations in blood of ropivacaine after bilateral transversus abdominis plane blocks: a pharmacokinetic study. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 235-8
18. Weiss E, Jolly C, Dumoulin JL, Ben Meftah R, Blanié P, Laloë PA, Tabary N, Fischler M, Le Guen M. Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 248-51
19. Ala-Kakka TI, Lapponen A, Alahuhta S. Two instances of central nervous system toxicity in the same patient following repeated ropivacaine-induced brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 623-6
20. Rettig HC, Lerou JG, Gielen MJ, Boersma E, Burm AG. The pharmacokinetics of ropivacaine after four different techniques of brachial plexus blockade. *Anaesthesia* 2007; 62: 1008-14

21. Barreveld A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg* 2013; 116: 1141-61
22. Moisés ECD, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, Marques MP, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1189-96
23. Farber SJ, Saheb-Al-Zamani M, Zieske L, Laurido-Soto O, Bery A, Hunter D, Johnson P, Mackinnon SE. Peripheral nerve injury after local anesthetic injection. *Anesth Analg* 2013; 117: 731-9
24. Yang S, Abrahams MS, HurnPD, Grafe MR, Kirsch JR. Local anesthetic schwann cell toxicity is time and concentration-dependent. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 444-51
25. Casati A, Fanelli G, Aldegheri G, Berti M, Colnaghi E, Cedrati V, Torri G. Interscalene brachial plexus anaesthesia with 0.5, 0.75 or 1 % ropivacaine: a double-blind comparison with 2 % mepivacaine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 872-5
26. Fredrickson MJ, Price DJ. Analgesic effectiveness of ropivacaine 0.2 % vs 0.4% via an ultrasound-guided C5-6 root/superior trunk perineural ambulatory catheter. *Br J Anaesth* 2009; 103: 434-9
27. Nouette-Gaulain K, Bringuer S, Canal-Raffin M, Bernard N, Lopez S, Dadure C, Masson F, Mercier J, Sztark F, Rossignol R, Capdevila X. Time course of mitochondrial metabolism alterations to repeated injections of bupivacaine in rat muscle. *Can J Anesth* 2010; 57: 836-42
28. Hofmann P, Metterlein T, Bollwein G. The myotoxic effect of bupivacaine and ropivacaine on myotubes in primary mouse cell culture and an immortalized cell line. *Anesth Analg* 2013; 117: 634-40
29. McAlvin JB, Reznor G, Shankarappa SA, Stefanescu CF, Kohane DS. Local toxicity from local anesthetic polymeric microparticules. *Anesth Analg* 2013; 116: 794-803
30. Piper SL, Laron D, Manzano G, Pattnaik T, Liu X, Kim HT, Feeley BT. A comparison of lidocaine, ropivacaine and dexamethasone toxicity on bovine tenocytes in culture. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94-B: 856-62
31. Lehner C, Gehwolf R, Hirzinger C, Stephan D, Augst P, Tauber M, Resch H, Bauier HC, Bauer H, Templer H. Bupivacaine induces short-term alterations and impairment in rats tendons. *Am J Sport Med* 2013; 41: 1411-8

32. Farkas B, Kvell K, Czömpöly T, Illes T, Bärdos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3112-20
33. Breu A, Rosenmeier K, Kujat R, Angele P, Zink W. The cytotoxicity of bupivacaine, ropivacaine, and mepivacaine on human chondrocytes and cartilage. *Anesth Analg* 2013; 117: 514-22
34. Serrato JA jr, Fleckenstein CM, Hasan SS. Glenohumeral chondrolysis associated with the use of an intra-articular pain pump delivering local anesthetics following manipulation under anesthesia: a report of four cases. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: e 99 (1-8)
35. Cai XY, Xiong LN, Yang SH, Shao ZW, Xie ZW, Gao F, Ding F. Comparison of toxicity effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine on rabbit intervertebral disc cells in vitro. *Spine J* 2014; 14: 483-90
36. Chee AV, Ren J, Lenart BA, Chen EY, Zhang Y, An HS. Cytotoxicity of local anesthetics and nonionic contrast agents on bovine intervertebral disc cells cultured in a three-dimensional culture system. *Spine J* 2014; 14: 491-8
37. Whitlock EL, Brenner MJ, Fox IK, Moradzadeh A, Hunter DA, Mackinnon SE. Ropivacaine-induced peripheral nerve injection injury in the rodent model. *Anesth Analg* 2010; 111: 214-20
38. Steinfeldt T, Graf J, Schneider J, Weihe E, Borgeat A, Wulf H, Weismann T. Histological consequences of needle-nerve contact following stimulation in a pig model. *Anesthesiol Res Pract* 2011; 591851
39. Sala-Blanch X, Ribalta T, Rivas E, Carrera A, Gaspa A, Reina MA, Hadzic A. Structural injury to human sciatic nerve after intraneuronal needle insertion. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 201-5
40. Albrecht E, Niederhauser J, Gronchi F, Löcherbach C, Kombot C, Rossat J, Gilliard N, Kuntzer T. transient femoral neuropathy after knee ligament reconstruction and nerve stimulator-guided continuous femoral nerve block/a case series. *Anaesthesia* 2011; 66: 45-51
41. Steinfeldt T, Weismann T, Nimphius W, Cornelius V, Eismann D, Kratz T, Hadzic A, Wulf H, Werner T. Perineural hematoma may result in nerve inflammation and myelin damage. *Reg Anesth Pain Med* 2014 in press
42. Williams BA, Hough KA, Tsui BY, Ibinson JW, Gold MS, Gebhart GF. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 25-30

43. Perlas A, Wong P, Abdallah F, Hazrati LN, Tse C, Chan V. Ultrasound-guided popliteal block through a common paraneurial sheath versus conventional injection: a prospective, randomized, double-blind study. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 218-25
44. Albrecht E, Kirham KR, Taffé P, Endersby RWW, ChanVWS, Tse C, Brull R. The maximum effective needle-to-nerve for ultrasound-guided interscalene block: an exploratory study. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 56-60
45. Orebaugh SL, McFadden K, Skorupan H, Bigeleisen PE. Subepineurial injection in ultrasound-guided interscalene needle tip placement. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 450-4
46. Ponroux M, Bouic N, Bringquier S, Biboulet P, Choquet O, Kassim M, Bernard N, Capdevila X. Estimation and pharmacodynamic consequences of the minimum effective anesthetic volumes for median and ulnar nerve blocks: a randomized, double-blind, controlled comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance. *Anesth Analg* 2010; 111: 1059-64
47. O'Donnell BD, Iohom G. An estimation of the minimum effective anesthetic volume of 2% lidocaine in ultrasound-guided axillary brachial plexus block. *Anesthesiology* 2009; 111: 25-9
48. Ferraro LH, Takeda A, Dos Reis Falcão LF, Rezende AH, Sadatsune EJ, Tardelli MA. Determination of the minimum effective volume of 0.5% bupivacaine for ultrasound-guided axillary brachial plexus block. *Braz J Anesthesiol* 2014; 64: 49-53
49. Schoenmakers KPW, Wegener JT, Stienstra R. Effect of local anesthetic volume (15 vs. 40 mL) on the duration of ultrasound-guided single shot axillary brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 242-7
50. Techasuk W, Bernucci F, Cupido T, Gonzalez AP, Correa JA, Finlayson RJ, De Tran DQ. Minimum affective volume of combined lidocaine-bupivacaine for analgesic subparaneurial popliteal sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 108-11
51. McNaught A, Shastri U, Carmichael N, Awad IT, Columb M, Cheung J, Holtby RM, McCartney CJL. Ultrasound reduces the minimum effective local anaesthetic volume compared with peripheral nerve stimulation for interscalene block. *Br J Anaesth* 2011; 106: 124-30
52. Fredrickson MJ, Smith KR, Wong AC. Importance of volume and concentration for ropivacaine interscalene block in preventing recovery room pain and minimizing motor block after shoulder surgery. *Anesthesiology* 2010; 112: 1374-81

53. Falcão LF, Perez MV, de Castro I, Yamashita AM, Tardelli MA, Amaral JL. Minimum effective volume of 0.5% bupivacaine with epinephrine in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2013; 110: 450-5
54. Riazi S, Carmichael N, Awad T, Holtby RM, McCartney CJ. Effect of local anaesthetic volume (20 vs 5 ml) on the efficacy and respiratory consequences of ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2008; 101: 549-56
55. De Tran QH, Dugani S, Dyachenko A, Correa JA, Finlayson RJ. Minimum effective volume of lidocaine for ultrasound-guided infraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med* 2011, 36: 190-4
56. Vandepitte C, Gautier P, Xu D, Salviz EA, Hadzic A. Effective volume of ropivacaine 0.75% through a catheter required for interscalene brachial plexus blockade. *Anesthesiology* 2013; 118: 863-7
57. Carney J, Finnerty O, Rauf J, Laffey JG, Mc Donnell JG. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks. *Anaesthesia* 2011; 66: 1023-30
58. Borglum J, Jensen K, Christensen AF, Hoegberg LCG, Johansen SS, Lönnqvist PA, Jansen T. Distribution patterns, dermatomal anesthesia, and ropivacaine serum concentration after bilateral dual transversus abdominis plane block. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 294-301
59. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pec II (modified Pec I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2012; 59: 470-75
60. Desroches J, Grabs U, Grabs D. Selective ultrasound guided pectoral nerve targeting in breast augmentation: how to spare the brachial plexus cord. *Clin Anat* 2013; 26: 49-55
61. Gonzalez AP, Bernucci F, Techasuk W, Pham K, Finlayson RJ, Tran de OH. A randomized comparison between 3 combinations of volume and concentration of lidocaine ultrasound-guided infraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 206-11
62. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 289-99
63. Renes SH, van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ. Minimum effective volume of local anesthetic for shoulder analgesia by ultrasound-guided block at root C7 with assessment of pulmonary function. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 529-34

64. Renes SH, Spoormans HH, Gielen MJ, Rettig HC, van Geffen GJ. Hemidiaphragmatic paresis can be avoided in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 595-9
65. Brull R, McCartney CJL, Chan VWS, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007; 104: 965-74
66. Ecoffey C, Oger E, Marchand-Maillet F, Cimino Y, Rannou JJ, Beloeil H; SOS French Regional Anaesthesia Hotline. Complications associated with 27031 ultrasound-guided axillary brachial plexus blocks: a web-based survey of 36 French centres. *Eur J Anaesthesiol* 2014 in press
67. Ullah H, Samad K, Khan FA. Continuous interscalene brachial plexus block versus parenteral analgesia for postoperative pain relief after major shoulder surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Feb 4; 2: CD007080. doi: 10.1002/14651858.CD007080.
68. Aveline C, Le Roux A, Le Hetet H, Vautier P, Cognet F, Bonnet F. Postoperative efficacies of femoral nerve catheters sited using ultracound combined with neurostimulation compared with neurostimulation alone for total knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 978-84
69. Wilson SH, Auroux AS, Eloy JD, Merman RB, Chelly J. Ropivacaine 0.1% versus 0.2% for continuous lumbar plexus nerve block infusions following total hip arthroplasty: a randomized, double blinded study. *Pain Med* 2014; 15: 465-72
70. Pintaric TS, Cvetko E, Strbenc M, Mis K, Podpecan O, Mars T, Hadzic A. Intraneural and perineural inflammatory changes in piglets after injection of ultrasound gel, endotoxin, 0.9% NaCl, or needle insertions without injection. *Anesth Analg* 2014; 118: 869-73
71. Moayeri N, Krediet AC, Welleweerd JC, Bleys RLAW, Groen GJ. Early ultrasound detection of low-volume intraneural injection. *Br J Anaesth* 2012; 109: 432-8
72. Wiesmann T, Bornträger A, Vassiliou T, Hadzic A, Wilf H, Müller HH, Steinfeldt T. Minimal current intensity to elicit an evoked motor response cannot discern between needle-nerve contact and intraneural needle insertion. *Anesth Analg* 2014; 118: 681-6
73. Tsai TP, Vuckovic I, Dilberovic F, Obhodzas M, Kapur E, Divanovic KA, Hadzic A. Intensity of the stimulating current may not be a reliable indicator of intraneural needle placement. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 207-10

74. Bigeleisen PE, Moayeri N, Groen GJ. Extraneural versus intraneural stimulation thresholds during ultrasound-guided supraclavicular block. *Anesthesiology* 2009; 110: 1235-43
75. Gadsden JC, Choi JJ, Lin E, Robinson A. Opening injection pressure consistently detects needle-nerve contact during ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Anesthesiology* 2014; 120: 1246-53
76. Goravanchi F, Kee SS, Kowalski AM, Berger JS, French KE. A case series of thoracic paravertebral blocks using a combination of ropivacaine, clonidine, epinephrine, and dexamethasone. *J Clin Anesth* 2012; 24: 664-7
77. Patel DD, Swadia VN. Safety and efficacy of fentanyl versus sodium bicarbonate in axillary brachial plexus block. *Int J Res Med* 2013; 2: 144-8
78. Singh SP, Singh V, Kaushal D, Jafa S. Effect of alkalinized bupivacaine and fentanyl mixture in supraclavicular brachial plexus block: a randomized double-blind controlled trial. *J Anesth Clin Pharmacol* 2009; 25: 25-8
79. Lee HJ, Cho YJ, Gong HS, Rhee SH, Park HS, Baek GH. The effect of buffered lidocaine in local anesthesia: a prospective, randomized, double-blind study. *J Hand Surg Am* 2013; 38: 971-5
80. Peterfreund RA, Datta S, Ostheimer GW. pH adjustment of local anesthetic solution with bicarbonate: laboratory evaluation of alkalinisation and precipitation. *Reg Anesth* 1989; 14: 265-70
81. Balga I, Gerber H, Konrad C, Diebold J. Entwicklung eines weichteil-ulkus nach periduraler langzeitinfusion. *Anaesthesist* 2009; 58: 156-62
82. Balga I, Gerber H, Schorno XH, Aebersold-Keller F, Dehen HP. Bupivacaine crystal deposits after long-term epidural infusion. *Anaesthesist* 2013; 62: 543-7
83. Frank SG, Lalonde DH. How acidic is the lidocaine we are injecting and how much bicarbonate should we add. *Can J Plast Surg* 2012; 20: 71-3
84. Nishikawa N, Kanaye N, Nakayama M, Igarashi M, Tsumoda K, Namiki A. Fentanyl improves analgesia but prolongs the onset of axillary brachial plexus block by peripheral mechanism. *Anesth Analg* 2000; 91: 384-7
85. Jadon A, Panigrahi MR, Parida SS, Chakraborty S, Agrawal PS, Panda A. Buprenorphine improves the efficacy of bupivacaine in nerve block: a double blind randomized evaluation in subclavian perivascular brachial block. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2009; 25: 207-10

86. Behr A, Freo U, On C, Westermann B, Alemanno F. Buprenorphine added to levobupivacaine enhances postoperative analgesia of middle interscalene brachial plexus block. *J Anesth* 2012; 26: 746-51
87. Alemanno F, Ghisi D, Fanelli A, Faliva A, Pergolotti B, Bizzarri F, Fanelli G. Tramadol and 0.5% levobupivacaine for single-shot interscalene block; effects on postoperative analgesia in patients undergoing shoulder arthroplasty. *Minerva Anestesio* 2012; 78: 291-6
88. Kesimci E, Izdes S, Gozdemir M, Kanbak O. Tramadol does not prolong the effect of ropivacaine 7.5 mg/mL for axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 736-41
89. Corvetto MA, Echevarria GC, De La Fuente N, Mosqueira L, Solari S, Altermatt FR. Comparison of plasma concentrations of levobupivacaine with or without epinephrine for transversus abdominis plane block. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 633-7
90. Bouaziz H, Iohom G, Estebe JP, Campana WN, Myers RR. Effects of levobupivacaine and ropivacaine on rat sciatic nerve blood flow. *Br J Anaesth* 2005; 95: 696-700
91. Schoenmakers KP, Vree TB, Jack NT, van den Bemt B, van Limbeek J, Stienstra R. Pharmacokinetics of 400 mg ropivacaine with and without epinephrine for combined femoral and sciatic nerve blocks in lower extremity surgery. A pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 1321-7
92. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK, Wagenaar B, Moric M, Tuman KJ, Kerns JM. Local anesthetics sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetes rats. *Reg Anesth pain Med* 2010; 35: 343-50
93. Williams BA, Murinson BB, Grable BR, Orebaugh SL. Future considerations for pharmacology adjuvants in single-injection peripheral nerve blocks for patients with diabetes mellitus. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 445-57
94. Kroin JS, Buvanendran A, Tuman KJ, Kerns JM. Effect of acute versus continuous glycemic control on duration of local anesthetic sciatic nerve block in diabetic rats. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 595-600
95. Lirk P, Flatz M, Haller I, Hausott B, Blumenthal S, Stevens MF, Suzuki S, Klimaschewski L, Gerner P. In Zucker diabetic fatty rats, subclinical diabetic neuropathy increases in vivo lidocaine block duration but not in vitro neurotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 601-6

96. Sertoz N, Deniz MN, Ayanoglu HO. Relationship between glycosylated haemoglobin level and sciatic nerve block performance in diabetic patients. *Foot Ankle Int* 2013; 34: 85-90
97. Lirk P, Rutten MVH, Haller I, Stevens MF, Laudolff-Birmingham J, Hollmann M, Birmingham B. Management of the patient with diabetic peripheral neuropathy presenting for peripheral regional anesthesia: a European survey and review of literature. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1039-48
98. Keyl C, Held T, Albiez G, Schmack A, Weisenack C. Increase electrical nerve stimulation threshold of the sciatic nerve in patients with diabetic foot gangrene. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 435-40
99. Gebhard RE, Nielsen KC, Pietrobon R, Missair A, Williams BA. Diabetes mellitus, independent of body mass index, is associated with a “higher success” rate for supraclavicular brachial plexus blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 404-7
100. Riazi S, Bril V, Perkins BA, Abbas S, Chan VWS, Ngo M, Lovblom LE, El-Beheiry H, Brull R. Can ultrasound of the tibial nerve detect diabetic peripheral neuropathy? *Diabetes Care* 2012; 35: 2575-9
101. Lalonde D, Martin A. Epinephrine in local anesthesia in finger and hand surgery: the case for wide-awake anesthesia. *J AM Acad Orthop Surg* 2013; 21: 443-7
102. Petrocheliou K, Livaniotis S, Zavras N, Hager J, Fassoulaki A. Sciatic lateral popliteal block with clonidine alone or clonidine plus 0.2% ropivacaine: effect on the intra-and postoperative analgesia for lower extremity surgery in children: a randomized prospective controlled study. *BMC Anesthesiology* 2012; 12: 1-9
103. Iskandar H, Bernard A, Ruel-Raymond J, Cochard G, Manaud B. The analgesic effect of interscalene block using clonidine as an analgesic for shoulder arthroscopy. *Anesth Analg* 2003; 96: 260-2
104. YaDeau JT, Lasala VR, Paroli L, Kahn RL, Jules-Elysee KM, Levine DS, Wukovits BI, Lipnitsky JY. Clonidine and analgesic duration after popliteal fossa nerve blockade, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008; 106: 1916-20
105. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009; 111: 406-15

106. Fournier R, Faust A, Chassot O, Gamulin Z. Perineural clonidine does not prolong levobupivacaine 0.5% after sciatic nerve block using Labat approach in foot and ankle surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 521-4
107. Engelman E., Marsala C. Efficacy of adding clonidine to intrathecal morphine in acute postoperative pain: meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 21-7
108. Fritsch G, Danninger T, Allerberger K, Tsodikov A, Felder TK, Kapeller M, Gerner P, Brummett CM. Dexmedetomidine added to ropivacaine extends the duration of interscalene brachial plexus blocks for elective shoulder surgery when compared with ropivacaine alone: a single-center, prospective, triple-blind, randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 37-47
109. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, Pils S, Weber M, Zeitlinger M. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth* 2013; 110: 438-42
110. Esmaoglu A, Yegenoglu F, Akin A, Turk CY. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary plexus block. *Anest Analg* 2010; 111: 1548-51
111. Bengisun ZK, Ekmekçi P, Akan B, Köroğlu A, Tüzüner F. The effect of adding dexmedetomidine to levobupivacaine for interscalene block for postoperative pain management after arthroscopic shoulder surgery. *Clin J Pain* 2014; in press
112. Zhang H, Zhou F, Li C, Kong M, Liu H, Zhang P, Zhang S, Cao J, Zhang L Ma H. Molecular mechanisms underlying the analgesic property of intrathecal dexmedetomidine and its neurotoxicity evaluation: an in vivo and in vitro experimental study. *PLOS One* 2013; 8: e55556
113. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Shimada M, Miyawaki T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an  $\alpha$ -2A adrenoceptor. *Anesth Analg* 2008; 107: 96-101
114. Yabuki A, Higuchi H, Yoshitomi T, Tomoyasu Y, Ishii-Maruhama M, Maeda S, Miyawaki T. Locally injected dexmedetomidine induces vasoconstriction via peripheral  $\alpha$ -2A adrenoceptor subtype in guinea pig. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 133-6
115. Cheung CW, Jacobus KF, Choi WS, Chiu WK, Ying CLA, Irwin MG. Evaluation of the analgesic efficacy of local dexmedetomidine application. *Clin J Pain* 2011; 27: 377-82

116. Yilmaz-Rastoder E, Gold MS, Hough KA, Gebhart GF, Williams BA. Effect of adjuvant drugs on the action of local anesthetics in isolated rat sciatic nerves. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 403-9
117. Funai Y, Pickering AE, Uta D, Nishikawa K, Mori T, Asada A, Imoto K, Furue H. Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch clamp analysis of analgesic mechanisms. *Pain* 2014; 155: 617-28
118. Konakci S, Adanir T, Yilmaz G, Resanko T. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 403-9
119. Abdallah FW, Abrishami A, Brull R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2013; 117: 271-8
120. Reddy VS, Shaik NA, Donthu B, Reddy Sannala VK, Jangam V. Intravenous dexmetetomidine versus clonidine for prolongation of bupivacaine spinal anesthesia and analgesia: a randomized double-blind study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 342-7
121. Mahendru V, Tewari A, Katyal S, Grewal A, Singh MR, Katyal R. A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery; a double blind controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 496-502
122. Swani SS, Kenlya VM, Ladi SD, Rao R. Comparison of dexmedetomidine and clonidine ( $\alpha_2$  agonist drugs) as an adjuvant to local anaesthesia in supraclavicular brachial plexus block: a randomized double-blind prospective study. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 243-9
123. Usta B, Gozdemir M, Demircioglu RI, Muslu B, Sert H, Yaldiz A. Dexmedetomidine for the prevention of shivering during spinal anesthesia. *Clinics* 2011; 66: 1187-91
124. Kim YS, Kim YII, Seo KH, Kang HR. Optimal dose of prophylactic dexmedetomidine for preventing postoperative shivering. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1327-32
125. Hong JY, Kim WO, Yoon Y, Choi Y, Kim SH, Kil HK. Effects of intravenous dexmedetomidine on low-dose bupivacaine spinal anaesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 382-7

126. Erdogan MA, Polat A, Yucel A, Aydogan MS, Parlakpinar H, Tekin S, Durmus M, Ersoy MO. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block. *Curr Ther Res Clin Exp* 2013; 74: 74-8
127. Mizrak A, Gul R, Ganidagli S, Karakurum G, Keskinkilic G, Oner U. Dexmedetomidine premedication of outpatients under IVRA. *Middle East Anesthesiol* 2011; 21: 53-60
128. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in in or outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6: 204-11
129. Schnabel A, Meyer-Frieben CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for the postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2013; 154: 1140-9
130. Rancourt MP, Albert NT, Côté M, Létourneau DR, Bernard PM. Posterior tibial nerve sensory blockade duration prolonged by adding dexmedetomidine to ropivacaine. *Anesth Analg* 2012; 115: 958-62
131. Vieira PA, Pulai I, Manikantan P, Keller B, Connelly NR. Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 285-8
132. Parrington SJ, O'Donnell D, Chan VW, Brown-Shreves D, Subramanyam R, Qu M, Brull R. Dexamethasone added to mepivacaine prolongs the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 422-6
133. Fredrickson MJ, Danesh-Clough TK, White R. Adjuvant dexamethasone for bupivacaine sciatic and ankle blocks: results from 2 randomized placebo-controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 300-7
134. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, Carlier S, Missant C, Van de Velde M. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2013; 111: 445-52
135. Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, Tureanu L, Doty R, Weingart A, De Oliveira GS. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*, 2014; 118: 1113-9

136. Cardoso MMS, Leite AO, Santos EA, Gozzani JL, Mathias LAST. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 102-5
137. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 191-200
138. Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114: 813-22
139. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shera T, Vender J, Gray J, Landry E. The effect of single low-dose dexamethasone on blood glucose concentrations in the perioperative period: a randomized, placebo-controlled investigation in gynecologic surgical patients. *Anesth Analg* 2014 in press
140. Rijsdijk M, van Wijck ALM, Kalkman CJ, Yaksh TL. The effects of glucocorticoids on neuropathic pain: a review with emphasis on intrathecal methylprednisolone acetate delivery. *Anesth Analg* 2014; 118: 1097-112
141. Ma R, Wang X, Lu C, Cheng Y, Ding G, Liu L, Ding Z. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience*, 2010 ; 167: 329-42
142. Aghdashi MM, Dehghan K, Shokohi S, Shafagh S. Unusually prolonged motor and sensory block following single injection ultrasound-guided infraclavicular block with bupivacaine and dexamethasone. *Anesth Pain Med* 2013; 3: 260-2
143. Romsing J, Moiniche S, Ostergaard D, Dahl JB. Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 672-83
144. Lui X, Zhao X. Parecoxib added to ropivacaine prolongs duration of axillary brachial plexus blockade and relieves postoperative pain. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471: 562-8
145. Lee AR, Yi Hw, Chung IS, Sangwook J, Ahn HJ, Gwak MS, Choi DH, Choi SJ. Magnesium added to bupivacaine prolongs the duration of analgesia after interscalene nerve block. *Can J Anesth* 2012; 59: 21-7
146. Ekmekci P, Bengisun ZK, Akan B, Kazbek BK, Ozkan KS, Suer AH. The effect of magnesium added to levobupivacaine for femoral nerve block on postoperative

- analgesia in patients undergoing ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21: 1119-24
147. Lalla RK, Anant S, Nanda HS. Verapamil as an adjunct to local anaesthetic for brachial plexus blocks. *MLAFI* 2010; 66: 22-24
148. Albrecht E, Kirkham KR, Lui SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis *Anaesthesia* 2013; 68: 79-90
149. Jarbo K, Batra YK, Panda NB. Brachial plexus block with midazolam and bupivacaine improves analgesia. *Can J Anaesth* 2005; 52: 822-6
150. Berde CB, Athiraman U, Yahalon B, Zurakowski D, Corfas G, Bognet C. Tetrodotoxin-bupivacaine-epinephrine combinations for prolonged local anesthesia. *Mar Drugs* 2011; 9: 2717-28
151. Peters CM, Ririe D, Houle TT, Aschenbrenner CA, Eisenach JC. Nociceptor-selective peripheral nerve block induces delayed mechanical hypersensitivity and neurotoxicity in rats. *Anesthesiology* 2014; 120: 976-86
152. Shankarappa SA, Sagie I, Tsui JH, Chiang HH, Stefanescu C, Zurakowski D, Kohane DS. Duration and local toxicity of sciatic nerve blockade with coinjected site 1 sodium-channel blockers and quaternary lidocaine derivatives. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 483-9
153. Bingham AE, Fu R, Horn JL, Abrahams MS. Continuous peripheral nerve block compared with single-injection peripheral nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 583-94
154. Sato K, Adachi T, Shirai N, Naoi N. Continuous versus single-injection sciatic nerve block added to continuous femoral nerve block for analgesia after knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind study. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: in press
155. Estebe JP, Le Corre P, Du Plessis L, Chevanne F, Cathelineau G, Le Verge R, Ecoffey C. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine-loaded microspheres on brachial plexus block in a sheep. *Anesth Analg* 2001; 93: 447-55
156. Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K. A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing wound infiltration Depofoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for postsurgical analgesia in total knee arthroplasty. *Knee* 2012; 19: 530-6
157. Gorfine SR, Onel EO, Paton G, Krivokapic ZV. Bupivacaine extended-release liposome injection for prolonged postsurgical analgesia in patients undergoing

- hemorrhoidectomy: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum Deliv* 2011; 54: 1552-9
158. Viscusi E, Candiotti KA, Onel E, Morren M, Ludbrook GL. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 616-22
159. Ilfeld BM, Malhotra N, Furnish TJ, Donohue MC, Madison SJ. Liposomal bupivacaine as a single-injection peripheral nerve block: a dose-response study. *Anesth Analg* 2013; 117:1248-56
160. Richard BM, Newton P, Ott LR, Haan D, Brubaker AN, Cole PI, Ross PE, Rebelatto MC, Nelson KG. The safety of Exparel® (bupivacaine liposome injectable suspension) administered by peripheral nerve block in rabbits and dogs. *J Drug Delivery* 2012; doi 10.1155/2012/962101
161. Ohri R, Blaskovich P, Wang JCF, Pham L, Nichols G, Hildebrand W, Costa D, Scarborough N, Herman C, Strichartz G. Prolonged nerve block by microencapsulated bupivacaine prevents acute postoperative pain in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 607-15
162. Padera R, Bellas E, Tse JY, Hao D, Kohane DS. Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticules. *Anesthesiology* 2008; 108: 921-8
163. Ohri R, Wang JCF, Blaskovich PD, Costa D, Nichols G, Hildebrand W, Scarborough N, Herman C, Strichartz GR. Prolonged amelioration of experimental postoperative pain by bupivacaine released from microsphere-coated hernia mesh. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 97-107
164. Chen DWC, Liao JY, Liu SJ, Chan EC. Novel biodegradable sandwich-structured nanofibrous drug-eluting membranes for repair of infected wounds: an in vitro and in vivo study. *Int J Nanomed* 2012; 2: 763-71
165. Weldon CB, Tsui JH, Shankarappa SA, Nguyen VT, Ma M, Anderson DG, Kohane DS. Electrospun drug-eluting sutures for local anesthesia. *J Control Release* 2012; 161: 903-9
166. Verron E, Gauthier O, Janvier P, Le Guen H, Holopheme D, Cavagna R, Bouler JM. Analgesic properties of calcium phosphate apatite loaded with bupivacaine on postoperative pain. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010; 94: 89-96
167. Mantha VR, Nair HK, Venkataraman R, Gao YY, Matyjaszewski K, Dong H, Li W, Landsittel D, Cohen E, Lariviere WR. Nanoanesthesia: a novel, intravenous

approach to ankle block in the rat by magnet-directed concentration of ropivacaine-associated nanoparticles. Anesth Analg 2014; 118: 1355-62