

## Place de la lidocaïne intraveineuse en périopératoire

Marc Beaussier<sup>1</sup>, Paola Mascitti<sup>1</sup>, Anne-Elisabeth Bossard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département d'anesthésie, Institut Mutualiste Montsouris. 42 Boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

Correspondance : Pr Marc Beaussier. Département d'anesthésie, Institut Mutualiste Montsouris, 42 Boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

Contact : [marc.beaussier@imm.fr](mailto:marc.beaussier@imm.fr)

### Conflits d'intérêts :

Marc Beaussier : consultant pour les laboratoires AGUETTANT

Anne-Elisabeth Bossard et Paola Mascitti n'ont pas de conflits d'intérêt en relation avec le sujet

### Points essentiels

- La lidocaïne intraveineuse (LIV) est utilisée depuis très longtemps en période périopératoire et a donné lieu à de nombreux travaux de recherche.
- Les propriétés de la LIV sont particulièrement intéressantes dans le contexte actuel de la récupération améliorée après chirurgie. Outre ses propriétés analgésiques et antihyperalgésiques, la LIV permet d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.
- D'autres propriétés telles que le contrôle des douleurs à l'injection du propofol et l'inhibition des réflexes consécutifs à l'irritation des voies aériennes supérieures peuvent être mises à profit en périopératoire.
- Des méta-analyses récentes n'ont pas permis de conclure formellement sur l'effet de la LIV, du fait d'une inhomogénéité très importante entre les études, de faiblesses méthodologiques et surtout d'effets différents selon le type de chirurgie.
- Parmi les réticences à l'utilisation de la LIV en périopératoire figurent souvent une mauvaise connaissance de ses propriétés pharmacocinétiques, notamment dans les populations ayant des comorbidités, et l'absence d'AMM spécifique pour ces indications.

- Il est probable que de nouveaux intérêts apparaissent compte-tenu de la mise en évidence d'effets anti-inflammatoires et anti-tumoraux dont les répercussions cliniques sont encore à l'étude.

La lidocaïne est un anesthésique local de la classe des amides et un anti-arythmique de classe IB synthétisé en 1942 [1]. Elle est utilisée par voie intraveineuse depuis de très longues années dans le domaine de la cardiologie pour traiter et prévenir la survenue de troubles du rythme cardiaque. La reconnaissance précoce de ses propriétés analgésiques, depuis le début des années 50, a donné lieu à de nombreux travaux mettant en évidence son effet potentialisateur sur les produits d'anesthésie, sa capacité à réduire la consommation d'opiacés et les effets indésirables qui s'y rapportent, ainsi que l'inhibition des réflexes des voies aériennes supérieures, améliorant les conditions d'intubation et d'extubation des patients. Le développement de nouvelles molécules et l'évolution des stratégies anesthésiques ont ensuite relégué l'usage de la lidocaïne intraveineuse (LIV). L'avènement de la stratégie multimodale de prise en charge de la douleur, permettant une analgésie efficace en réduisant concomitamment le recours aux opiacés, a relancé récemment l'intérêt de l'usage peropératoire de la LIV dans le cadre des protocoles RAAC, du développement des prises en charge ambulatoire ou encore du concept récent d' « anesthésie sans opiacés » [2,3]. L'ensemble des travaux consacrés à cette molécule a permis par ailleurs la reconnaissance de nouvelles propriétés qui ouvrent des voies particulièrement intéressantes durant la période opératoire et laisse présager de nouvelles indications.

Paradoxalement, malgré l'ensemble de ces propriétés et sa place désormais clairement positionnée dans de nombreuses recommandations de pratique, la LIV reste encore actuellement insuffisamment utilisée [4]. Les raisons en sont certainement multiples. L'absence d'AMM spécifique et de conditionnement adapté est l'une des explications. On peut également citer une certaine méconnaissance de la pharmacologie du produit et une crainte du maniement intraveineux de molécules réputées dangereuses.

L'objectif de cette conférence d'actualisation est de faire le point sur les bénéfices associés à l'utilisation de la LIV et de procurer aux lecteurs les bases pharmacologiques permettant d'utiliser cette molécule dans les meilleures conditions. Pour des informations complémentaires, le lecteur pourra se référer à d'autres revues récentes sur la LIV [5-7].

## Propriétés pharmacologiques

### Pharmacocinétique chez le sujet sain

La lidocaïne, une fois injectée par voie intraveineuse, a une cinétique d'élimination bi-exponentielle avec une demi-vie de distribution ( $t_{1/2a}$ ) de 5 à 8 min et une demi-vie d'élimination ( $t_{1/2b}$ ) de 80 à 110 min [8]. L'élimination est principalement hépatique avec un coefficient d'extraction hépatique élevé (environ 70 %), ce qui suggère une dépendance plus importante du métabolisme aux variations du débit sanguin hépatique qu'à la fonction enzymatique du foie. Environ 90 % de la lidocaïne injectée subit dans le foie, par les cytochromes P450, une voie de dégradation par dééthylation oxydative pour se transformer en monoéthylglycinexylidide (MEGX), à son tour dééthylée en glycinexylidide (GX). L'excrétion urinaire est principalement composée de 4-OH-xylidine, après hydrolyse et oxydation du GX. Moins de 10 % de la lidocaïne injectée est excrétée inchangée dans les urines. Le MEGX a des propriétés comparables à celle de la lidocaïne, avec une puissance d'environ 80% mais une plus longue demi-vie d'élimination (2,3 à 2,8 h) [9]. La lidocaïne est liée aux protéines plasmatiques (alpha1 glycoprotéine acide) à environ 90 % à la concentration plasmatique de 3 µg/ml.

L'obtention d'un taux plasmatique stable lors d'une administration par perfusion continue prend plus de 60 min, ce qui pousse à l'injection d'un bolus initial. Compte tenu de la diffusion rapide de la molécule après injection en bolus, il est recommandé d'instituer le relai par perfusion continue si l'on souhaite maintenir une concentration plasmatique stable pour des administrations de plus de 20 min. La perfusion continue peut être maintenue plusieurs heures sans risque d'accumulation du produit. La seule limite décrite tient aux effets compétitifs entre la lidocaïne et son métabolite MEGX qui expose au risque d'accumulation pour des perfusions de plus de 24 h [10].

La concentration plasmatique de lidocaïne considérée comme efficace et sûre se situe entre 1,5 et 5 µg/ml [1]. Chez le sujet sain, la concentration seuil associée à la survenue de symptômes neurologiques est de 15 µg/ml, correspondant environ à l'injection d'une dose de 8 mg/kg [11]. La cardiotoxicité de la molécule survient quant à elle pour des concentrations supérieures à 20 µg/ml [1].

Dans le cadre de l'application d'un protocole d'administration standard avec un bolus de 1,5 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 1,5 mg/kg chez des patients adultes sains, les concentrations obtenues sont de  $2,24 \pm 0,53$  µg/ml à 30 min et  $2,45 \pm 0,73$  µg/ml 4 h après le début de l'administration, ce qui témoigne d'une marge de sécurité importante [12]. Les concentrations sont de  $1,13 \pm 0,37$  µg/ml et  $0,34 \pm 0,18$  µg/ml, respectivement 2 h et 6 h après l'arrêt de l'administration, ce qui témoigne de l'élimination rapide de la molécule.

### **Pharmacocinétique dans des populations particulières**

Tout ce qui contribue à réduire le débit sanguin hépatique provoque une augmentation de la demi-vie d'élimination de la lidocaïne, comme c'est le cas en particulier dans le cas de l'insuffisance cardiaque [13] ainsi que dans la cirrhose hépatique sévère [14]. Chez le patient insuffisant rénal, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne est également augmentée, devant inciter à réduire d'environ un tiers les doses administrées [15].

En ce qui concerne le sujet âgé, il n'y a pas de modification significative de la clairance, mais l'augmentation du volume de distribution entraîne également une augmentation de la demi-vie d'élimination [16]. Dans cette population, il est donc recommandé d'administrer un bolus à une dose équivalente à celle d'un sujet jeune, mais de réduire d'environ un tiers la dose administrée en injection continue.

Chez le sujet obèse, l'augmentation du volume de diffusion entraîne une baisse significative de la clairance de la LIV. Il est conseillé, dans cette population, de garder une dose rapportée au poids du patient pour l'administration du bolus initial, et d'adapter ensuite la perfusion continue selon le poids idéal du patient [17].

Il existe très peu de données sur l'administration de LIV chez l'enfant et le nourrisson. L'augmentation de la fraction libre consécutive à la réduction des capacités de fixation est compensée par l'augmentation du volume de diffusion. Les rares travaux ayant effectué des dosages dans cette population suggèrent que les doses habituelles rapportées au poids de l'enfant sont parfaitement sûres, tout du moins au-delà du 6<sup>ème</sup> mois [18].

### **Propriétés pharmacodynamiques**

Le principal mécanisme d'action de la lidocaïne est le blocage des canaux sodiques voltage dépendants [19]. Cependant, selon la concentration, cette molécule a la possibilité d'inhiber les systèmes glycinergiques, sérotoninergiques ainsi que les canaux potassiques à faible dose, les canaux calciques ainsi que le récepteur NMDA pour les plus fortes doses [20].

### Propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques

La LIV a un effet analgésique par l'addition d'effets périphériques et centraux [21]. Administrée chez des volontaires sains soumis à un pincement interdigital douloureux, la LIV réduit l'intensité douloureuse mais surtout, prévient la réaction d'hypersensibilisation induite par la stimulation répétée [22]. L'origine périphérique de cet effet analgésique est attesté par l'emploi d'analgésique ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, et dont l'efficacité a été démontrée [23], ainsi que par la mise en évidence d'un effet direct sur l'excitabilité et la conduction des messages douloureux dans des fibres C après stimulation nociceptive [24]. L'effet central est attesté sur un modèle expérimental bloquant l'accès périphérique de la molécule [25]. Cet effet central semble d'ailleurs prédominant au niveau médullaire où la LIV déprime les réflexes polycinétiques et inhibe les récepteurs aux NMDA. Enfin, des effets purement cérébraux ont été mis en évidence [26].

### Effets anti-inflammatoires

La LIV a des effets anti-inflammatoires bien caractérisés [27]. Elle inhibe la migration, l'adhésion et l'activation leucocytaire aux sites lésionnels. Cela a été clairement montré sur des modèles animaux de péritonite ou d'inoculation bactérienne cutanée [28]. Chez l'homme, la LIV diminue significativement l'infiltration leucocytaire autour d'une cicatrice [29], et réduit la sécrétion des marqueurs biologiques de l'inflammation après chirurgie abdominale [30]. Compte tenu de l'absence de canaux sodiques sur les cellules inflammatoires, l'action de la LIV serait médiée par le système des protéines-G intracellulaires [31] et l'activation des canaux potassiques mitochondriaux [32].

### Effet sur le système respiratoire

La LIV a un effet relaxant sur l'arbre trachéo-bronchique mise en évidence sur anneaux trachéaux isolés [33]. Elle est même capable de reverser la contracture trachéale induite par l'acétylcholine ou l'histamine [34]. Par ailleurs, la LIV a un effet dépresseur respiratoire très modéré, qui s'exprime par une diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire quelques minutes après l'injection, mais sans véritable traduction clinique [35].

### Effets cardiovasculaires

Aux doses utilisées dans le cadre de la recherche des effets analgésiques et anti-inflammatoires, la LIV n'a pratiquement pas d'effet cardiaque [36]. Comme tous les anesthésiques locaux, la lidocaïne a un effet biphasique sur le muscle lisse vasculaire, entraînant une vasoconstriction à faible concentration et une vasodilatation à plus forte concentration [37]. Cet effet serait dépendant de l'endothélium et médié par l'action de la lidocaïne sur les récepteurs potassiques voltages dépendants et les récepteurs à l'adénosine [38].

### Effets digestifs

La LIV accélère la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale, comme cela est attesté dans de nombreuses publications [39].

Cette propriété est la conséquence d'effets indirects (effet anti-inflammatoire, réduction de la consommation d'opiacés) mais aussi d'effets directs sur le muscle lisse de la paroi digestive mise en évidence chez l'animal, ainsi que d'un effet inhibiteur sur les boucles réflexes impliquant le plexus nerveux mésentérique et potentiellement impliquées dans l'iléus postopératoire [40].

### Effet anti-thrombotique

Tous les anesthésiques locaux à fortes concentrations, mais encore plus particulièrement pour la lidocaïne, inhibent l'agrégation plaquettaire [41]. Cette propriété pourrait être à l'origine de l'inhibition de la réaction thrombotique induite par une lésion microcirculatoire [42]. La traduction clinique de cette propriété a été évoquée il y a longtemps dans les mécanismes à l'origine de la réduction de l'incidence de thrombose veineuse postopératoire après arthroplastie de hanche [43].

### Effets anti-tumoraux

Une littérature très récente réalisée principalement sur des modèles in vitro témoigne d'un effet anti-tumoral direct et indirect de la LIV [44]. Celle-ci stimule l'effet de la réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales ainsi que les phénomènes d'apoptose. Par ailleurs, la lidocaïne est capable d'agir directement sur l'ADN des cellules cancéreuses. Enfin, la lidocaïne inhibe la phosphorylation de certaines tyrosines kinases impliquées dans l'adhésion et la migration à travers l'endothélium des cellules tumorales. Sur un modèle

animal de xéno greffe de cellules d'hépatocarcinome, la lidocaïne a un effet inhibiteur comparable à celui du cisplatine et peut très significativement en potentialiser l'effet [45]. La traduction clinique de ses propriétés reste encore assez floue mais ouvre un champ de recherche intéressant, nourrissant le débat sur l'influence de la prise en charge anesthésique sur la récurrence et l'évolution métastatique après chirurgie carcinologique. Après excision cutanée d'une xéno greffe de cellules tumorales mammaires sous anesthésie au sévoflurane, la LIV réduit le risque de métastases pulmonaires [46] et pourrait fortement potentialiser l'effet anti-tumoral du cisplatine [47].

### Effet antimicrobien

La lidocaïne est capable d'inhiber la croissance de bactéries gram-positives, gram négatives, de mycobactérie et autres cellules fongiques [48]. la Lidocaïne aurait même un effet antiviral direct contre l'herpès virus [49].

## **Utilisation clinique de la lidocaïne intraveineuse en anesthésie-réanimation**

### **Prévention de la douleur à l'injection de propofol**

La douleur à l'injection de propofol est fréquente et représente une source d'inconfort pour les patients. L'efficacité de la LIV pour prévenir cette douleur à l'injection du propofol est désormais clairement documentée par de nombreux travaux regroupés en méta-analyses [50]. L'effet peut être obtenu soit en mélangeant la lidocaïne à la solution de propofol, soit par l'injection intraveineuse d'une faible dose de lidocaïne ( $\leq 20$  mg) en maintenant un système de garrot durant un court moment (en général 60 secondes après l'injection). Le mécanisme d'action de la lidocaïne reste encore complètement élucidé. Il a été montré que l'effet était principalement direct sur le vaisseau. Lorsqu'elle est mélangée au propofol, la lidocaïne baisse le pH de la solution, ce qui pourrait expliquer l'effet analgésique.

### **Prévention des réflexes des voies aériennes supérieures**

L'application clinique en anesthésie des propriétés bronchodilatatrices de la lidocaïne remonte au début de l'utilisation de celle-ci par voie intraveineuse. Chez des patients ayant une hyperréactivité bronchique, la LIV atténue la réponse bronchique à l'histamine aussi efficacement qu'un aérosol de salbutamol [51]. Chez des patients anesthésiés, un bolus de 1,5 mg/kg de lidocaïne abolit le réflexe de toux déclenché par l'instillation d'eau dans la trachée [52].

Il a également été montré qu'une dose de 1 à 2 mg/kg de lidocaïne intraveineuse est efficace pour prévenir le laryngospasme chez l'enfant [53]. Une méta-analyse récente met en évidence l'intérêt de la LIV pour réduire la toux et l'irritation bronchique chez l'adulte et l'enfant, tant au moment de l'intubation que de l'extubation [54].

### **Impact sur la douleur et la récupération postopératoire**

Une revue initiale du groupe Cochrane, publiée en 2015 (45 études entre 1966 et 2014 toutes chirurgies confondues) avait retrouvé un bénéfice de la LIV sur les douleurs à la 24<sup>ème</sup> heure postopératoire, une réduction de la consommation d'opiacés, de l'incidence de nausées ainsi que de la durée moyenne de séjour [55]. Cette méta-analyse a été réactualisée en 2018 avec l'ajout de 23 études [56]. Les conclusions ont été modifiées par rapport à la revue initiale, les auteurs ayant souligné la grande hétérogénéité des études, le nombre important d'imprécisions et d'études de qualité modérée, ne permettant pas de conclure de façon formelle sur les bénéfices retrouvés à l'administration de LIV. Compte tenu des différences importantes relatives au type de chirurgie, il paraît préférable (et certainement plus pertinent) d'analyser les effets de la LIV en fonction de ce dernier critère.

### Chirurgie abdominale

Le bénéfice de l'utilisation périopératoire de la LIV a été clairement montré en chirurgie abdominale à travers de nombreuses études randomisées contrôlées regroupées en méta-analyses [57-60]. La LIV permet une réduction de l'intensité douloureuse, de la consommation d'opiacés, de l'incidence de NVPO, de la durée de l'iléus postopératoire et de la durée moyenne d'hospitalisation. Dans la méta-analyse de Marret et al., regroupant 8 études de haut grade méthodologique, l'intensité douloureuse 24 heures après la chirurgie était réduite de 5,9 mm (IC 95 % 2,2-9,9 P < 0,01), la durée de l'iléus de 8,3 h (IC 95 % 3-13 P < 0,01), le risque de NVPO d'un ODDS ratio de 0,39 [IC 95 % 0,2-0,76 P < 0,01] et la DMS de 0,84 jour [IC 95 % 0,3-1,38 P < 0,01] par rapport à un groupe de patients ne recevant pas de LIV. Une autre méta-analyse, cette fois-ci centrée sur la chirurgie coelioscopique, regroupant 14 études et plus de 700 patients, retrouve également une réduction significative de la consommation d'opiacés, de l'intensité douloureuse sur 24 h et de l'incidence de NVPO [61]. L'impact positif de la LIV sur le raccourcissement du délai de reprise du transit intestinal après chirurgie colorectale vient d'être souligné une nouvelle fois dans une méta-analyse récente [62].



Chez le patient obèse opéré de chirurgie bariatrique, la LIV est associée à une réduction de la consommation en opiacés et une amélioration de la qualité de récupération à H24 par rapport à un groupe contrôle [63]. Dans cette population, l'administration de LIV par un bolus de 1,5 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h donnait des concentrations sériques très sûres, entre 1,5 et 5 µg/ml [64].

L'administration de LIV présente un intérêt bien documenté dans les chirurgies courtes réalisées en ambulatoire. Elle permet une meilleure qualité de récupération après cœlioscopie gynécologique [65]. Deux méta-analyses récentes retrouvent l'utilisation de la LIV associée à une réduction de la douleur (jusqu'à la 48<sup>ème</sup> heure postopératoire) et de la consommation d'opiacés après cholécystectomie par cœlioscopie en ambulatoire [66, 67].

Concernant les chirurgies abdominales non digestives, la LIV a été montrée bénéfique pour les procédures urologiques, que ce soit après prostatectomie [68], cystectomie [69], ou néphrectomie par laparotomie [70].

De même, la LIV permet une réduction des NVPO, une reprise du transit intestinal plus précoce et une meilleure qualité de récupération postopératoire à J1 et J3 après chirurgie gynécologique par cœlioscopie [71].

### Autres chirurgies

Une méta-analyse regroupant 4 études a montré que la LIV permettait une réduction de la consommation d'opiacés sur les 72 heures postopératoires après chirurgie du sein, sans bénéfice sur l'intensité douloureuse, mais avec un impact particulier sur la réduction du risque de développement de douleurs chroniques postopératoires (RR = 0,3 IC 95 % 0,1-0,7 P = 0,012) [72]. Une récente étude randomisée contrôlée est venue confirmer ces résultats [73].

L'effet de la LIV semble modeste voire absent en chirurgie orthopédique. Concernant la chirurgie du rachis, une récente étude randomisée contrôlée ne retrouve pas d'intérêt à la perfusion de LIV, même sur l'incidence de douleur chronique [74]. Il en est de même pour la chirurgie d'arthroplastie de hanche [75]. Cependant, dans le cas de cette chirurgie orthopédique, la LIV semble toutefois intéressante pour le contrôle de la douleur postopératoire chez les patients ayant une consommation d'opiacés postopératoire particulièrement élevée [76]. Dans ce cadre, elle serait même plus efficace que la létamine.

La LIV présente un intérêt dans la prise en charge des patients opérés de la thyroïde [77,78], où elle pourrait même réduire le risque de toux à l'extubation, générateur de saignement, et permettre la réduction de douleurs chroniques postopératoires.

L'intérêt de la LIV dans la chirurgie cardiaque reste actuellement débattu, les études récentes ne retrouvant pas la protection contre les dysfonctions cognitives postopératoires évoquée dans les premiers travaux consacrés à ce sujet [79].

Les patients opérés de chirurgie thoracique semble en revanche pouvoir bénéficier de l'administration de LIV [12].

En neurochirurgie, la LIV, outre ses effets sur le contrôle de l'hémodynamique et de la pression intracérébrale, procure un bénéfice analgésique significatif, ce qui semble en faire une indication particulièrement intéressante [80].

### **Autres intérêts cliniques en anesthésie**

La LIV possède d'autres propriétés qui peuvent présenter un intérêt durant l'anesthésie générale. Il a été montré qu'elle permettait de réduire, voire abolir la réponse hémodynamique cérébrale à la stimulation des voies aériennes supérieures en neurochirurgie [81]. La dose de 1,5 à 2 mg/kg administrée 2 à 3 minutes avant la laryngoscopie permet de réduire significativement les variations de fréquence cardiaque de pression artérielle systolique et moyenne et le relargage de catécholamines à l'intubation [82].

Durant la période opératoire, la lidocaïne intraveineuse réduit les besoins en hypnotiques d'environ un tiers [83, 84]. De même, les besoins peropératoires en opiacés sont réduits d'environ 50 % par la LIV aux doses recommandées [85]. L'administration de LIV s'accompagne d'une baisse dose dépendante de la valeur du BIS [86].

Enfin, la lidocaïne intraveineuse permet de réduire les myoclonies induites par la succinylcholine [87].

### **Protocoles d'administration**

Il reste beaucoup de questions non résolues sur les modalités optimales d'administration de la LIV. Il semble conseillé de débiter cette administration le plus tôt possible lors de la prise en charge anesthésique. Dans la majorité des études, la lidocaïne est administrée par un bolus initial de 1 à 3 mg/kg (la dose de 1,5 mg/kg étant la plus fréquemment utilisée). Ce bolus doit être suivi par une perfusion continue d'une dose allant de 1 à 5 mg/kg/h (la dose de 1,5 mg/kg/h étant la plus fréquemment employée) [56]. Compte tenu des paramètres pharmacocinétiques (cf. supra), il est légitime de débiter cette perfusion continue lorsque la durée d'administration excède 20 à 30 min.

La perfusion continue est le plus souvent stoppée en fin d'intervention. Il ne semble pas pertinent de la prolonger après la fin de la chirurgie [88].

## **Tolérance**

Comme tous les anesthésiques locaux, la lidocaïne est associée à un risque de toxicité systémique. Celle-ci se manifeste initialement par une agueusie, des paresthésies linguales, un engourdissement péri-oral, une sédation, des acouphènes, ou encore une vision floue. Ces signes doivent immédiatement alerter, faire stopper la perfusion de lidocaïne et envisager l'administration d'une solution lipidique. Pour des concentrations sériques plus élevées, on peut observer une agitation avec survenue de crises convulsives précédant un arrêt cardiaque par bloc auriculoventriculaire. Comme mentionné préalablement, la marge de sécurité aux doses habituellement utilisées est élevée [56]. Cependant, cette toxicité peut apparaître plus rapidement lors de l'association à d'autres anesthésiques locaux utilisés pour une analgésie locorégionale, de comorbidités ou d'âge extrême.

Une interaction médicamenteuse avec les autres médicaments antiarythmiques doit être notée et conduire à ne pas associer ces molécules.

La lidocaïne peut être associée à des réactions allergiques de type hypersensibilité. Des tests cutanés positifs, bien qu'extrêmement rares, ont été décrits [89]. Plus que la molécule de lidocaïne, ce sont principalement les adjuvants de préservation associés (sulfites, benzoate...) qui sont impliqués. Il est important de noter qu'il n'existe pas toujours de réactions cutanées croisées entre les différents types d'anesthésiques locaux amides [90].

## **Conclusion**

La LIV est utilisée en anesthésie depuis très longtemps. Elle possède des propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques. Elle accélère la reprise du transit intestinal, ce qui en fait une molécule particulièrement intéressante, et dont l'efficacité a été bien documentée en chirurgie abdominale, notamment dans les stratégies de prise en charge axées sur la récupération améliorée après chirurgie. Par ailleurs, elle présente d'autres propriétés, telles que le contrôle de la douleur à l'injection de propofol, ou encore l'inhibition des réflexes initiés par une stimulation des voies aériennes supérieures, présentant un grand intérêt en période périopératoire. Ses propriétés anti-inflammatoires et anti-tumorales ouvrent de

nouvelles voies de recherche, et pourraient aboutir à une utilisation plus large de cette molécule. Les connaissances pharmacologiques et la mise à disposition de nouveaux conditionnements plus adaptés à l'administration intraveineuse pourraient permettre une utilisation plus large, plus efficace, et plus sûre à l'avenir.

## Références bibliographiques

- 1- Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World J Anesthesiol.* 2015;4:17-29.
- 2- Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D; le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar) et de la Société française de chirurgie digestive (SFCD). Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:370-84.
- 3- Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38:169-72.
- 4- Mure-Zamparini M, Fiant AL, Filipov T, Flais F, Fobe F, Hanouz JL. Intravenous lidocaine: an increasing but unauthorized prescription. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:550-1.
- 5- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology.* 2017;126:729-37.
- 6- Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:513-21.
- 7- Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs.* 2018;78:1229-46.
- 8- Boyes RN, Scott DB, Jebson PJ, Godman MJ, Julian DG. Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12:105-16.
- 9- Thomson AH, Elliott HL, Kelman AW, Meredith PA, Whiting B. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine and MEGX in healthy subjects. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1987;15:101-15.
- 10- Hsu YW, Somma J, Newman MF, Mathew JP. Population pharmacokinetics of lidocaine administered during and after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:931-6.
- 11- Usubiaga JE, Wikinski J, Ferrero R, Usubiaga LE, Wikinski R. Local anesthetic-induced convulsions in man--an electroencephalographic study. *Anesth Analg.* 1966 Sep-Oct;45:611-20.
- 12- Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:41-6.
- 13- Nation RL, Triggs EJ, Selig M. Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4:439-48.
- 14- Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Palatini P. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 ;55:86-93.

- 15- De Martin S, Orlando R, Bertoli M, Pegoraro P, Palatini P. Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:597-606.
- 16- Abernethy DR, Greenblatt DJ. Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1983;5:1093-6.
- 17- Abernethy DR, Greenblatt DJ. Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol.* 1984;53:1183-6.
- 18- Finholt DA, Stirt JA, DiFazio CA, Moscicki JC. Lidocaine pharmacokinetics in children during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1986;65:279-82.
- 19- Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology.* 1990;72:711-34.
- 20- van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, Scheffer GJ, Vissers KC. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain.* 2016;20:655-74.
- 21- Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anestesiol.* 2008;58:280-6.
- 22- Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, Knoll R, Schmelz M. Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology.* 1998;89:1345-53.
- 23- Kawamata M, Sugino S, Narimatsu E, Yamauchi M, Kiya T, Furuse S, Namiki A. Effects of systemic administration of lidocaine and QX-314 on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. *Pain.* 2006;122:68-80.
- 24- De Jong RH, Nace RA. Nerve impulse conduction during intravenous lidocaine injection. *Anesthesiology.* 1968;29:22-8.
- 25- Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, Weidner C, Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain.* 2000;85:217-24.
- 26- Wagman IH, De Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology.* 1967;28:155-72.
- 27- Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000;93:858-75.
- 28- MacGregor RR, Thorner RE, Wright DM. Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites. *Blood.* 1980;56:203-9.
- 29- Eriksson AS, Sinclair R, Cassuto J, Thomsen P. Influence of lidocaine on leukocyte function in the surgical wound. *Anesthesiology.* 1992;77:74-8.
- 30- Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MG, Durieux ME, Hollmann MW. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246:192-200.
- 31- Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, Durieux ME. Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology.* 2004;100:852-60.
- 32- de Klaver MJ, Weingart GS, Obrig TG, Rich GF. Local anesthetic-induced protection against lipopoly saccharide-induced injury in endothelial cells: The role of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg.* 2006;102:1108-13.
- 33- Downes H, Loehning RW. Local anesthetic contracture and relaxation of airway smooth muscle. *Anesthesiology.* 1977;47:430-6.

- 34- Hollmann MW, Fischer LG, Byford AM, Durieux ME. Local anesthetic inhibition of m1 muscarinic acetylcholine signaling. *Anesthesiology*. 2000;93:497-509.
- 35- Goodman NW, Stratford N. Effect of i.v. lignocaine on the breathing of patients anaesthetized with propofol. *Br J Anaesth*. 1995;75:573-7.
- 36- Lieberman NA, Harris RS, Katz RI, Lipschutz HM, Dolgin M, Fisher VJ. The effects of lidocaine on the electrical and mechanical activity of the heart. *Am J Cardiol*. 1968;22:375-80.
- 37- Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. *Anesthesiology*. 1985 ;62:141-4.
- 38- Arsyad A, Dobson GP. Lidocaine relaxation in isolated rat aortic rings is enhanced by endothelial removal: possible role of Kv, KATP channels and A2a receptor crosstalk. *BMC Anesthesiol*. 2016 ;16:121.
- 39- Harvey KP, Adair JD, Isho M, Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am J Surg*. 2009;198:231-6.
- 40- Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*. 1990;70:414-9.
- 41- Gotta AW, Sullivan CA. Platelet aggregation and the pharmacology of local anaesthetics. *Drugs Exp Clin Res*. 1986;12:853-6.
- 42- Luostarinen V, Evers H, Lyytikäinen MT, Scheinin, Wahlén A. Antithrombotic effects of lidocaine and related compounds on laser-induced microvascular injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1981;25:9-11.
- 43- Cooke ED, Bowcock SA, Lloyd MJ, Pilcher MF. Intravenous lignocaine in prevention of deep venous thrombosis after elective hip surgery. *Lancet*. 1977;2:797-9.
- 44- Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. *Front Med*. 2017 20;4:235.
- 45- Xing W, Chen DT, Pan JH, Chen YH, Yan Y, Li Q, Xue RF, Yuan YF, Zeng WA. Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo. *Anesthesiology*. 2017;126:868-81.
- 46- Johnson MZ, Crowley PD, Foley AG, Xue C, Connolly C, Gallagher HC, Buggy DJ. Effect of perioperative lidocaine on metastasis after sevoflurane or ketamine-xylazine anaesthesia for breast tumour resection in a murine model. *Br J Anaesth*. 2018 Jul;121(1):76-85.
- 47- Freeman J, Crowley PD, Foley AG, Gallagher HC, Iwasaki M, Ma D, Buggy DJ. Effect of Perioperative Lidocaine and Cisplatin on Metastasis in a Murine Model of Breast Cancer Surgery. *Anticancer Res*. 2018 Oct;38(10):5599-606.
- 48- Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect*. 2008;9:205-13.
- 49- De Amici D, Ramaioli F, Ceriana P, Percivalle E. Antiviral activity of local anaesthetic agents. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37:635.
- 50- Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, Lumbiganon P. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD007874.

- 51- Groeben H, Silvanus MT, Beste M, Peters J. Combined intravenous lidocaine and inhaled salbutamol protect against bronchial hyperreactivity more effectively than lidocaine or salbutamol alone. *Anesthesiology*. 1998;89:862-8.
- 52- Nishino T, Hiraga K, Sugimori K. Effects of i.v. lignocaine on airway reflexes elicited by irritation of the tracheal mucosa in humans anaesthetized with enflurane. *Br J Anaesth*. 1990;64:682-7.
- 53- Mihara T, Uchimoto K, Morita S, Goto T. The efficacy of lidocaine to prevent laryngospasm in children: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69:1388-96.
- 54- Clivio S, Putzu A, Tramèr MR. Intravenous Lidocaine for the Prevention of Cough: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2018 29.
- 55- Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;16:CD009642.
- 56- Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 4;6:CD009642.
- 57- Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008;95:1331-8.
- 58- McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70:1149-63.
- 59- Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58:22-37.
- 60- Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1183-94.
- 61- Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I, Fearon KC. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: A meta-analysis. *World J Surg*. 2015;39:2220-34.
- 62- Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson HM, Ventham NT. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol*. 2019;23:15-24.
- 63- De Oliveira GS, Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obes Surg*. 2014;24:212-8.
- 64- Carabalona JF, Delwarde B, Duclos A, Le Goff MC, Moulsmas M, Citterio-Quentin A, Bouffard Y, Rimmelé T. Serum Concentrations of Lidocaine During Bariatric Surgery. *Anesth Analg*. 2018 Nov.
- 65- De Oliveira GS, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):262-7.
- 66- Li J, Wang G, Xu W, Ding M, Yu W. Efficacy of intravenous lidocaine on pain relief in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018;50:137-145.



- 67- Zhao JB, Li YL, Wang YM, Teng JL, Xia DY, Zhao JS, Li FL. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9771.
- 68- Weinberg L, Rachbuch C, Ting S, Howard W, Yeomans M, Gordon I, McNicol L, James K, Story D, Christophi C. A randomised controlled trial of peri-operative lidocaine infusions for open radical prostatectomy. *Anaesthesia*. 2016;71:405-10.
- 69- Moeen SM, Moeen AM. Usage of Intravenous Lidocaine Infusion with Enhanced Recovery Pathway in Patients Scheduled for Open Radical Cystectomy: A Randomized Trial. *Pain Physician*. 2019;22:E71-E80.
- 70- Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, Trifa M, Ghedira S, Chebil M, Houissa M. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2017;11:177-184
- 71- Wang T, Liu H, Sun JH, Wang L, Zhang JY. Efficacy of intravenous lidocaine in improving post-operative nausea, vomiting and early recovery after laparoscopic gynaecological surgery. *Exp Ther Med*. 2019;17:4723-29.
- 72- Chang YC, Liu CL, Liu TP, Yang PS, Chen MJ, Cheng SP. Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Acute and Chronic Pain after Breast Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Pract*. 2017;17:336-43.
- 73- Kendall MC, McCarthy RJ, Panaro S, Goodwin E, Bialek JM, Nader A, De Oliveira GS Jr. The effect of intraoperative systemic lidocaine on postoperative persistent pain using initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials criteria assessment following breast cancer surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Pract*. 2018;18:350-9.
- 74- Dewinter G, Moens P, Fieuids S, Vanaudenaerde B, Van de Velde M, Rex S. Systemic lidocaine fails to improve postoperative morphine consumption, postoperative recovery and quality of life in patients undergoing posterior spinal arthrodesis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;118:576-85.
- 75- Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, Mazoit JX, Chauvin M, Bouhassira D, Fletcher D. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*. 2008;109:118-23.
- 76- Sahmeddini MA, Khosravi MB, Farbood A. Comparison of Perioperative Systemic Lidocaine or Systemic Ketamine in Acute Pain Management of Patients With Opioid Use Disorder After Orthopedic Surgery. *J Addict Med*. 2019;13:220-6.
- 77- Choi KW, Nam KH, Lee JR, Chung WY, Kang SW, Joe YE, Lee JH. The Effects of Intravenous Lidocaine Infusions on the Quality of Recovery and Chronic Pain After Robotic Thyroidectomy: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. *World J Surg*. 2017;41:1305-12
- 78- Hu S, Li Y, Wang S, Xu S, Ju X, Ma L. Effects of intravenous infusion of lidocaine and dexmedetomidine on inhibiting cough during the tracheal extubation period after thyroid surgery. *BMC Anesthesiol*. 2019;19:6.
- 79- Klinger RY, Cooter M, Bisanar T, Terrando N, Berger M, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Newman MF, Mathew JP; Neurologic Outcomes Research Group of the Duke Heart Center. Intravenous Lidocaine Does Not Improve Neurologic Outcomes after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2019;130:958-70.
- 80- Peng Y, Zhang W, Kass IS, Han R. Lidocaine reduces acute postoperative pain after supratentorial tumor surgery in the PACU: A secondary finding from a randomized, controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016;28:309-15.



- 81- Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or laryngotracheal? *Anesthesiology*. 1981;55:578-81.
- 82- Pandey CK, Raza M, Ranjan R, Singhal V, Kumar M, Lakra A, Navkar DV, Agarwal A, Singh RB, Singh U, Singh PK. Intravenous lidocaine 0.5 mg.kg-1 effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth*. 2005;52:172-5.
- 83- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11-8.
- 84- Forster C, Vanhauzenhuysse A, Gast P, Louis E, Hick G, Brichant JF, Joris J. Intravenous infusion of lidocaine significantly reduces propofol dose for colonoscopy: a randomised placebo-controlled study. *Br J Anaesth*. 2018;121:1059-64.
- 85- Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraletti G, Feldman L, Fried G, Carli F. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55:754-60.
- 86- Gaughen CM, Durieux M. The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesth Analg*. 2006;103:1464-5.
- 87- Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103:877-84.
- 88- Khan JS, Yousuf M, Victor JC, Sharma A, Siddiqui N. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;28:95-104.
- 89- Ring J, Franz R, Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:190-200.
- 90- Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, Albert N, Montastruc JL; French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:595-601.