

BÉNÉFICES DÉMONTRÉS ET POTENTIELS DE L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE PÉRIOPÉRATOIRE DE LIDOCAÏNE

V. GIUDICE (1), S. LAUWICK (2), A. KABA (2), J. JORIS (3)

RESUME : Les anesthésiques locaux sont généralement employés lors d'infiltrations et d'anesthésies locorégionales pour bloquer la transmission nerveuse en inhibant les canaux sodiques. Par ailleurs, la lidocaïne administrée par voie intraveineuse agit sur d'autres systèmes cellulaires et exerce de multiples propriétés dont certaines sont désormais exploitées pour la prise en charge péri-opératoire des patients. Ainsi, la lidocaïne intraveineuse est analgésique, anti-hyperalgique, anti-inflammatoire et accélère la reprise du transit intestinal après chirurgie viscérale. Aussi, depuis quelques années, elle acquiert une place croissante dans les stratégies d'analgésie postopératoire. Cet article passe en revue les propriétés cliniquement pertinentes de la lidocaïne intraveineuse. Il aborde également ses perspectives futures, notamment pour la prévention de la chronicisation des douleurs postopératoires, la facilitation des programmes de réhabilitation postopératoire accélérée et la prévention des récidives tumorales postopératoires.

MOTS-CLÉS : *Anesthésique local - Lidocaïne - Antalgiques - Anti-inflammatoires - Ileus - Complications postopératoires*

La lidocaïne est un anesthésique local de la famille des aminoamides. Les anesthésiques locaux sont employés dans la pratique clinique quotidienne lors d'infiltrations et d'anesthésies locorégionales pour leurs effets sur la transmission nerveuse qu'ils bloquent en inhibant les canaux sodiques. Par ailleurs, la lidocaïne peut aussi être administrée par voie intraveineuse. Elle démontre alors des propriétés anti-arythmiques longtemps exploitées en cardiologie. Une littérature abondante montre aujourd'hui que la lidocaïne intraveineuse exerce de multiples effets en interagissant avec d'autres systèmes cellulaires: propriétés anesthésiques, analgésiques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, bronchodilatatrices, neuroprotectrices et, même, antimicrobiennes (1). Ces propriétés peuvent se manifester pour des concentrations inférieures à celles nécessaires pour inhiber les canaux sodiques et impliquent différents mécanismes et récepteurs: blocage de courants potassiques, de récepteurs cholinergiques muscariniques, dopaminergiques, N-méthyl-D-aspartate (NMDA), canaux sodiques, inhibition des leucocytes polymorphonucléaires et macrophages... (1). Grâce

PROVEN AND EXPECTED BENEFITS OF INTRAVENOUS LIDOCAINE ADMINISTERED DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD

SUMMARY : Local anesthetics which inhibit sodium channels are used for neural blockade during infiltration and locoregional anesthesia. Furthermore lidocaine given intravenously acts on other cellular systems and produces multiple properties, some of which are beneficial during the perioperative period. Indeed, intravenous lidocaine is analgesic, antihyperalgesic, antiinflammatory, and improves the recovery of bowel function after abdominal surgery. As a consequence, lidocaine has been added to postoperative analgesic strategies. This article reviews clinically relevant properties of intravenous lidocaine. Its future perspectives for the prevention of chronicisation of postoperative pain, facilitation of postoperative fast track programs, and prevention of tumoral recurrence are also discussed.

KEYWORDS : *Local anesthetics - Lidocaine - Analgesics - Anti inflammatory - Postoperative outcome*

à son profil pharmacodynamique, la lidocaïne intraveineuse occupe une place intéressante dans la prise en charge multimodale de la douleur périopératoire (2).

Cet article décrit les principales actions pharmacodynamiques de la lidocaïne intraveineuse, cliniquement pertinentes, et leurs applications au cours de la période périopératoire.

LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE EST ANALGÉSIQUE ET ANTI-HYPERALGIQUE

Plusieurs études *in vitro* et animales ont démontré l'action analgésique de l'administration intraveineuse de lidocaïne. Elle supprime les décharges ectopiques au sein des neurones sensitifs soumis à des stimuli nociceptifs par augmentation du seuil d'excitabilité des fibres A δ et C, sans avoir d'effet sur les fibres nerveuses motrices (3). Une inhibition s'exerce également au niveau des ganglions de la corne dorsale postérieure de la moelle (4). La lidocaïne intraveineuse intervient de plus au niveau spinal (5). En agissant au niveau des récepteurs NMDA et des récepteurs des neurokines, elle augmente le seuil de dépolarisation des neurones post-synaptiques et inhibe secondairement la transmission des stimulations thermoalgiques d'origine cutanée. La lidocaïne intraveineuse atténue, en outre, au niveau spinal, les phénomènes de «wind-up» (emballement, hypersensibilité) responsables de l'hyperalgie (5-7). Enfin, elle inhibe les répon-

(1) Assistant, (2) Anesthésiste Réanimateur, (3) Professeur, Chef de Service Associé, Service d'Anesthésie Réanimation, CHU de Liège, Université de Liège.

ses électro-physiologiques spinales ainsi que les réflexes cardiovasculaires et viscéro-moteurs secondaires à des stimulations viscérales (distension rectale) (8).

Ces propriétés analgésiques ont été retrouvées dans de nombreuses études cliniques. Plusieurs méta-analyses décrivent une réduction de la consommation postopératoire de morphiniques associée à une diminution des douleurs au repos, à la mobilisation et à la toux (9, 10). La réduction des douleurs mesurées dans des conditions dynamiques rend compte de l'effet anti-hyperalgique de ce traitement (11). Les bénéfices de la lidocaïne sont surtout démontrés au cours de chirurgies viscérales digestives, urologiques et gynécologiques. Les douleurs viscérales semblent, en effet, particulièrement sensibles à l'action analgésique de la lidocaïne (5). Les douleurs pariétales sont toutefois également atténuées.

En cas de chirurgie abdominale par laparotomie, l'efficacité analgésique de la lidocaïne intraveineuse est légèrement inférieure à celle de la péridurale thoracique pendant la période postopératoire immédiate, mais lui devient ensuite très comparable (12).

LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE ET PRÉVENTION DE LA CHRONICISATION DES DOULEURS POSTOPÉRATOIRES

L'hyperalgie postopératoire et la chronicisation des douleurs postopératoires partagent des mécanismes physiopathologiques communs (13, 14). Le phénomène de chronicisation est devenu un problème clinique et économique important. En effet, environ 8 à 10 % des patients subissant une chirurgie présentent des douleurs qui persistent au-delà de 2-3 mois après l'opération et les douleurs chroniques post-chirurgicales constituent un tiers des consultations d'un centre de la douleur (15). Une composante neuropathique est évoquée pour expliquer la sévérité de certaines douleurs postopératoires, facteur de risque de chronicisation. Or, la lidocaïne atténue l'hyperexcitabilité spinale responsable de l'hyperalgie (11) et est efficace pour traiter les douleurs neuropathiques (16). Dès lors, grâce à ces propriétés, la lidocaïne apparaît comme un maillon thérapeutique théoriquement intéressant dans la prise en charge de l'analgésie postopératoire pour atténuer ce risque de chronicisation.

LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE POSSÈDE DES PROPRIÉTÉS ANESTHÉSQUES

L'administration intraveineuse de lidocaïne diminue la consommation des agents anesthési-

ques volatils. Elle réduit également les besoins en agents anesthésiques intraveineux et morphiniques. Cette épargne, secondaire à ses propriétés analgésiques, est bienvenue à une époque où différentes stratégies sont développées pour réduire les besoins en agents anesthésiques (17). En effet, ces derniers contribueraient à l'hyperalgie postopératoire (18), à la dysfonction immunitaire susceptible de favoriser les récurrences tumorales postopératoires (19, 20), aux troubles cognitifs (21) et à la fatigue postopératoire.

LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE EST ANTI-INFLAMMATOIRE

Les propriétés anti-inflammatoires des anesthésiques locaux sont étudiées depuis longtemps (1, 22). Les polymorphonucléaires neutrophiles, les macrophages et les monocytes activés au cours de l'inflammation apparaissent comme les cibles principales de l'action anti-inflammatoire de la lidocaïne. Les différentes étapes consécutives de l'activation de ces cellules (migration, diapédèse, chimiotactisme, sécrétions de médiateurs inflammatoires dont les cytokines) sont atténuées. L'action anti-inflammatoire de la lidocaïne a été démontrée *in vivo* sur des modèles expérimentaux animaux : protection en cas de syndrome de détresse respiratoire inflammatoire, diminution de l'augmentation de perméabilité vasculaire induite par obstruction intestinale et péritonite chimique, diminution de la taille de l'infarctus du myocarde dans des modèles d'ischémie-reperfusion coronaire, diminution de la réaction inflammatoire secondaire à une brûlure. Ces effets bénéfiques ont été obtenus avec des taux plasmatiques ou des doses de lidocaïne comparables à ceux et celles rapportés dans les études cliniques des propriétés analgésiques postopératoires. Chez l'homme, l'administration périopératoire de lidocaïne est associée à une diminution des concentrations plasmatiques postopératoires des cytokines inflammatoires (23).

Cet effet anti-inflammatoire de la lidocaïne intraveineuse ne semble pas s'accompagner d'une augmentation des complications septiques. Au contraire, la lidocaïne améliore le pronostic du choc septique chez l'animal (1, 24). En effet, la lidocaïne empêcherait l'emballement de la réaction inflammatoire potentiellement délétère sans la bloquer totalement. Enfin, les anesthésiques locaux possèdent des propriétés bactériostatiques, bactéricides ainsi que fongicides *in vitro*.

LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE ET ILÉUS POST-OPÉRATOIRE

La lidocaïne administrée au cours de la période opératoire accélère la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale (laparotomie et coelioscopie) dans toutes les études qui ont évalué ce paramètre (9, 10). Les délais pour les premiers gaz, les premières selles et la reprise de l'alimentation postopératoire sont raccourcis par ce traitement. Les mécanismes sont multifactoriels : diminution de la consommation des morphiniques et effet anti-inflammatoire de la lidocaïne. En plus de ces mécanismes indirects, la lidocaïne agit de façon directe sur la motilité intestinale comme en témoigne la réduction de la durée de l'iléus intestinal même en l'absence d'épargne morphinique postopératoire et l'efficacité de la lidocaïne pour traiter l'iléus d'origine neurologique (25).

LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE ET FONCTION COGNITIVE POSTOPÉRATOIRE

La physiopathologie des troubles cognitifs et de la fatigue post-opératoire est multifactorielle (21). La réaction au stress chirurgical, la réaction inflammatoire, les morphiniques et les perturbations du sommeil jouent un rôle prépondérant. L'implication de l'anesthésie reste controversée. La lidocaïne intraveineuse diminue la fatigue postopératoire après colectomie coelioscopique (26) et améliore la capacité de marcher après prostatectomie (27). Elle diminue les troubles cognitifs après chirurgie cardiaque (28). Ces effets bénéfiques pourraient s'expliquer par l'épargne morphinique et anesthésique, mais également par l'effet anti-inflammatoire de la lidocaïne. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les bénéfices de la lidocaïne dans ce domaine.

LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE ET RÉHABILITATION ACCÉLÉRÉE

Une des préoccupations des dernières années vise à réduire la durée d'hospitalisation en accélérant la récupération postopératoire. Des stratégies de « fast track » sont élaborées (29). Les anesthésies loco-régionales y occupent une place importante puisqu'elles permettent de réduire ou d'éviter les anesthésiques et les morphiniques, d'atténuer la réaction de stress et la réaction inflammatoire, et de raccourcir la durée de l'iléus postopératoire en cas de chirurgie abdominale. Tous ces avantages sont bien documentés pour l'analgésie péridurale thoracique en cas de chirurgie abdominale. La lidocaïne intravei-

neuse et la péridurale thoracique partagent beaucoup de propriétés et de bénéfices communs au point que certains appellent la lidocaïne intraveineuse la péridurale du pauvre (30). Il n'est donc pas étonnant que la lidocaïne se montre efficace pour réduire la durée d'hospitalisation (9, 10) et occupe une place de choix dans les protocoles de réhabilitation accélérée (26).

LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE ET PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE TUMORALE

Le stress chirurgical est responsable d'une dysfonction immunitaire périopératoire qui associe, entre autres, une inhibition des lymphocytes NK et la libération de facteurs angiogénétiques. Le risque de récurrence tumorale postopératoire s'en trouve accru. Les agents anesthésiques et les morphiniques contribuent à cette dysfonction immunitaire (19, 20). Des études rétrospectives rapportent que les techniques loco-régionales, qui atténuent le stress chirurgical et diminuent les besoins en agents anesthésiques, réduisent le risque de récurrence tumorale. Dans ce contexte, la lidocaïne intraveineuse, par ses effets d'épargne morphiniques et anesthésiques, apparaît intéressante en cas de chirurgie oncologique. De plus, la lidocaïne, par un mécanisme direct, atténue la dysfonction immunitaire secondaire à la chirurgie et possède un effet anti-tumoral propre sur des cellules cancéreuses humaines (20, 31, 32). La lidocaïne intraveineuse semble une alternative intéressante aux anesthésies loco-régionales en cas de chirurgie oncologique.

CONCLUSION

L'administration intraveineuse peropératoire de lidocaïne diminue les besoins anesthésiques intraveineux et volatils. Elle diminue la consommation morphinique postopératoire et améliore les scores de douleur tant au repos qu'à la mobilisation. Ces effets semblent plus marqués pour la chirurgie abdominale. La lidocaïne intraveineuse est également anti-hyperalgique et anti-inflammatoire. Elle diminue la libération des cytokines pro-inflammatoires. Elle accélère la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale et permet de réduire la durée d'hospitalisation. Des résultats préliminaires suggèrent qu'elle améliore la fatigue et la fonction cognitive postopératoires. Bien que les données manquent, son profil d'action et des données expérimentales la désignent comme une thérapeutique intéressante pour diminuer le risque de chronicisation des douleurs et de récurrence tumorale. La lidocaïne intraveineuse apparaît donc comme une alternative séduisante à l'analgésie péridurale pour la chirurgie abdominale en cas

de refus ou de contre-indications à cette technique loco-régionale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hollmann MW, Durieux ME.— Local anesthetics and the inflammatory response : a new therapeutic indication? *Anesthesiol*, 2000, **93**, 858-875.
2. Lauwick S, Kaba A, Joris J.— Horizons nouveaux pour l'analgésie postopératoire. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 2-9.
3. Zhang JM, Li H, Munir MA.— Decreasing sympathetic sprouting in pathologic sensory ganglia : a new mechanism for treating neuropathic pain using lidocaine. *Pain*, 2004, **109**, 143-149.
4. Devor M, Wall PD, Catalan N.— Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*, 1992, **48**, 261-268.
5. Ness TJ, Randich A.— Which spinal cutaneous nociceptive neurons are inhibited by intravenous lidocaine in the rat? *Reg Anesth Pain Med*, 2006, **31**, 248-253.
6. Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH.— Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain*, 1992, **49**, 33-41.
7. Nagy I, Woolf CJ.— Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord *in vitro* by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*, 1996, **64**, 59-70.
8. Ness TJ.— Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiol*, 2000, **92**, 1685-1691.
9. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al.— Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*, 2008, **95**, 1331-1338.
10. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, et al.— Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2011, **58**, 22-37.
11. Koppert W, Dern SK, Sittl R, et al.— A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiol*, 2001, **95**, 395-402.
12. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, et al.— Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection : a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2010, **35**, 370-376.
13. De Kock M.— Expanding our horizons : transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiol*, 2009, **111**, 461-463.
14. Eisenach JC.— Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med*, 2006, **31**, 1-3.
15. Perkins FM, Kehlet H.— Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiol*, 2000, **93**, 1123-1133.
16. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, et al.— Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain : a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2005, **101**, 1738-1749.
17. Hans GA, Lauwick SM, Kaba A, et al.— Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation. *Br J Anaesth*, 2010, **105**, 471-479.
18. Eilers H, Cattaruzza F, Nassini R, et al.— Pungent general anesthetics activate transient receptor potential-A1 to produce hyperalgesia and neurogenic bronchoconstriction. *Anesthesiol*, 2010, **112**, 1452-1463.
19. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, et al.— Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*, 2010, **110**, 1636-1643.
20. Snyder GL, Greenberg S.— Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*, 2010, **105**, 106-115.
21. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H.— New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, **54**, 951-956.
22. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME.— Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiol*, 2001, **95**, 113-122.
23. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, et al.— Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery : a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*, 2007, **246**, 192-200.
24. Gallos G, Jones DR, Nasr SH, et al.— Local anesthetics reduce mortality and protect against renal and hepatic dysfunction in murine septic peritonitis. *Anesthesiology*, 2004, **101**, 902-911.
25. Baumann A, Audibert G, Klein O, et al.— Continuous intravenous lidocaine in the treatment of paralytic ileus due to severe spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, **53**, 128-130.
26. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al.— Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiol*, 2007, **106**, 11-18.
27. Lauwick S, Kim DJ, Mistraletti G, et al.— Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy : the effect of lidocaine infusion. *Br J Anaesth*, 2009, **103**, 213-219.
28. Wang D, Wu X, Li J, et al.— The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*, 2002, **95**, 1134-1141.
29. Kehlet H.— Fast-track colorectal surgery. *Lancet*, 2008, **371**, 791-793.
30. Hollmann MW, Strumper D, Durieux ME.— The poor man's epidural : systemic local anesthetics for improving postoperative outcomes. *Med Hypotheses*, 2004, **63**, 386-389.
31. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M.— The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg*, 2006, **102**, 1103-1107.
32. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, et al.— The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*, 2009, **109**, 1464-1469.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. Joris, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. E-mail : Jean.Joris@chu.ulg.ac.be