



Pharmacologie des anesthésiques locaux

Dr Gérardon Pierre

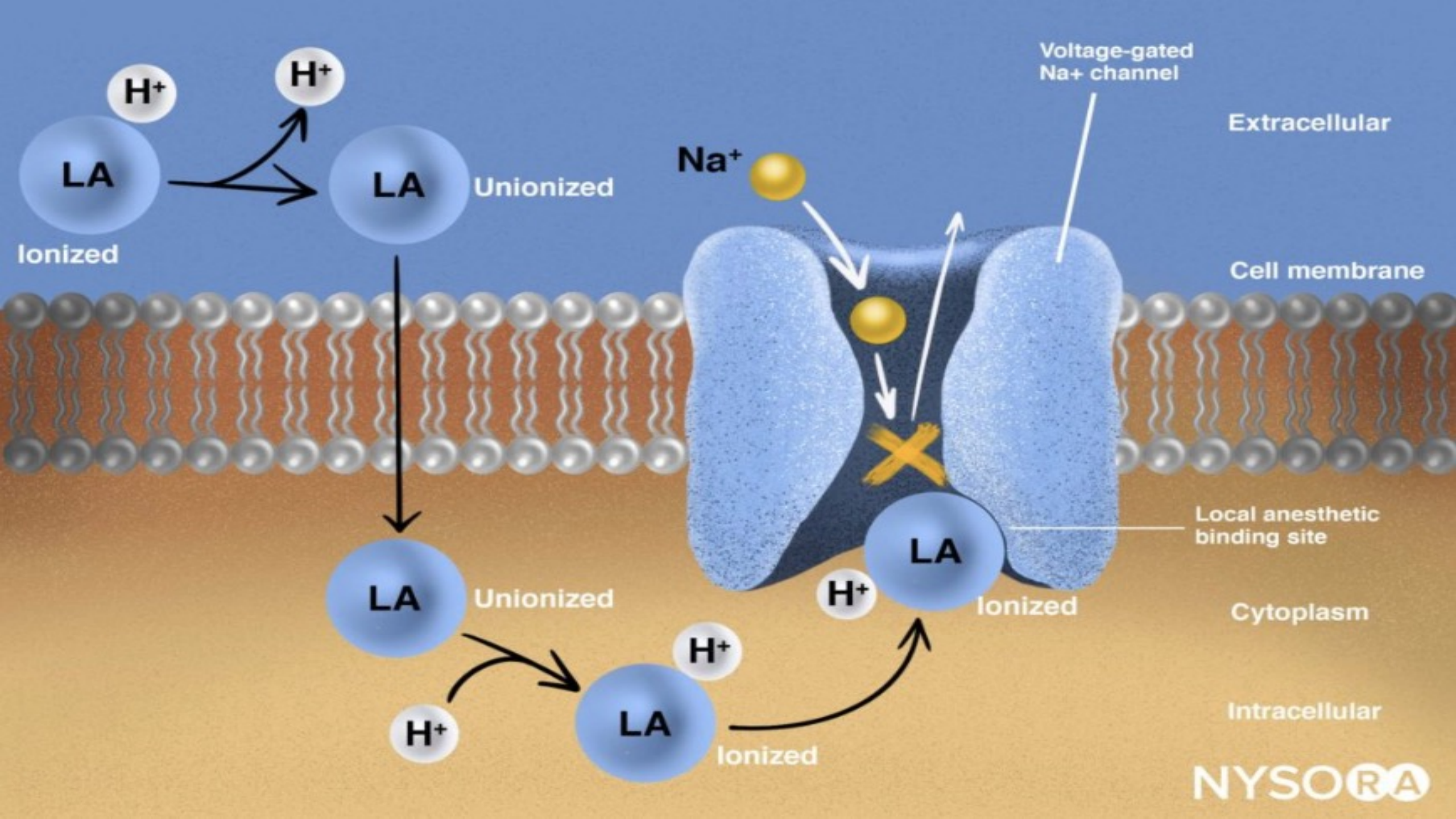
Objectifs

A la fin de ce cours, vous serez capable de:

- Décrire la structure de base des agents anesthésiques locaux.
- Comprendre le lien entre la structure, la fonction et la toxicité des anesthésiques locaux.
- Comprendre la pharmacologie de base des différents agents disponibles.

Messages clés

- Les agents anesthésiques locaux sont des molécules **amphipathiques**
- Les AL se lient principalement aux **canaux sodiques voltages dépendants** mais aussi potassiques et calciques, ainsi qu'aux récepteurs couplés aux protéines G.
- La **rapidité d'action**, la **puissance** et la **durée d'action** dépendent respectivement du **pKa**, de la **liposolubilité** et de la **liaison aux protéines plasmatiques**
- Tous les AL comportent un risque de **toxicité**

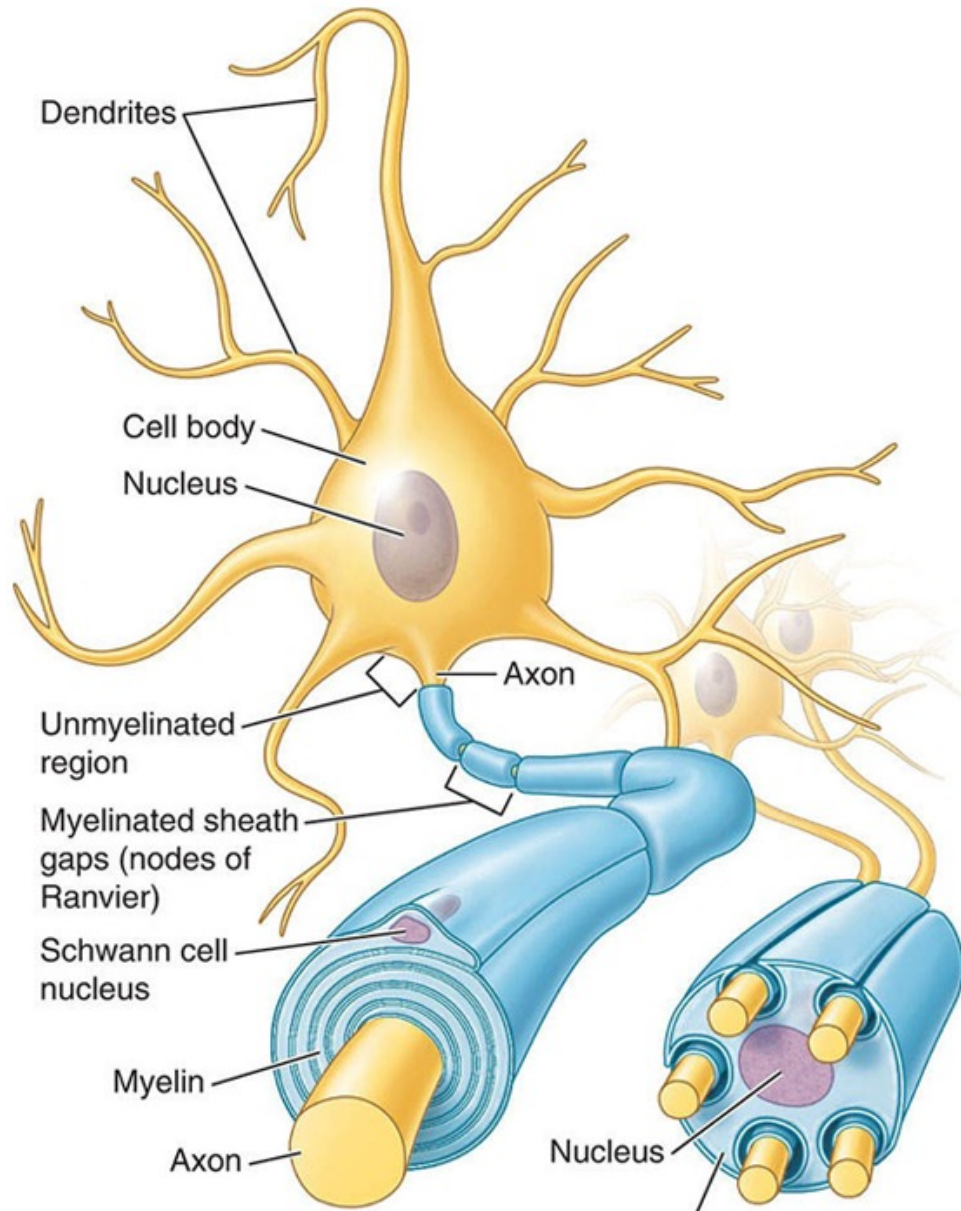


Utilisation clinique

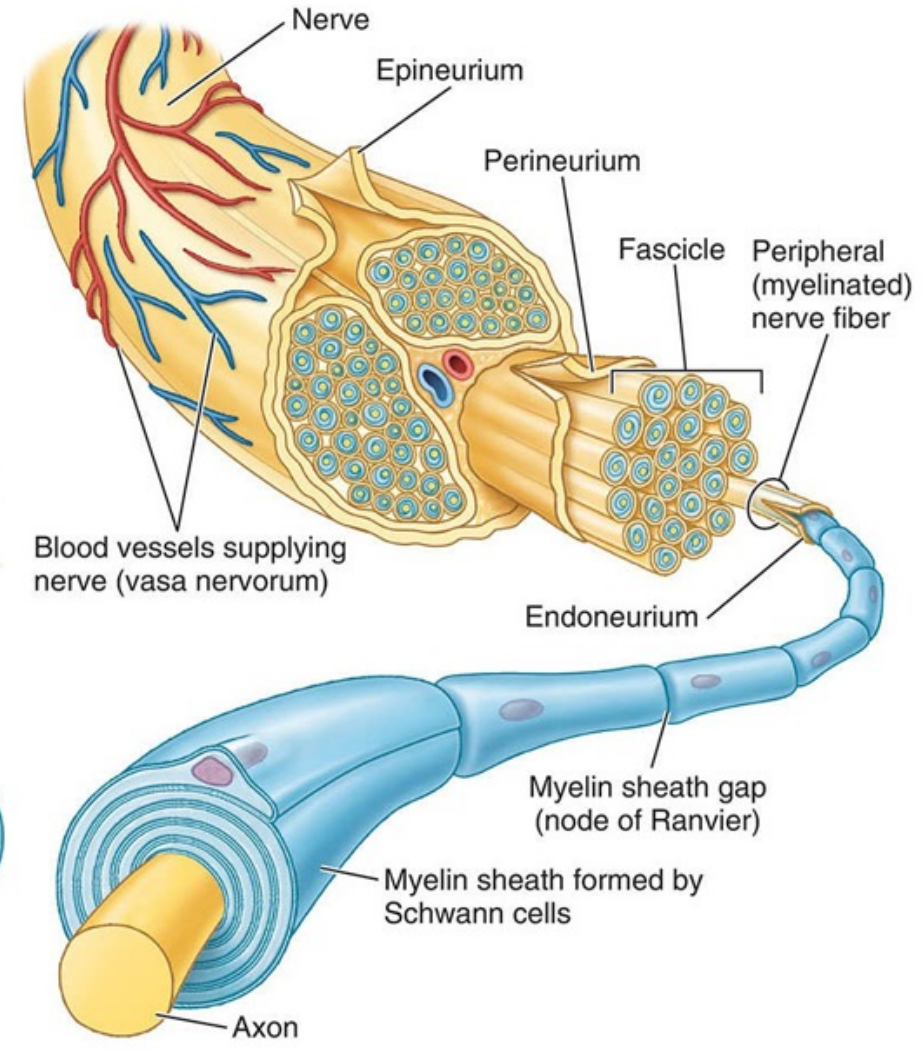
- Infiltration locale
- Anesthésie topique (ex: Emla)
- Anesthésie locorégionale (neuraxiale et périphérique)
- Antiarythmique
- Prise en charge la douleur



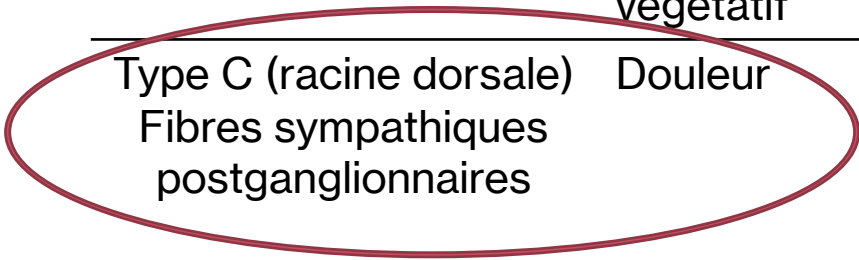
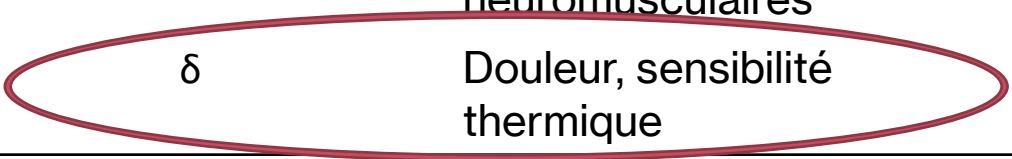
Anatomie et physiologie du nerf

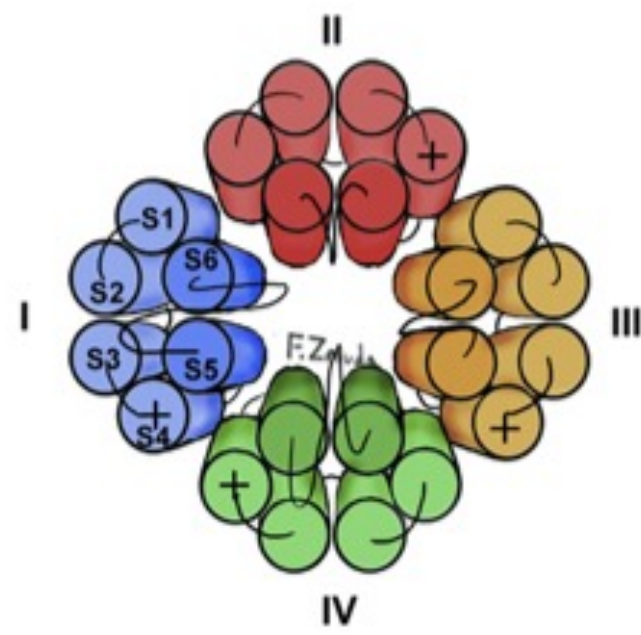
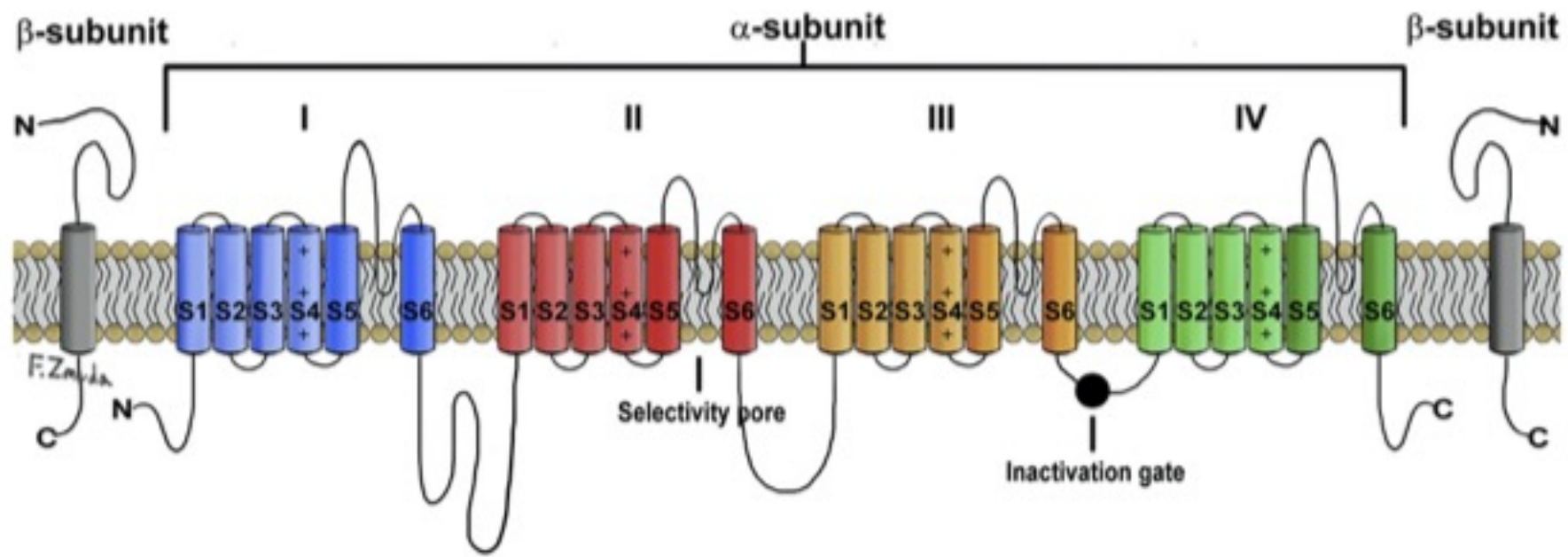


Single Schwann cell engulfing several unmyelinated nerve fibers



Type de fibres	Fonction	Diamètre (μm)	Myélinisation	Vitesse de conduction (ms)	Sensibilité aux AL
Type A					
α	Propriospectives Motrice	12-20	↑ ++	70-120	+
β	Toucher ; Pression	5-12	++	30-70	++
γ	Motrice des fuseaux neuromusculaires	3-6	++	15-30	++
δ	Douleur, sensibilité thermique	2-5	++	12-30	+++
Type B					
	Fibres préganglionnaires du système nerveux végétatif	<3	+	3-15	++++
Type C (racine dorsale)					
	Douleur	0.4-1.2	0	0.5-2.3	++++
	Fibres sympathiques postganglionnaires	0.3-1.3	0	0.7-2.3	

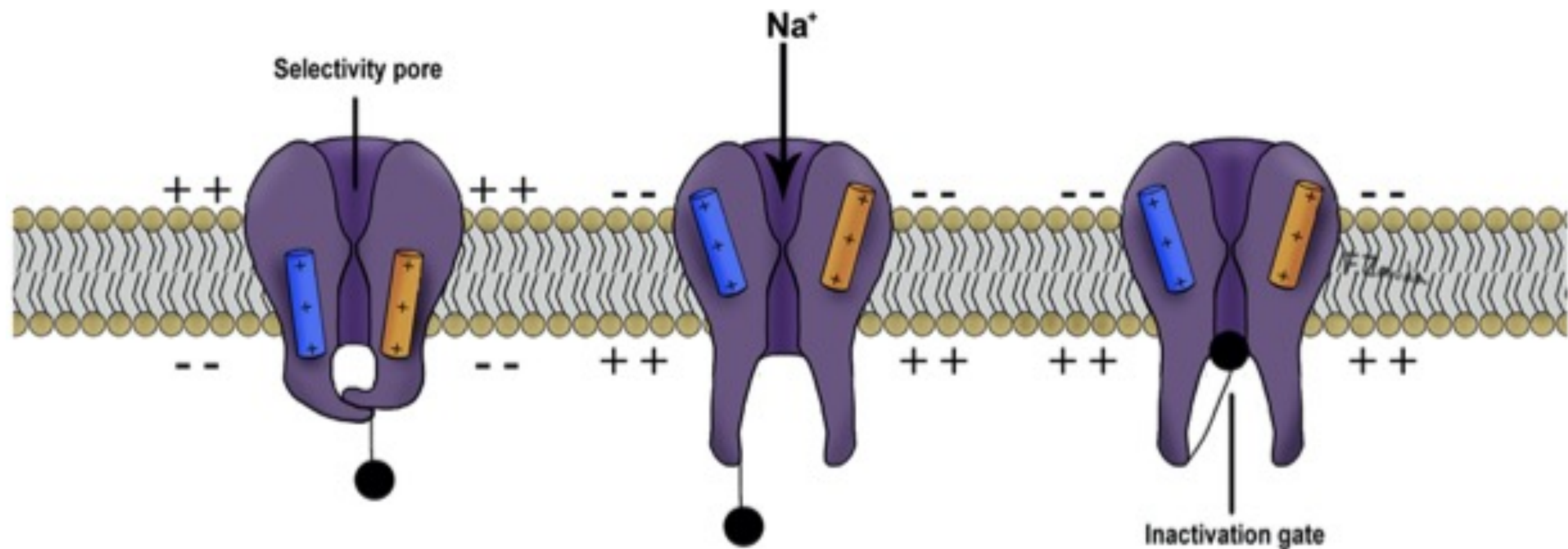




Resting (closed)

Activated (open)

Inactivated (closed)



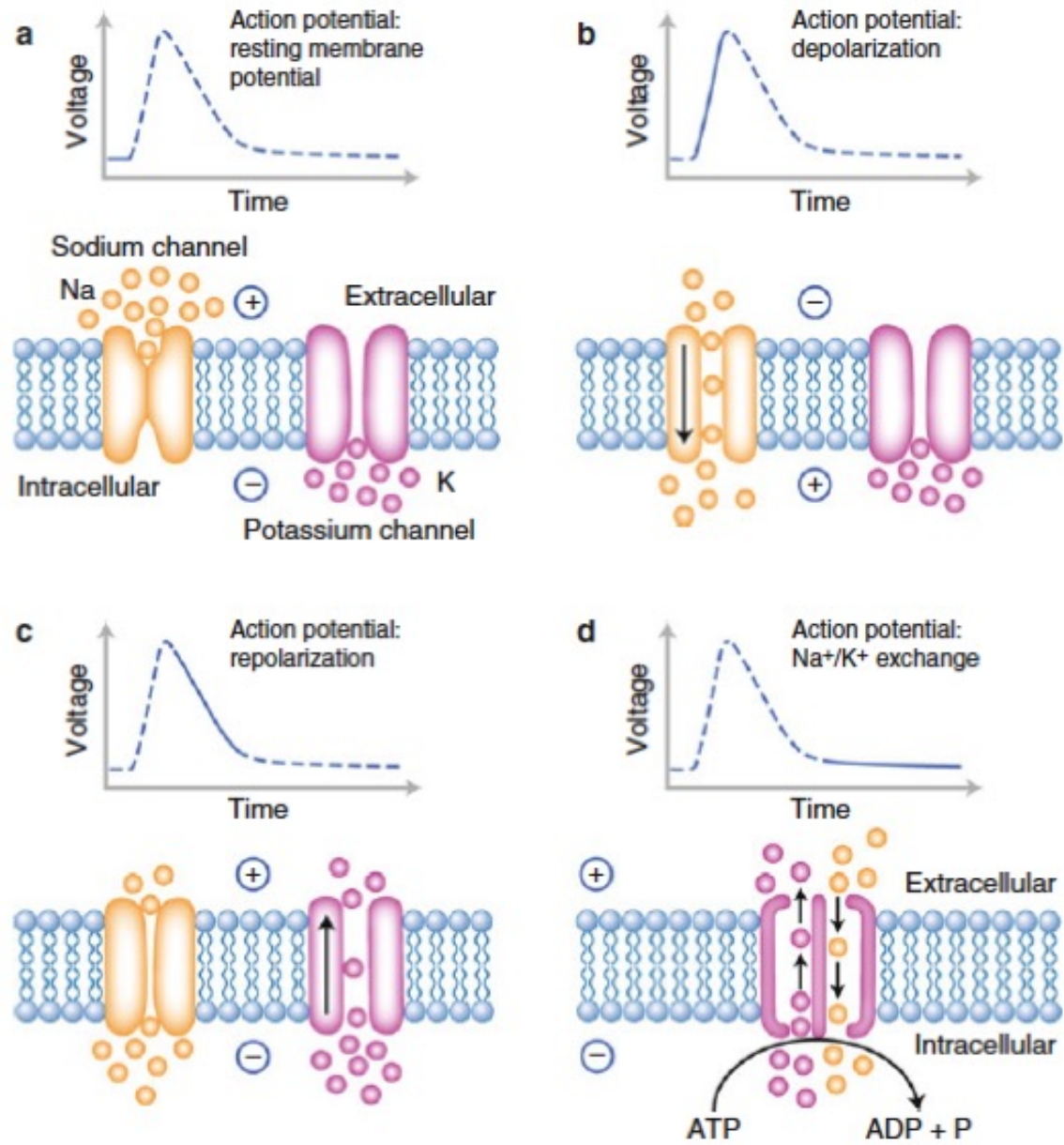


Fig. 5.2 Sodium and potassium channel function and ion movements during nerve depolarization: a practical approach to regional anesthesia. 4th ed; Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2. p 6



Relation structures et fonctions des AL

Anesthésiques locaux

Bases faibles dont le $pK_a > pH$ physiologique

2 types /familles

- Esters
- Amides

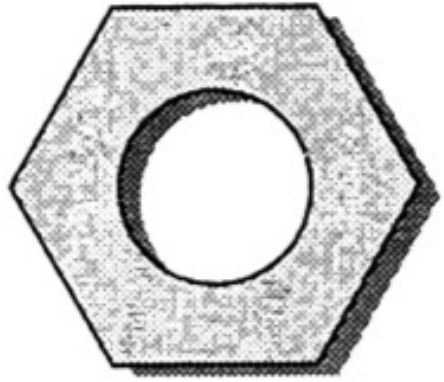
3 blocs de construction de base

- Un noyau aromatique hydrophobique
- Une liaison intermédiaire amide ou ester
- Une amine tertiaire hydrophylque

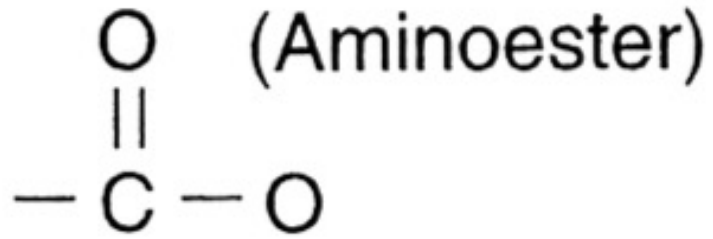
Types d'anesthésiques locaux

Les amino-Esters (R-CO-O-R')

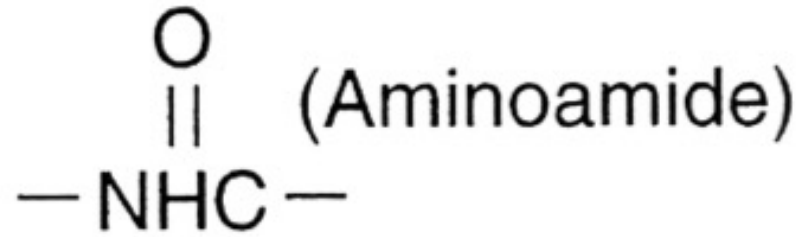
Les amino-Amides (R-CO-NH-R')



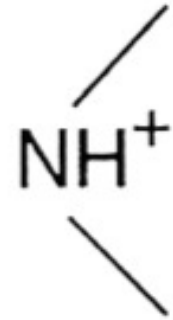
Benzene ring
(hydrophobic)



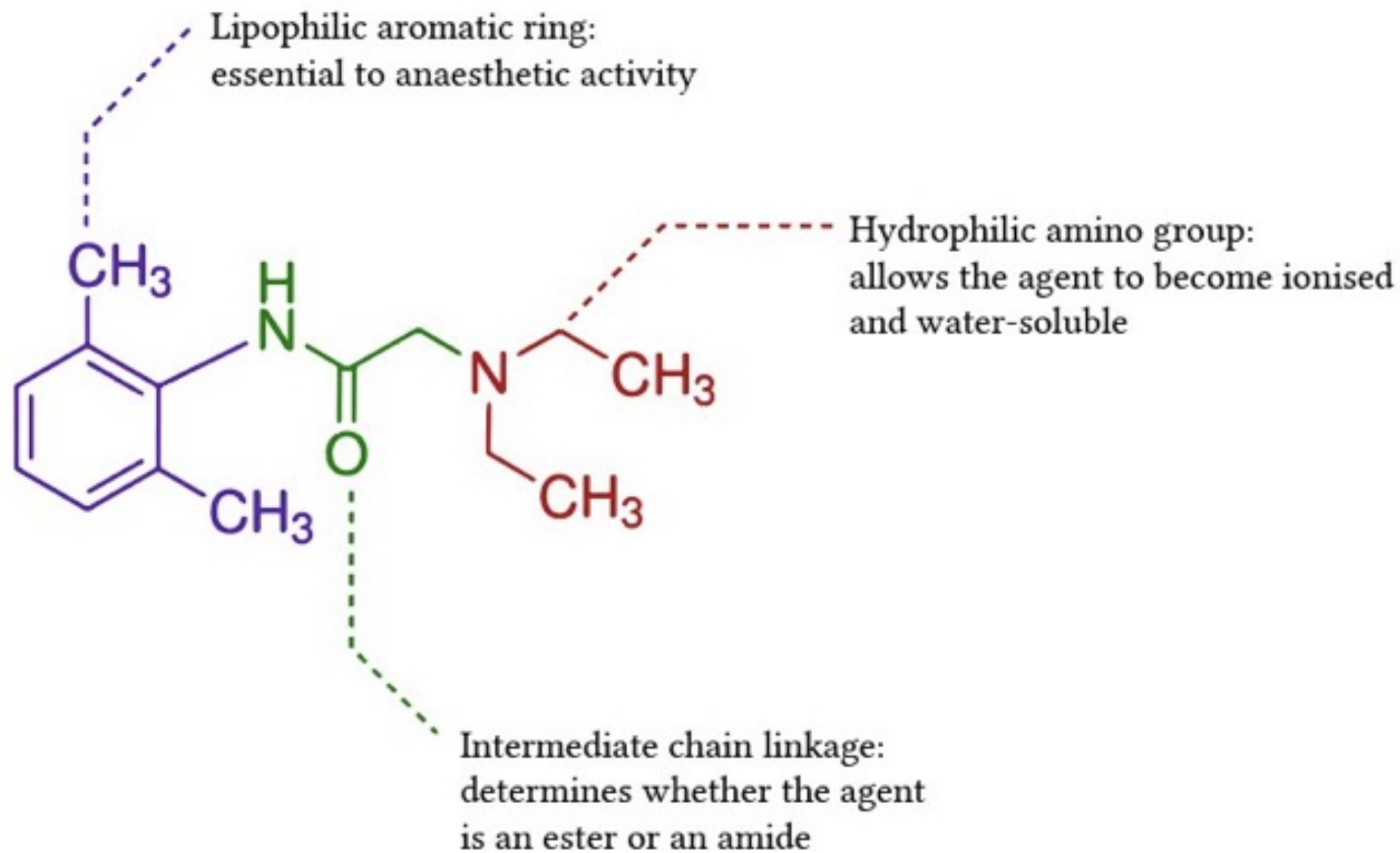
or:

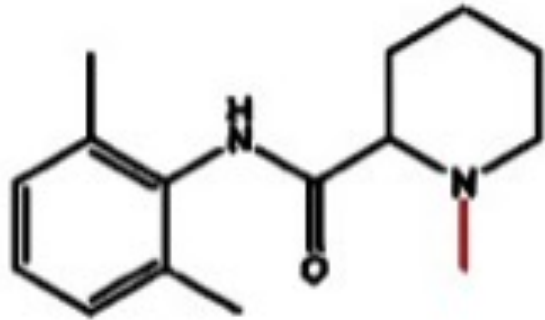


Intermediate
chain

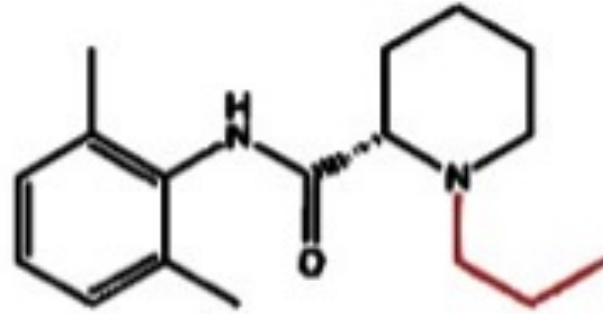


Quaternary amine
(hydrophilic)

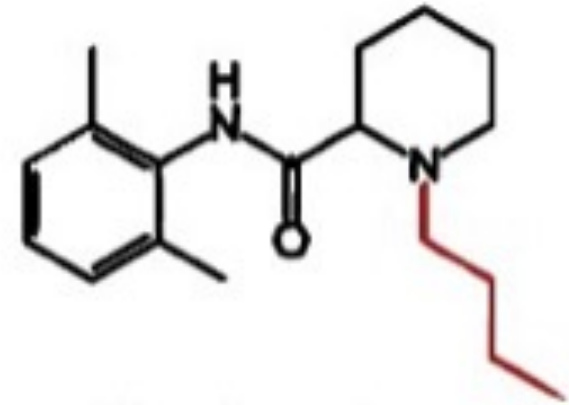




Mepivacaine



Ropivacaine



Bupivacaine



Puissance

Classification	Potency	Onset	Duration after infiltration (min)	Maximum single dose for infiltration (mg)	Toxic plasma concentration (µg/ml)	pK	Protein binding (%)
Esters							
Procaine		Slow	45-60	500		8.9	6
Chlorprocaine	4	Rapid	30-45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60-180	100 (Topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60-120	300	>5	7.9	70
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	-2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90-180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240-480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240-480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240-480	200	>4	8.1	94

Classification	Fraction nonionized (%) at pH 7.2	Fraction nonionized (%) at pH 7.4	Fraction nonionized (%) at pH 7.6	Lipid solubility	Volume of distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination half-time (min)
Esters							
Procaine	2	3	5	0.6	65		9
Chlorprocaine	3	5	7		35		7
Tetracaine	5	7	11	80			
Amides							
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	33	44	141	133	1.22	156
Prilocaine	17	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	28	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	11	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	11	17	24		55		156
Ropivacaine		17			59	0.44	108

Les amino-Esters (R-CO-O-R')

- Métabolisme par les pseudo-cholinestérases plasmatiques
 - !!! Si anormales, risque de toxicité!!!
- Métabolisé en acide Para-aminobenzoïque (PABA), responsable des allergies aux AL Esters
- Utilisation actuelle quasi nulle

	Nom commercial	Durée d'action	Dose unique maximale sans épi	avec épi	Utilité clinique	Début d'action
Esters						
Procaine	Novocain®	30-90 min	500 mg 8 mg/kg	800 mg	1 % infiltration locale	10-20 min
Tétracaïne	Pontocaine®	180-360 min	100 mg 1,5 mg/kg		0,5 %–1 % application locale 0,1 %–0,2 % anesthésie topique	20-30 min
Chloroprocaine	Nesacaine-CE®	30-45 min	600 mg 9 mg/kg		Infiltration locale Bloc périphérique	5-10 min
Amides						
Lidocaïne	Xylocaine®	60-120 min	300 mg 5 mg/kg	500 mg 7 mg/kg	0,5 %–1 % infiltration locale 1 %–1,5 % bloc périphérique 4 % anesthésie topique	5-10 min
Mépipvacaine	Carbocaine®	90-180 min	300 mg 5mg/kg	500 mg 7 mg/kg	1 % infiltration locale 1 %–1,5 % bloc périphérique	10-15 min
Bupivacaine	Marcaine®	180-360 min	150 mg 2 mg/kg	200 mg 3 mg/kg	0,25 % infiltration locale 0,25 %–0,5 % bloc périphérique	20-30 min
Ropivacaine	Naropin®	150-180 min	250 mg 3-4 mg/kg		0,2 % infiltration locale 0,5 %–0,75 % bloc périphérique	15-25 min

+ Cocaïne

Les amino-Amides (R-CO-NH-R')

- Métabolisme hépatique (carboxylesterases et CytP450)
 - > Métabolisme plus lent que les Esters
 - > Diminution des doses si insuffisance hépatique
- Allergies (rares) principalement dues aux conservateurs
- Utilisation clinique quasi exclusive

	Nom commercial	Durée d'action	Dose unique maximale sans épi	avec épi	Utilité clinique	Début d'action
Esters						
Procaine	Novocain®	30-90 min	500 mg 8 mg/kg	800 mg	1 % infiltration locale	10-20 min
Tétracaïne	Pontocaine®	180-360 min	100 mg 1,5 mg/kg		0,5 %–1 % application locale 0,1 %–0,2 % anesthésie topique	20-30 min
Chloroprocaine	Nesacaine-CE®	30-45 min	600 mg 9 mg/kg		Infiltration locale Bloc périphérique	5-10 min

Amides						
Lidocaïne	Xylocaine®	60-120 min	300 mg 5 mg/kg	500 mg 7 mg/kg	0,5 %–1 % infiltration locale 1 %–1,5 % bloc périphérique 4 % anesthésie topique	5-10 min
Mépipivacaïne	Carbocaine®	90-180 min	300 mg 5mg/kg	500 mg 7 mg/kg	1 % infiltration locale 1 %–1,5 % bloc périphérique	10-15 min
Bupivacaïne	Marcaïne®	180-360 min	150 mg 2 mg/kg	200 mg 3 mg/kg	0,25 % infiltration locale 0,25 %–0,5 % bloc périphérique	20-30 min
Ropivacaïne	Naropin®	150-180 min	250 mg 3-4 mg/kg		0,2 % infiltration locale 0,5 %–0,75 % bloc périphérique	15-25 min

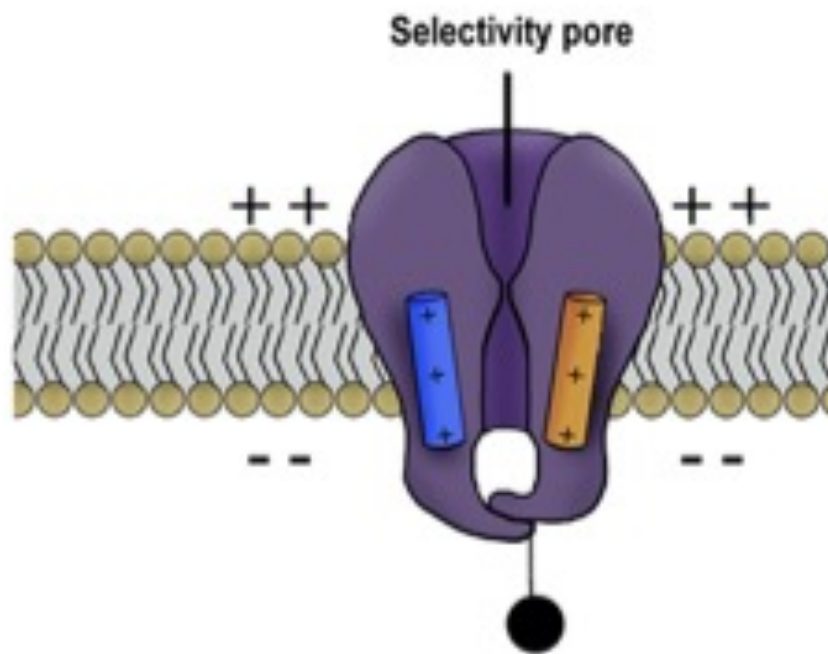
Mécanisme d'action

Deux concepts à bien comprendre :

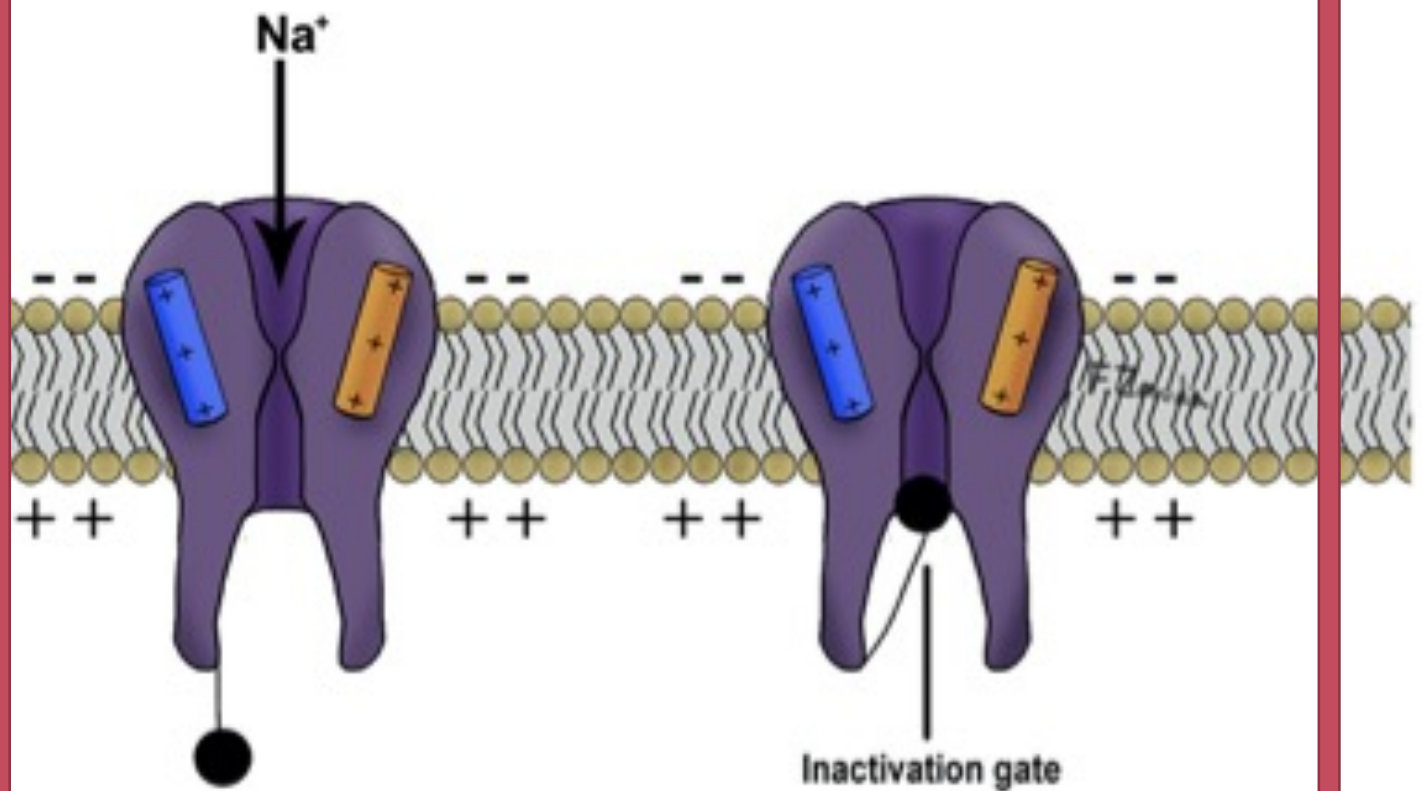
1. Pour fonctionner, les AL doivent traverser la double couche lipide cellulaire
2. Pour fonctionner les AL doivent se lier au canal sodique voltage-dépendant en phase ouverte ou inactivée.

!!! Pas en phase de repos !!!

Resting (closed)



Activated (open)



Inactivated (closed)

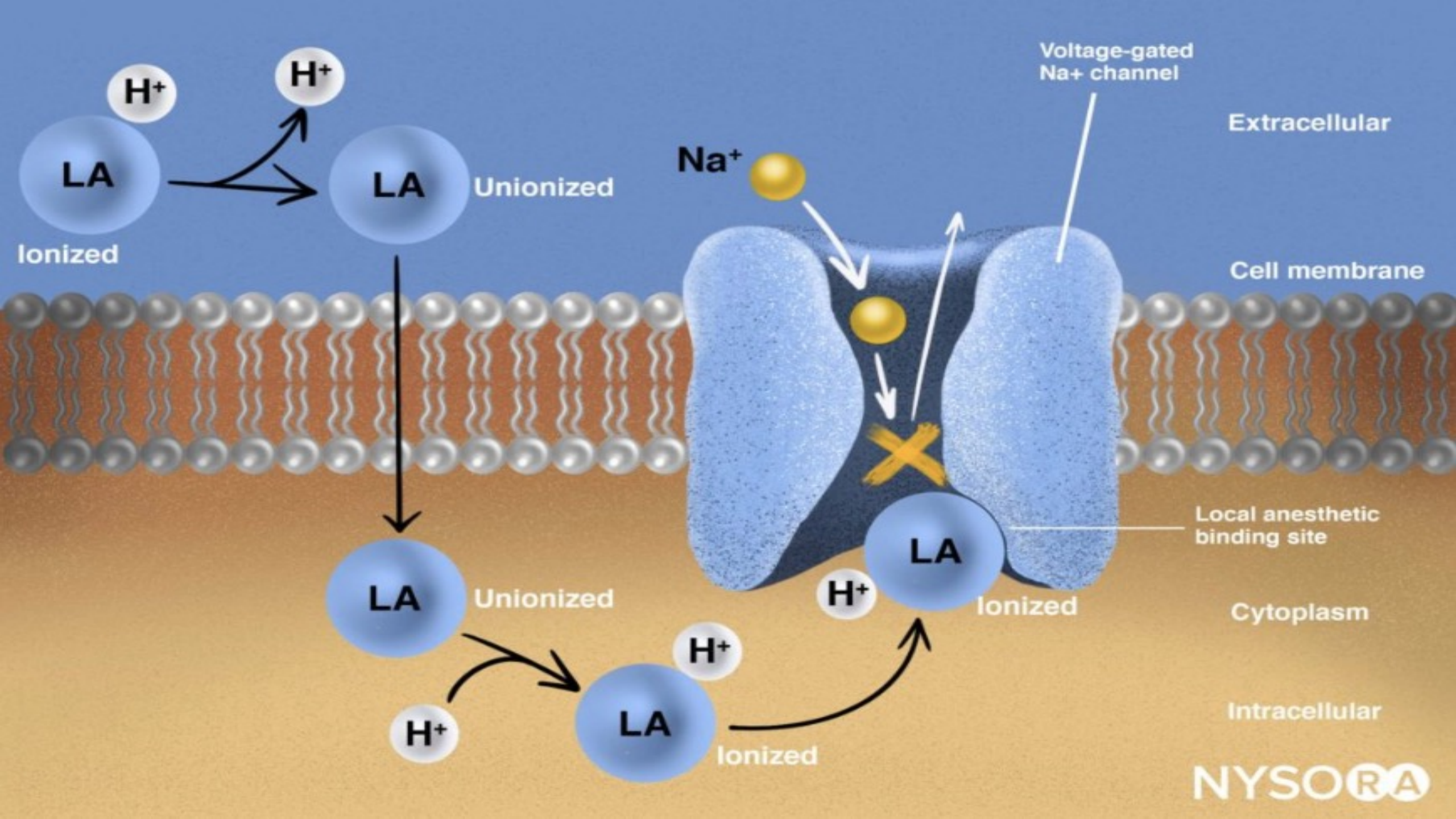
Inactivation gate



Mécanisme d'action

- Passage transcellulaire sous forme non ionisée (Lipophile = hydrophobe)
- Ionisation intracellulaire (pH acide du milieu intracellulaire)
- Liaison sous forme ionisée à un récepteur interne située à l'embouchure d'ouverture du **canal sodique voltage dépendant**
- Seulement si canal ouvert ou en phase réfractaire!!!
- Stabilisation du canal en phase inactivée et donc diminution de l'input de sodium
=> Diminution puis Inhibition d'une nouvelle transmission d'un influx nerveux

Canaux sodiques au niveau des axones périphériques mais aussi canaux sodiques SNC, cœur, etc.



Pas de dépolarisation

=

Pas de potentiel d'action

Bloc différentiel

- # diamètre de l'axone
- # myélinisation

- Bloc sympathique (fibres B) en premier, suivi du froid et de la douleur, de la proprioception et enfin de la motricité.

Type de fibres	Fonction	Diamètre (μm)	Myélinisation	Vitesse de conduction (ms)	Sensibilité aux AL
Type A					
α	Propriospectives Motrice	12-20	↑ ++	70-120	+
β	Toucher ; Pression	5-12	++	30-70	++
γ	Motrice des fuseaux neuromusculaires	3-6	++	15-30	++
δ	Douleur, sensibilité thermique	2-5	++	12-30	+++
Type B					
	Fibres préganglionnaires du système nerveux sympathique	<3	+	3-15	++++
Type C (racine dorsale)					
	Douleur	0.4-1.2	0	0.5-2.3	+++
	Fibres sympathiques postganglionnaires	0.3-1.3	0	0.7-2.3	

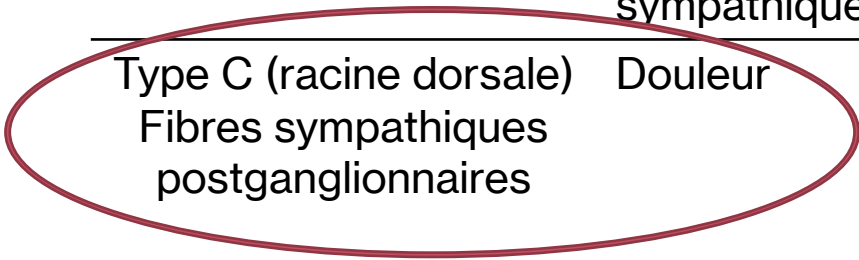
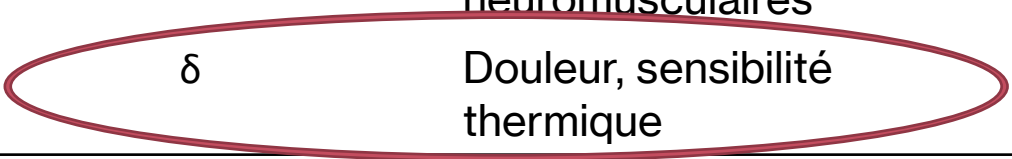


TABLEAU 1-2. — CLASSIFICATION DES FIBRES NERVEUSES ET CHRONOLOGIE DU BLOC
(d'après MATHER L.E. et COUSINS M.J. [66]).

	<i>Aα</i>	<i>Aβ</i>	<i>Aγ</i>	<i>Aδ</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Fonction	Motricité	Toucher Pression	Proprio- ception	Douleurs Température	Vaso- constriction	Douleurs Température
Myélinisation	Importante	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Nulle
Diamètre (μm)	15-20	8-15	4-8	3-4	4	1-2
Chronologie du bloc	5	4	3	2	1	2
Signes du bloc nerveux	Perte de la motricité	Perte de la sensation de toucher et de pression	Perte de la proprioception	Allègement de la douleur	Elévation température cutanée	
Vélocité (m/s)	80-120		10-15		10-15	1-2

Propriétés pharmacologiques

- **Puissance** corrélée directement à la solubilité lipidique, influencée par la chaîne latérale, l'anneau benzène.

Plus la puissance d'un AL est grande, plus son affinité pour le canal sodique est grande

- **Délai d'action** # liposolubilité, concentration et forme non ionisée

Plus le pKa sera proche du pH physiologique, plus l'AL se trouvera sous forme non ionisée (forme basique)

- **Durée d'action** # liposolubilité et liaison protéique

Élimination moindre par le flux sanguin

Propriétés pharmacologiques

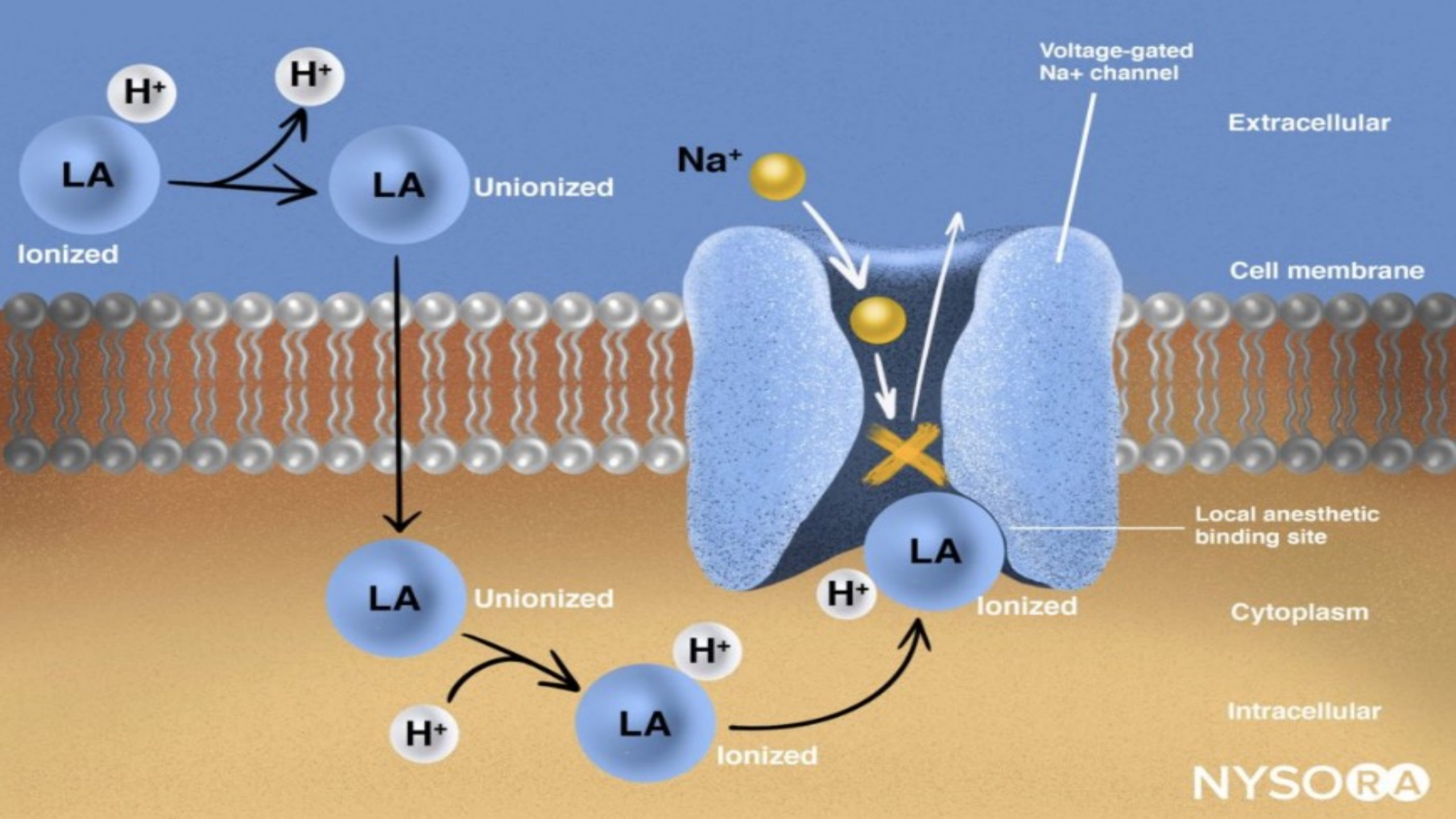
- Les propriétés chimiques des anesthésiques locaux déterminent leur activité :
 - La **liposolubilité** augmente avec le nombre de carbones sur l'anneau aromatique ou l'amine tertiaire
 - La constante d'ionisation (**pKa**): détermine la proportion d'anesthésique local ionisé et non- ionisé
 - Le degré de **liaison protéique**

Classification	Potency	Onset	Duration after infiltration (min)	Maximum single dose for infiltration (mg)	Toxic plasma concentration (µg/ml)	pK	Protein binding (%)
Esters							
Procaine	1	Slow	45-60	500		8.9	6
Chlorprocaine	4	Rapid	30-45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60-180	100 (Topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60-120	300	>5	7.9	70
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	-2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90-180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240-480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240-480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240-480	200	>4	8.1	94

Classification	Fraction nonionized (%) at pH 7.2	Fraction nonionized (%) at pH 7.4	Fraction nonionized (%) at pH 7.6	Lipid solubility	Volume of distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination half-time (min)
Esters							
Procaine	2	3	5	0.6	65		9
Chlorprocaine	3	5	7		35		7
Tetracaine	5	7	11	80			
Amides							
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	33	44	141	133	1.22	156
Prilocaine	17	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	28	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	11	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	11	17	24		55		156
Ropivacaine		17			59	0.44	108

Acide-base et pKa

- AL = bases faibles (pKa 7.6 – 9.0) (excepté la benzocaïne)
- pKa = pH auquel la substance se trouve de manière équilibrée (50-50) sous forme ionisée (chargée positivement) et non ionisée (défait de sa charge H)
- **Forme non ionisée = lipophile = passage transmembranaire**
- **Forme ionisée = hydrophile = bloque le canal sodique**



Acide-base et pKa

Le pourcentage d'ionisation de la molécule dépendra du pH du milieu dans lequel elle se trouve et peut être calculé par l'équation d'Henderson-Hasselbach :

$$\text{pKa} = \text{pH} - \log (\text{base/acide})$$

Plus le pKa sera proche du pH physiologique, plus grande sera la fraction non ionisée

Agent	pKa
Benzocaïne	3,5
Mépipacaïne	7,7
Lidocaïne	7,8
Bupivacaïne	8,1
Tétracaïne	8,4
Procaïne	8,9

$$pK_a - pH = \log \frac{[\text{forme ionisée}]}{\text{forme non-ionisée}}$$

$$10^{pK_a - pH} = \frac{[\text{forme ionisée}]}{\text{forme non-ionisée}}$$

		% du total sous forme base		
Agent	pKa	pH = 7,0	pH = 7,4	pH = 7,8
Benzocaïne	3,5	100	100	100
Mépiacaïne	7,7	17	33	56
Lidocaïne	7,8	14	29	50
Bupivacaïne	8,1	7	17	33
Tétracaïne	8,4	4	9	20
Procaïne	8,9	1	3	7

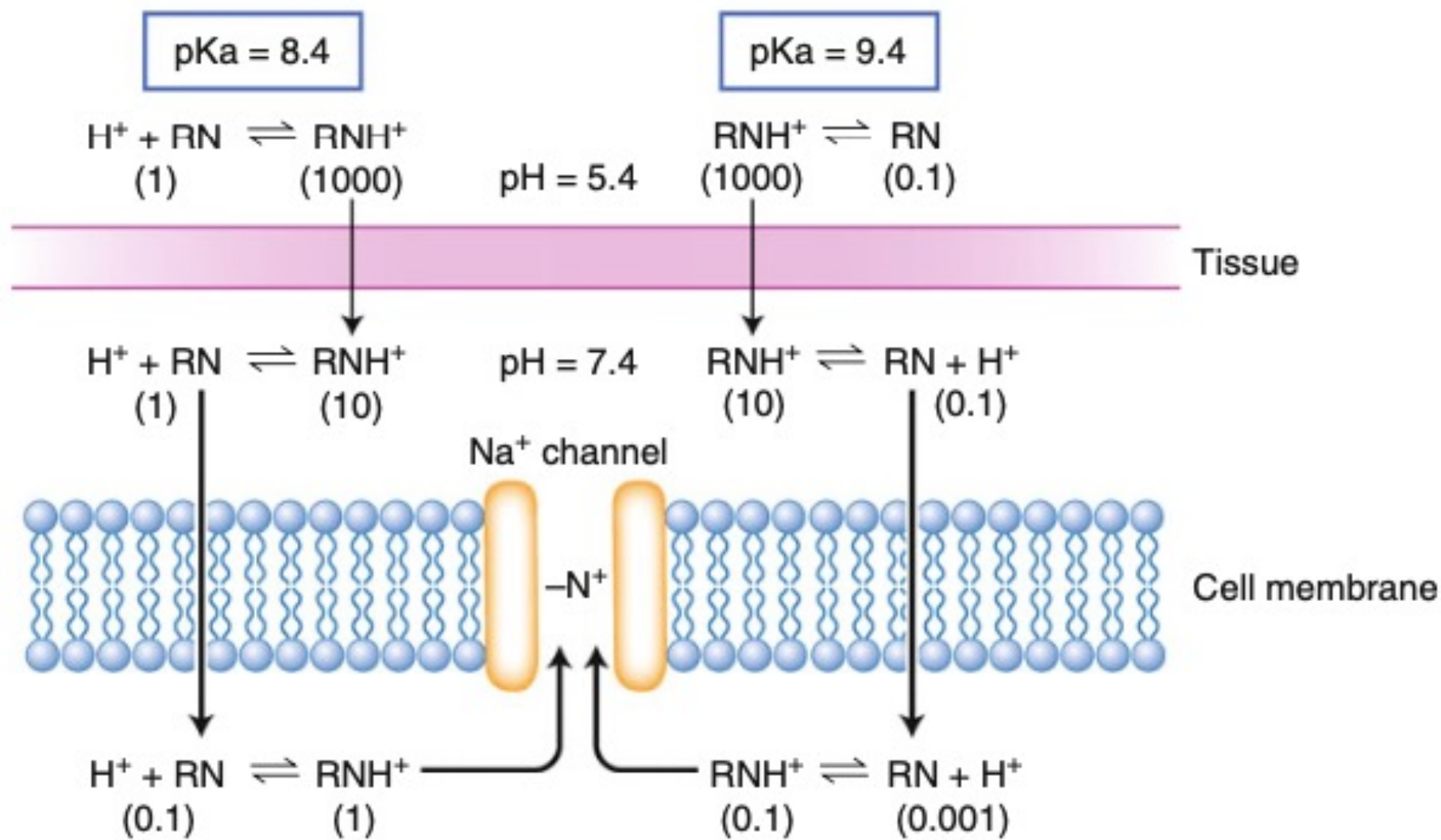


Fig. 5.5 Effect of ionization on activity. Regional anesthesia. The requisites in anaesthesiology. 1st ed. Rathmell James P, Elsevier Mosby 2004, Philadelphia; ISBN 0-323-02042-9. p.18

Acide-base et pKa

AL et pKa bas



Plus de molécules non-ionisées



Plus de passage transmembranaire



Un début d'action plus rapide

Solubilité lipidique

- Plus un AL sera lipophile, plus il passera facilement la bicouche lipidique de l'axone, plus il sera puissant et plus rapide sera la liaison au récepteur inhibiteur du canal sodique.
- Ratio de concentration de répartition de l'AL entre les 2 liquides s'appelle = coefficient de répartition (ou **coefficient de partition**)

Mais...

Va aussi se lier au tissu conjonctif voisin et peut donc avoir un délai d'action plus lent, même si AL puissant.

Solubilité lipidique

Puissance d'un AL = concentration minimal requise pour produire un blocage de l'influx nerveux

Classification	Potency	Onset	Duration after infiltration (min)	Maximum single dose for infiltration (mg)	Toxic plasma concentration (µg/ml)	pK	Protein binding (%)
Esters							
Procaine		Slow	45-60	500		8.9	6
Chlorprocaine	4	Rapid	30-45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60-180	100 (Topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60-120	300	>5	7.9	70
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	-2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90-180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240-480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240-480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240-480	200	>4	8.1	94

Classification	Fraction nonionized (%) at pH 7.2	Fraction nonionized (%) at pH 7.4	Fraction nonionized (%) at pH 7.6	Lipid solubility	Volume of distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination half-time (min)
Esters							
Procaine	2	3	5	0.6	65		9
Chlorprocaine	3	5	7		35		7
Tetracaine	5	7	11	80			
Amides							
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	33	44	141	133	1.22	156
Prilocaine	17	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	28	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	11	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	11	17	24		55		156
Ropivacaine		17			59	0.44	108

TABLE 36-2 RELATIVE IN VITRO CONDUCTION-BLOCKING POTENCY AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF LOCAL ANESTHETIC DRUGS

Drug	Relative Conduction-Blocking Potency*	Physicochemical Properties	
		pK _a †	Hydrophobicity†
Low Potency			
Procaine	1	8.9	100
Intermediate Potency			
Mepivacaine	1.5	7.7	136
Prilocaine	1.8	8.0‡	129
Chloroprocaine	3	9.1	810
Lidocaine	2	7.8	366
High Potency			
Tetracaine	8	8.4	5822
Bupivacaine	8	8.1	3420
Etidocaine	8	7.9	7320

Solubilité lipidique

Détermine:

- La puissance
- La durée d'action

La liposolubilité facilite l'entrée de la molécule dans la cellule nerveuse.

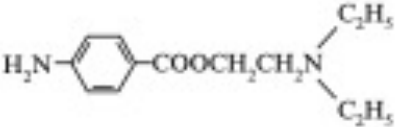
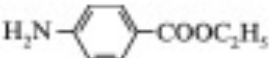
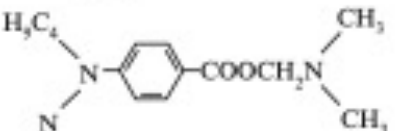
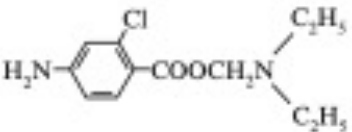
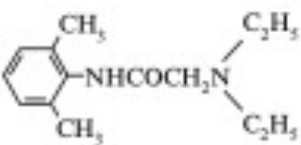
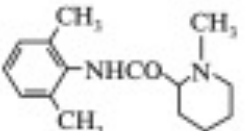
Liaison protéique

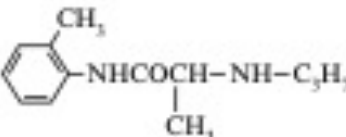
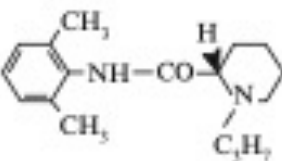
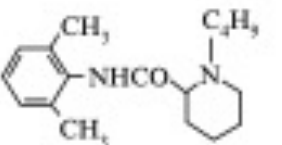
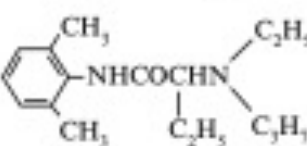
- **Durée d'action # liaison protéique et liposolubilité**
- Liaison protéique: albumine et alpha-1-acid-glycoprotéine
- En général, AL lipophile = meilleure affinité liaison protéique

- Protection intoxication par la liaison protéique en diminuant la fraction libre (toxique)

!!! Saturation !!!

Table 5.1 Physiochemical properties of local anesthetics: a practical approach to regional anesthesia, 4th ed. Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13:978-0-7817-6854-2. p 3

Drug (brand name)	Type (year introduced)	Chemical structure	Relative in vitro potency			Plasma protein binding
			Rat sciatic nerve	pK _a	Partition coefficient	
Cocaine	Ester	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHCOOCH}_3 \\ \quad \\ \text{NCH}_3-\text{CHOOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} $	-	8.6	-	92
Procaine (Novocaine)	Ester (1905)		1	8.9	1.7	5.8
Benzocaine	Ester (1900)		-	3.5	81	-
Tetracaine (Pontocaine)	Ester (1930)		8	8.5	221	75.6
2-Chloroprocaine (Nesacaine)	Ester (1952)		1	8.7	9.0	NA
Lidocaine (Xylocaine)	Amide (1944)		2	7.72	2.4	64.3
Mepivacaine (Carbocaine, Polocaine)	Amide (1957)		2	7.6	21	77.5

Prilocaine (Citanest)	Amide (1960)		2	7.7	25	55
Ropivacaine (Naropin) Amide (1995)	Amide (1995)		4	8.1	115	95
Bupivacaine (Marcaine, Amide (1963) Sensorcaine) Levobupivacaine (Chirocaine)	Amide (1963)		8	8.1	346	95.6
Etidocaine (Durnest)	Amide (1972)		8	7.74	800	94

^aOtanol: buffer pH 7.4

Classification	Potency	Onset	Duration after infiltration (min)	Maximum single dose for infiltration (mg)	Toxic plasma concentration (µg/ml)	pK	Protein binding (%)
Esters							
Procaine		Slow	45-60	500		8.9	6
Chloroprocaine	4	Rapid	30-45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60-180	100 (Topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60-120	300	>5	7.9	70
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	-2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90-180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240-480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240-480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240-480	200	>4	8.1	94

Classification	Fraction nonionized (%) at pH 7.2	Fraction nonionized (%) at pH 7.4	Fraction nonionized (%) at pH 7.6	Lipid solubility	Volume of distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination half-time (min)
Esters							
Procaine	2	3	5	0.6	65		9
Chloroprocaine	3	5	7		35		7
Tetracaine	5	7	11	80			
Amides							
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	33	44	141	133	1.22	156
Prilocaine	17	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	28	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	11	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	11	17	24		55		156
Ropivacaine		17			59	0.44	108

Table 1 Physicochemical characteristics of local anaesthetics.³⁻⁵ MW, molecular weight

	Structural classification	MW	pKa	Protein binding (%)	Partition coefficient	Onset	Elimination half-life (min)	Maximum dose without vasoconstrictor (mg kg ⁻¹)	Maximum dose with vasoconstrictor (mg kg ⁻¹)
Cocaine	Ester	311	8.6	95	—	Fast	100	1.5 (topical)	—
Chloroprocaine	Ester	271	9.1	—	17	Fast	6	11	14
Prilocaine	Ester	220	7.7	55	50	Fast	100	6	8
Lidocaine	Amide	234	7.8	70	110	Fast	100	3	7*
Mepivacaine	Amide	246	7.7	77	42	Fast	115	5	7
Bupivacaine	Amide	288	8.1	95	560	Moderate	210	2	2
Ropivacaine	Amide	274	8.1	94	230	Moderate	120	3	3
Levobupivacaine	Amide	288	8.1	95	—	Moderate	210	2	2

Délai d'action	pKa proche pH
Puissance	Liposolubilité
Temps d'action	Liposolubilité et liaison protéique

Classification	Potency	Onset	Duration after infiltration (min)	Maximum single dose for infiltration (mg)	Toxic plasma concentration (µg/ml)	pK	Protein binding (%)
Esters							
Procaine ¹		Slow	45-60	500		8.9	6
Chlorprocaine	4	Rapid	30-45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60-180	100 (Topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60-120	300	>5	7.9	70
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	-2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90-180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240-480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240-480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240-480	200	>4	8.1	94
Classification	Fraction nonionized (%) at pH 7.2	Fraction nonionized (%) at pH 7.4	Fraction nonionized (%) at pH 7.6	Lipid solubility	Volume of distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination half-time (min)
Esters							
Procaine	2	3	5	0.6	65		9
Chlorprocaine	3	5	7		35		7
Tetracaine	5	7	11	80			
Amides							
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	32	44	141	122	1.22	156

TABLE 36-2 RELATIVE IN VITRO CONDUCTION-BLOCKING POTENCY AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF LOCAL ANESTHETIC DRUGS

Drug	Relative Conduction-Blocking Potency ^a	Physicochemical Properties	
		pK _a [†]	Hydrophobicity [†]
Low Potency			
Procaine	1	8.9	100
Intermediate Potency			
Mepivacaine	1.5	7.7	136
Prilocaine	1.8	8.0 [‡]	129
Chlorprocaine	3	9.1	810
Lidocaine	2	7.8	366
High Potency			
Tetracaine	8	8.4	5822
Bupivacaine	8	8.1	3420
Etidocaine	8	7.9	7320

Métabolisme

- **Esters** -> **estérases plasmatiques** (pseudocholinestérases). Biodisponibilité systémique, métabolisme rapide

Nb : pseudocholinestérases impliquées dans le métabolisme des AL de type esters mais aussi la succinylcholine et la mivacurium.

- **Amides** -> métabolisme **hépatique** et donc, un temps de demi-vie plasmatique plus long.

Diminution des doses si insuffisance hépatique

Propriétés pharmacologiques

- **Puissance** corrélée directement à la solubilité lipidique, influencée par la chaîne latérale, l'anneau benzène.

Plus la puissance d'un AL est grande, plus son affinité pour le canal sodique est grande

- **Délai d'action** # liposolubilité, concentration et forme non ionisée

Plus le pKa sera proche du pH physiologique, plus l'AL se trouvera sous forme non ionisée (forme basique)

- **Durée d'action** # liposolubilité et liaison protéique

Élimination moindre par le flux sanguin

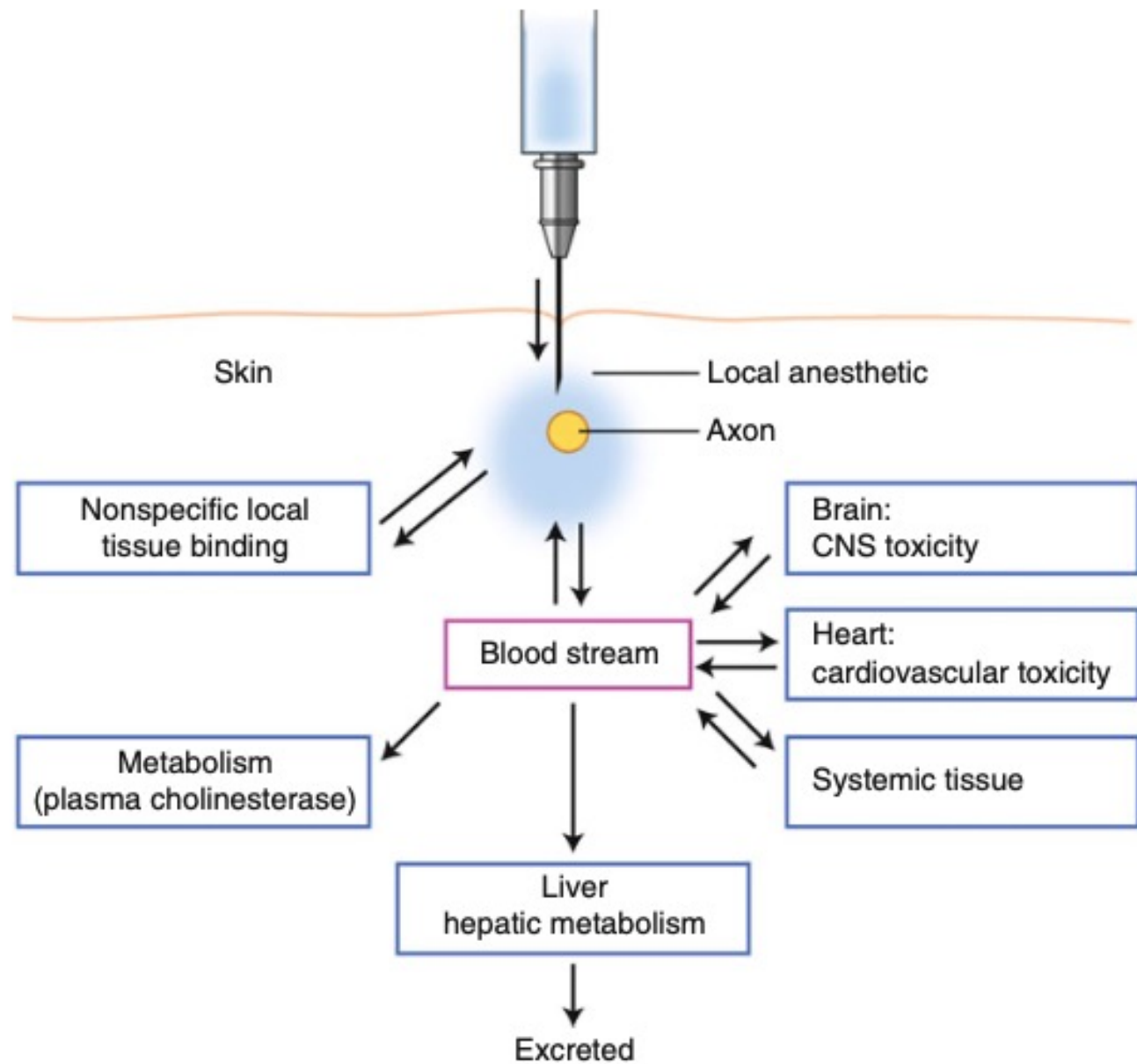
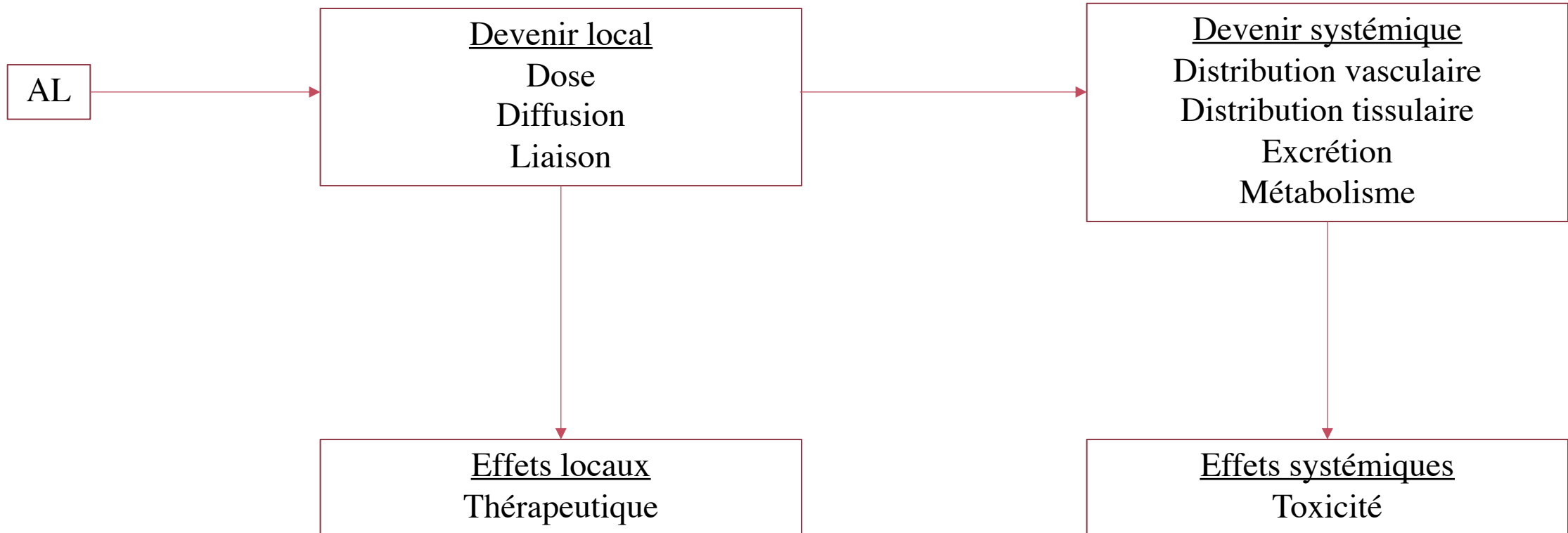
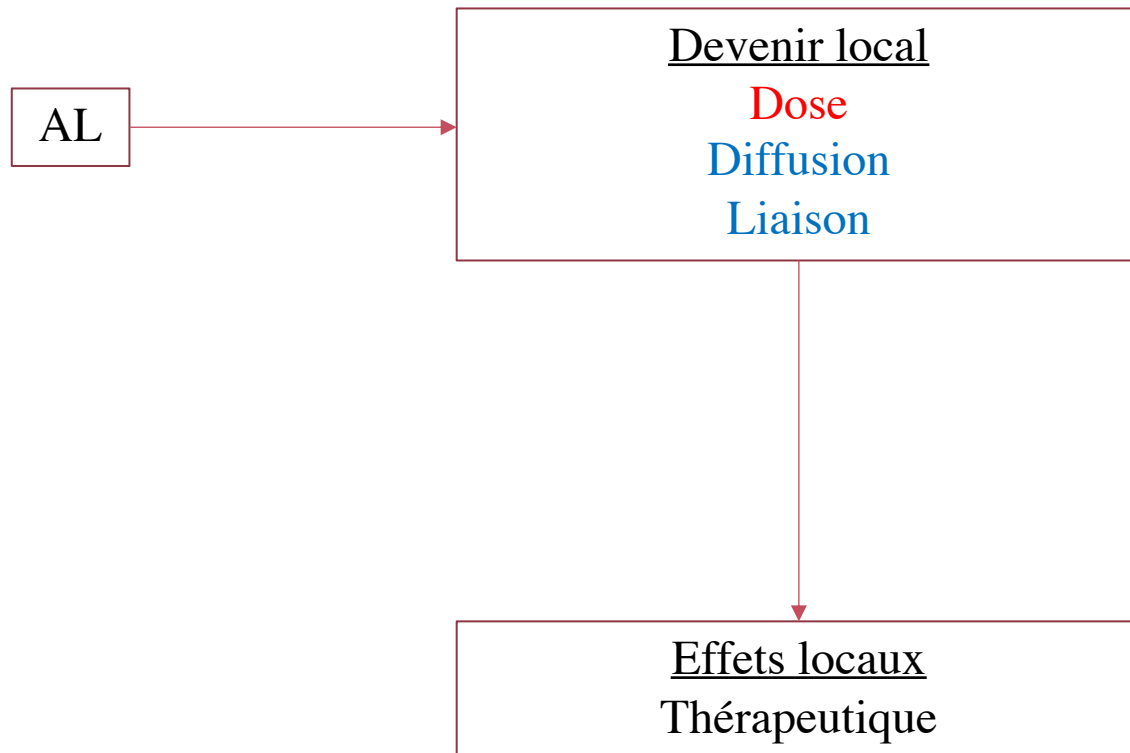


Fig. 5.6 Disposition of sites for local anesthetics following peripheral nerve blocks. A practical approach to regional anesthesia, 4th ed. Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2. p 12





A dose égale, une concentration élevée n'est pas plus toxique qu'une concentration basse. Plus grand gradient de diffusion mais surface plus petite

Structure chimique
Propriétés physico-chimiques
pKa
Solubilité lipidique
Liaison aux protéines
Facteurs locaux (pH, vascularisation)

An illustration with a dark green background. On the left, a grey hospital bed is shown. In the center, a clear IV drip chamber is suspended from a metal stand, containing a green liquid and a red skull and crossbones symbol. To the right, two yellow silhouettes of people are shown, each with a red skull and crossbones symbol on their forehead. The text 'Toxicité des anesthésiques locaux' is overlaid in white on the left side.

Toxicité des anesthésiques locaux

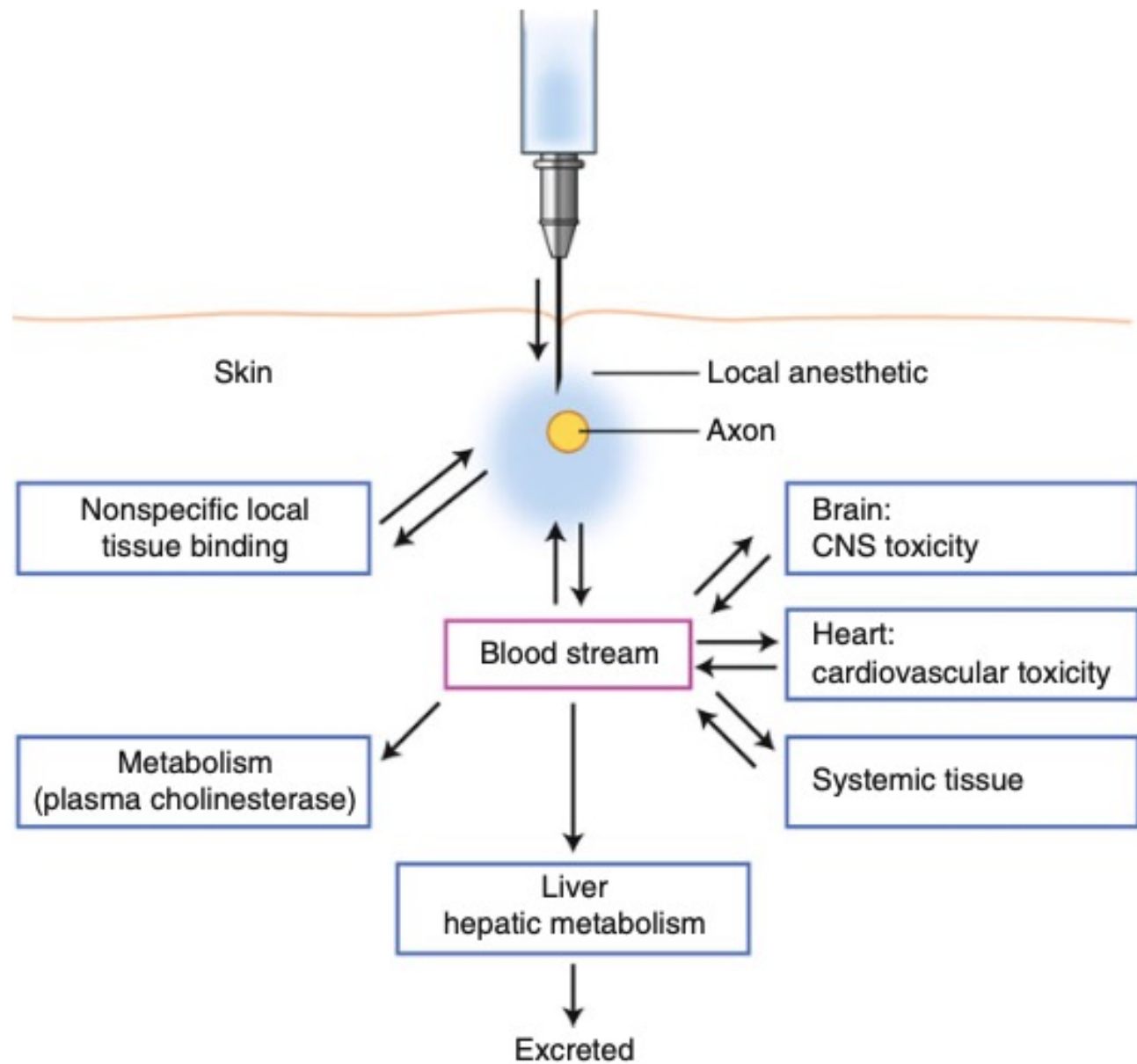


Fig. 5.6 Disposition of sites for local anesthetics following peripheral nerve blocks. A practical approach to regional anesthesia, 4th ed. Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2. p 12

Toxicité des AL

Toxicité locale

- Neurotoxicité périphérique et syndrome neurologique transitoire
- Myotoxicité
- Chondrotoxicité

Toxicité systémique

- Neurotoxicité centrale
- Cardiotoxicité

Neurotoxicité périphérique

Toxicité

- Propre à l'AL lui-même !!! A forte concentration !!! Ex Lidocaine 5% et syndrome de la queue de cheval
- Additifs
- Agents conservateurs
- pH de la solution
- Solution antiseptique
- Modifications du milieu biologique entourant les neurones (diminution prostaglandines, modification de la perméabilité ionique ainsi que modification du flux vasculaire)

Syndrome neurologique transitoire

- Gêne au niveau du dos et un inconfort au niveau postérieur des jambes avec des symptômes radiculaires
- Durée 1-3 jours après une rachianesthésie. Doit être résolu en 5-7j sinon exclure autre cause
- Cause probable: neurotoxicité transitoire

Myotoxicité

- Rare et un effet inhabituel des AL
- Myonécrose rapidement réversible
- Etendue des lésions étend # dose d'AL
- Etendue des lésion # infiltrartioncontinue > one shoot
- Tous les AL à dose clinique peuvent donner une myonécrose
- Cause: apoptose cellulaire par interaction avec le métabolisme calcique et modifications mithocondriales

Chondrotoxicité

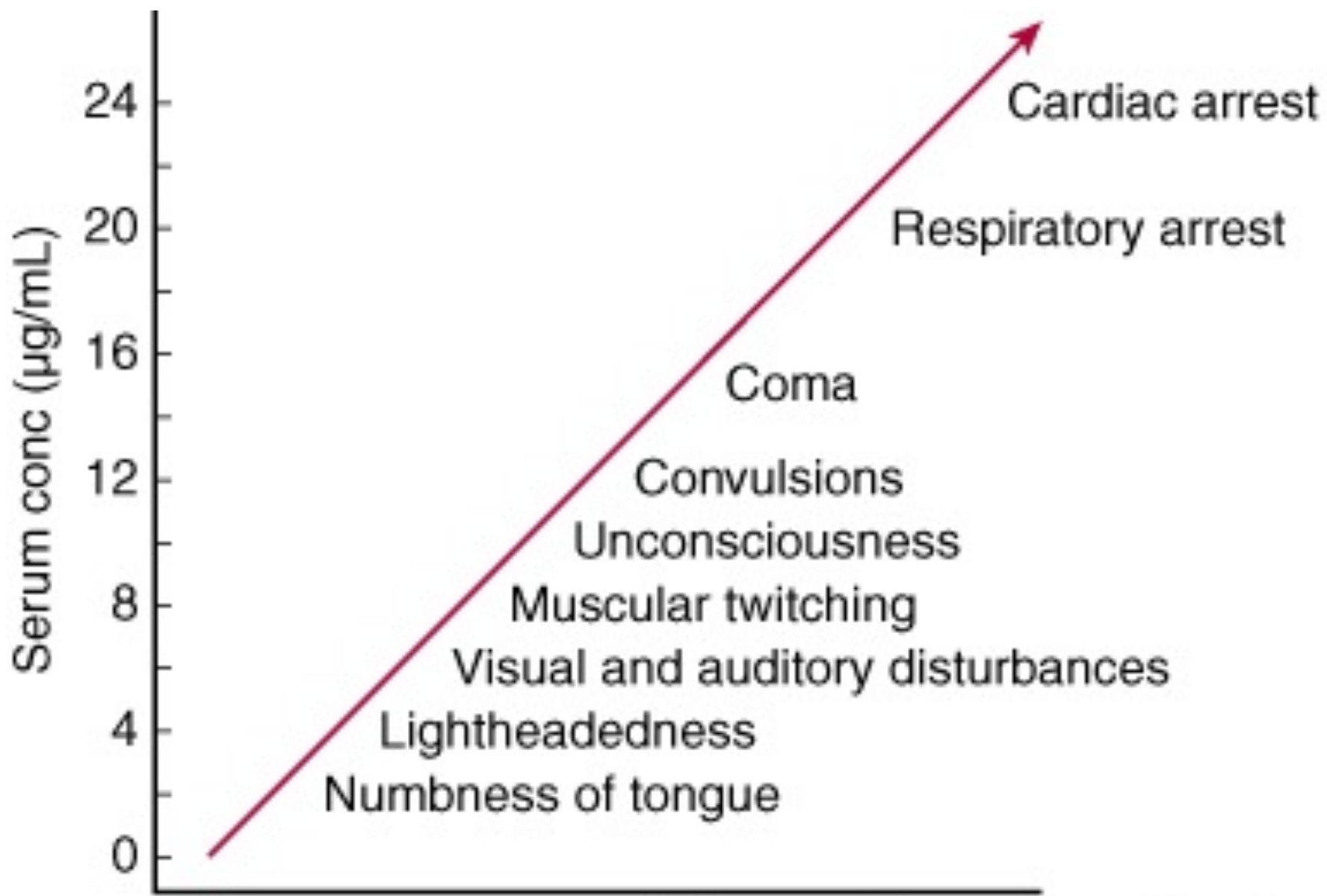
- Utilisation de pompes avec infiltration d'AL au niveau articulaires
- Certaines études ont démontré une chondrotoxicité chez l'animal ainsi que chez l'homme.

Réactions allergiques

- Les réactions allergiques sont rares mais plus fréquentes avec les Esters que les Amides.
- Esters: dû aux agents de dégradations des AL ester.
- Amides: Agents conservateurs la plupart du temps (sulfites ou le methylparabène)
- Peu de case report d'allergie vraie aux AL amides sans agents de conservation
Nb: test allergique sans agent conservateur pour confirmer allergie vraie aux amides

Toxicité systémique

- Toxicité neurologique centrale et cardiotoxicité
- Proportionnelle aux taux plasmatiques
- Ceux-ci dépendent de la dose injectée, de la vitesse d'injection et du site d'injection (vascularisation locale, injection intravasculaire)
- La toxicité neurologique apparaît à des concentrations plasmatiques plus faibles que la toxicité cardio-vasculaire





Stage of CNS-Depression
Coma, Apnea, Depression, Hypotension

Convulsive Stage
General, tonic-clonic Seizures

Preconvulsive Stage
Tremor, Tinnitus, Nystagmus, clouding of consciousness

First Stage
Numbness, metallic flavour, dysgeusia



LA-Concentration

Direct cardiac depression
cardiac arrest
hypotension
ischemia
AV-dissociation
arrhythmia, bradycardia
ECG-widening
low output

Indirect cardiac depression
hypertension, tachycardia, arrhythmia



Table 1 Suggested dosing recommendations for commonly used local anesthetic agents

Local anesthetic	Plain		With epinephrine	
	Maximum dose	Maximum dose	Maximum dose	Maximum dose
Bupivacaine	2 mg·kg ⁻¹	175 mg	3 mg·kg ⁻¹	225 mg
Levobupivacaine	2 mg·kg ⁻¹	200 mg	3 mg·kg ⁻¹	225 mg
Lidocaine	5 mg·kg ⁻¹	350 mg	7 mg·kg ⁻¹	500 mg
Mepivacaine	5 mg·kg ⁻¹	350 mg	7 mg·kg ⁻¹	500 mg
Ropivacaine	3 mg·kg ⁻¹	200 mg	3 mg·kg ⁻¹	250 mg
Prilocaine	6 mg·kg ⁻¹	400 mg	8 mg·kg ⁻¹	600 mg

Notes: Data from Berde and Strichartz.⁹² Dadure C, Sola C, Dalens B, Capdevila X. Regional anesthesia in children. In: Miller RD (Ed.). *Miller's Anesthesia*, eighth ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:2718.⁹³ American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry, Cote CJ, Wilson S; Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118:2587–2602.⁹⁴



INTOXICATION AUX ANESTHESIQUES LOCAUX

DIAGNOSTIC

Signes neurologiques

- Goût métallique
- Dysarthrie, dysesthésies bucco-linguales
- Vertiges, nausées, acouphènes
- Secousses musculaires
- Malaise, confusion, céphalée, paresthésie
- Convulsion, coma

et/ou

Signes cardiovasculaires

- Bradycardie, troubles de conduction
- Hypotension, collapsus
- Trouble du rythme ventriculaire – Arrêt cardiaque

Facteurs favorisants

- Âges extrêmes
- Patients de petit poids
- Cardiopathies (rythmiques, ischémiques, insuffisance cardiaque)
- Hypoxie, acidose
- Absence d'échoguidage
- Non respect des doses maximales (cf. verso)

Contexte d'injection d'AL en bolus (par soignant, patient ou automatique)

- Immédiat si injection intravasculaire
- Retardé jusqu'à 60 minutes après bolus

APPEL A L'AIDE
ARRÊT de la chirurgie

TRAITEMENT : dans tous les cas, dès suspicion

- Arrêt injection anesthésiques locaux
- Oxygénothérapie $FiO_2 = 1$ (intubation si ACR ou état de mal convulsif)
- Émulsion lipidique à 20% : Exemple Intralipide 20%®
 - Bolus 100 ml en 2-3min si poids > 70 kg (1,5 ml/kg si poids < 70 kg)
si hémodynamique instable répéter bolus après 5 minutes (maximum 3 bolus)
 - Perfusion 250 ml en 15-20 min si poids > 70 kg (0,25 ml/kg/min si poids < 70 kg)
si hémodynamique instable passer à 0,5 ml/kg/min
 - Continuer la perfusion au moins 10 min après retour à l'équilibre hémodynamique
(Dose cumulative maximale : 12 ml/kg, soit maximum 800 ml pour 70 kg)
- Dosage du toxique (prélèvement tube sec)
- Déclaration EIAS https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2787301/fr/declarer-les-evenements-indesirables-graves-e



Si convulsions et/ou arrêt cardio-respiratoire

- Benzodiazépines si convulsions prolongées (éviter propofol)
- Réanimation cardio-respiratoire prolongée (> 1h) : cf. ACR
 - Adrénaline en dose titrée 0,05 à 0,1 mg (à faible dose)
 - Amiodarone si arythmie ventriculaire (pas de lidocaïne)
 - Si ACR réfractaire, envisager assistance cardio-circulatoire ECMO
- Surveillance monitorée pendant au minimum 6 heures



