

Pharmacologie des anesthésiques locaux

Dre Ariane Clairoux, MD, FRCPC

24 octobre 2024

Plan

- Pré-test
- Chimie des anesthésiques locaux:
 - pKa
 - Liaison protéique
 - Liposolubilité
- Métabolisme
- Allergie
- Toxicité aux anesthésiques locaux
- Post-test

Pré-test

- 1) Quel est le déterminant de la puissance d'un anesthésique local?
- a) pKa
 - b) Liposolubilité
 - c) pH de la solution
 - d) Liaison protéique

Pré-test

2) Lequel est le moins à risque d'altérer l'élimination de la lidocaïne?

a) Âge

b) Insuffisance hépatique

c) Insuffisance rénale

d) Insuffisance cardiaque

Pré-test

- 3) Pour quelle raison les nouveaux nés sont plus susceptibles à la toxicité aux anesthésiques locaux?
- a) Alpha-1-glycoprotéine augmentée
 - b) Augmentation de la liaison des molécules basiques à l'hémoglobine
 - c) Augmentation de la liaison à l'albumine
 - d) Système p450 immature

Pré-test

4) Tous sont des esters SAUF

a) Procaïne

b) Cocaïne

c) Prilocaine

d) Tétracaïne

Pré-test

5) Quels anesthésique locaux engendrent la production de méthémoglobine?

- a) Procaïne et Benzocaïne
- b) Prilocaine et Benzocaïne
- c) Procaïne et Prilocaine
- d) Benzocaïne et Cocaïne
- e) Tous les anesthésiques locaux

Pré-test

- 6) Un patient ayant consommé de la cocaïne il y a 6 heures consulte à l'urgence car il est toujours tachycarde, hypertendu et souffre de DRS. Vous suspectez chez lui;
- a) Une insuffisance hépatique
 - b) Une insuffisance rénale sévère
 - c) Des pseudocholinestérases atypiques
 - d) Qu'il a simplement pris une trop grosse dose
 - e) Une hyperthermie maligne

Histoire

- **1860**: découverte des effets anesthésiques de la cocaïne en application locale (*coca shrub*). Freud découvre ses effets sur l'humeur et suggère son utilisation pour traiter la dépendance à la morphine.
- **1884**: Première utilisation documentée de la cocaïne pour une chirurgie ophtalmologique
- **1905**: Synthèse du premier ester (procaïne)
- **1943**: Synthèse du premier amide (lidocaïne)

1. Chimie des anesthésiques locaux

Structure chimique

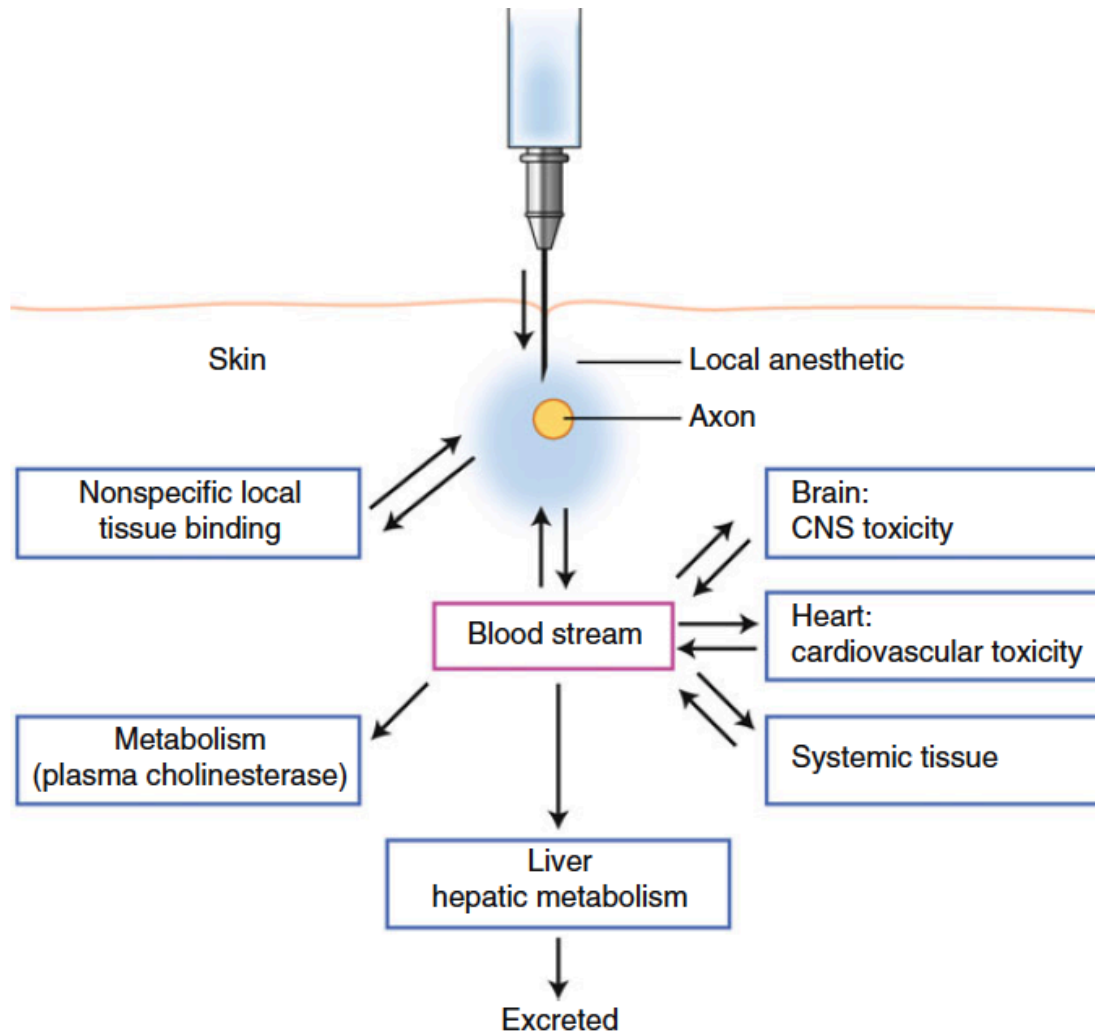


Fig. 5.6 Disposition of sites for local anesthetics following peripheral nerve blocks. A practical approach to regional anesthesia, 4th ed. Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2. p 12

Structure chimique

Tous les anesthésiques locaux contiennent trois structures:

– Un anneau aromatique;

– Une chaîne; intermédiaire
(un ester ou un amide);

– Une amine terminale.

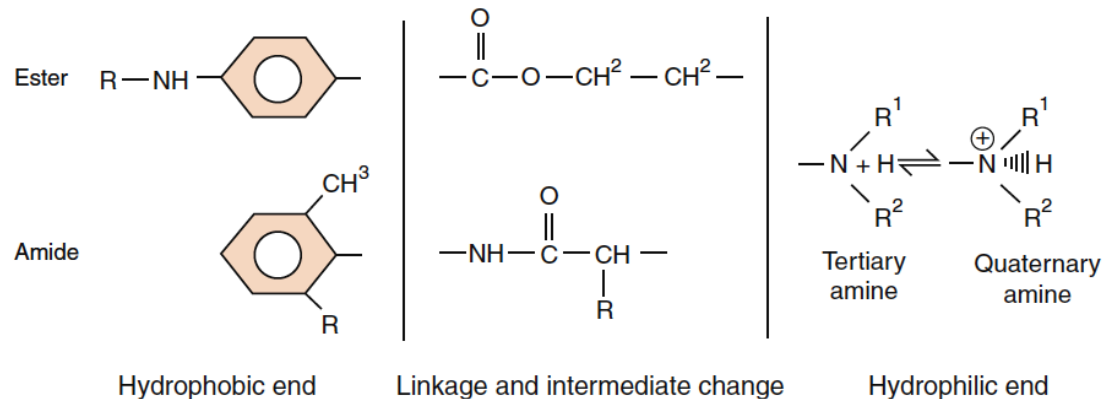


Fig. 5.1 Typical structure of local ester and amide anesthetic molecules: a practical approach to regional anesthesia. 4th ed; Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2. p 2

Structure chimique

- Anneau aromatique:
 - Liposolubilité
 - Corrèle avec la puissance
 - Bupivacaïne plus puissante que la lidocaïne, donc préparée à une concentration plus faible (0,5% vs 2%)

Structure chimique

Tous les anesthésiques locaux contiennent trois structures:

– Un anneau aromatique;

– Une **chaîne intermédiaire**
(un ester ou un amide);

– Une amine terminale.

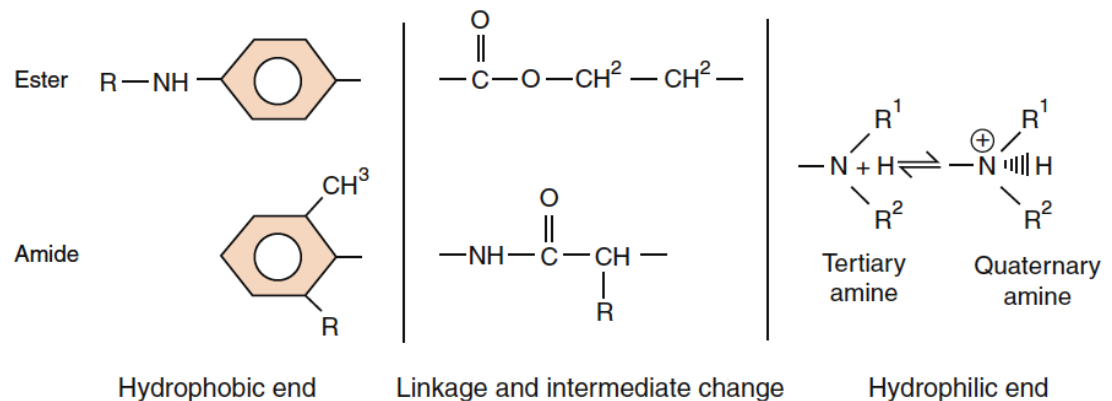


Fig. 5.1 Typical structure of local ester and amide anesthetic molecules: a practical approach to regional anesthesia. 4th ed; Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2. p 2

Structure chimique

- **Amine terminale:**
 - Tertiaire: liposoluble (après l'injection)
 - Quaternaire: hydrosoluble (dans la bouteille)
 - Proportion selon la constante d'ionisation

Structure chimique

Dépolarisation cellulaire secondaire à l'entrée de Na^+ dans la cellule

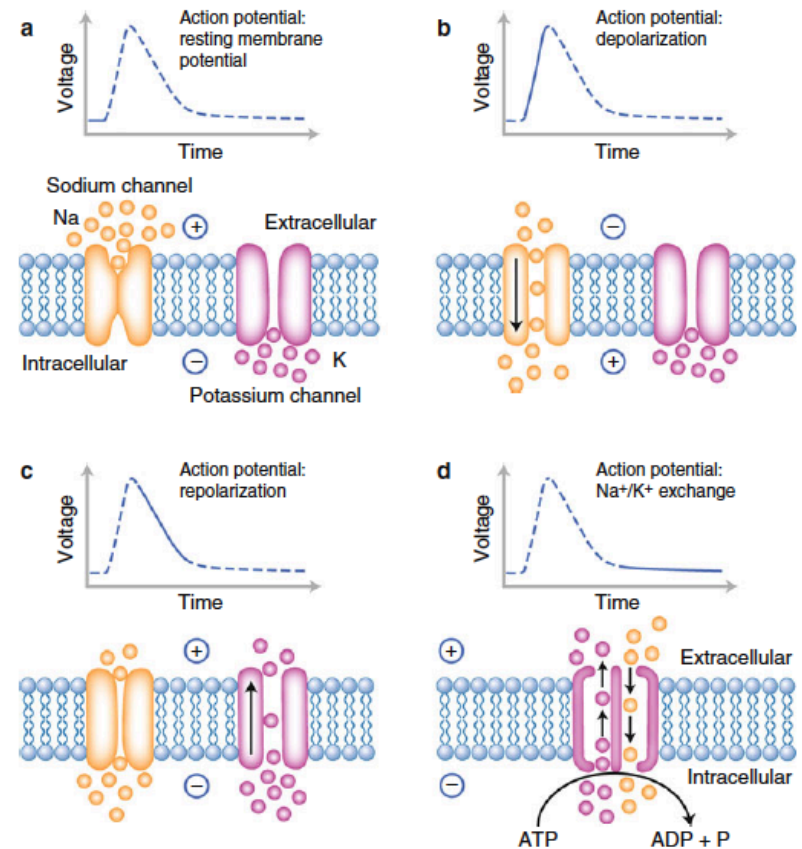


Fig. 5.2 Sodium and potassium channel function and ion movements during nerve depolarization: a practical approach to regional anesthesia, 4th ed; Mulroy Michael F; Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia; ISBN-13: 978-0-7817-6854-2, p 6

Structure chimique

- L'anesthésique local doit d'abord pénétrer dans la cellule pour bloquer le canal sodique de l'intérieur de la cellule
 - Étape limitante pour le début d'action

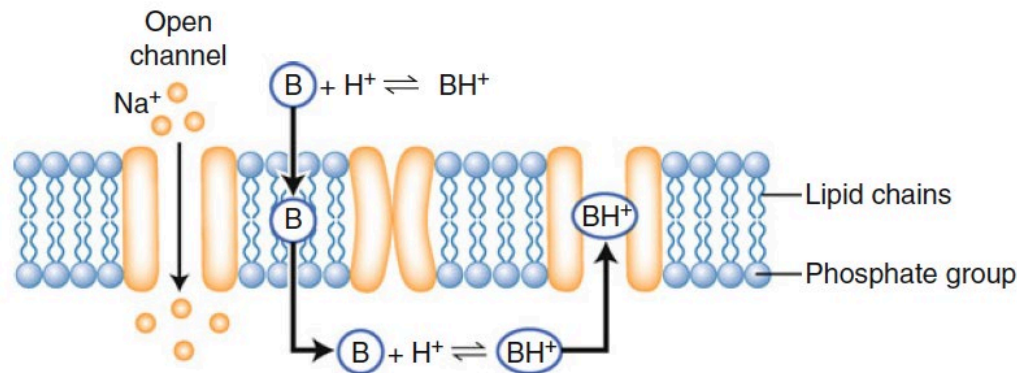
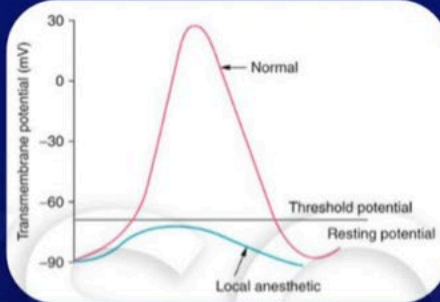


Fig. 5.4 Mechanism of action of local anesthetics. Regional anesthesia. The requisites in anaesthesiology. 1st ed. Rathmell James P, Elsevier Mosby 2004, Philadelphia; ISBN 0-323-02042-9. p.17

MECHANISM OF ACTION OF LOCAL ANESTHETICS

INTRODUCTION

- LA prevent generation and conduction of nerve impulses by **blocking sodium ion influx through voltage-gated sodium channels** and preventing the transmission of the advancing wave of depolarization down the length of the nerve
- LA do not alter the resting transmembrane potential and have little effect on the threshold potential



VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS

- Complex transmembrane proteins consisting of large α -subunits and smaller β -subunits
- **3 states:** Open (activated), inactivated, and resting
- **LA have higher affinity for open and inactivated states** than for resting state
- Repeated depolarization facilitates encounter of LA with sodium channels that are activated, as opposed to resting form
- A resting nerve is less sensitive to LA than a nerve that is repeatedly stimulated
- \uparrow the stimulation frequency causes a \downarrow in sodium flow in the presence of a low dose of LA

MECHANISM OF ACTION

- LA bind in reversible and concentration-dependent manner
- Predominant **binding site** = near cytoplasmic side of plasma membrane (α -subunit located on inner surface of sodium channel)
- LA molecules cannot pass through the channel itself to reach the binding site \rightarrow travel through plasma membrane first and then enter channel
- **Effective LA:** Soluble and diffuse rapidly in both hydrophilic and hydrophobic environments
- Amino amide and amino ester LA have a tertiary amine group \rightarrow Rapidly convert between 2 forms
 - **Unionized/unprotonated base form:** Uncharged, lipophilic \rightarrow Permeates more readily the phospholipid membrane
 - **Ionized/protonated hydrochloride form:** Charged, hydrophilic \rightarrow Binds with greater affinity to open sodium channels
- The ionized form is the predominant active species at binding sites on sodium channels
- LA change from ionized to unionized in a fraction of a second

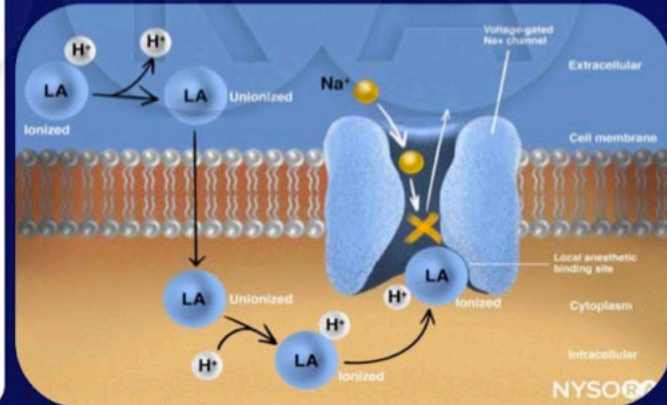




Table 1. Characteristics and Clinical Correlates

<i>Characteristic</i>	<i>Correlate</i>	<i>Explanation</i>
Lipid solubility	Potency	Greater lipid solubility enhances diffusion through neural coverings and cell membrane, allowing a lower milligram dosage.
Dissociation constant	Time of onset	Determines the portion of an administered dose that exists in the lipid-soluble, tertiary molecular state at a given pH. Agents having a lower pKa have a greater proportion in the tertiary, diffusible state, and this hastens onset.
Chemical linkage	Metabolism	Esters are principally hydrolyzed in plasma by cholinesterases; amides are primarily biotransformed within the liver.
Protein binding	Duration	Affinity for plasma proteins also corresponds to affinity for protein at the receptor site within sodium channels, prolonging the presence of anesthetic at the site of action.

Structure chimique

- Les propriétés chimiques des anesthésiques locaux qui vont déterminer leur activité sont:
 - 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**

Structure chimique - liposolubilité

- La **liposolubilité** détermine:

- La **puissance**
- La durée d'action

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

Structure chimique - liposolubilité

- La liposolubilité est représentée par le **coefficient de partition dans l'octanol.**

$$K_{ow} = \frac{C_{op}}{C_w} \quad (3)$$

where C_{op} and C_w are the concentrations, in g L^{-1} , of the species in the octanol-rich phase and in the water-rich phase

- On parle aussi souvent d'hydrophobicité
- L'octanol est un solvant hydrophobe

Structure chimique - liposolubilité

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
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

From Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, et al: Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol: buffer partition coefficients and pK_a values of clinically used drugs, *Anesth Analg* 71:158-170, 1990.

*Data derived from C fibers of isolated rabbit vagus and sciatic nerve.

†pK_a and hydrophobicity at 36° C; hydrophobicity equals the octanol/buffer partition coefficient of the base. Values are ratios of concentrations.

‡Values at 25° C.

Structure chimique

TABLE 21-3

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF CLINICALLY USED LOCAL ANESTHETICS

LOCAL ANESTHETIC	pK _a	% IONIZED (at pH 7.4)	PARTITION COEFFICIENT (LIPID SOLUBILITY)	% PROTEIN BINDING
AMIDES				
Bupivacaine ^a	8.1	83	3,420	95
Etidocaine	7.7	66	7,317	94
Lidocaine	7.9	76	366	64
Mepivacaine	7.6	61	130	77
Prilocaine	7.9	76	129	55
Ropivacaine	8.1	83	775	94
ESTERS				
Chlorprocaine	8.7	95	810	N/A
Procaine	8.9	97	100	6
Tetracaine	8.5	93	5,822	94

N/A, not available.

^aLevobupivacaine has same physicochemical properties as racemate.

Data from Liu SS: Local anesthetics and analgesia, The Management of Pain. Edited by Ashburn MA, Rice LJ. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 141.

Structure chimique - pKa

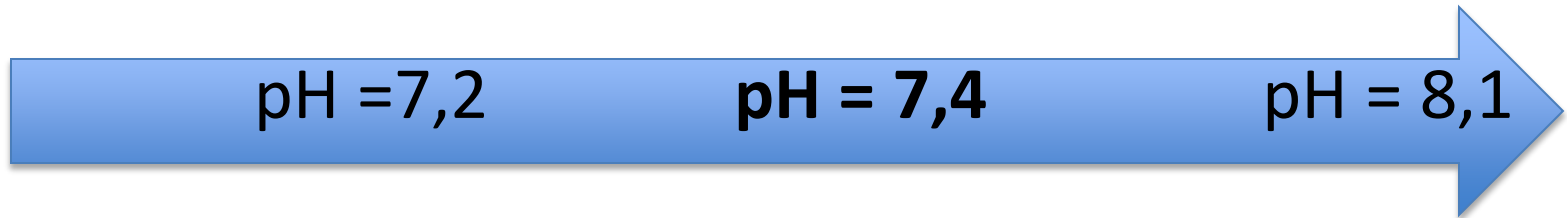
- pKa: le pH auquel 50% du médicament se retrouve sous forme ionisée (acide, chargé positivement) et 50% sous forme non ionisée (base).

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

- La forme **non-ionisée (base)** traverse la membrane cellulaire
- La forme **ionisée (acide)** bloque le canal sodique à l'extrémité intracellulaire

Structure chimique - pKa

Bupivacaïne pKa = 8,1



% base	11%	17%	50%
% acide	89%	83%	50%

Structure chimique - pKa

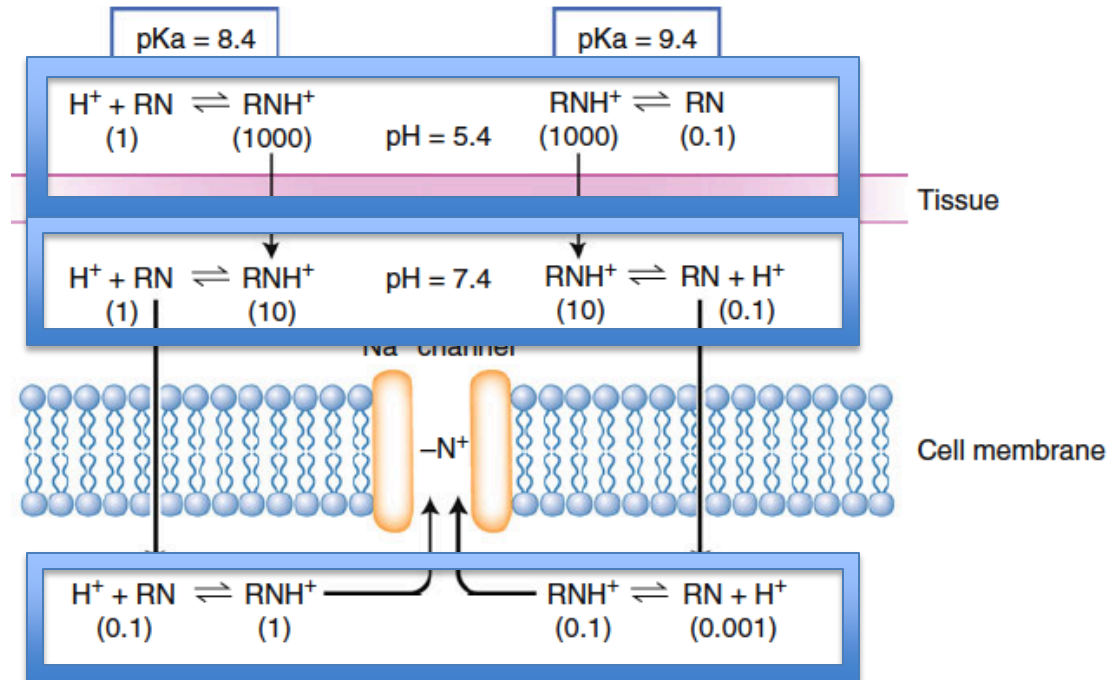


Fig. 5.5 Effect of ionization on activity. Regional anesthesia. The requisites in anaesthesiology. 1st ed. Rathmell James P, Elsevier Mosby 2004, Philadelphia; ISBN 0-323-02042-9. p.18

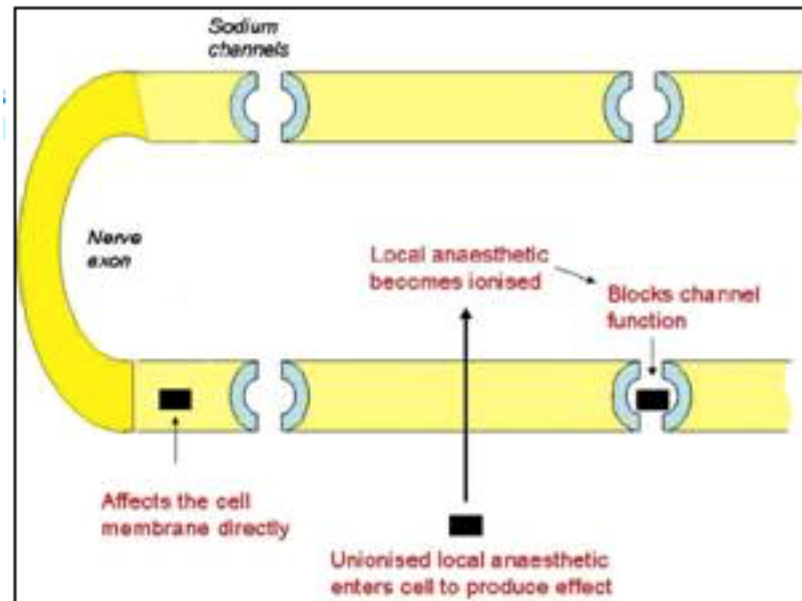
- Plus le pKa est proche du pH physiologique, plus le début d'action est rapide

Structure chimique - pKa

- Un anesthésique local avec un pKa plus bas va avoir:
 - Un début d'action plus rapide
 - Plus de molécules non-ionisées vont traverser la membrane cellulaire

Structure chimique - pKa

- Rentre dans la cellule sous sa forme non-ionisée
- Bloque le canal sodique sous sa forme ionisée



Structure chimique

TABLE 21-3

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF CLINICALLY USED LOCAL ANESTHETICS

LOCAL ANESTHETIC	pK _a	% IONIZED (at pH 7.4)	PARTITION COEFFICIENT (LIPID SOLUBILITY)	% PROTEIN BINDING
AMIDES				
Bupivacaine ^a	8.1	83	3,420	95
Etidocaine	7.7	66	7,317	94
Lidocaine	7.9	76	366	64
Mepivacaine	7.6	61	130	77
Prilocaine	7.9	76	129	55
Ropivacaine	8.1	83	775	94
ESTERS				
Chlorprocaine	8.7	95	810	N/A
Procaine	8.9	97	100	6
Tetracaine	8.5	93	5,822	94

N/A, not available.

^aLevobupivacaine has same physicochemical properties as racemate.

Data from Liu SS: Local anesthetics and analgesia, The Management of Pain. Edited by Ashburn MA, Rice LJ. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 141.

Structure chimique - pKa

TABLE 1-4

Dissociation Constants (pK_a) of Local Anesthetics

Agent	pK_a	% Base (RN) at pH 7.4	Approximate Onset of Action, min
Benzocaine	3.5	100	—
Mepivacaine	7.7	33	2-4
Lidocaine	7.7	29	2-4
Prilocaine	7.7	25	2-4
Articaine	7.8	29	2-4
Etidocaine	7.9	25	2-4
Ropivacaine	8.1	17	2-4
Bupivacaine	8.1	17	5-8
Tetracaine	8.6	7	10-15
Cocaine	8.6	7	—
Chloroprocaine	8.7	6	6-12
Propoxycaine	8.9	4	9-14
Procaine	9.1	2	14-18
Procainamide	9.3	1	—

Début d'action

- Site d'injection – proximité avec le nerf
- **Concentration de l'anesthésique local**
- Degré d'ionisation (pKa)
- Caractéristiques physiques des tissus autour du nerf à bloquer
- Grosseur des fibres et localisation (externe bloqué avant)
- Fibres myélinisées bloquées plus facilement

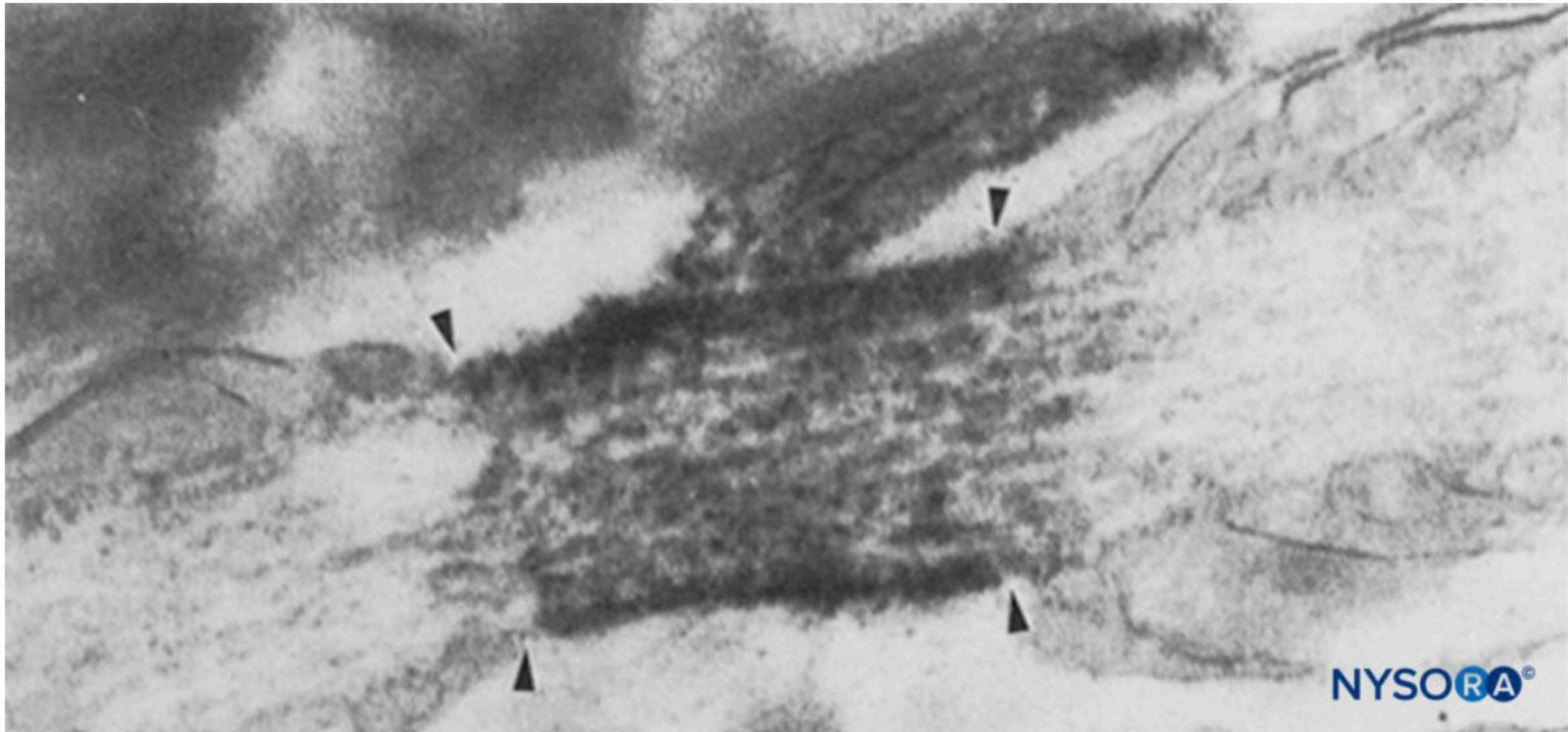


FIGURE 6. Micrographie électronique d'un noeud de Ranvier. Les canaux Na ont été immunomarqués et apparaissent sous forme de granules denses dans les quatre flèches. La région paranodale est indiquée par "pn" et un astrocyte est indiqué par "as". (Reproduit avec la permission de Black JA, Friedman B, Waxman SG, et al : Localisation immuno-ultrastructurale des canaux sodiques aux nœuds de Ranvier et des astro-cytes périnodaux dans le nerf optique du rat. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1989 Oct 23 ; 238 (1290):39-51.)

Onset Time of 2% Lidocaine and 0.5% Bupivacaine Mixture versus 0.5% Bupivacaine Alone using Ultrasound and Double Nerve Stimulation for Infraclavicular Brachial Plexus Anesthesia in ESRD Patients Undergoing Arteriovenous Fistula Creation

Orawan Pongraweewan MD*,
Nipa Inchua MD*, Chanathee Kitsiripant MD*,
Benchawan Kongmuang MSD*, Wannapa Tiwirach MSD*

* *Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Table 2. Onset and duration of sensory block and motor block (mean \pm SD)

Variables	Gr. B	Gr. BL	<i>p</i> -value
Onset of sensory block to hypoesthesia (minute)	2.00 \pm 0.29	2.07 \pm 3.0	0.852
Onset of sensory block to no sensation (minute)	6.68 \pm 0.94	6.84 \pm 0.96	0.845
Onset of motor block (minute)	6.40 \pm 3.31	7.70 \pm 5.64	0.192
Duration of sensory block (hours)	11.23 \pm 7.07	13.48 \pm 7.27	0.142
Duration of motor block (hours)	9.57 \pm 5.67	11.50 \pm 6.15	0.125

A Comparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Bupivacaine, Ropivacaine (with Epinephrine) and Their Equal Volume Mixtures with Lidocaine Used for Femoral and Sciatic Nerve Blocks:

Table 2. Time to Perform Block, Intensity of Stimulation, Onset Time, Recovery Time

	Bupivacaine (n = 20)	Bupivacaine-Lidocaine (n = 21)	Ropivacaine (n = 20)	Ropivacaine-Lidocaine (n = 21)
Time to perform femoral block (min)	3 (2-4)	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)
Minimal intensity (femoral block) (mA)	0.45 (0.35-0.53)	0.45 (0.35-0.50)	0.45 (0.35-0.50)	0.45 (0.35-0.50)
Time to perform sciatic block (min)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-4)
Minimal intensity (sciatic block) (mA)	0.46 (0.40-0.55)	0.46(0.40-0.56)	0.46 (0.40-0.56)	0.46 (0.40-0.56)
Tibial nerve response	6 (30%)	3 (21%)	3 (15%)	4 (20%)
Common peroneal nerve response	14 (70%)	18 (79%)	17 (85%)	16 (80%)
Total onset time for surgical surgery (sensory and motor block)				
Femoral nerve (min)	30 (15-45)	15 (15-20)*	15 (10-25)	10 (5-15)
Sciatic nerve (min)	30 (15-45)	15 (5-25)*	25 (15-40)	15 (5-25)†
Recovery sensory time				
Femoral nerve (h)	22 (15-32)	13 (5-24)*	18 (10-22)	12 (8-16)†
Sciatic nerve (h)	19 (12-28)	12 (4-20)*	14 (8-20)	10 (8-13)†
Recovery motor time				
Femoral nerve (h)	18 (13-28)	12 (4-20)*	15 (9-24)	11 (6-14)†
Sciatic nerve (h)	18 (12-23)	12 (4-18)*	13 (8-20)	10 (7-12)†

Values are mean (SD), medians (5th-95th percentiles) and number (percentage).

Total Onset time of sensory block and motor block for surgery was defined as the interval between time 0 (end of injection) and a complete sensory and motor block.

* $P < 0.05$ vs bupivacaine alone.

† $P < 0.05$ vs ropivacaine alone.

Equal mixture of 2% lidocaine with adrenaline and 0.5% bupivacaine 20 mL provided faster onset of complete conduction blockade during ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block than 20 mL of 0.5% bupivacaine alone: a randomized double-blinded clinical trial

Sripriya R , Sivashanmugam T , Daniel Rajadurai, S Parthasarathy 

<https://rapm.bmj.com/content/rapm/49/2/104.full.pdf>

Structure chimique - pKa

- Les anesthésiques locaux sont des bases faibles (pH = 7,6-9,0) dont la préparation commerciale est acide (pH=4-5)
- L'ajout de bicarbonates augmente le pH de la solution ce qui augmente la proportion de médicament non-ionisé (plus de molécules pour traverser la membrane, début d'action plus rapide)

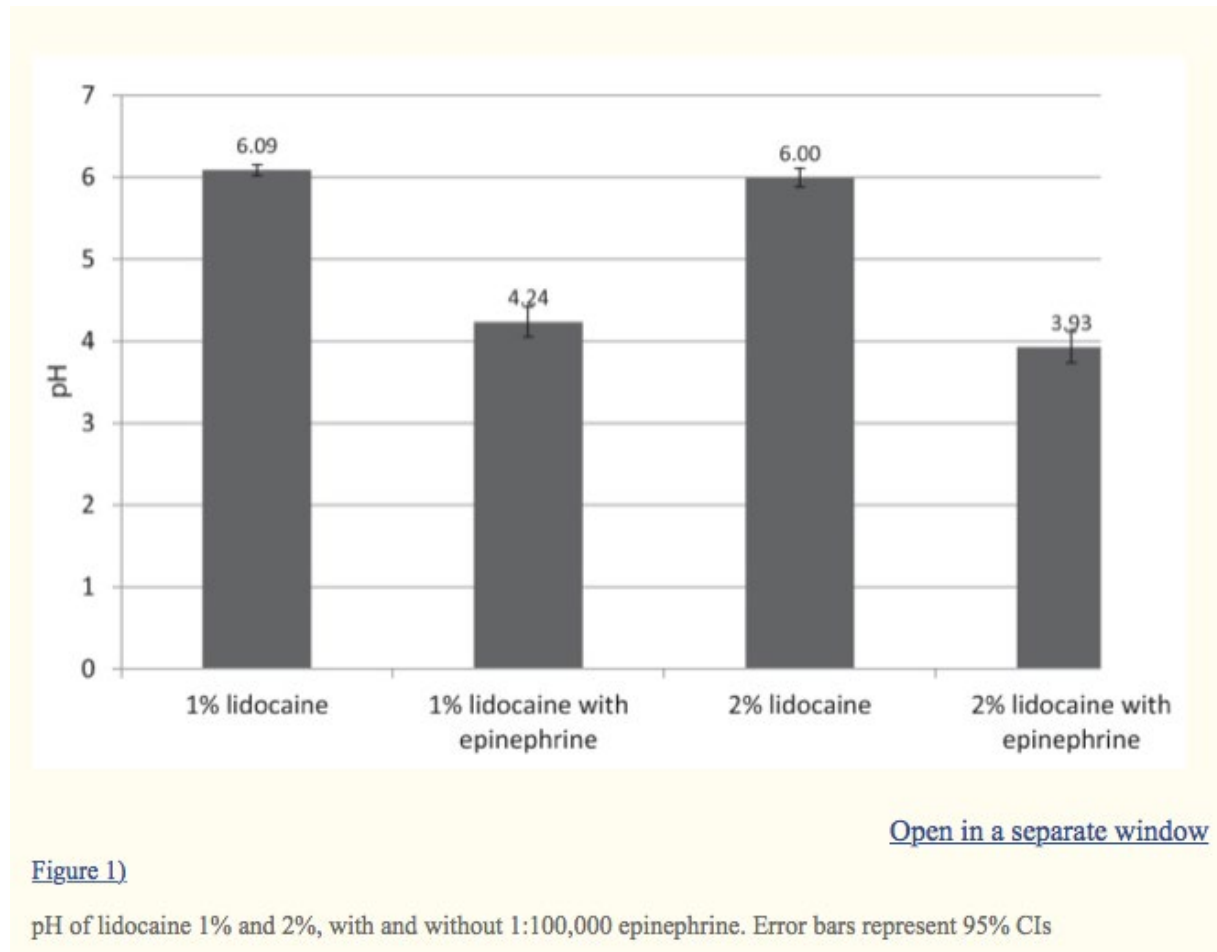
Structure chimique - pKa

- À l'inverse, l'injection d'anesthésique local dans un milieu acide (infection tissulaire) augmente la fraction ionisée;
- Niveau d'anesthésie pauvre lorsqu'injecté dans un tissu infecté.

Structure chimique - pKa

- L'acidose foetale peut résulter en une accumulation de molécules d'anesthésiques locaux connue sous le terme: ***ion trapping***.
 - Milieu acide: pH des tissus s'éloigne d'avantage du pKa basique des anesthésiques locaux
 - Augmentation de la forme ionisée qui reste dans la circulation foetale

Bicarbonates



Bicarbonates

- Lido 2% + épi + fenta 75 mcg + bics 1,2 mL **en épidural**
 - 4,5 min (p significatif)
- Ajout de bics
 - pH passe de 6,55 à 7,44
- Pas d'avantage pour début d'action plus rapide avec: rachi, régionale, IVRA, locale
- Moins de douleur à l'injection lorsque locale

Mélanges

- **What must be remembered is that each LA in the mixture acts on *all* excitable membranes so an excess may result in toxic effects.** If mixing LAs, we recommend that the safest practice is not to exceed 100% of the *combined* maximum dose. For example, 10ml of lidocaine 1% contains 100mg of drug, ie 50% of the maximum dose for a 50kg patient. Furthermore, 10ml of 2.5mg/ml levobupivacaine would represent 25% of the maximum in the same patient. Using a 20ml mixture of the two would mean that the solution contains 75% of the maximum and should therefore be safe. However, 40ml of the same mixture would be 150% of the recommended maximum and may result in toxicity. If either of the solutions chosen contains adrenaline, then this increases the maximum dose for lidocaine, meaning a larger volume can be used.

[Ann R Coll Surg Engl](#). 2012 Mar; 94(2): 76–80.

Structure chimique – liaison protéique

- Albumine
- Alpha-1-glycoprotéine
- Rx lipophiles ont une plus grande liaison aux protéines sériques (et non tissulaires)
 - Bupivacaïne est très liée aux protéines sériques

Structure chimique

TABLE 21-3

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF CLINICALLY USED LOCAL ANESTHETICS

LOCAL ANESTHETIC	pK _a	% IONIZED (at pH 7.4)	PARTITION COEFFICIENT (LIPID SOLUBILITY)	% PROTEIN BINDING
AMIDES				
Bupivacaine ^a	8.1	83	3,420	95
Etidocaine	7.7	66	7,317	94
Lidocaine	7.9	76	366	64
Mepivacaine	7.6	61	130	77
Prilocaine	7.9	76	129	55
Ropivacaine	8.1	83	775	94
ESTERS				
Chlorprocaine	8.7	95	810	N/A
Procaine	8.9	97	100	6
Tetracaine	8.5	93	5,822	94

N/A, not available.

^aLevobupivacaine has same physicochemical properties as racemate.

Data from Liu SS: Local anesthetics and analgesia, The Management of Pain. Edited by Ashburn MA, Rice LJ. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 141.

Structure chimique – liaison protéique

- Nouveau né:
 - Niveaux de protéines sériques (alpha-1-glycoprotéine) et albumine plus bas
 - Fonction hépatique et rénale immature
 - Diminution de la quantité de CYP450
 - Proportion de tissu graisseux et musculaire plus faible

Structure chimique – liaison protéique

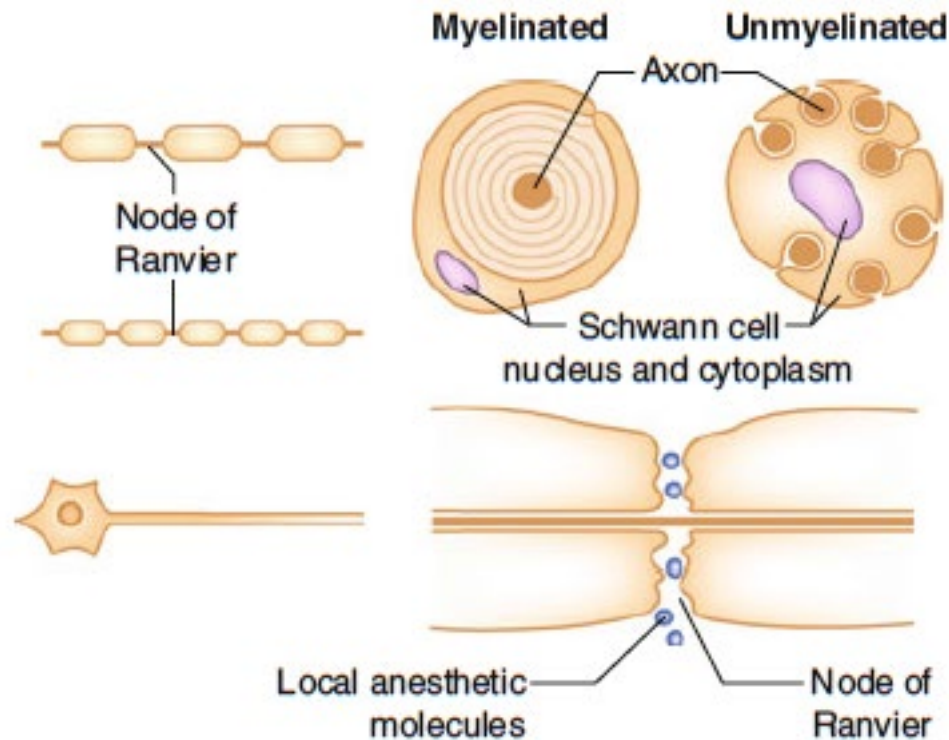
Population obstétricale:

- Sensibilité augmentée aux anesthésiques locaux
 - Début d'action plus rapide
- Possible augmentation de la fraction libre de bupivacaïne

Structure chimique – liaison protéique

- Plus une molécule est liée aux protéines sériques, moins elle traverse la barrière placentaire.
 - Bupivacaïne : très liée aux protéines
 - Veine ombilicale: niveau artériel maternel = 0,32
 - Lidocaïne: peu liée aux protéines
 - Veine ombilicale: niveau artériel maternel = 0,73
 - Prilocaine
 - Veine ombilicale: niveau artériel maternel = 0,85
 - Esters: hydrolysés avant transfert placentaire

Caractéristiques des nerfs à bloquer



- Non-myélinisés: concentration nécessaire diminue avec la longueur du nerf exposée
- Myélinisés: Nerf doit être bloqué sur 3 nœuds de Ranvier consécutifs pour bloquer la conduction nerveuse

Caractéristiques du nerf

TABLE 1-1

Classification of Peripheral Nerves According to Fiber Size and Physiologic Properties

Fiber Class	Subclass	Myelin	Diameter, μ	Conduction Velocity, m/s	Location	Function
A	alpha	+	6-22	30-120	Afferent to and efferent from muscles and joints	Motor, proprioception
	beta	+	6-22	30-120	Afferent to and efferent from muscles and joints	Motor, proprioception
	gamma	+	3-6	15-35	Efferent to muscle spindles	Muscle tone
	delta	+	1-4	5-25	Afferent sensory nerves	Pain, temperature, touch
B		+	<3	3-15	Preganglionic sympathetic	Various autonomic functions
C	sC	-	0.3-1.3	0.7-1.3	Postganglionic sympathetic	Various autonomic functions
	d gammaC	-	0.4-1.2	0.1-2.0	Afferent sensory nerves	Various autonomic functions; pain, temperature, touch

From Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics. In Miller RD, editor: Anesthesia, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone, pp 491-521.

- Fibres C (non-myélinisées) sont les plus résistantes aux anesthésiques locaux
- Suivies des fibres myélinisées larges $A\alpha$ et $A\beta$ et des petites B
- Les fibres myélinisées de taille intermédiaire ($A\delta$ et $A\gamma$) sont les plus faciles à bloquer

Durée d'action

Esters	Max Dose (mg/kg)	Duration (h)
Chloroprocaine	12	0.5 – 1
Procaine	12	0.5 – 1
Cocaine	3	0.5 – 1
Tetracaine	3	1.5 – 6

Amides	Max Dose (mg/kg)	Duration (h)
Lidocaine	4.5/(7 with epi)	0.75 – 1.5
Mepivacaine	4.5/(7 with epi)	1 – 2
Prilocaine	8	0.5 – 1
Bupivacaine	3	1.5 – 8
Ropivacaine	3	1.5 – 8

2. Métabolisme des anesthésiques locaux

Esters

- Cocaïne: topique uniquement
- Procaïne:
 - Premier anesthésique local synthétisé
 - $T_{1/2} = 8$ minutes
- Chlorprocaïne (nésacaïne):
 - Début d'action plus rapide que procaïne et durée plus longue (jusqu'à 60 minutes)

Esters

- Tétracaïne:
 - Durée d'action la plus longue des esters
 - Fenêtre thérapeutique très étroite
- Benzocaïne:
 - pKa très faible (3,5)
 - Non soluble en solution aqueuse, existe seulement sous forme de gel ou de spray
 - À risque de **méthémoglobinémie**

Métabolisme

- **Esters:**

- Hydrolyse par les cholinestérases au niveau plasmatique et hépatique

- Absentes du LCR, donc durée d'action en rachidien selon taux d'absorption dans la circulation sanguine
- Diminuées chez la femme enceinte

- Durée d'action courte

- Métabolites inactifs sauf acide paraaminobenzoïque (PABA), un antigène pouvant causer des réactions allergiques subséquentes

Allergie

- Rare
 - Moins de 1% des effets adverses des anesthésiques locaux sont dus à une réaction allergique
 - Souvent confondue avec injection intravasculaire accidentelle ou LAST:
- Esters > Amides
 - Possiblement dues aux produits de dégradation des anesthésiques locaux comme le PABA

Allergie

- Produits de conservation
- Sensibilité croisée dans la même classe
 - Secondaire aux PABA
- PAS de sensibilité croisée entre les différentes classes d'anesthésiques locaux
- Documentation des symptômes et tests d'allergie

Amides

- Pas de métabolisme direct de PABA contrairement aux esters
- Par contre, un préservatif contenu dans certains amides, le méthylparaben peut être métabolisé en PABA
- Si allergie aux esters, utiliser un amide sans préservatif.

- « In the rare instance that hypersensitivity to both ester and amide local anesthetics occurs, or if skin testing cannot be performed, than alternative therapies including diphenhydramine, opioids, general analgesia, or hypnosis can be used. »

[Ann Pharmacother.](#) 1996 Jul-Aug;30(7-8):851-7

Amides

- Lidocaïne
 - Combine bonne puissance, début rapide, durée intermédiaire, bonne pénétration tissulaire, toxicité cardiaque minime
- Mèpivacaïne:
 - Profil pharmacologique semblable à la lidocaïne, durée d'action un peu plus longue
 - Effet vasoconstricteur

Symptomes neurologiques transitoires

- Douleur modérée à sévère au niveau lombaire, des fesses et des cuisses avec apparition dans les 6 à 36 heures après la récupération complète d'une injection rachidienne.
- Examen neurologique normal
- Soulagé par AINS
- Récupération complète en 1 à 7 jours

Symptomes neurologiques transitoires

- Incidence avec lidocaïne: ad 30%
- Aussi à risque avec utilisation de mépivacaïne
- Lithotomie est un facteur de risque
- Patient en chirurgie d'un jour est aussi un facteur de risque

Amides

- Prilocaine:
 - Profil similaire à la lidocaïne
 - À risque de méthémoglobinémie
 - EMLA
- Étidoïne:
 - Durée d'action très longue
 - Bloc moteur intense

EMLA

- Prilocaine 2,5% et xylocaïne 2,5%

TABLE 2
EMLA CREAM MAXIMUM RECOMMENDED DOSE, APPLICATION AREA,
AND APPLICATION TIME BY AGE AND WEIGHT*
For Infants and Children Based on Application to Intact Skin

Age and Body Weight Requirements	Maximum Total Dose of EMLA Cream	Maximum Application Area**	Maximum Application Time
0 up to 3 months or < 5 kg	1 g	10 cm ²	1 hour
3 up to 12 months and > 5 kg	2 g	20 cm ²	4 hours
1 to 6 years and > 10 kg	10 g	100 cm ²	4 hours
7 to 12 years and > 20 kg	20 g	200 cm ²	4 hours

0749-5161/00/1604-0252

PEDIATRIC EMERGENCY CARE

Copyright © 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 16, No. 4

Printed in U.S.A.

CNS toxicity after topical application of EMLA cream on a toddler with molluscum contagiosum

ELIZABETH RINCON, MD, RODNEY L. BAKER, MD, ANTONIO J. IGLESIAS, PHARM D, ANA-MARGARITA DUARTE, MD

Amides

- Bupivacaïne:
 - Début d'action plus lent, durée prolongée en comparaison à lidocaïne et mépivacaïne
 - Très lié aux protéines sériques
 - Durée d'action prolongée
 - Haut potentiel de cardiotoxicité
 - Lévocabupivacaïne: 35% moins de cardiotoxicité

Amides

- Ropivacaïne:
 - Longue action
 - Puissance équivalente à la bupivacaïne à hautes concentrations
 - À concentrations égales, même début d'action et qualité du bloc que la bupivacaïne
 - 40% moins de toxicité

Métabolisme

- **Amides:**
 - Carboxylestérases hépatiques et hydroxylation
 - CYP450
 - Long et complexe
 - Durée d'action plus longue
 - Plus à risque d'accumulation plasmatique

Métabolisme - Personnes âgées

- Diminution du débit cardiaque
 - Entraîne diminution du flot sanguin hépatique
- Augmentation du contenu graisseux
 - Augmentation du V_d
- Diminution de la liaison protéique
- Diminution de la fonction rénale
- Diminution de la fonction enzymatique hépatique possible

3. Toxicité aux anesthésiques locaux

Toxicité aux anesthésiques locaux

Agent	Max Dose w/o Epi	Max Dose w/ Epi	Duration of Action	Notes
Lidocaine	5 mg/kg	7 mg/kg	30-90 min	1% = 10 mg/ml 2% = 20 mg/ml
Bupivacaine	2.5 mg/kg	3 mg/kg	6-8 hours	0.5% = 5 mg/ml
Mepivacaine	7 mg/kg	8 mg/kg		
Ropivacaine	3 mg/kg			

Toxicité aux anesthésiques locaux

Table 10-1
Comparative Pharmacology of Local Anesthetics

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
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 7.4	Fraction Nonionized (%) at pH 7.6	Lipid Solubility	Volume of Distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination Half-Time (min)
Esters						
Procaine	3	5	0.6	65		9
Chlorprocaine	5	7		35		7
Tetracaine	7	11	80			
Amides						
Lidocaine	25	33	2.9	91	0.95	96
Prilocaine	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	17	24		55		156
Ropivacaine	17			59	0.44	108

Adapted from Denson DD. Physiology and pharmacology of local anesthetics. In: Sinatra RS. *Acute pain: Mechanisms and management*. St. Louis, MO: Mosby; 1992:124; and Burm AG, van der Meer AD, van Kleef JW, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:125-129.

Toxicité aux anesthésiques locaux

- **Nerfs:** diminution ou abolition de la conduction
- **Muscles lisses vasculaires:** vasodilatation
- **Cardiaque:** diminution de l'excitabilité (diminution de la génération d'influx nerveux et prolongation de la période réfractaire)
- **SNC:** augmentation de l'excitabilité suivie par une dépression généralisée

Toxicité aux anesthésiques locaux

- Muscles lisses vasculaires: vasodilatation secondaire au bloc des canaux Na⁺
 - Augmentation de l'extraction des anesthésiques du site d'administration (diminution de la durée d'action et augmentation du risque de LAST)
 - Hypotension

LAST

- Effets dose-dépendants de la lidocaïne:

Concentration plasmatique de lidocaïne (mcg/mL)	Effet
1-5	Analgésie
5-10	Paresthésies péri-buccales Acouphènes Hypotension systémique Contractions musculaires
10-15	Convulsions Altération de l'état de conscience
15-25	Apnée Coma
> 25	Dépression cardiovasculaire

LAST

Bupivacaïne:

- Affinité plus grande pour les canaux sodiques que la lidocaïne
- Tous les anesthésiques locaux lient les canaux sodiques en systole et se dissocient durant la diastole. La bupivacaïne se dissocie cependant plus lentement que la lidocaïne.
- Plus de dépression myocardique.

LAST

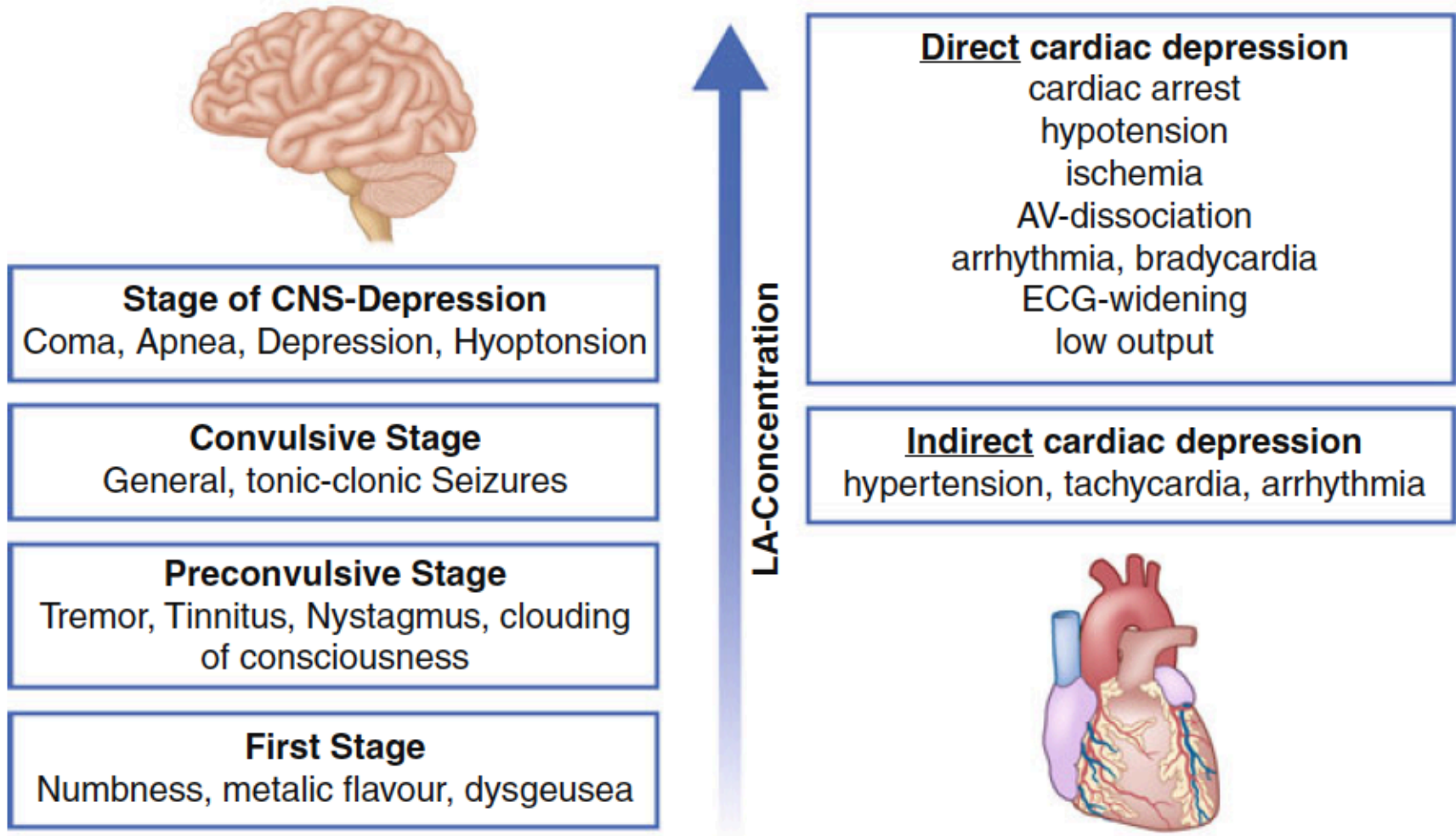


Fig. 5.7 Signs and symptoms of local anesthetics toxicity

LAST

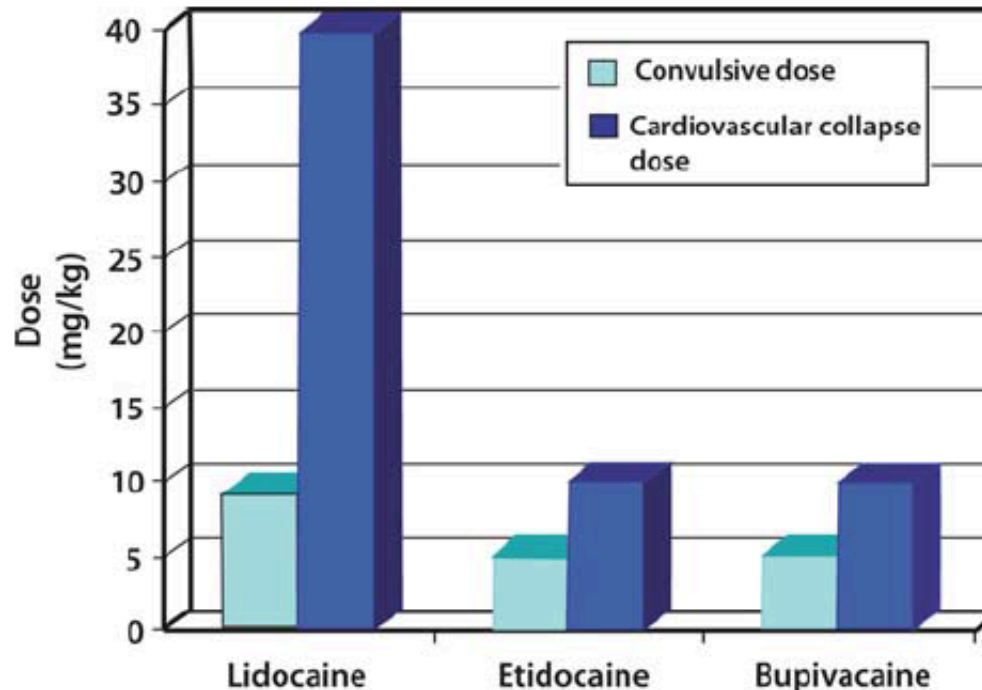


Fig. 1 Relationship among doses of lidocaine, etidocaine, and bupivacaine that cause toxic responses in the CNS and doses that produce cardiovascular collapse. *Covino BG*. Pharmacology of local anesthetic agents. *In*: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, *et al.* (Eds). Principles and Practice of Anesthesiology. St Louis: Mosby Year Book: 1993: 1235-57. Reproduced with permission from publisher. CNS = central nervous system

LAST

Volume 51, No. 4

October 1979

THE JOURNAL OF

Anesthesiology

THE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, INC.

Anesthesiology
51:285-287, 1979

Editorial Views

*Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia
with Etidocaine or Bupivacaine*

LAST

sion. Widman⁹ found no CNS or circulatory effects following the rapid injection (3–4 sec) of bupivacaine, 0.5 per cent, 0.75 mg/kg, (approximately 10 ml in a 70-kg man) intravenously in six volunteers. Larger doses have not been studied in man for ethical reasons.

LAST- facteurs de risque

- Extrêmes de l'âge
- Grossesse
- Insuffisance rénale, cardiaque, hépatique
- Vascularisation des sites d'injection: blocs de plans, muqueuses, paravertébral
- Bloc continu
- Bupivacaïne liposomale mélangée avec AL standard
- Anesthésie locale tumescente

LAST – facteurs de risque

- Anesthésie locale du airway
- Bier block
- « Notably, a fifth of cases of LAST occur outside of the traditional hospital settings, and half of LAST occurs in the hands of non-anesthesiology specialists. »

LAST – facteurs protecteurs

- Métabolisme pulmonaire:
 - 20-40% du métabolisme de la bupivacaïne
 - Fraction indépendante de la dose administrée
- Ropivacaïne:
 - Différents énantiomères de la même molécule n'ont pas le même risque de toxicité à cause d'un profil d'affinité différent pour certains types de canaux sodiques.

LAST

- Points importants dans la prise en charge:
 - Considérer (et nommer) le diagnostic
 - Prévention
 - Plan d'action prêt et connu (check list)

Weinberg, Reg Anesth Pain Med 2010;35: 188Y193

LAST ASRA Check list

The Pharmacologic Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) is Different from Other Cardiac Arrest Scenarios

- Get Help**
 - Initial Focus**
 - Airway management:** ventilate with 100% oxygen
 - Seizure suppression:** benzodiazepines are preferred; **AVOID propofol** in patients having signs of cardiovascular instability
 - Alert** the nearest facility having **cardiopulmonary bypass** capability
 - Management of Cardiac Arrhythmias**
 - Basic and Advanced Cardiac Life Support (ACLS)** will require adjustment of medications and perhaps prolonged effort
 - AVOID** vasopressin, calcium channel blockers, beta blockers, or local anesthetic
 - REDUCE** epinephrine dose to **<1 mcg/kg**
 - Lipid Emulsion (20%) Therapy** (values in parenthesis are for 70kg patient)
 - Bolus 1.5 mL/kg** (lean body mass) intravenously over 1 minute (~100mL)
 - Continuous infusion 0.25 mL/kg/min** (~18 mL/min; adjust by roller clamp)
 - Repeat bolus once or twice for persistent cardiovascular collapse
 - Double the infusion rate to 0.5 mL/kg/min if blood pressure remains low
 - Continue infusion** for at least 10 minutes after attaining circulatory stability
 - Recommended upper limit: Approximately 10 mL/kg lipid emulsion over the first 30 minutes
 - Post LAST events at www.lipidrescue.org and report use of lipid to www.lipidregistry.org**
-

LAST - Traitement

- Prise en charge rapide du airway
 - Prévention de l'acidose et de l'hypoxie
- Suppression convulsions
 - Prévention de l'acidose métabolique
 - Benzodiazépine = traitement de choix
 - Propofol: majoration de la cardiodépression
 - Succinylcholine : attention activité électrique SNC

LAST - Traitement

- Maintien de la perfusion coronarienne
 - Permet d'éliminer les molécules de bupivacaïne plus rapidement
 - Considérer la circulation extra-corporelle tôt
 - Poursuivre la réanimation plus longtemps
 - Éviter cercle vicieux:
 - Dépression myocardique
 - Diminution de la perfusion coronarienne
 - Acidose tissulaire

LAST - Traitement

- **Intra-lipides:**

- Utilisation répandue x 2001
- Haldol, bupropion, bupivacaïne : coefficient de partition dans l'octanol identiques
- Sans aucun doute un des traitement les plus efficaces, mais
 - Timing d'administration le plus efficace demeure peu investigué
 - Durée d'utilisation et quantité (perfusion) optimale ?
 - Quelques case reports chez enfants et nouveau né

Intra-lipides

- Lipid emulsion therapy (IIa; B):
 - Consider administering at the first signs of LAST, after airway management.
 - Dosing
 - 1.5 mL/kg 20% lipid emulsion bolus
 - Infusion of 0.25 mL/kg per minute, continued for at least 10 mins after circulatory stability is attained
 - If circulatory stability is not attained, consider giving another bolus and increasing infusion to 0.5 mL/kg per minute
 - Approximately 10 mL/kg lipid emulsion over 30 mins is recommended as the upper limit for initial dosing.
- Propofol is not a substitute for lipid emulsion (III; C).

LAST - Traitement

- Vasopresseurs:
 - **Épinéphrine**: outcomes sous-optimaux, peu d'évidence de bénéfice sur la survie
 - Arythmogénique
 - Augmentation de la TA, mais pas de bénéfices par rapport à la survie
 - **Vasopressine**: pas d'avantage par rapport épinéphrine
 - Pauvre profil hémodynamique et métabolique
 - Hémorragies pulmonaires fréquentes chez modèles animaux

LAST - Traitement

- Éviter bloqueurs des canaux calciques et bêta-bloqueurs
- Amiodarone PRN

LAST - prévention

- Monitoring standard, oxygène et accès veineux pour tous les patients
- **Monitoring x 30 minutes après bloc**
- Checklist LAST disponible
- Médicaments de réanimation rapidement accessibles

Post-test

Post-test

- 1) Quel est le déterminant de la puissance d'un anesthésique local?
- a) pKa
 - b) Liposolubilité
 - c) pH de la solution
 - d) Liaison protéique

Post-test

- 1) Quel est le déterminant de la puissance d'un anesthésique local?
- a) pKa
 - b) Liposolubilité**
 - c) pH de la solution
 - d) Liaison protéique

Post-test

2) Lequel est le moins à risque d'altérer l'élimination de la lidocaïne?

a) Âge

b) Insuffisance hépatique

c) Insuffisance rénale

d) Insuffisance cardiaque

Post-test

2) Lequel est le moins à risque d'altérer l'élimination de la lidocaïne?

a) Âge

b) Insuffisance hépatique

c) Insuffisance rénale

d) Insuffisance cardiaque

Post-test

- 3) Pour quelle raison les nouveaux nés sont plus susceptible à la toxicité aux anesthésiques locaux?
- a) Alpha-1-glycoprotéine augmentée
 - b) Augmentation de la liaison des molécules basiques à l'hémoglobine
 - c) Augmentation de la liaison à l'albumine
 - d) Système p450 immature

Post-test

- 3) Pour quelle raison les nouveaux nés sont plus susceptible à la toxicité aux anesthésiques locaux?
- a) Alpha-1-glycoprotéine augmentée
 - b) Augmentation de la liaison des molécules basiques à l'hémoglobine
 - c) Augmentation de la liaison à l'albumine
 - d) Système p450 immature**

Post-test

4) Tous sont des esters SAUF

a) Procaïne

b) Cocaïne

c) Prilocaine

d) Tétracaïne

Post-test

4) Tous sont des esters SAUF

a) Procaïne

b) Cocaïne

c) Prilocaine

d) Tétracaïne

Post-test

5) Quels anesthésique locaux engendrent la production de méthémoglobine?

- a) Procaïne et Benzocaïne
- b) Prilocaine et Benzocaïne
- c) Procaïne et Prilocaine
- d) Benzocaïne et Cocaïne
- e) Tous les anesthésiques locaux

Post-test

5) Quels anesthésique locaux engendrent la production de méthémoglobine?

a) Procaïne et Benzocaïne

b) Prilocaine et Benzocaïne

c) Procaïne et Prilocaine

d) Benzocaïne et Cocaïne

e) Tous les anesthésiques locaux

Post-test

- 6) Un patient ayant consommé de la cocaïne il y a 12 heures consulte à l'urgence car il est toujours tachycarde, hypertendu et souffre de DRS. Vous suspectez chez lui;
- a) Une insuffisance hépatique
 - b) Une insuffisance rénale sévère
 - c) Des pseudocholinestérases atypiques
 - d) Qu'il a simplement pris une trop grosse dose
 - e) Une hyperthermie maligne

Post-test

- 6) Un patient ayant consommé de la cocaïne il y a 6 heures consulte à l'urgence car il est toujours tachycarde, hypertendu et souffre de DRS. Vous suspectez chez lui;
- a) Une insuffisance hépatique
 - b) Une insuffisance rénale sévère
 - c) **Des pseudocholinestérases atypiques**
 - d) Qu'il a simplement pris une trop grosse dose
 - e) Une hyperthermie maligne

Post-test

- 6) Un patient ayant consommé de la cocaïne il y a 6 heures consulte à l'urgence car il est toujours tachycarde, hypertendu et souffre de DRS. Vous suspectez chez lui;
- a) **Une insuffisance hépatique**
 - b) Une insuffisance rénale sévère
 - c) **Des pseudocholinestérases atypiques**
 - d) Qu'il a simplement pris une trop grosse dose
 - e) Une hyperthermie maligne