

Les anesthésiques locaux

QuickTime™ et un
décompresseur Vidéo
sont requis pour visionner cette image.

Michel Girard md

2 juin 2010



Plan

- ◆ **Historique**
- ◆ **Sciences de base**
- ◆ **Nerf et membrane neurale**
- ◆ **Potentiel d'action**
- ◆ **Bloc différentiel**
- ◆ **Pharmacologie**
 - **Propriétés physico chimiques**
 - **Distribution et élimination**
 - **Toxicité**
- ◆ **Sciences cliniques**
- ◆ **Modifications des solutions par les cliniciens**
- ◆ **Utilisation**
- ◆ **Taux sériques**
- ◆ **Réanimation**
- ◆ **À l'horizon**
- ◆ **Références**



Historique

- ◆ La Fargue invente, en 1836, un trocart pour injecter de la pâte de morphine.
- ◆ F.Rynd, en 1844, première aiguille métallique pour injection hypodermique.
- ◆ 16 octobre 1846, première démonstration publique d'une anesthésie générale.
- ◆ La seringue est inventée en France par Pravaz en 1851.
- ◆ Identification par Nieman de la cocaïne en 1860.



Historique

- ◆ Koller, en 1884, s'instille de la cocaïne dans le sac conjonctival.
- ◆ En 1885, Halstead utilise de la cocaïne pour faire des blocs périphériques.
- ◆ Bier décrit la rachi-anesthésie en 1898.



Historique

- ◆ Les esters
- ◆ La benzocaïne en 1890
- ◆ La procaïne en 1905
- ◆ La tétracaïne en 1930
- ◆ La chloroprocaïne en 1952

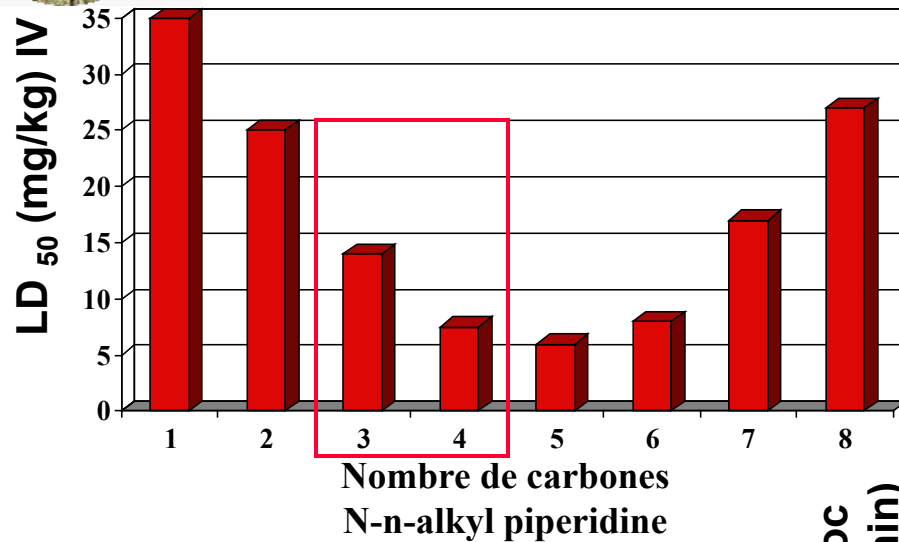


Historique

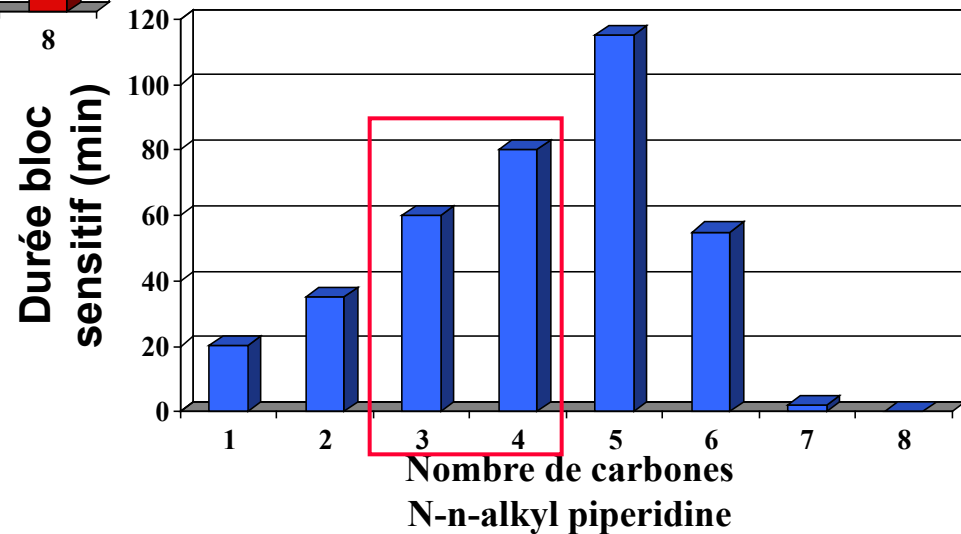
- ◆ Les amides
 - ◆ La lidocaïne en 1943 (Löfgren)
 - ◆ La mépivacaïne en 1957
 - ◆ La prilocaïne en 1960
 - ◆ La bupivacaïne et la ropivacaïne en 1963
 - ◆ L'étidocaïne en 1972



Historique



3 carbones: ropivacaïne
4 carbones: bupivacaïne



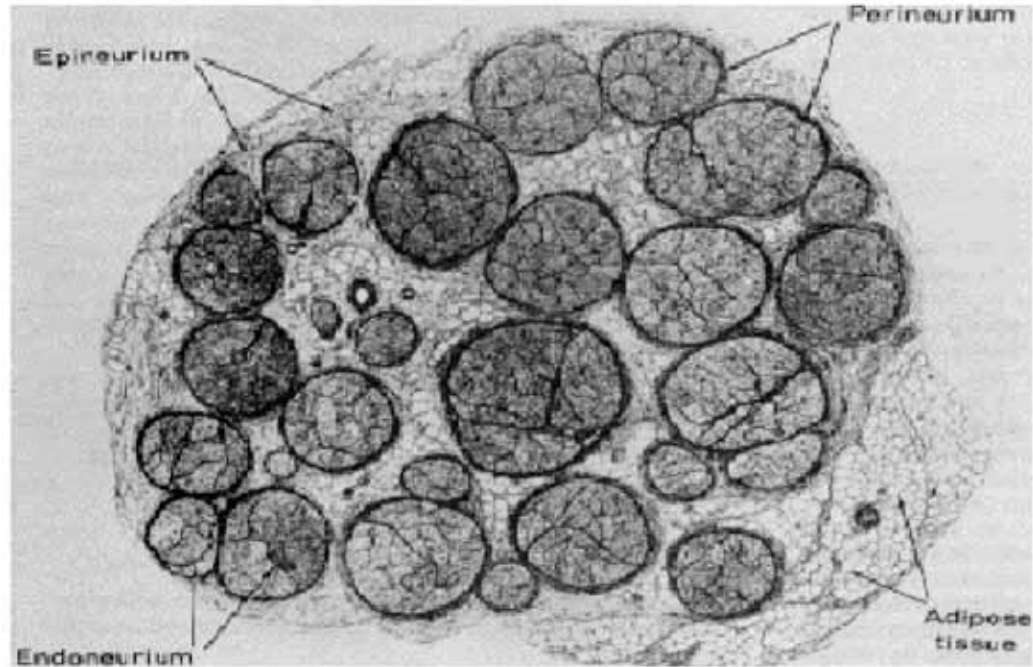
Mather, Drugs 2001; 61: 333-42



SCIENCES DE BASE

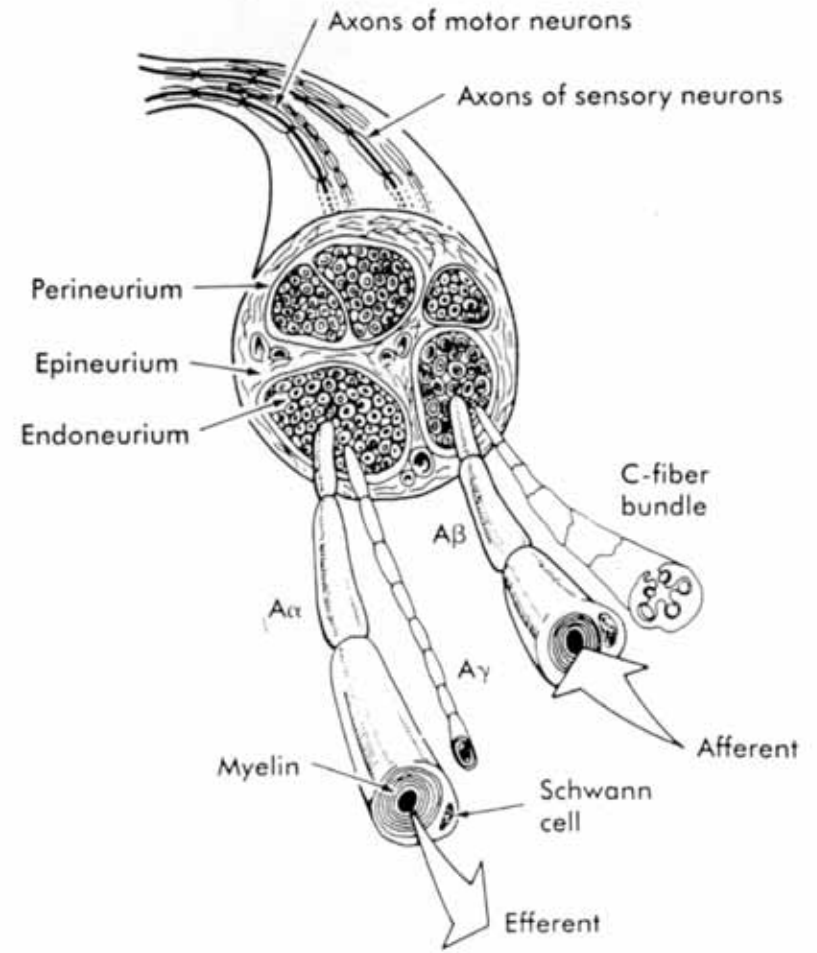


Nerf et membrane neurale



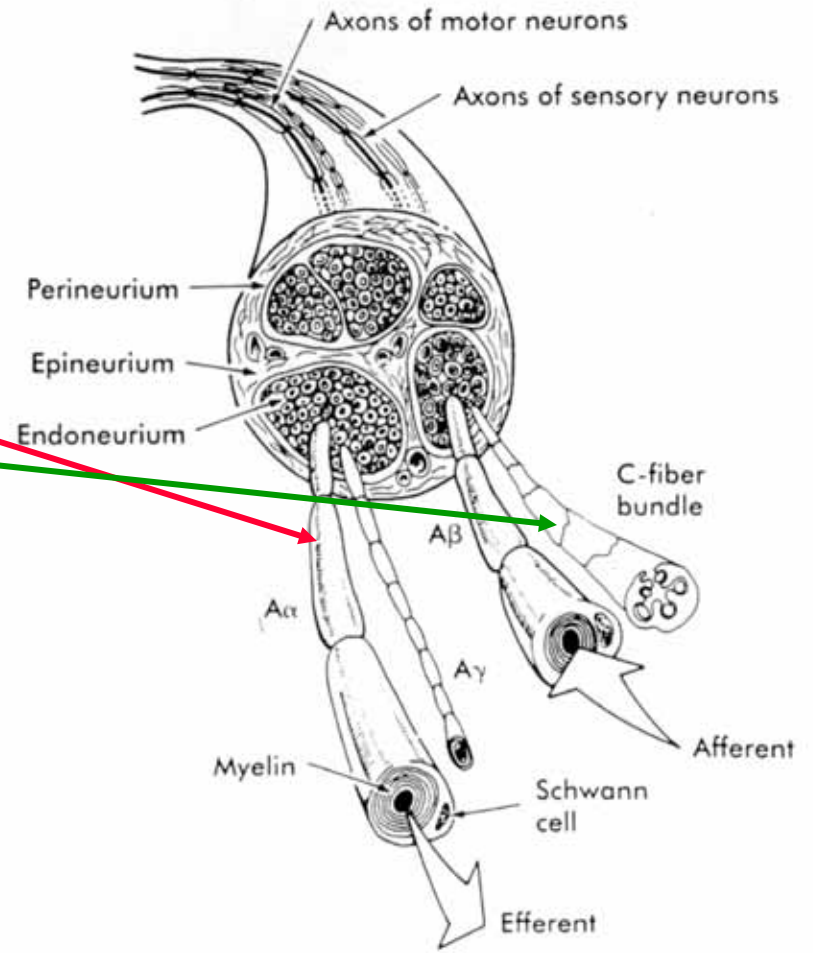
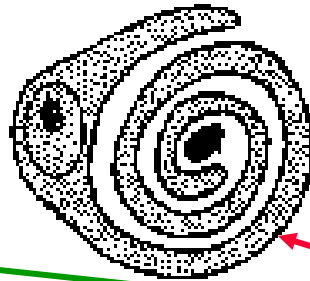
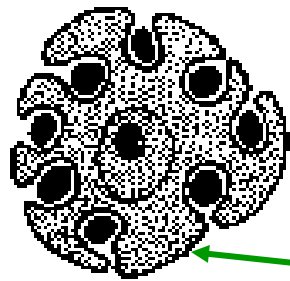


Nerf et membrane neurale



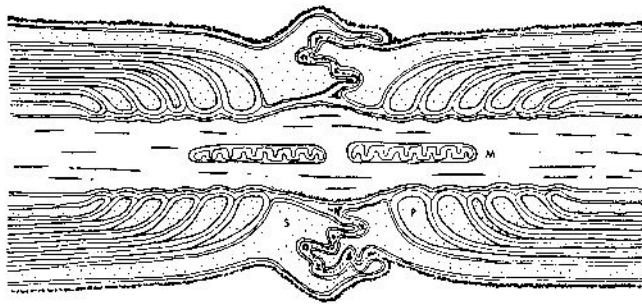
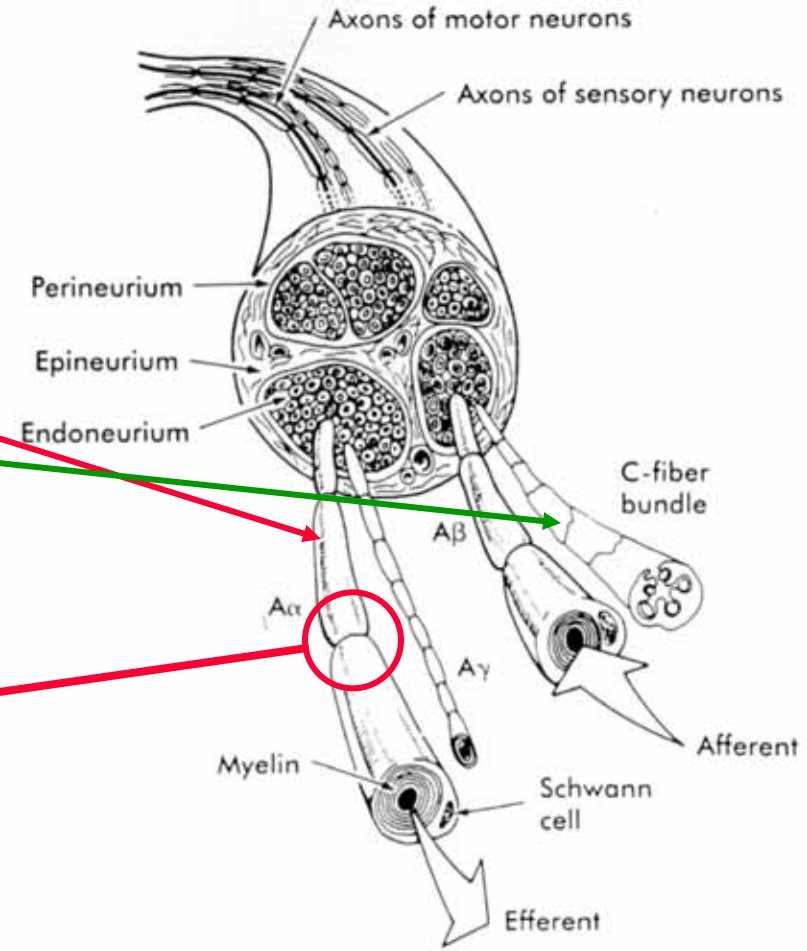
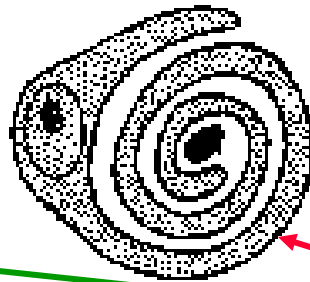
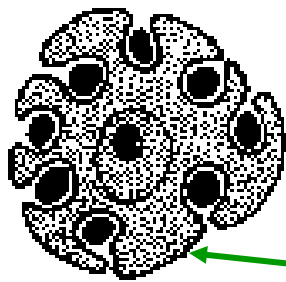


Nerf et membrane neurale



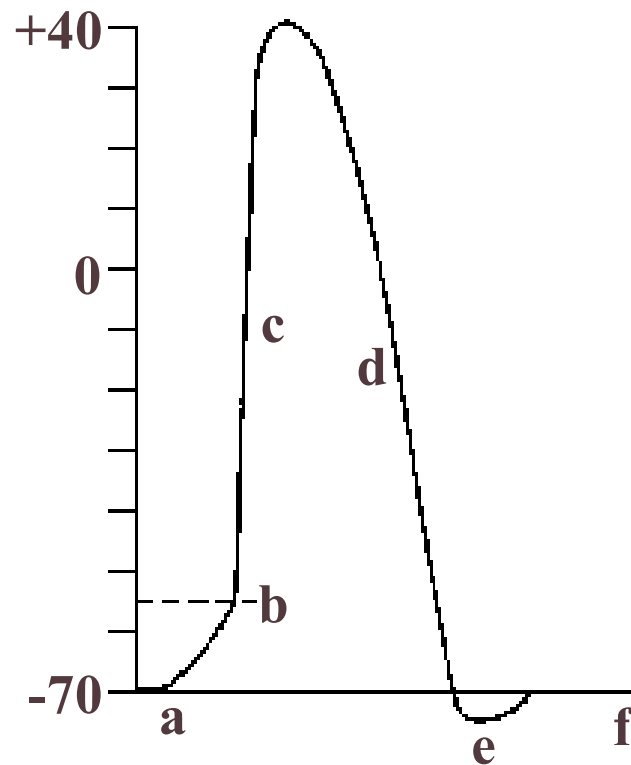


Nerf et membrane neurale



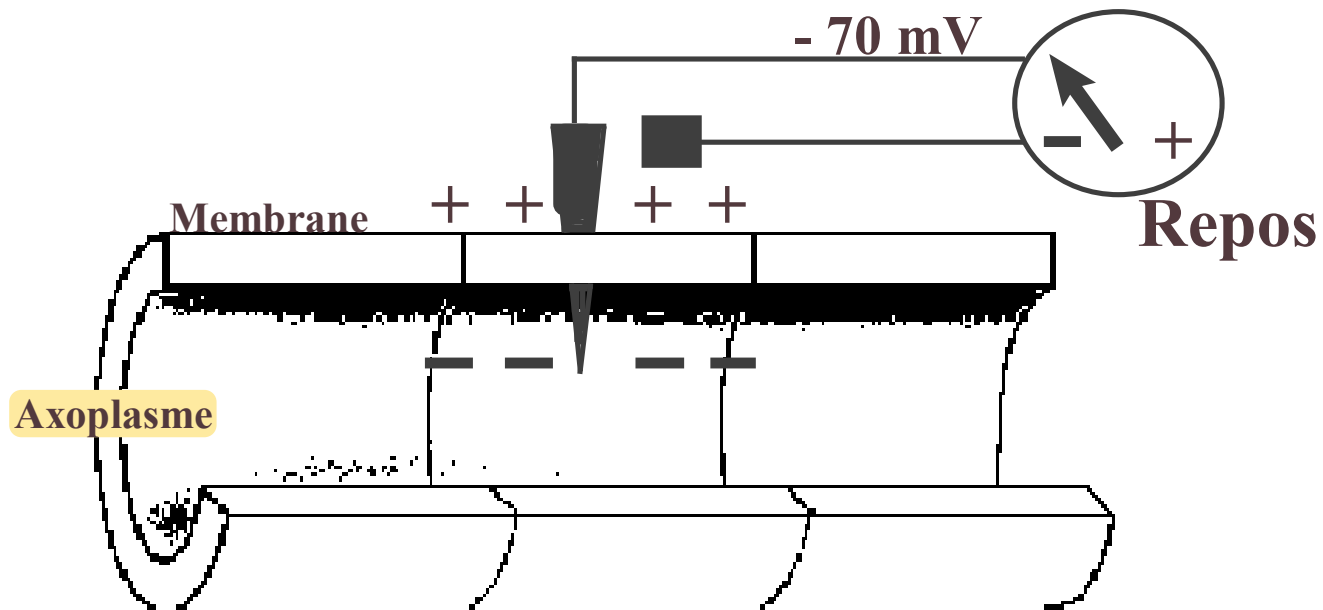


Génération & propagation du potentiel d'action



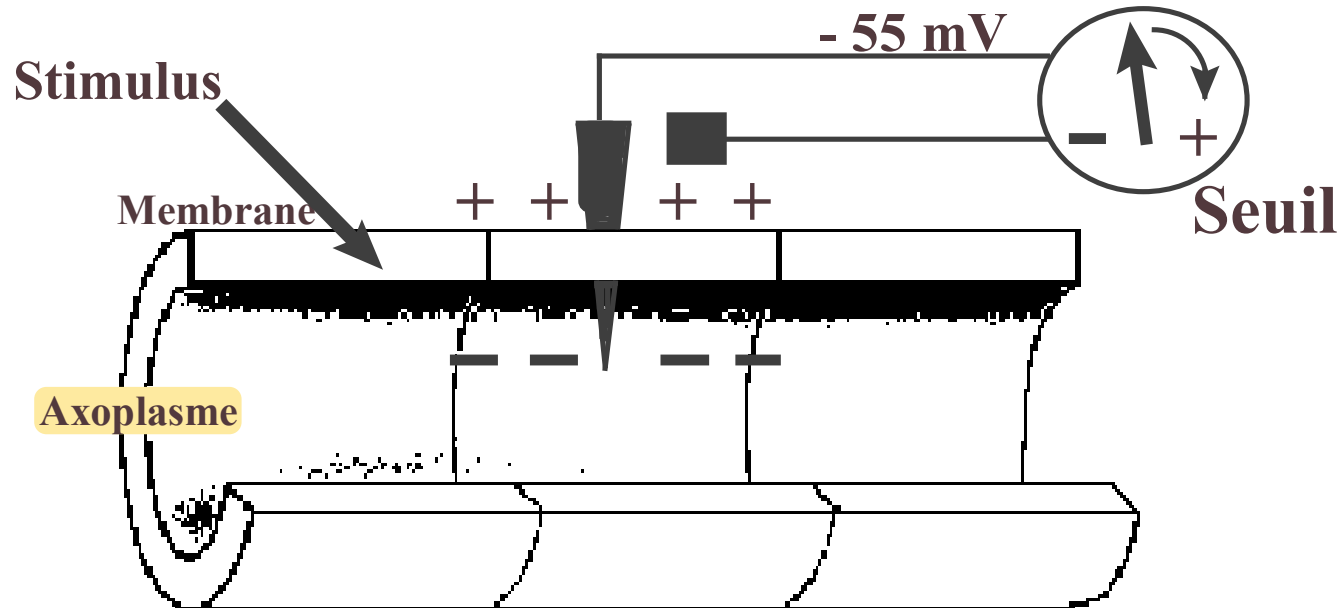


Génération & propagation du *Potentiel d'action*



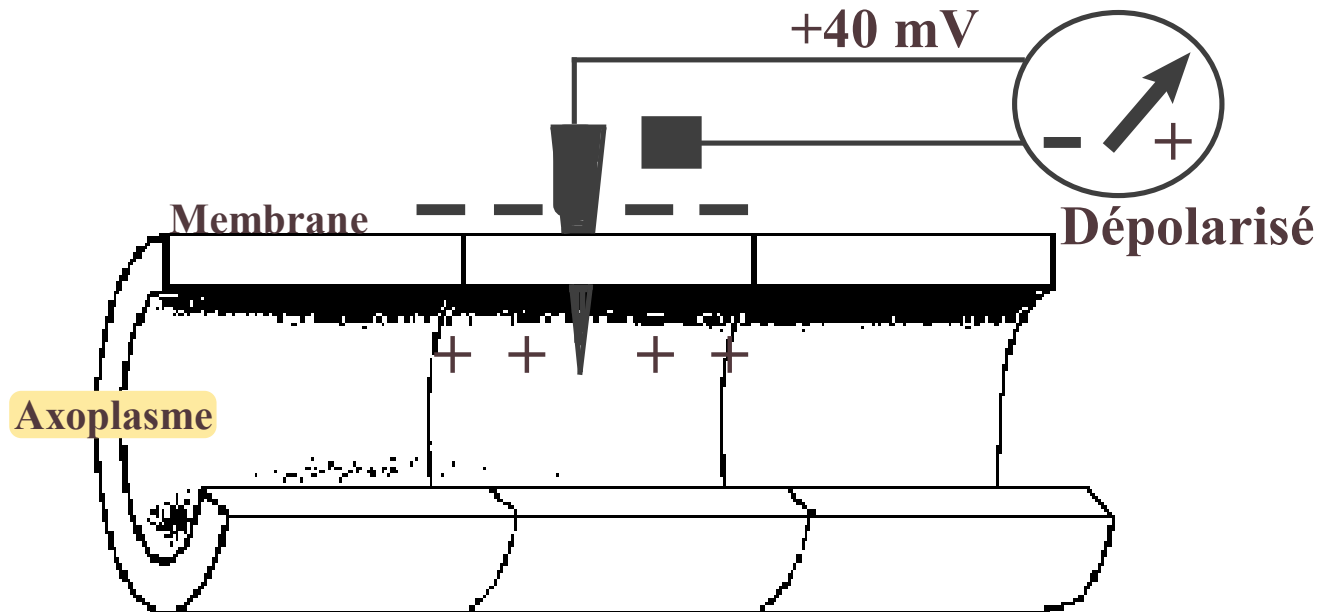


Génération & propagation du potentiel d'action





Génération & propagation du potentiel d'action

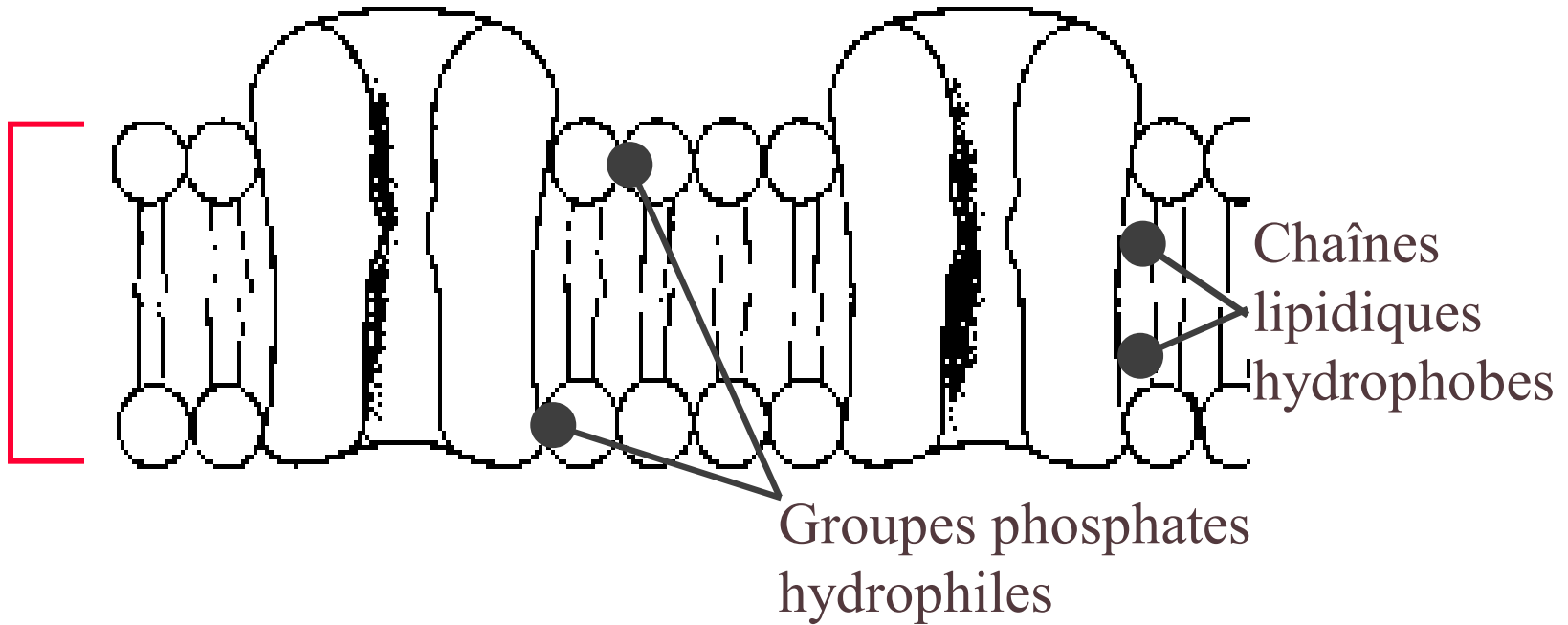




Nerf et membrane neurale

Canaux sodiques et canaux potassiques

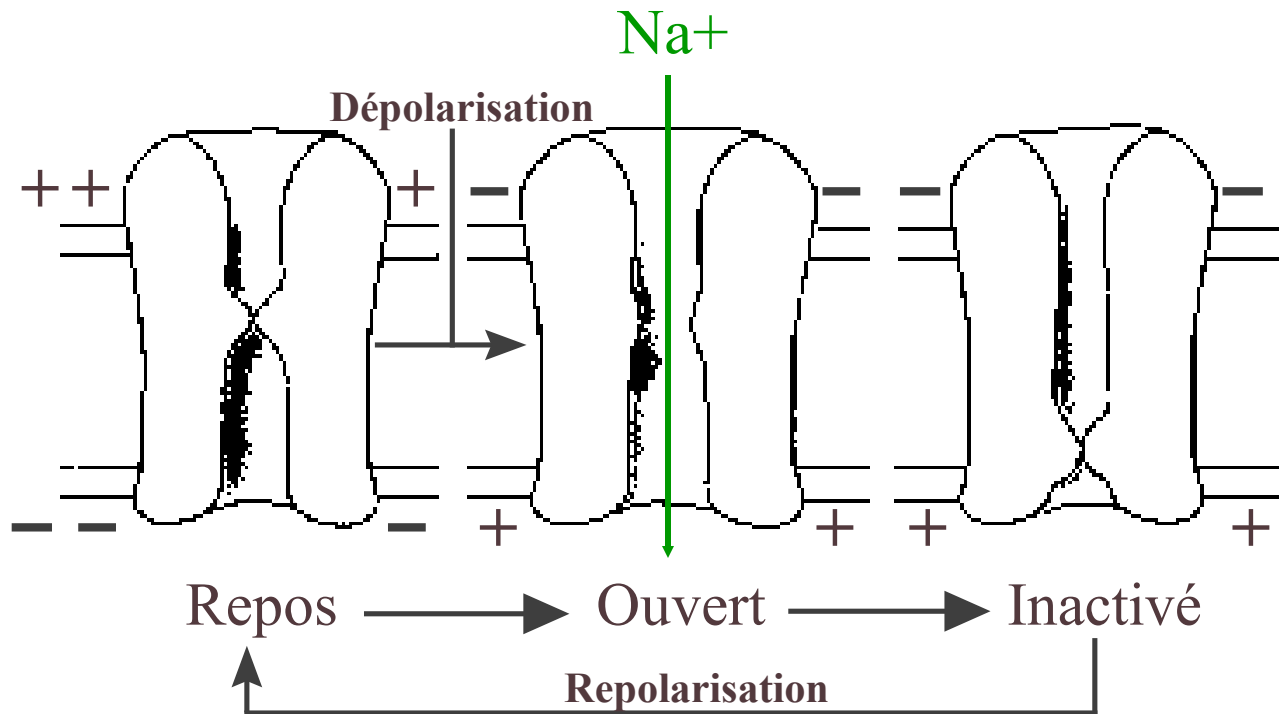
6 à 8 nm





Nerf et membrane neurale

Canaux sodiques



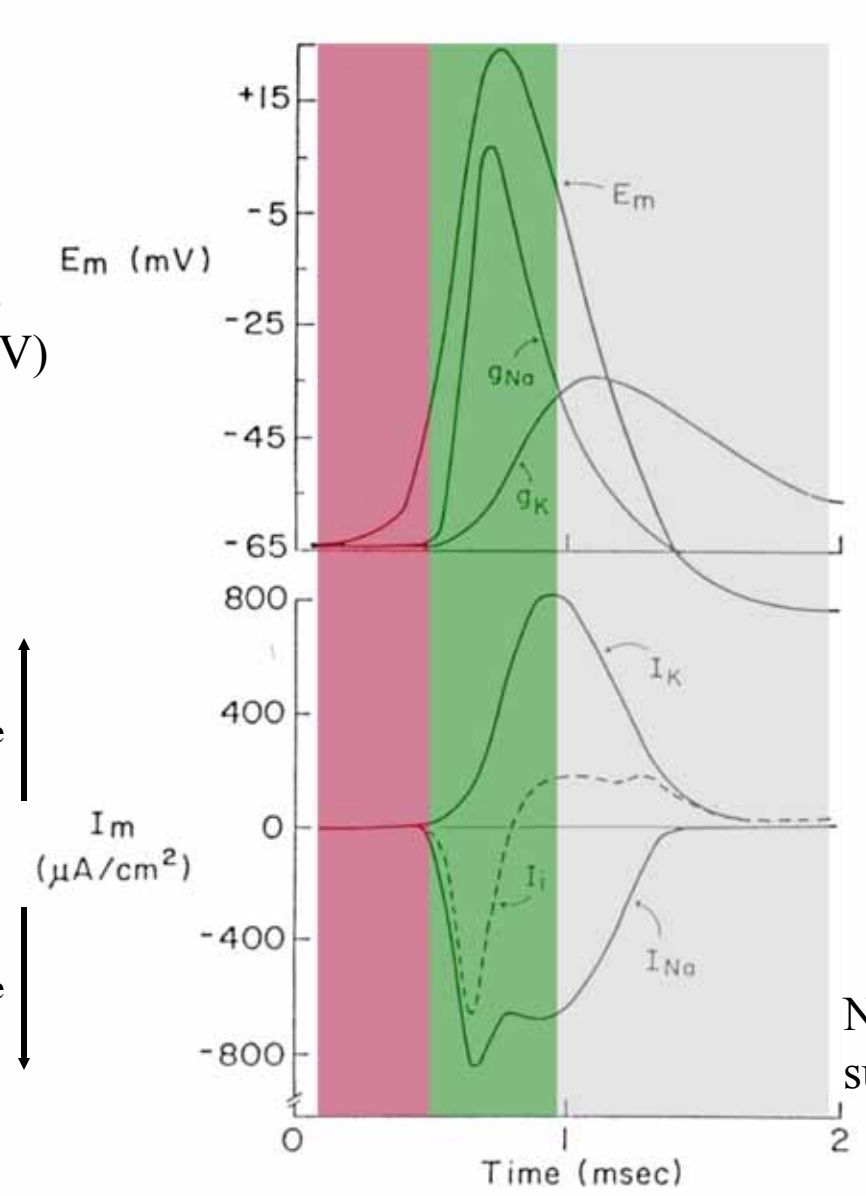


Potentiel trans membranaire (mV)

Dir. extracellulaire

Flux ionique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)

Dir. intracellulaire



Canaux Na^+ :
état prédominant

Repos

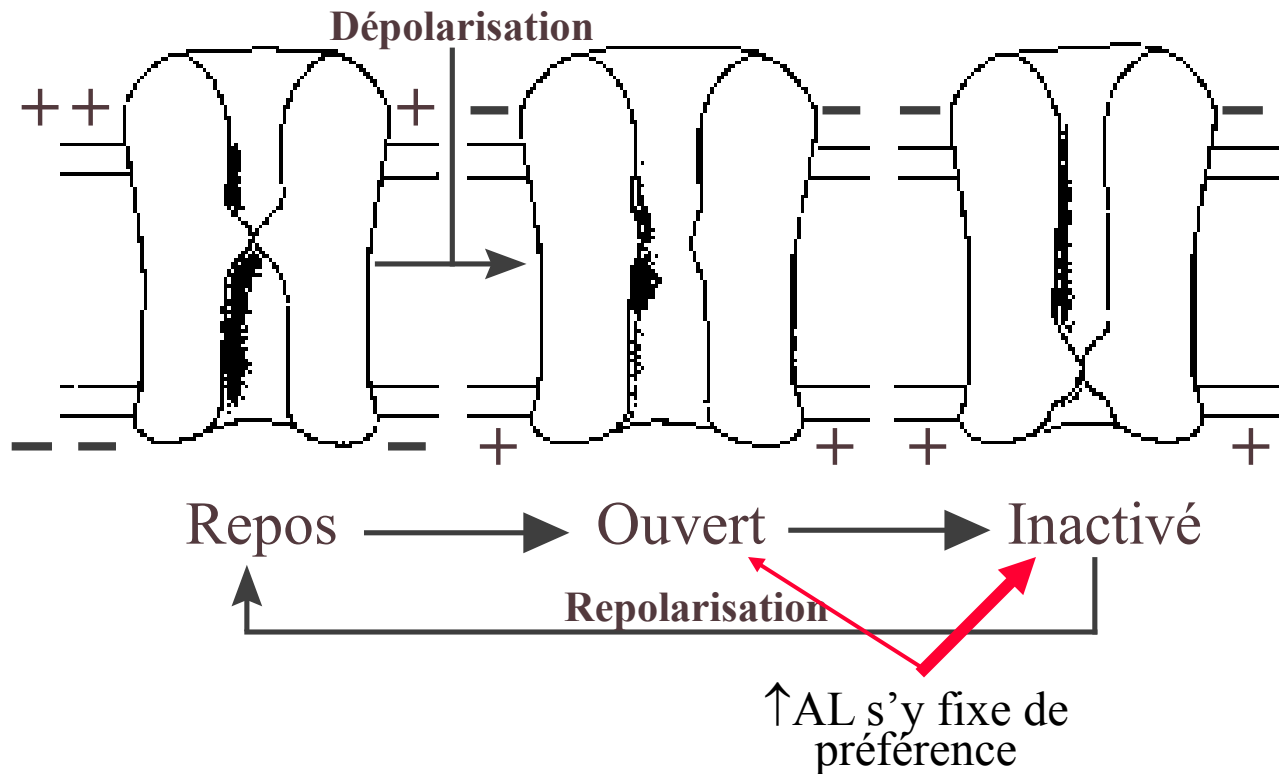
Ouvert

Inactivé

NB: le phénomène s'étale sur environ 1000 x le \emptyset .



Nerf et membrane neurale

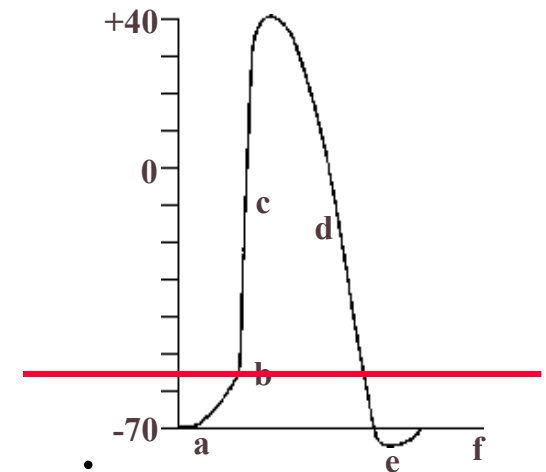




Nerf et membrane neurale

Canaux sodiques

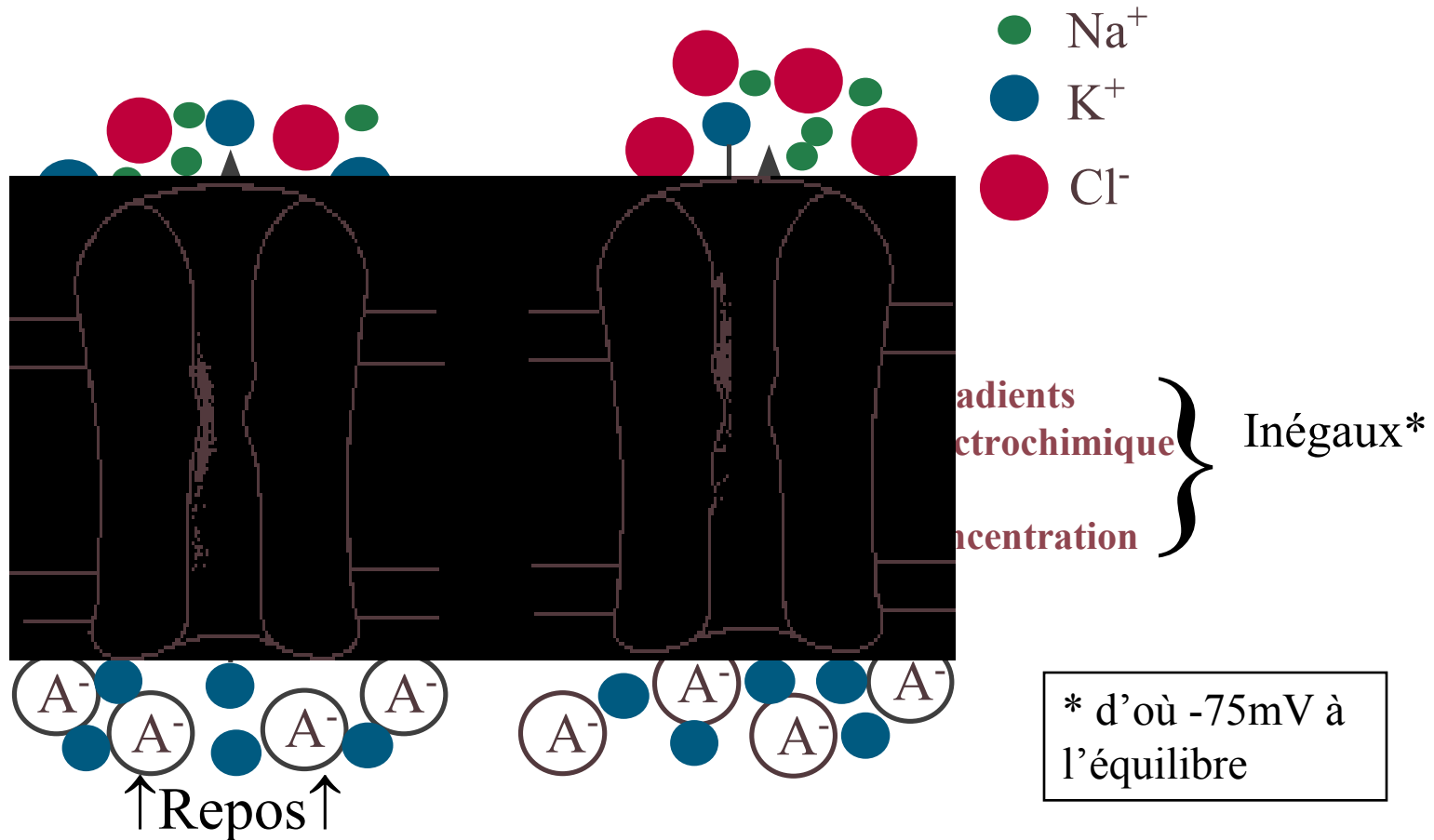
- ◆ Mécanisme passif
- ◆ Ouverture dépend du potentiel transmembranaire (*voltage gated*)
- ◆ Il peut passer une quantité insuffisante de Na^+ pour provoquer un potentiel d'action, qui lui est un phénomène de type tout ou rien





Nerf et membrane neurale

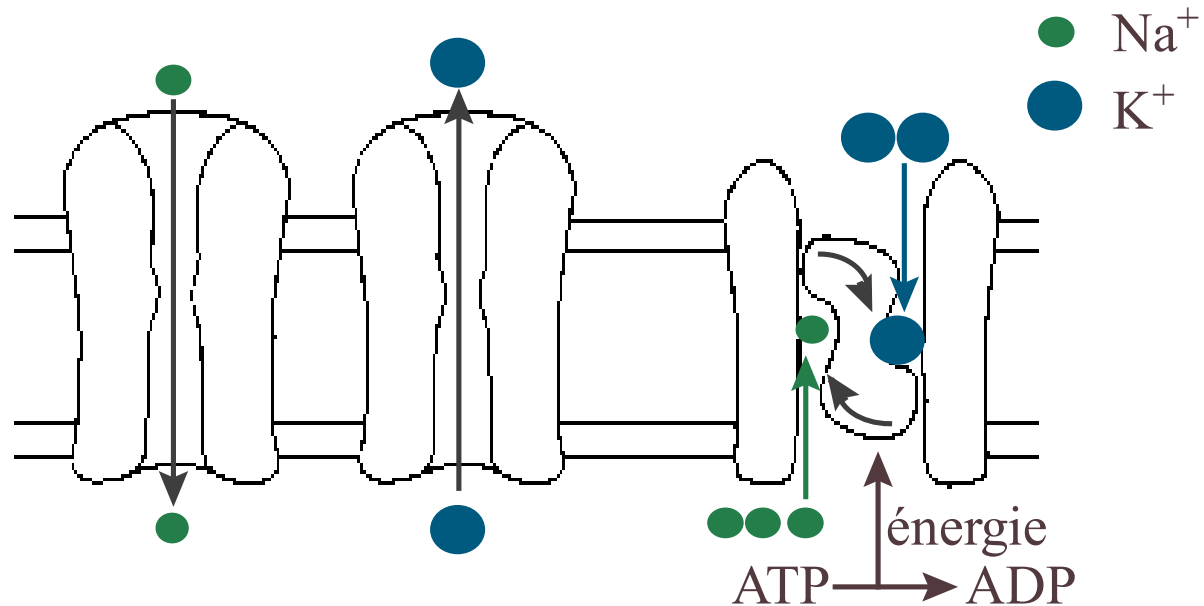
Canaux potassiques





Repolarisation

Pompe sodium/potassium



Aucun effet des AL sur la pompe Na/K donc aucun effet sur le potentiel de repos.

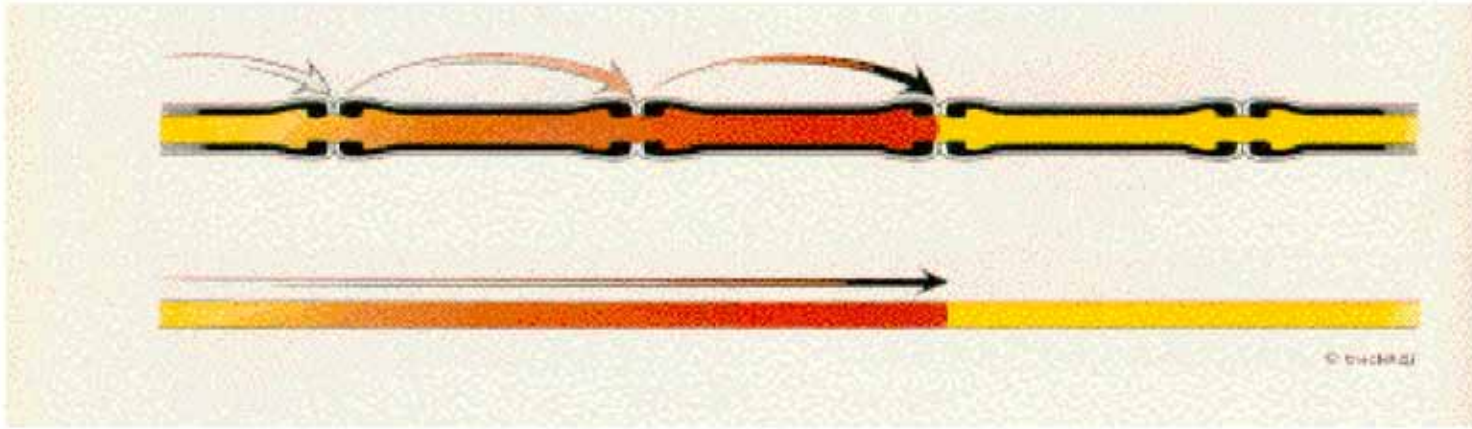


Conduction saltatoire



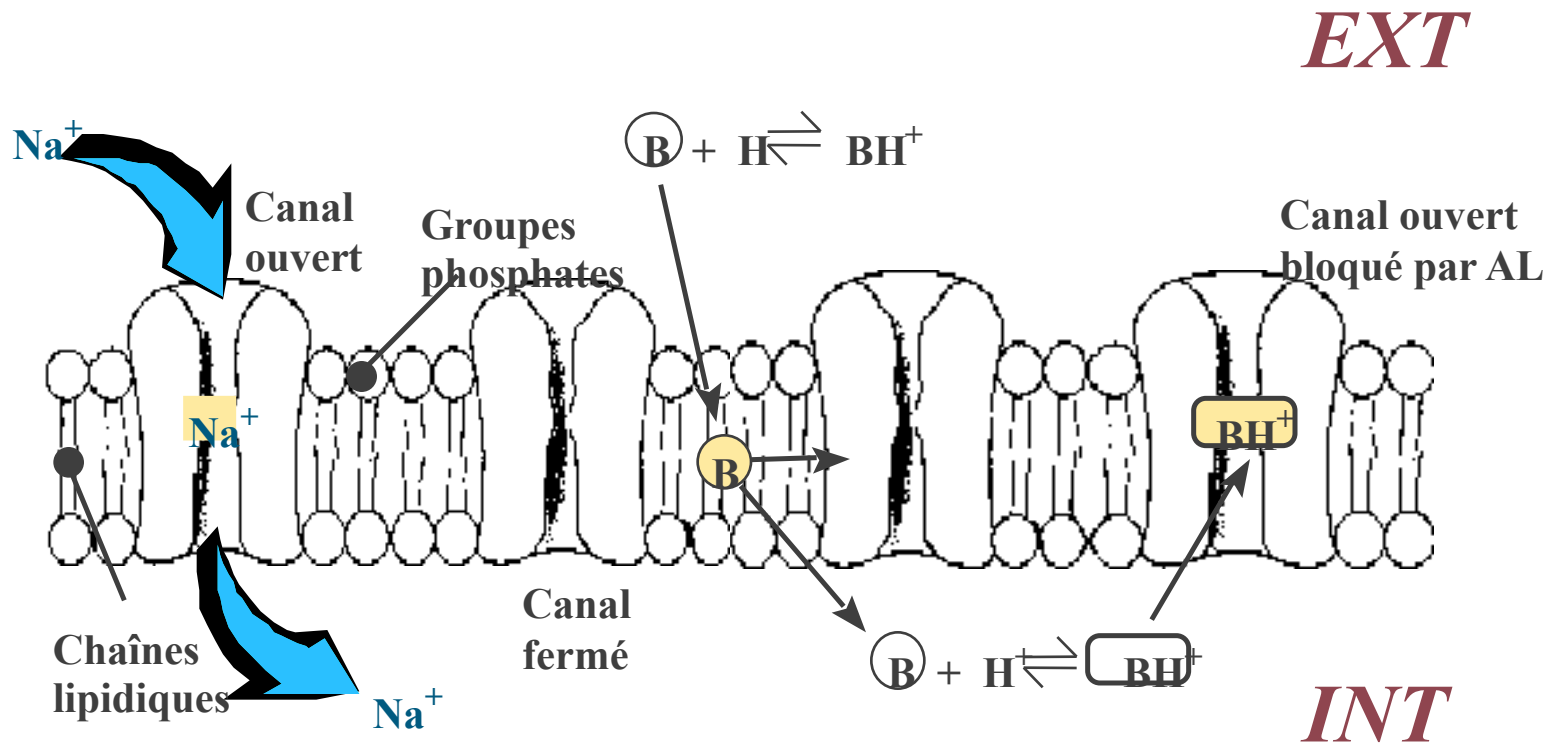


Conduction saltatoire

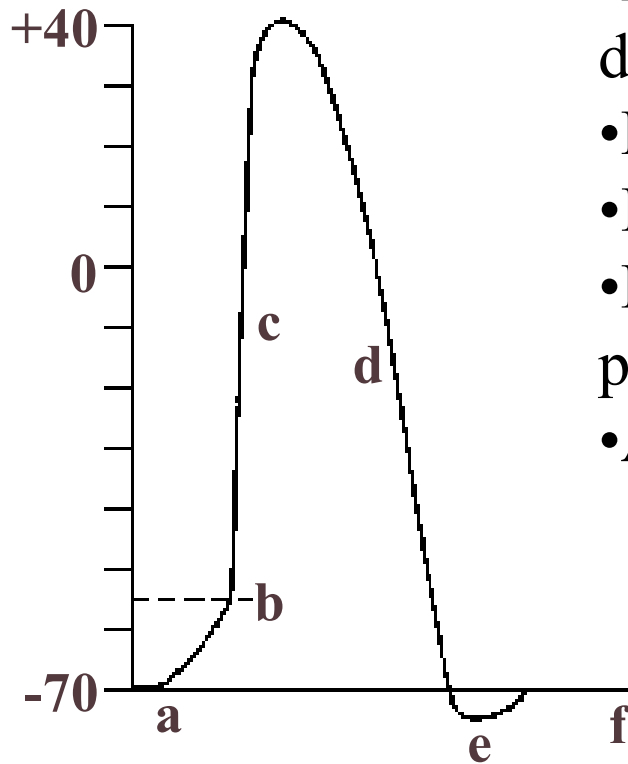




Bloc de l'impulsion



Bloc de l'impulsion



- Diminue l'amplitude du potentiel d'action
- Diminue la pente du potentiel d'action
- Élève le seuil
- Diminue la vitesse de propagation du potentiel d'action
- Augmente la période réfractaire

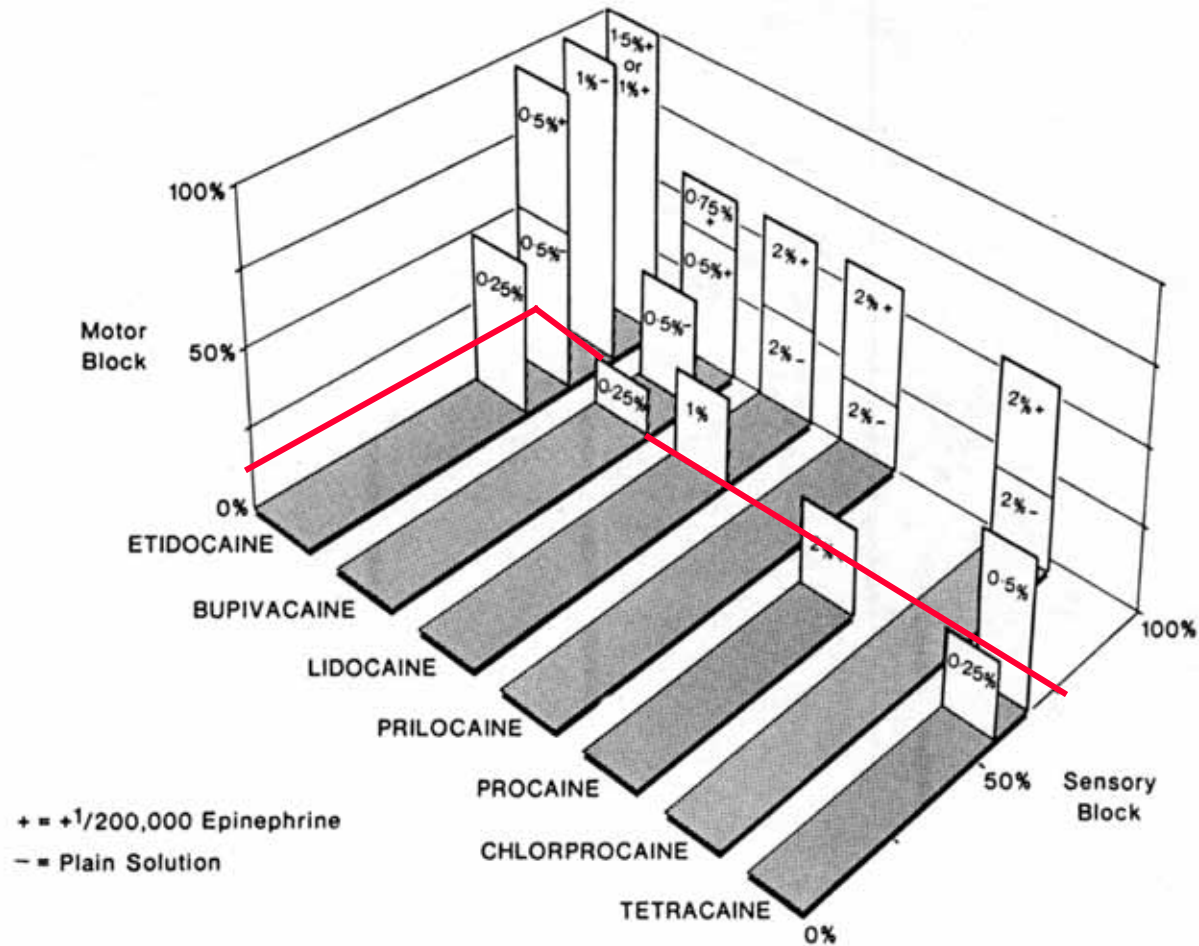


Bloc différentiel

- ◆ Capacité des anesthésiques locaux de causer une inhibition inégale des voies sensibles et motrices.
 - Associé au bloc incomplet
 - Bloc qui progresse
 - Bloc stable mais avec une faible conc. d'AL

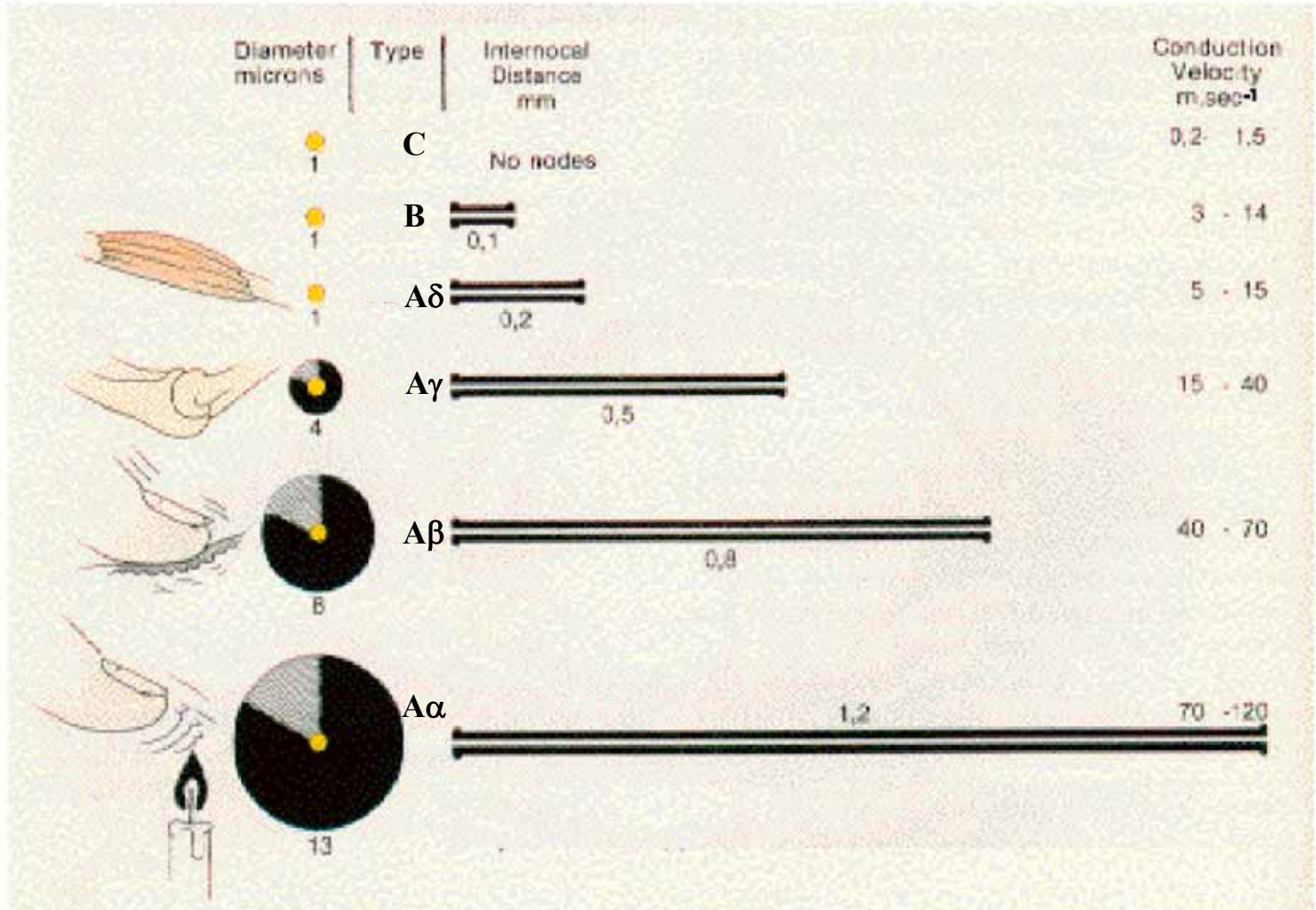


Bloc différentiel





Bloc différentiel





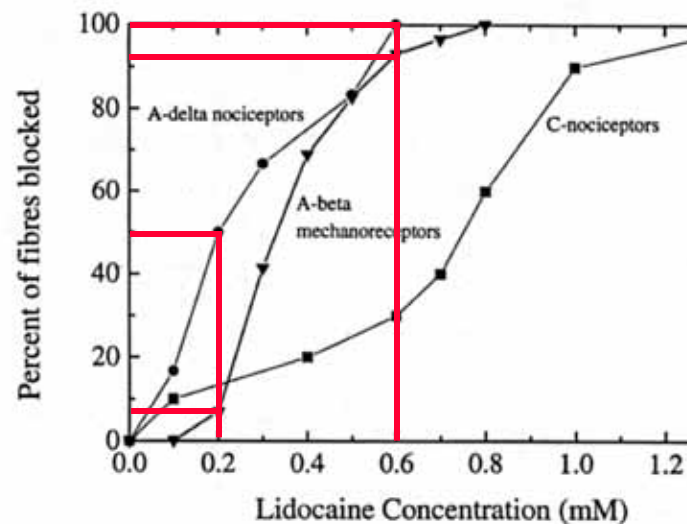
Bloc différentiel

- ◆ Susceptibilité de différents types d'axones
 - Présence ou absence de canaux K^+
 - Différents types de canaux Na^+
 - Variations dans la composition des lipides membranaires
 - Réponses différentes aux différents AL



Bloc différentiel

- ◆ Susceptibilité de différents types de fibres nerveuses
 - P.ex: la myéline constitue à la fois un frein et devient une réserve d'AL



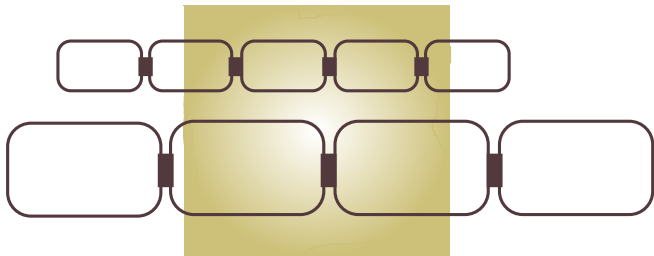


Bloc différentiel

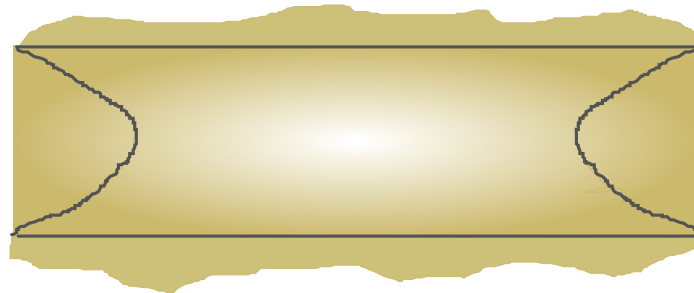
◆ Phénomène temporel:

- Le bloc des petites fibres myélinisées se fait plus rapidement que celui des grosses fibres
 - À cause de la vitesse de diffusion le long du nerf
 - À cause de la vitesse de diffusion vers le centre du nerf
 - À cause de la répartition des fibres dans le nerf

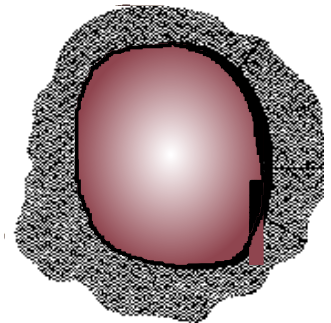
Longitudinal



Axial



Radial





Bloc différentiel

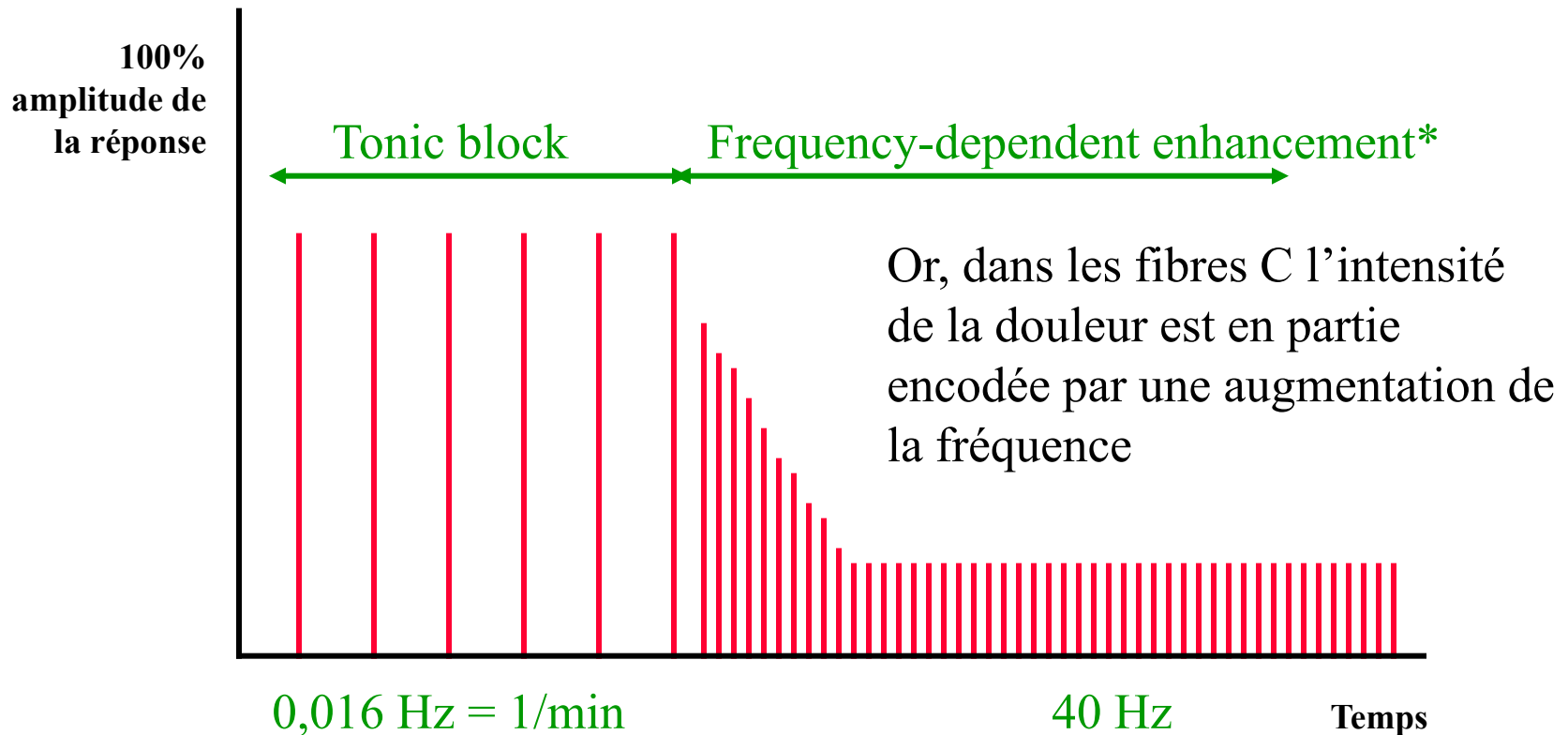


- ◆ Nœud de Ranvier: distance = $100 \times$ le diamètre
- ◆ Marge de sécurité: la conduction peut sauter plus d'un nœud et continuer. Nécessité de bloquer 3 nœuds
- ◆ $A\delta$: distance internodale 0,3 à 0,7 mm, donc 2 mm de contact avec l'AL = bloc
- ◆ $A\alpha$: distance internodale 0,8 à 1,4 mm, donc 5 mm de contact avec l'AL = bloc, mais on doit aussi tenir compte de l'irrégularité de la diffusion donc 1 cm de contact nécessaire.
- ◆ Les distances de 2 et 5 mm sont le *critical blocking length*
- ◆ Ici, ce sera donc plus facile avec les fibres $A\delta$.



Bloc différentiel

Accentuation du bloc par la fréquence de stimulation



* Frequency-dependent block, phasic block

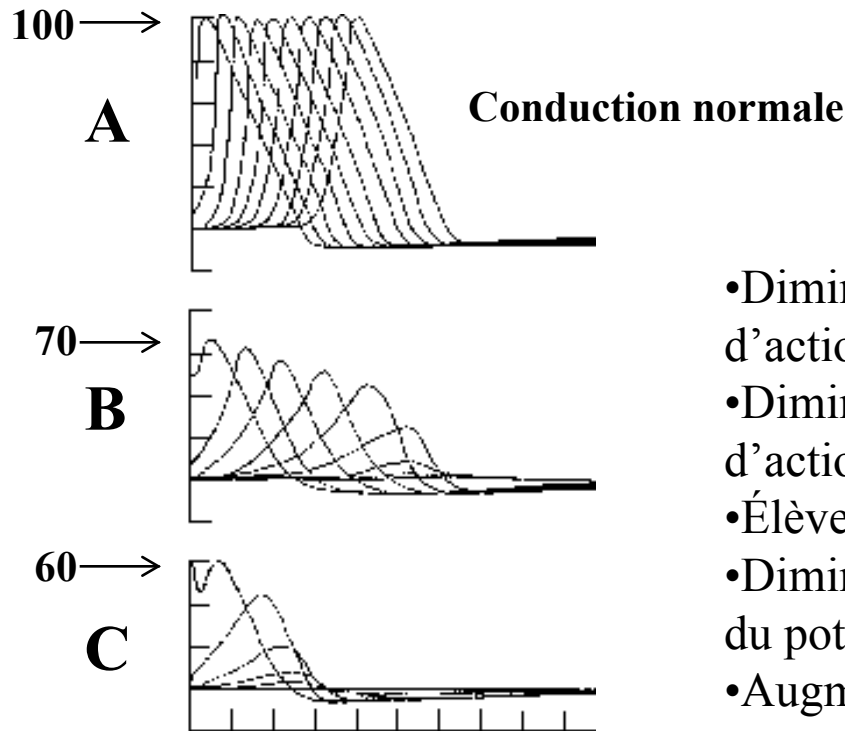
Bloc différentiel

Decremental block



Simulation
d'une série de 10
nœuds (TTX)

Amplitude, mV

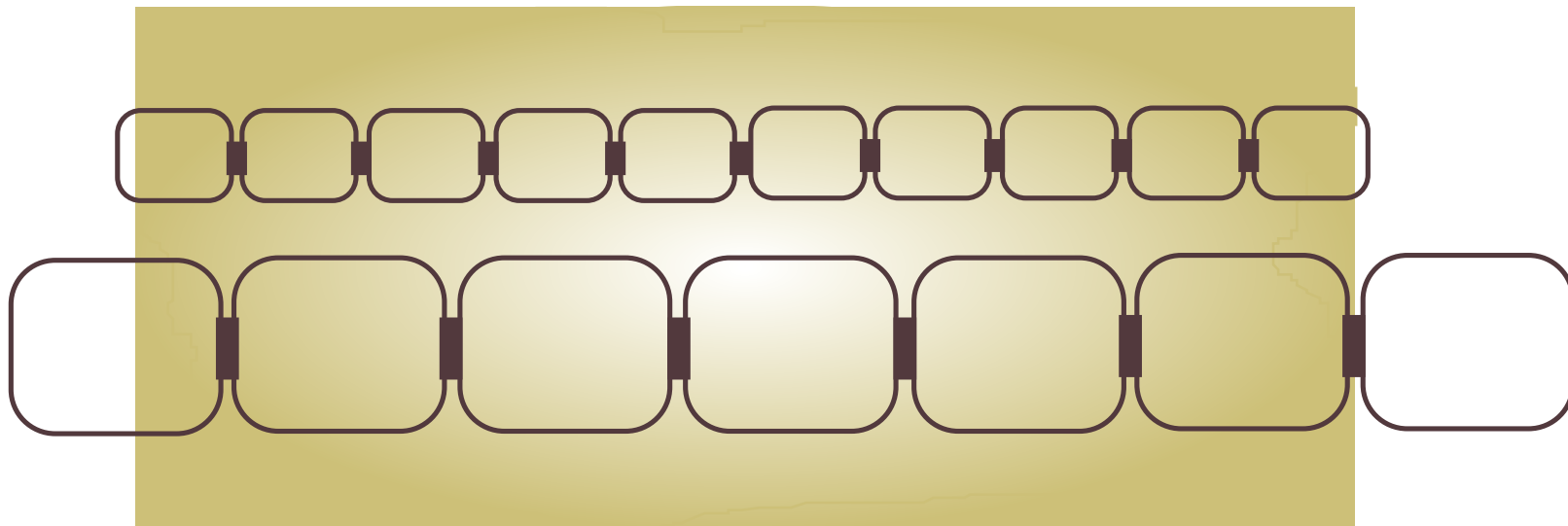


Temps, msec

- Diminue l'amplitude du potentiel d'action
- Diminue la pente du potentiel d'action
- Élève le seuil
- Diminue la vitesse de propagation du potentiel d'action
- Augmente la période réfractaire

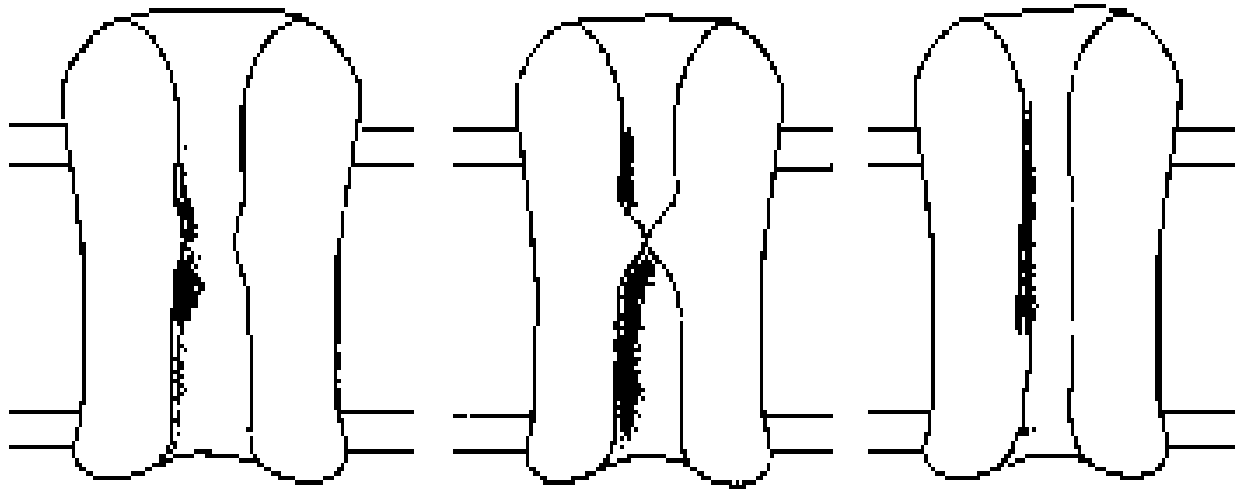
Bloc différentiel

Longitudinal



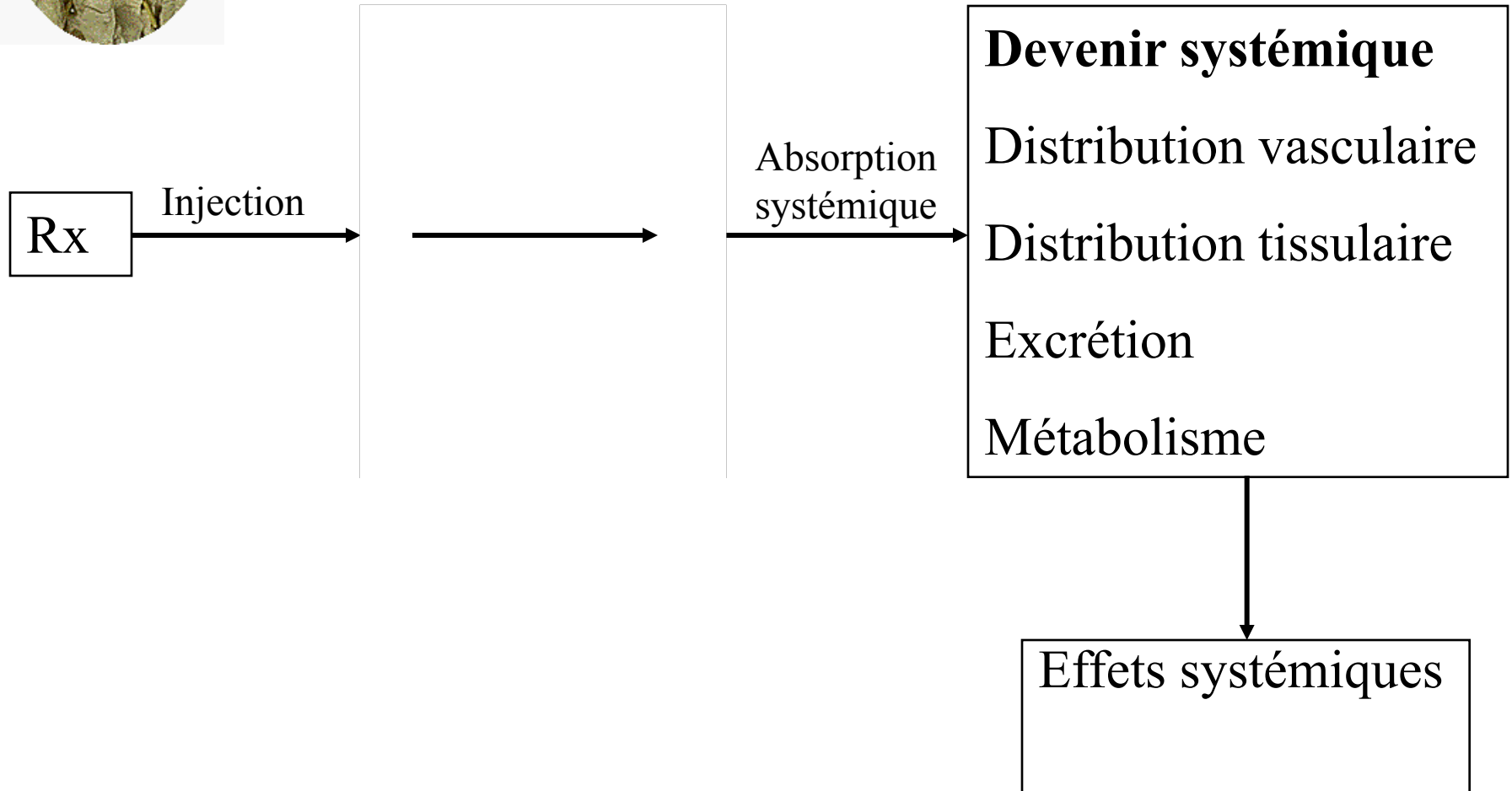


Bloc différentiel



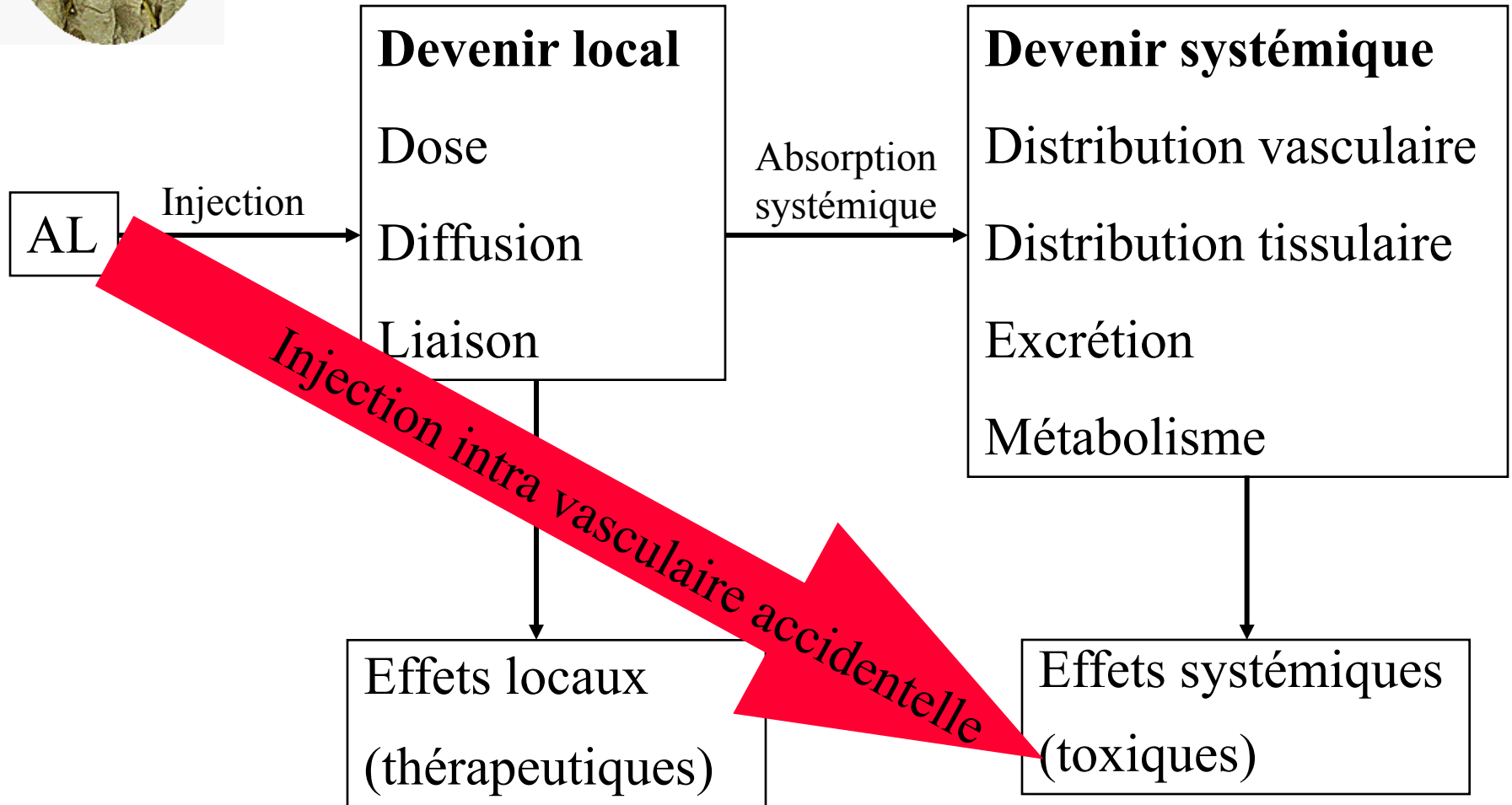


Pharmacologie



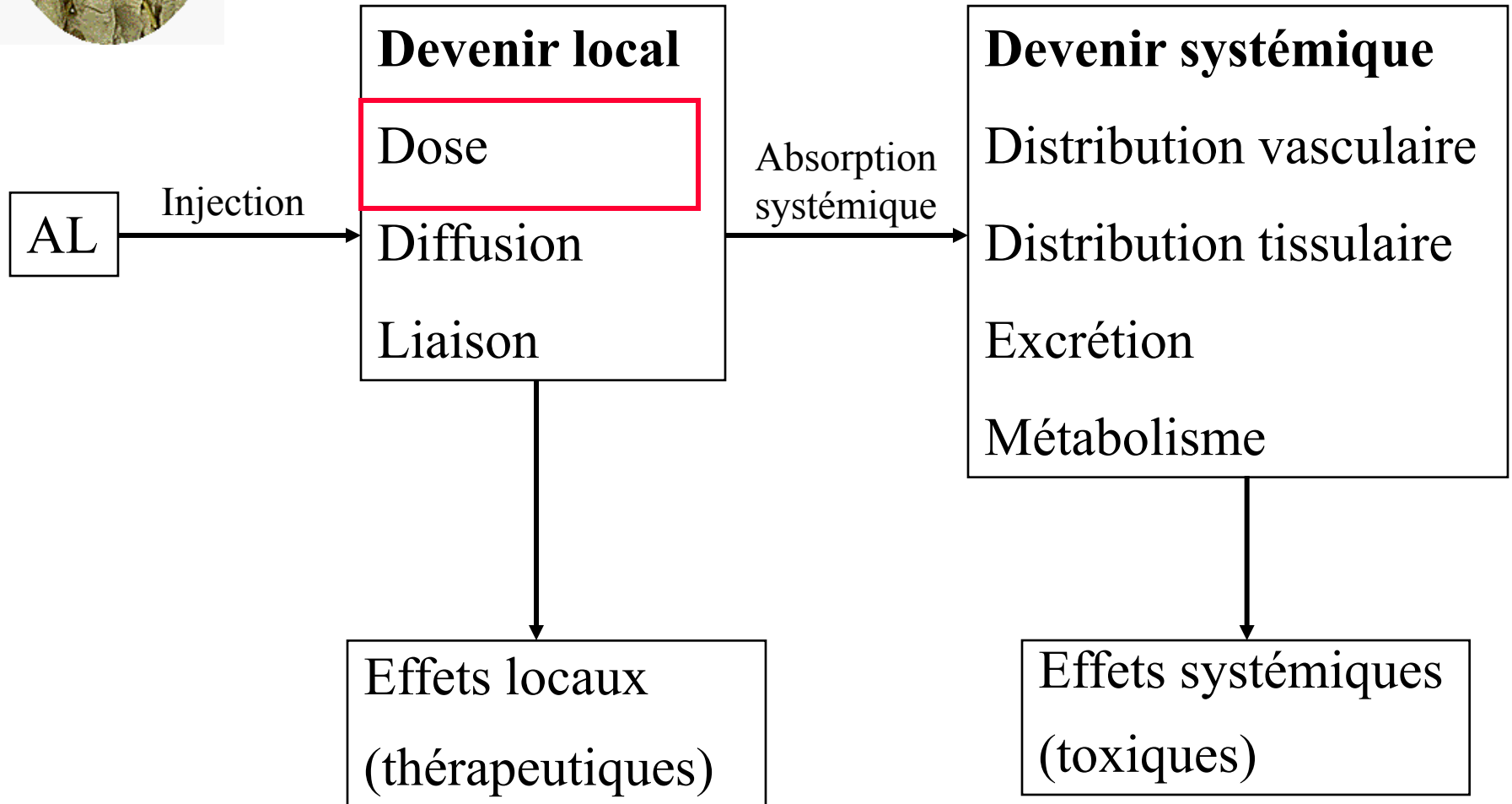


Pharmacologie





Pharmacologie

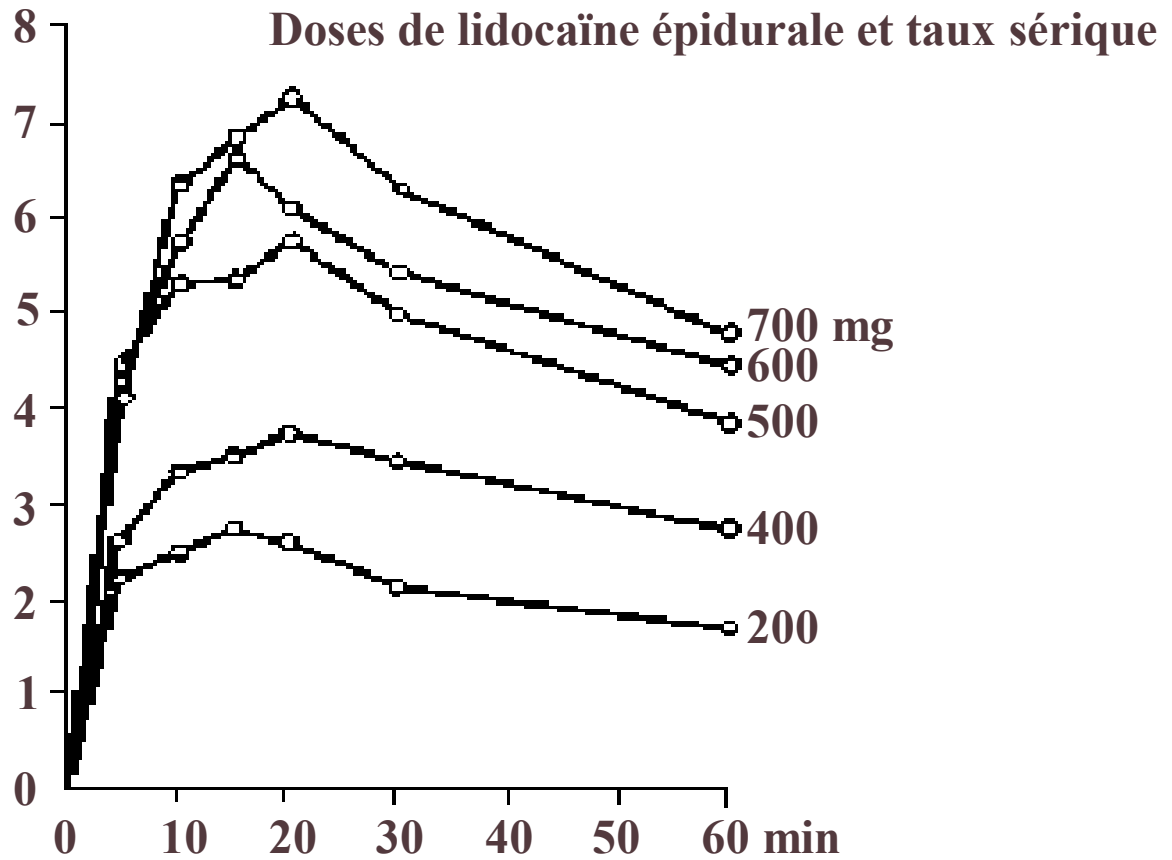




Pharmacologie

Dose

Conc. $\mu\text{g/ml}$
lido





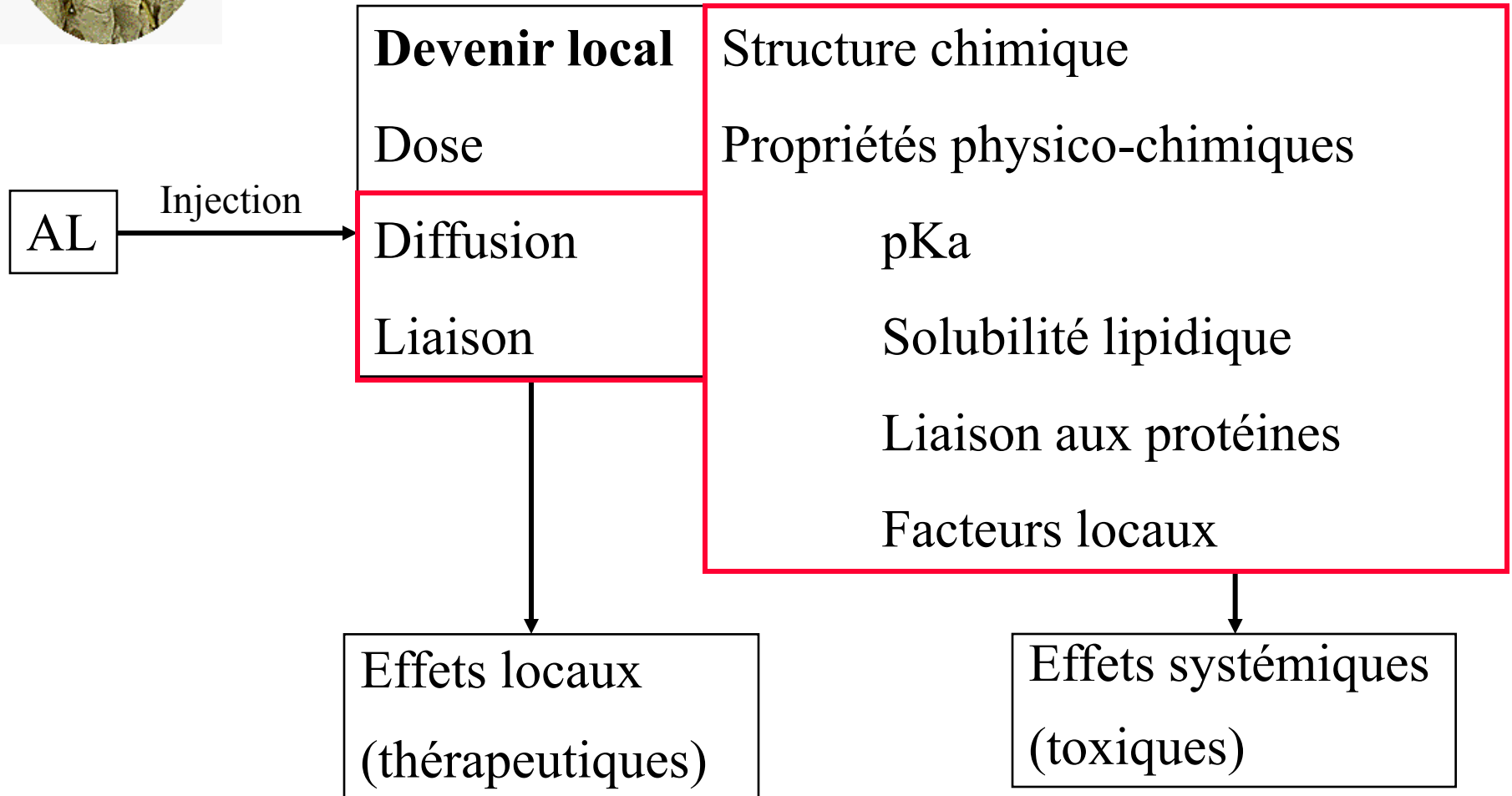
Pharmacologie

Effet de la concentration

- ◆ À doses égales, concentration élevée pas plus toxique que basse
 - pcq une plus grande concentration a un plus grand gradient de diffusion mais une plus petite surface
 - Toutefois, le risque de toxicité accidentelle est plus grand.

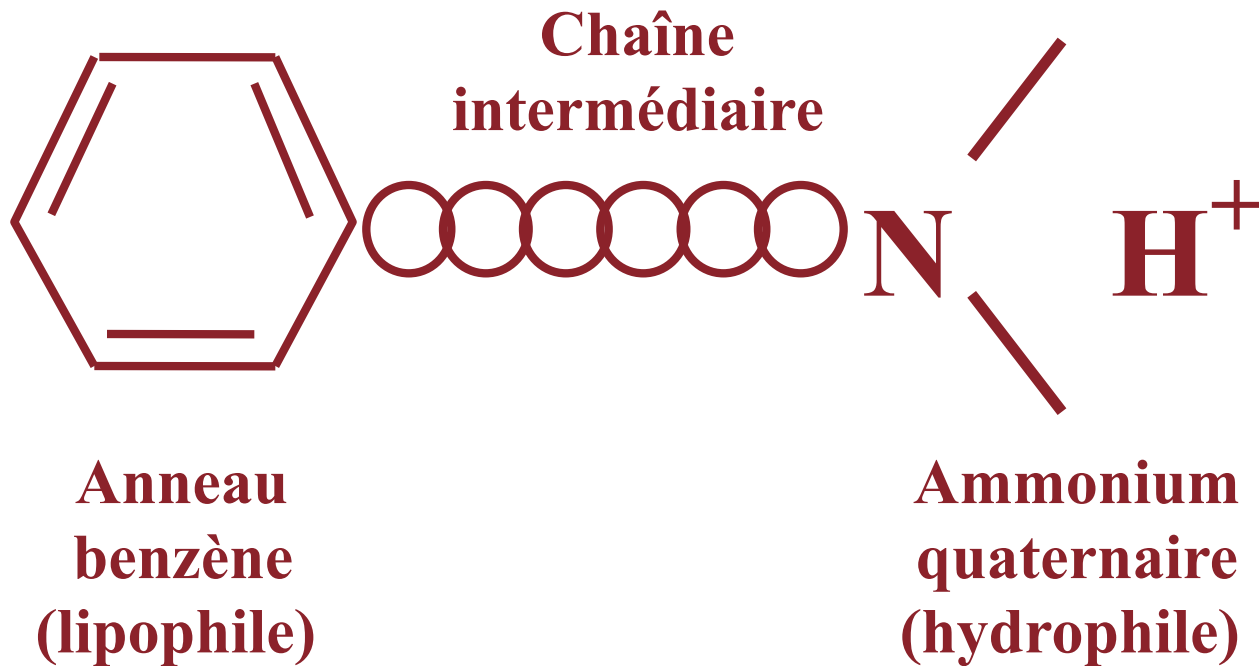


Pharmacologie





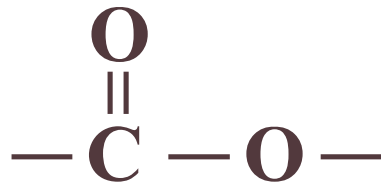
Propriétés physico-chimiques





Propriétés physico-chimiques

Ester



Amide

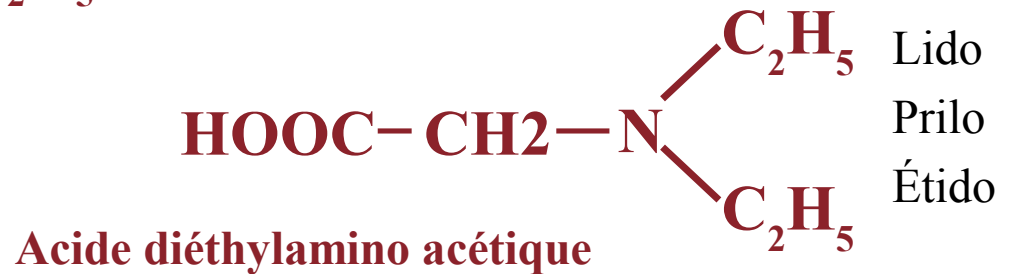
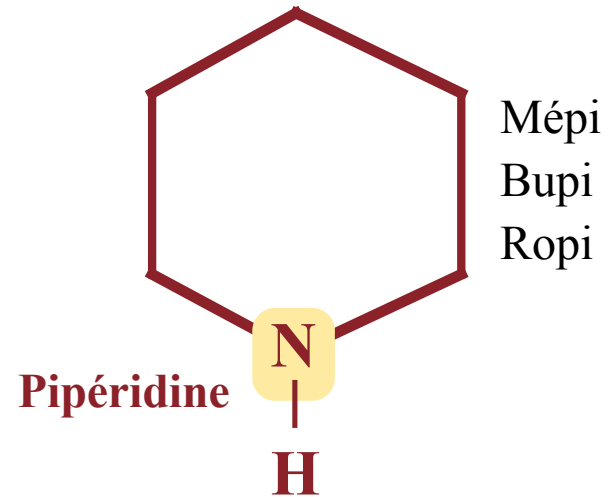
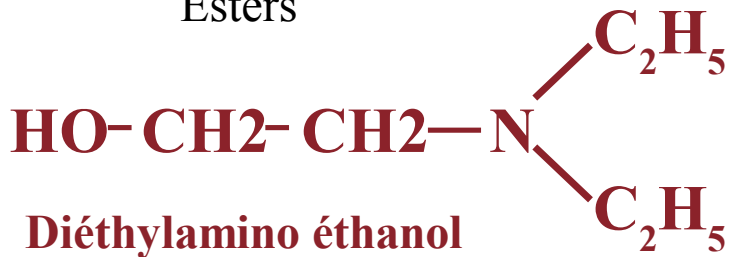




Propriétés physico-chimiques

Structures aminées de base

Esters

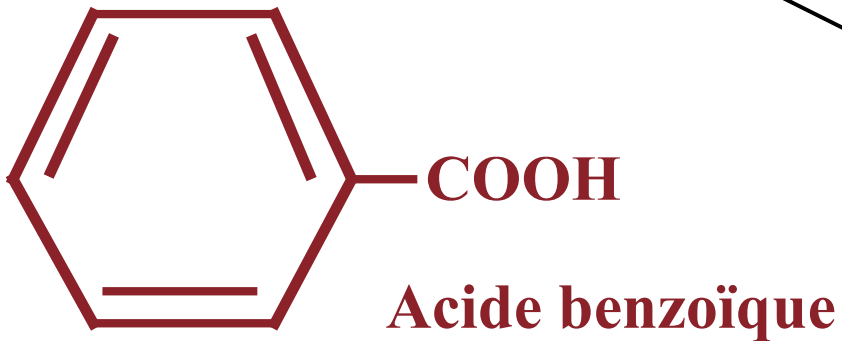




Propriétés physico-chimiques

Structures aromatiques de base

Esters



Amides



Propriétés physico-chimiques

Portion
lipophile

Chaîne
intermédiaire

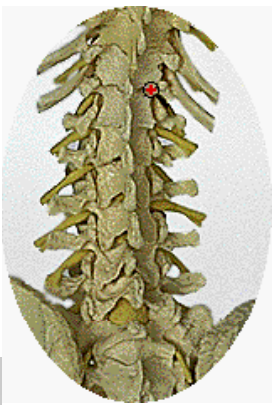
Portion
hydrophile

Procaïne

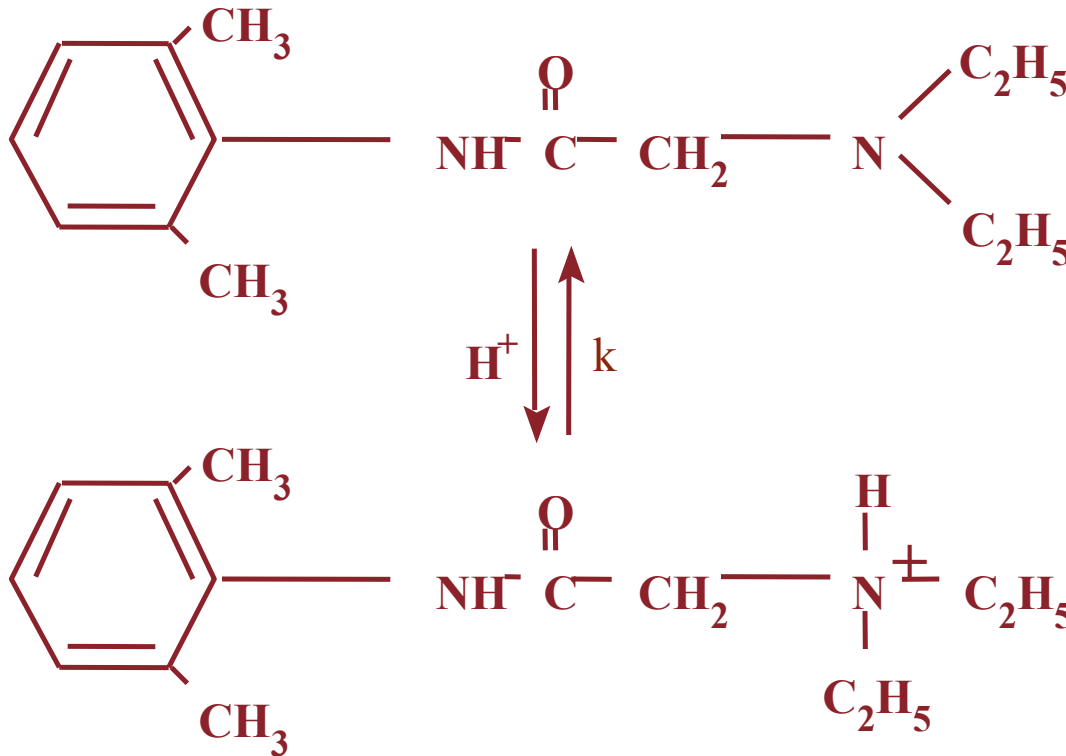


Lidocaïne





Propriétés physico-chimiques



Forme base

Forme
cationique
ou ionisée



Propriétés physico-chimiques

pKa

Agent	pKa
Benzocaïne	3,5
Mépipvacaine	7,7
Lidocaïne	7,8
Bupivacaine	8,1
Tétracaïne	8,4
Procaïne	8,9

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

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



Propriétés physico-chimiques

	pKa	% ionisation à pH 7,4	Coeff. partition (sol.lipid.)	% liaison protéines
<u>AMIDES</u>				
Bupiva.	8,1	83	3420	95
<i>f</i> tidoca•ne	7,7	66	7317	94
Lidoca•ne	7,9	76	366	64
Ropivaca•ne	8,1	83	775	94
<u>ESTERS</u>				
2-CP	8,7	95	810	N/D
Proca•ne	8,9	97	100	6
Tétraca•ne	8,5	93	5822	94
2-CPÉ 2-chloroproca•ne				



Propriétés physico-chimiques

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

Relation entre le pKa, le pourcentage de forme base et le pH.

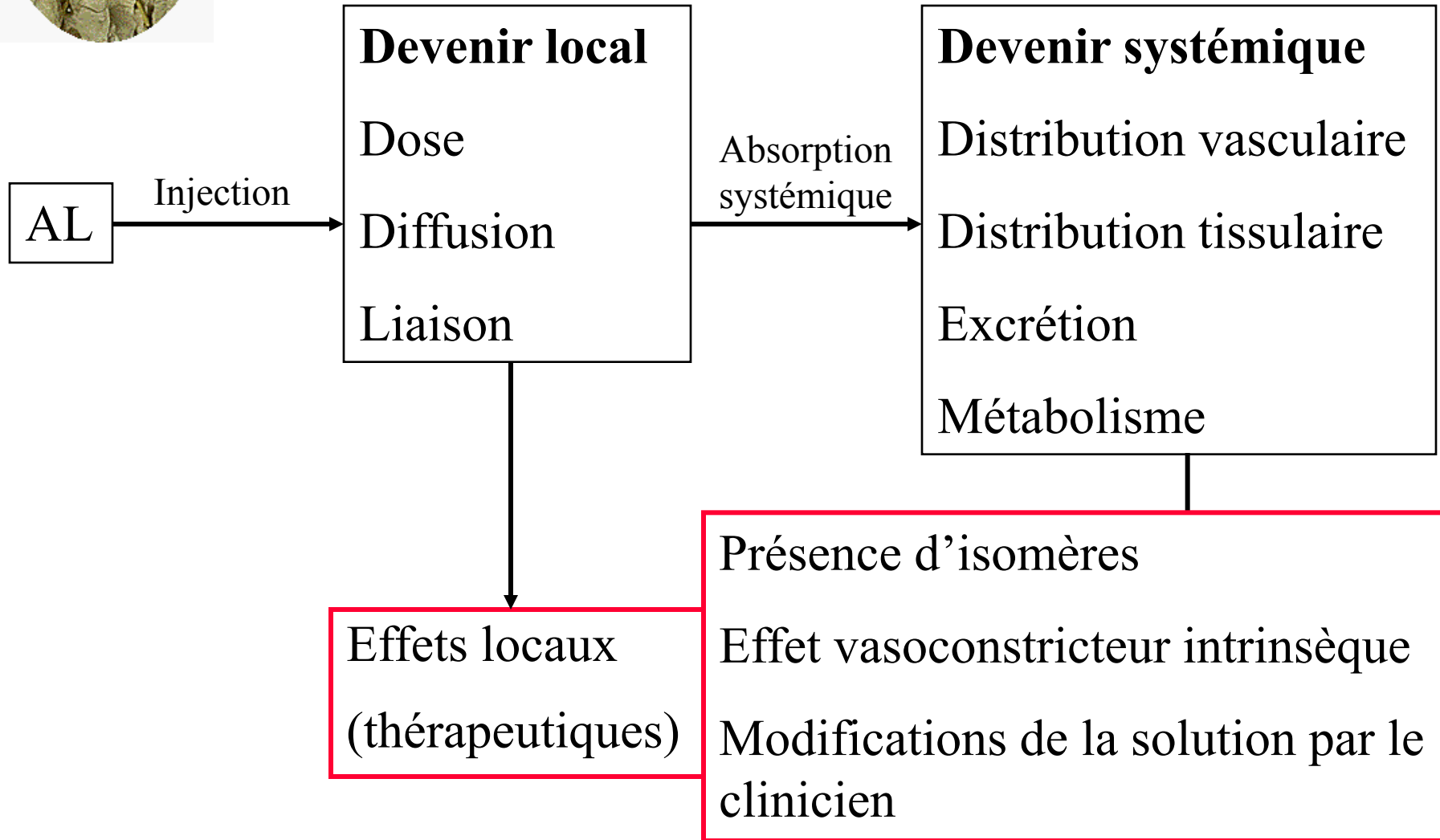


Facteurs locaux

- ◆ Vascularisation locale
- ◆ pH tissulaire



Pharmacologie

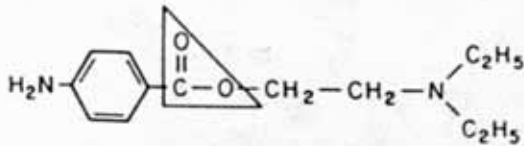




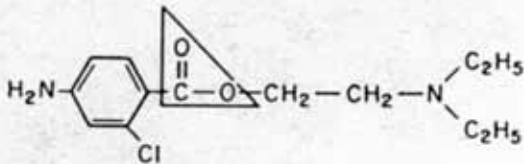
Propriétés physico-chimiques

Isomères

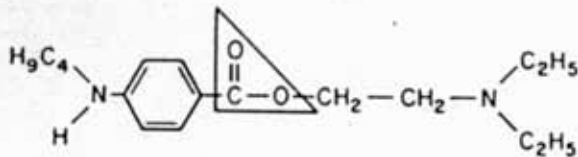
Esters



Procaine

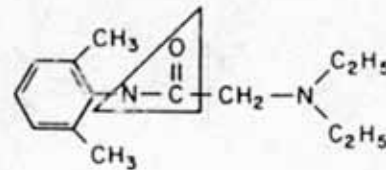


2-Chloroprocaine

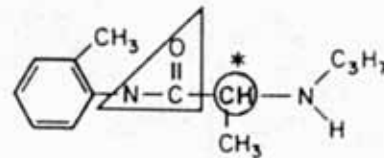


Tetracaine

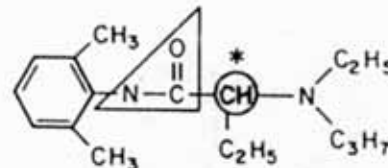
Amides



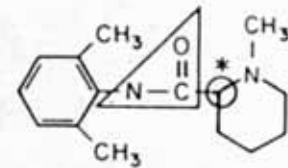
Lidocaïne



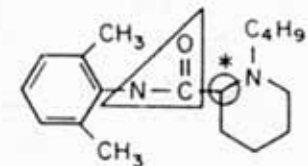
Prilocaine



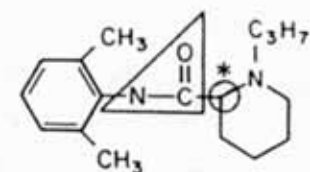
Etidocaïne



Mepivacaine



Bupivacaine



Ropivacaine

*: carbonnes asymétriques



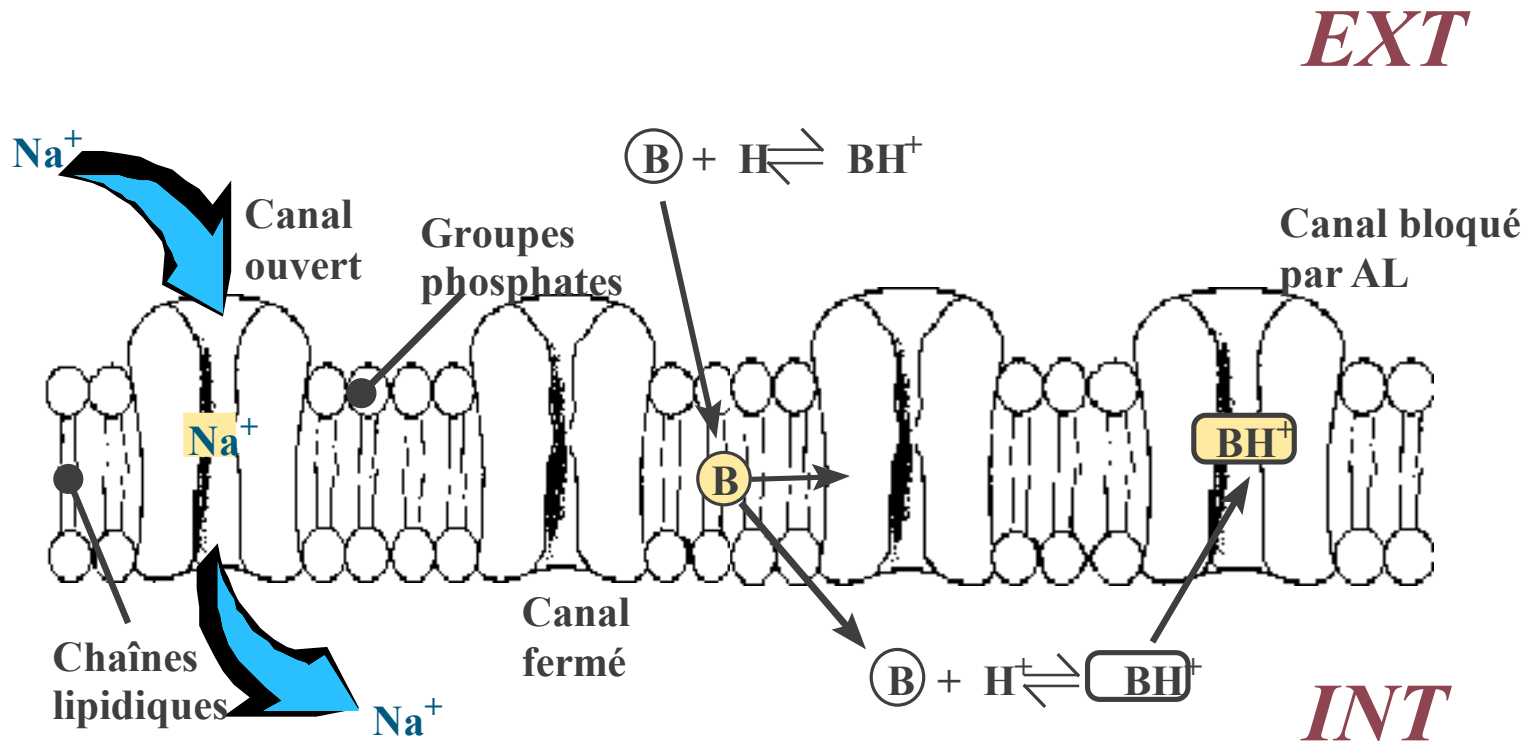
Effets locaux

Effet vasomoteur intrinsèque

- + ↓
- Ropivacaïne
 - Lidocaïne < 1%
 - Mèpivacaïne
 - Bupivacaïne
-
- Lidocaïne (1 et 2%)

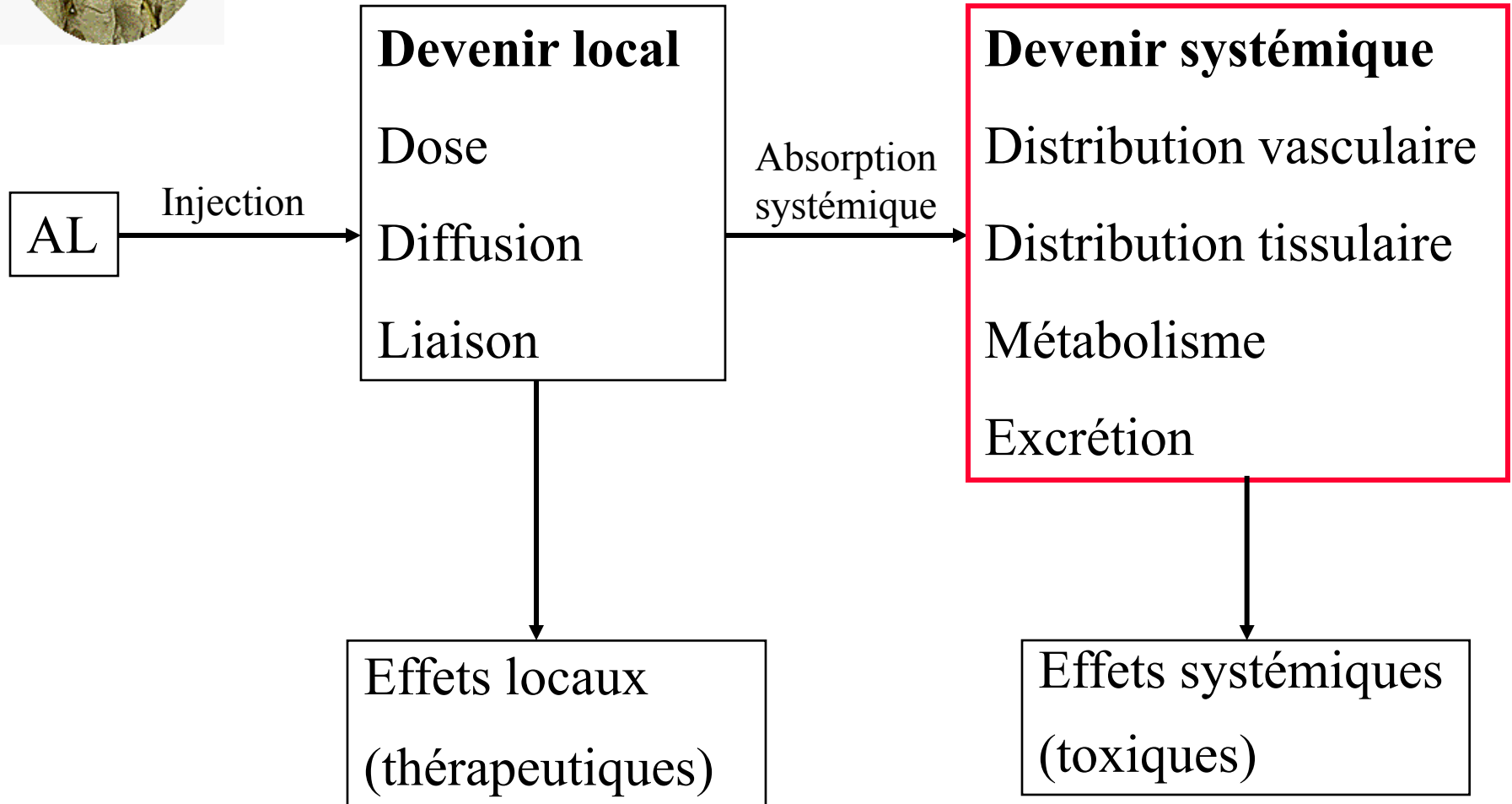


Propriétés physico-chimiques





Pharmacologie

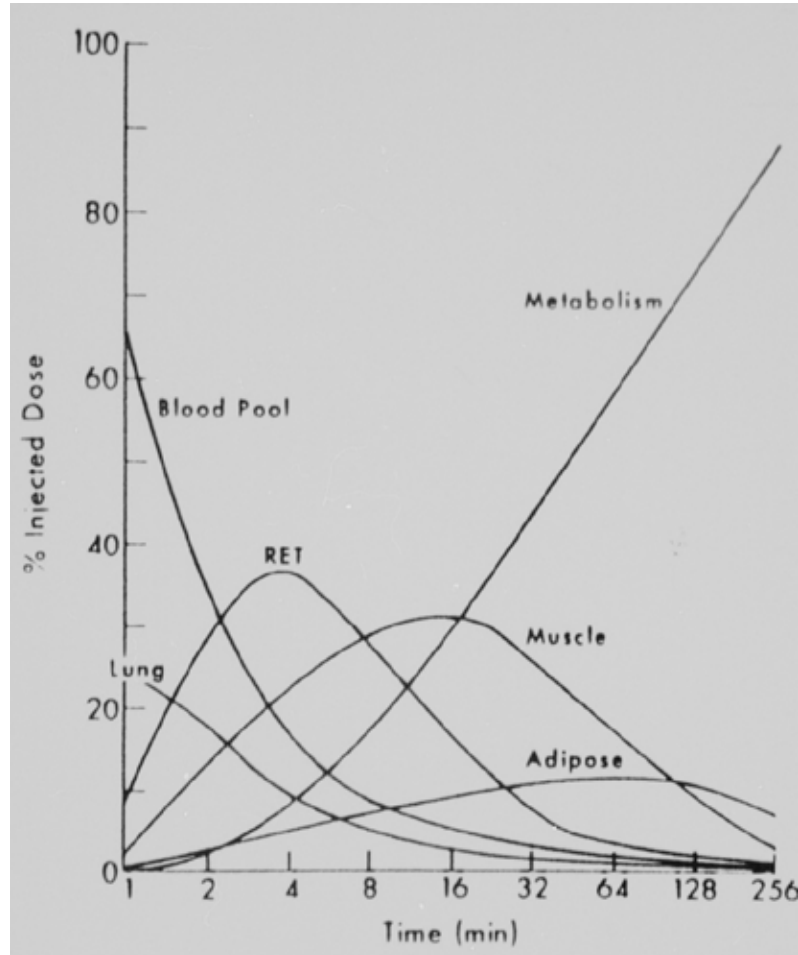




Pharmacologie

Distribution tissulaire

Lidocaïne, humains,
Perfusion 1 min.
RET: rapidly equilibrating tissues.





Pharmacologie

Amides

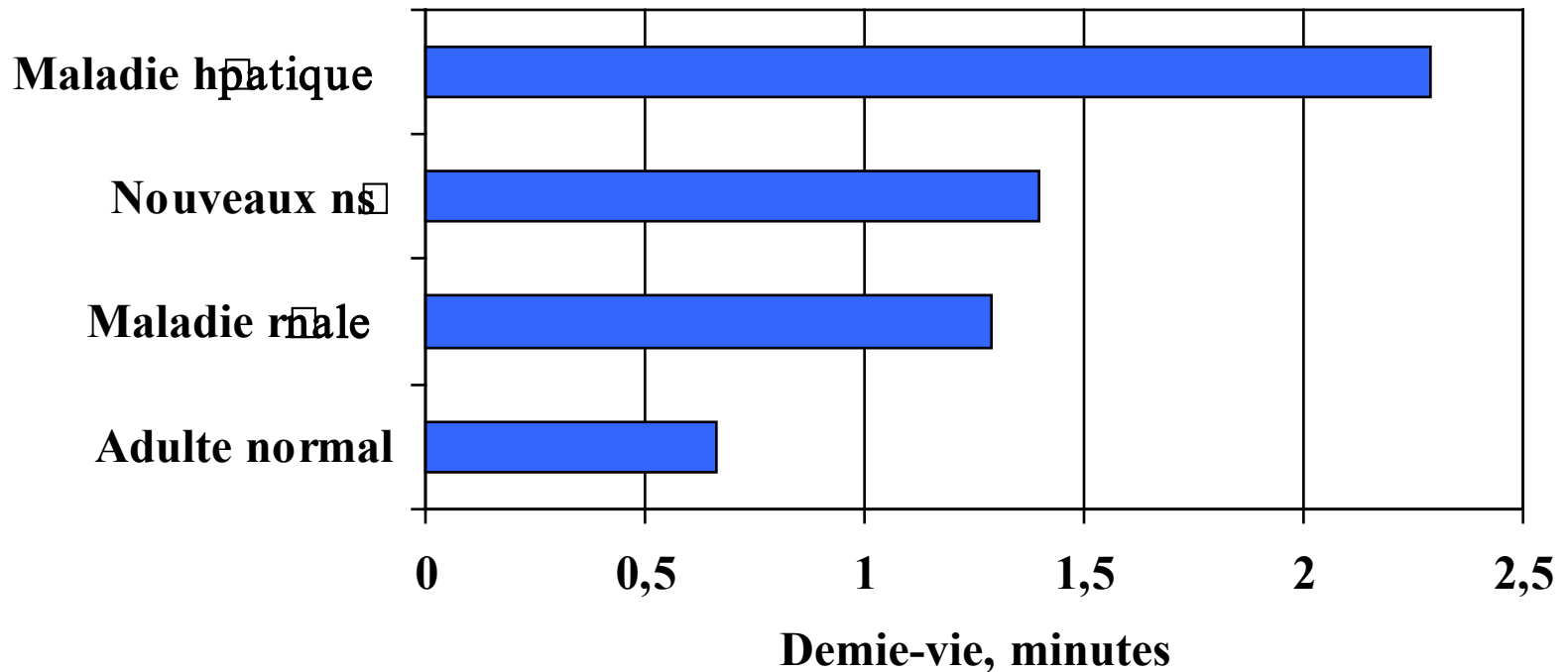
- ◆ Amides: élimination totale ~ élimination hépatique
- ◆ Nouveau-né:
 - Lido: élimination ~ adulte (0,61 vs 0,85 L/kg/hre)
 - Alkyl pipecolyl xylidines (bupi) 20 à 40% de l'adulte
- ◆ Dépend de la perfusion hépatique
 - Pour la lido $cl \propto$ flot hépatique



Pharmacologie

Hydrolyse de la procaine

Hydrolyse de la procaine dans le sérum

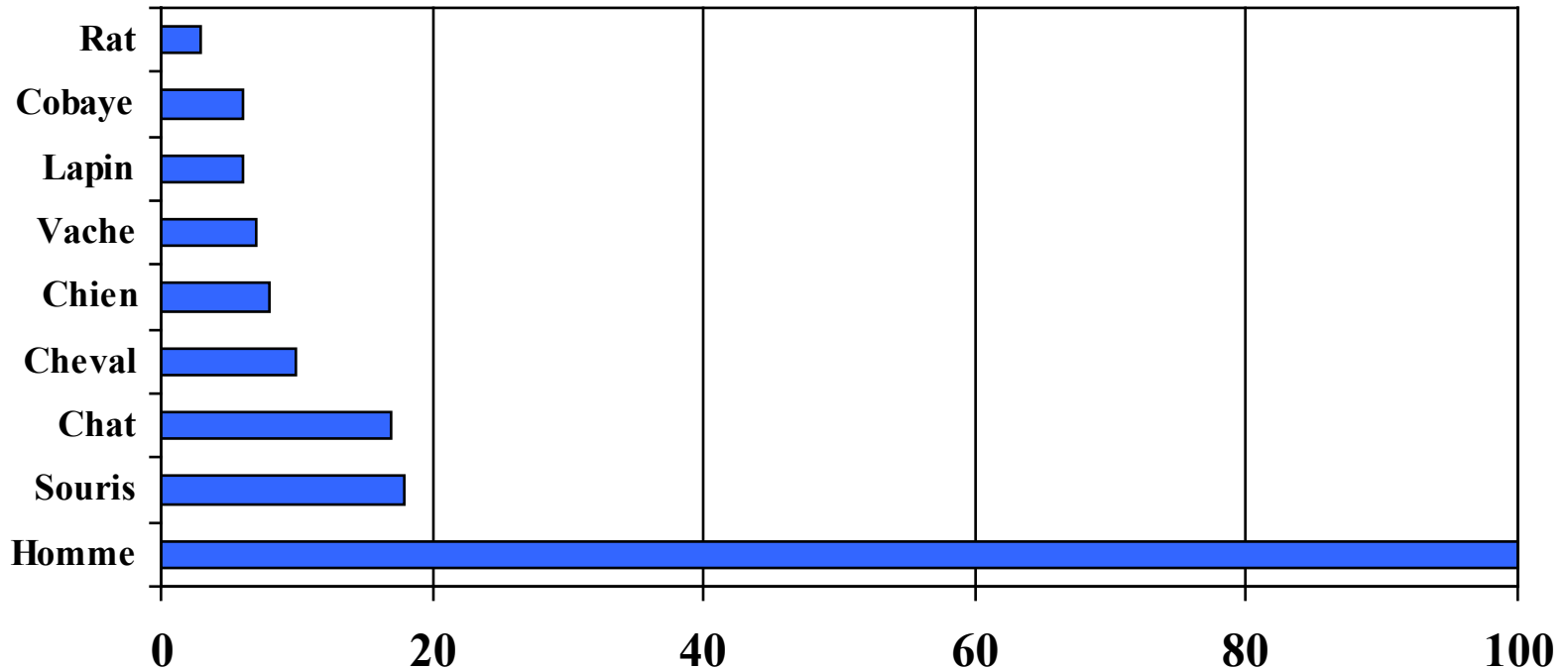




Pharmacologie

Hydrolyse comparée, espèces et Rx

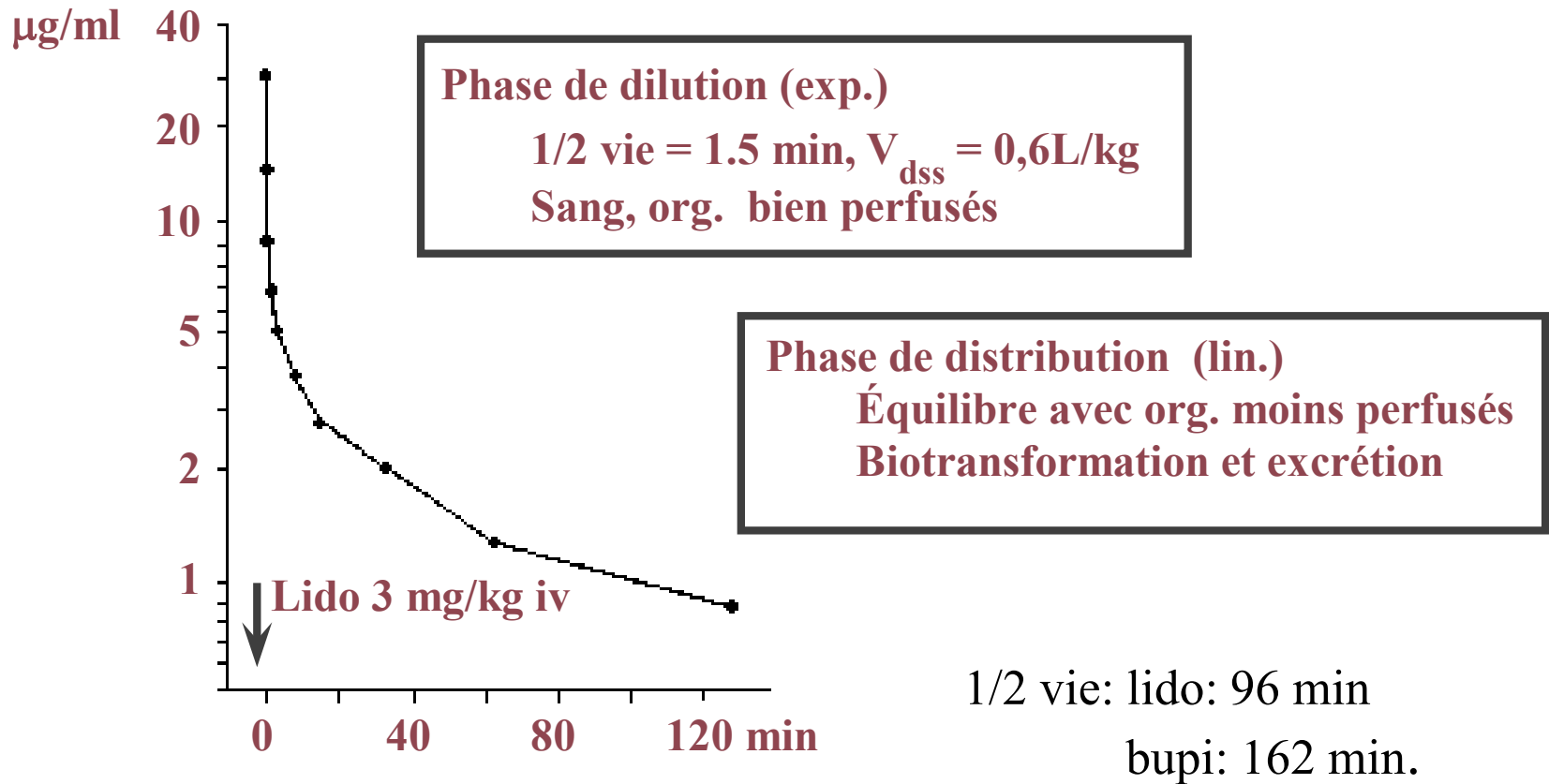
Taux d'hydrolyse dans le plasma de la procaïne





Pharmacocinétique

Modèle à 2 compartiments





Pharmacocinétique

- ◆ C'est la 1/2-vie courte et le volume de distribution élevé qui permettent d'injecter un bolus de 100 mg de lidocaïne et d'obtenir un taux sérique de 2 $\mu\text{g/ml}$ plutôt que de 20 mg/ml.



Pharmacocinétique

	Vdss (L/kg)	Cl (L/kg/hre)	demie-vie (hre)
Chloroprocaine	0,5	2,9	0,1
Ropivacaine	0,8	0,6	1,9
Bupivacaine	1,0	0,4	3,5
Lidocaine	1,3	0,8	1,6
Cocaine	2,0	2,0	0,7
Prilocaine	2,7	2,0	1,6



Pharmacocinétique

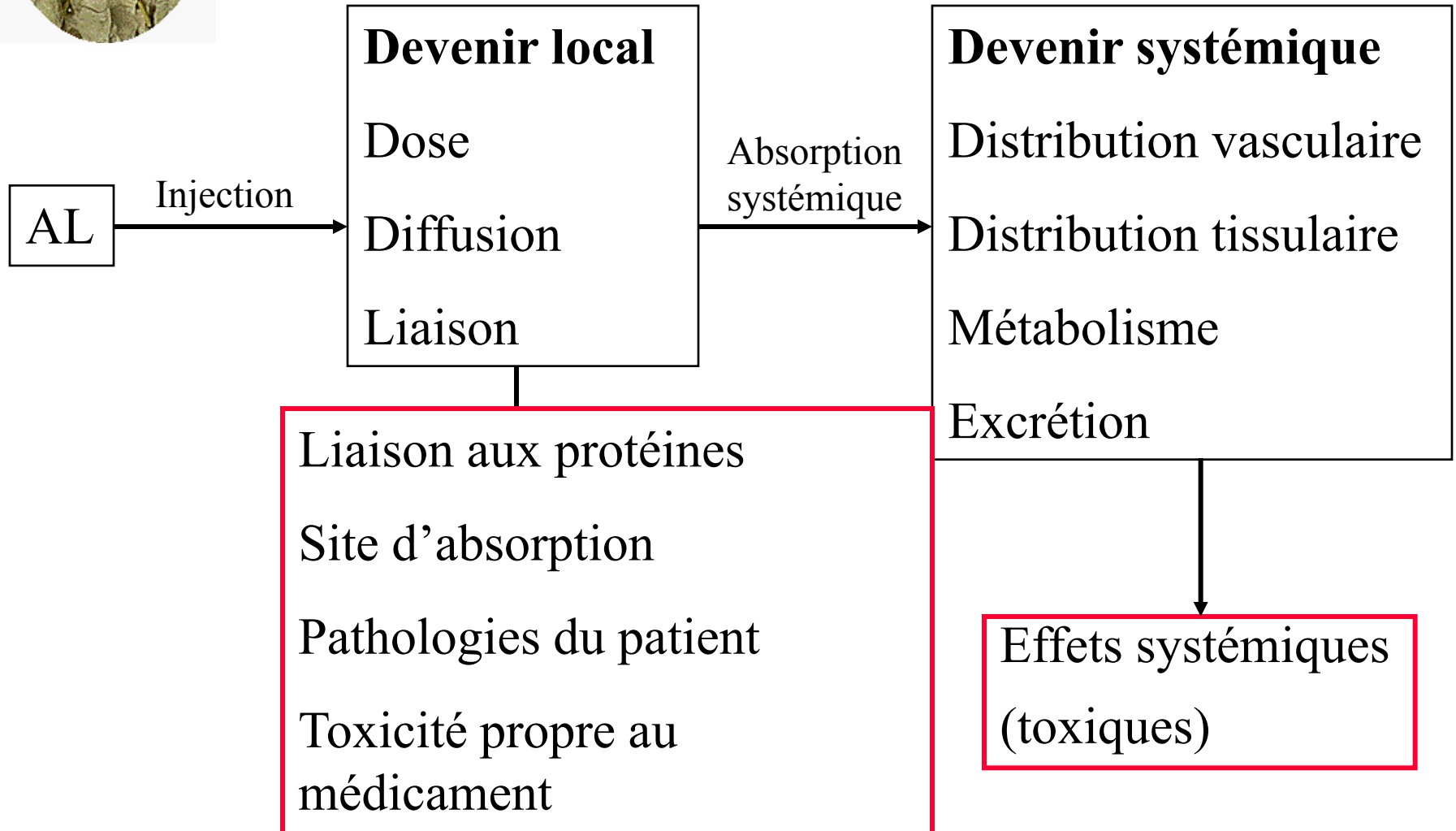
Demie-vie

Cependant, cette notion est basée sur des doses bolus, alors qu'en régionale cela ressemble à une perfusion.

	Perfusion IV		Injection épidurale	
	Cl (ml/min/kg)	t 1/2 (min)	Cl (ml/min/kg)	t 1/2 (min)
Bupivacaïne	32,3	39,1	35,3	168
Ropivacaïne	41,1	25,9	30,3	190



Pharmacologie





Toxicité

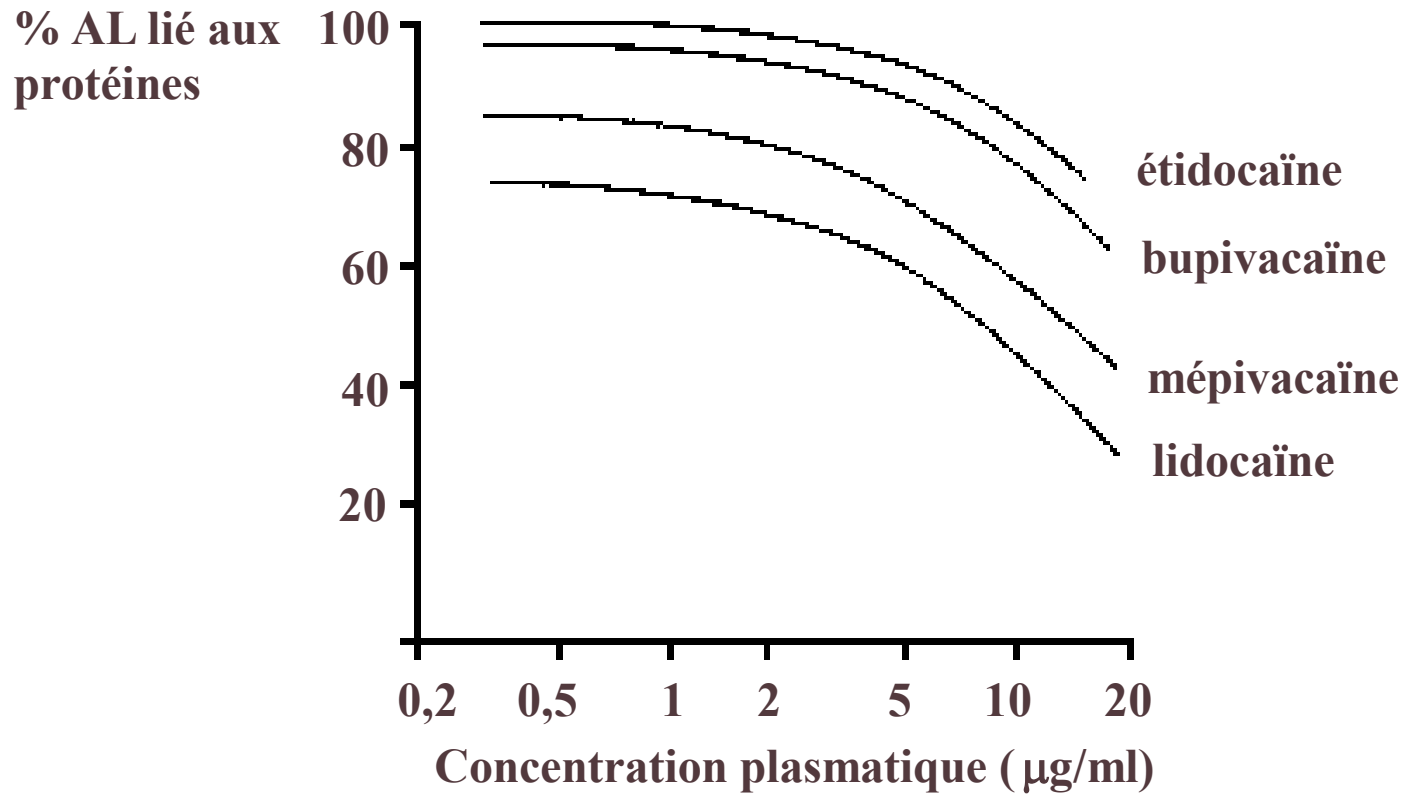
Liaison aux protéines

- ◆ Albumine
 - Grande capacité & faible affinité
- ◆ Alpha1 glycoprotéine
 - Faible capacité & grande affinité



Toxicité

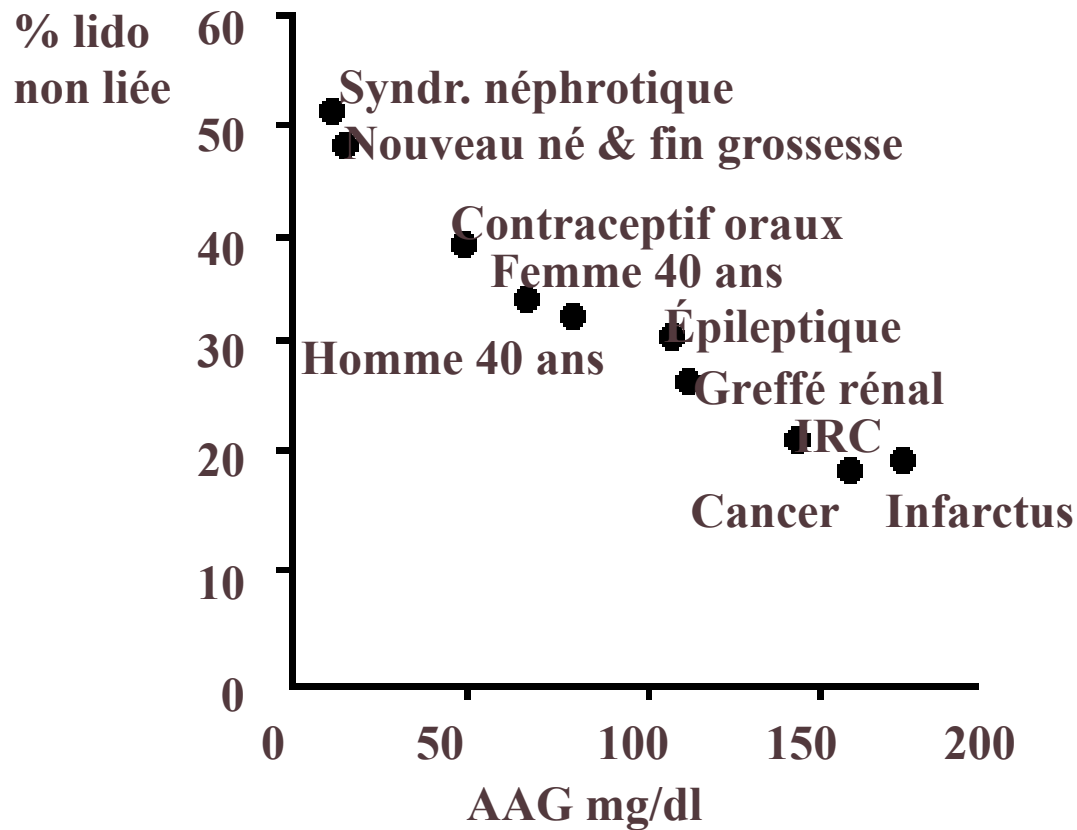
Liaison aux protéines et conc. plasm.





Toxicité

Liaison aux protéines et pathologies





Toxicité

Site d'absorption

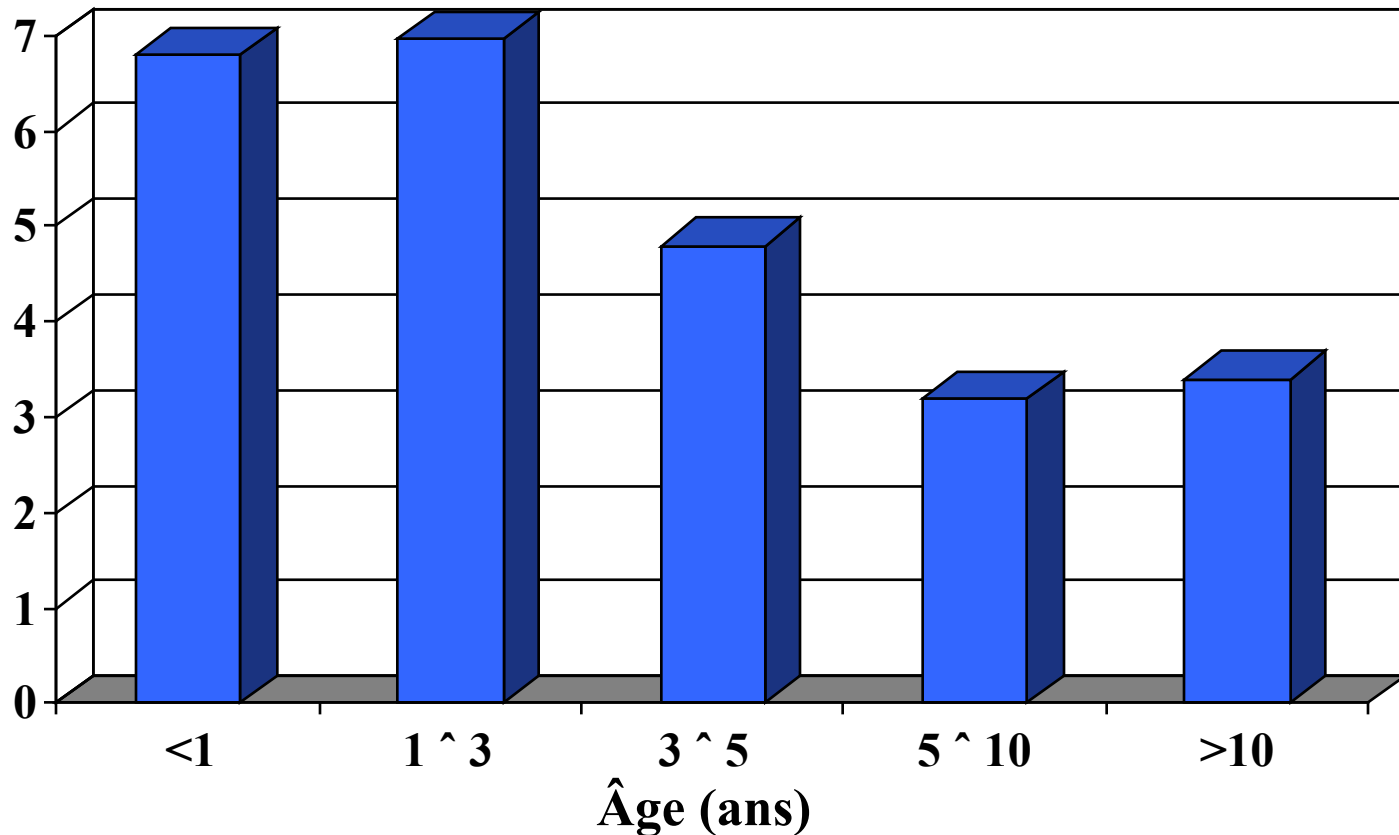
- ◆ Oral
 - bien absorbé dans l'intestin mais 2/3 métabolisé au foie
- ◆ Topique
 - peau est une barrière efficace si intacte
- ◆ Trachée
 - 3,3 mg/kg => 3,5 µg/ml en 15 à 20 min, mais attention à l'absorption alvéolaire.



Toxicité

Absorption trachéale (4mg/kg)

Taux
sériques
 $\mu\text{g/ml}$





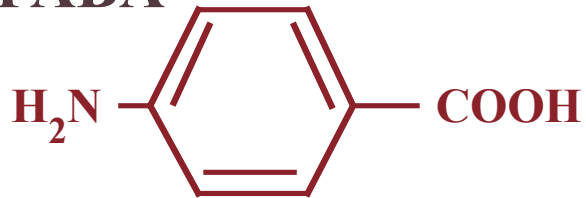
Pathologies du patient

Allergies

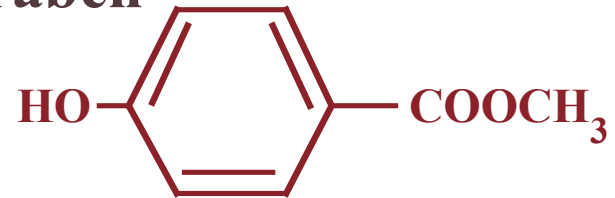
Procaïne



PABA



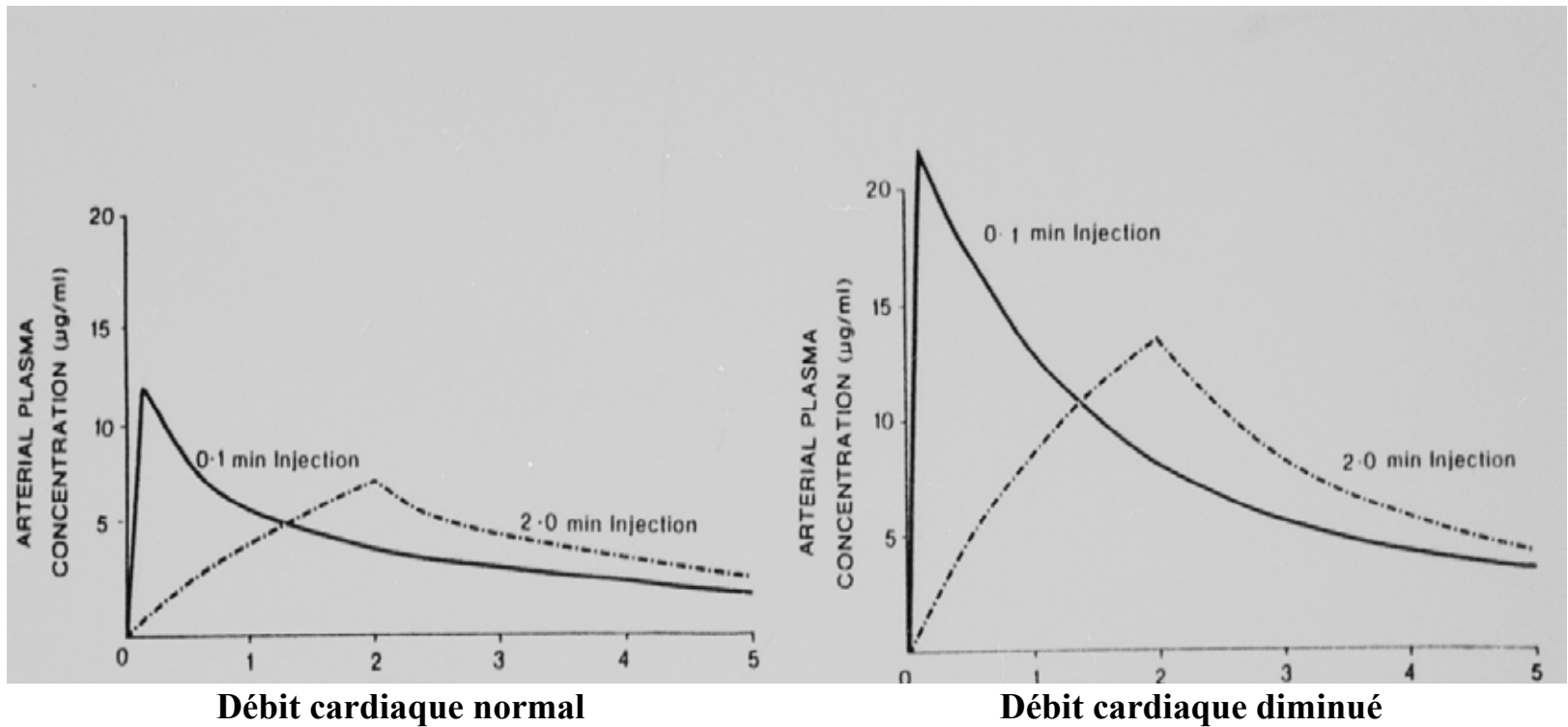
Méthyl paraben





Pathologies du patient

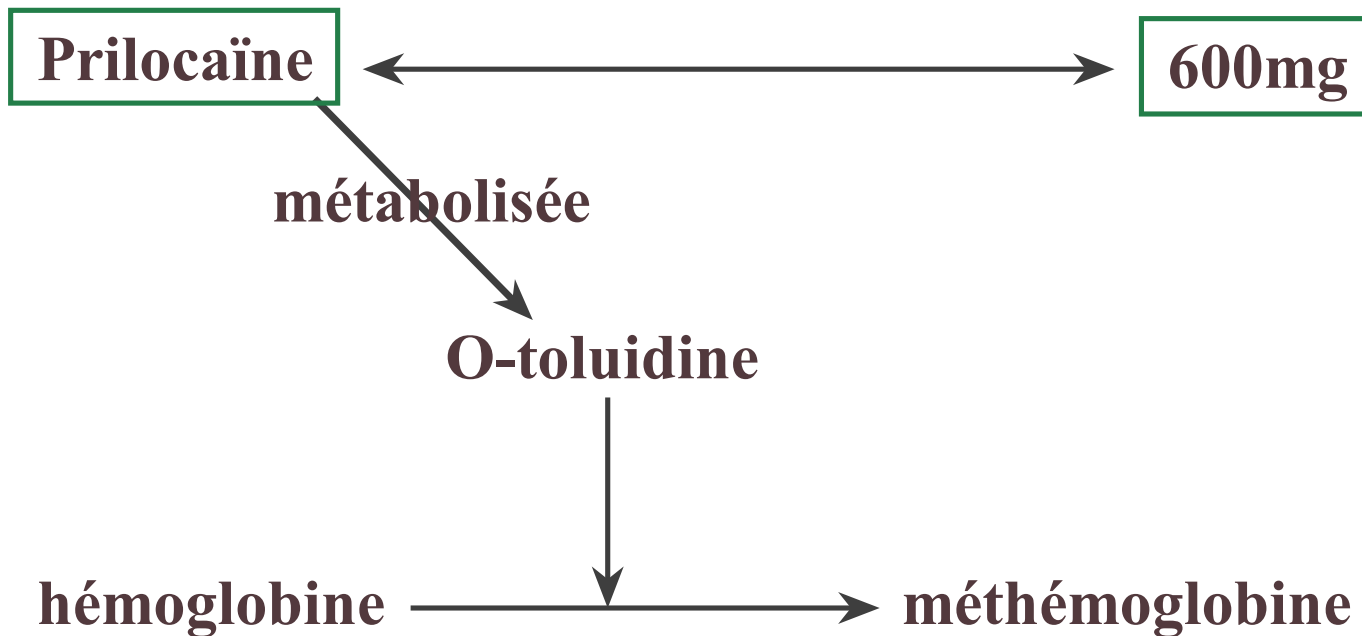
Injection rapide et insuff. card.





Toxicité propre au médicament

Méthémoglobinémies



Met. après un bloc axillaire:

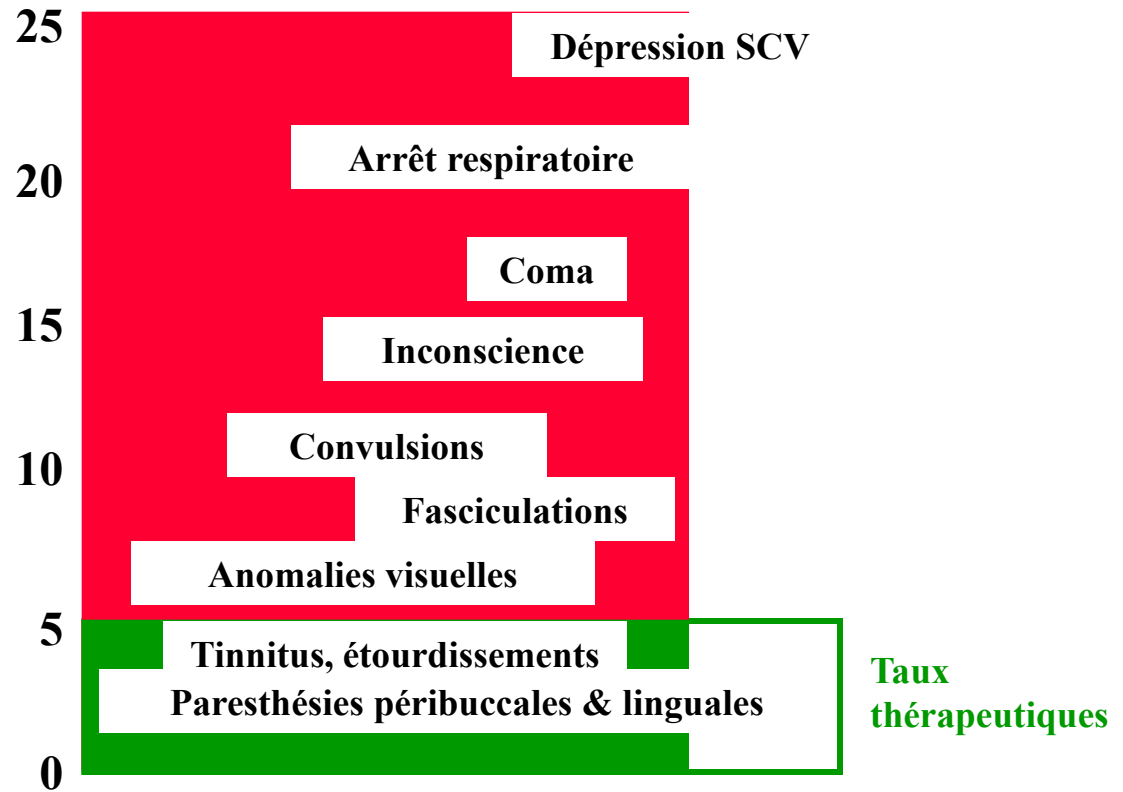
Although the two local anesthetics usually do not cause methemoglobinemia, we suspect that the displacement of lidocaine from protein binding by bupivacaine, in combination with metabolic acidosis and treatment with other oxidants, was the reason for the development of methemoglobinemia.



Toxicité propre au médicament

Toxicité de la lidocaïne

Taux sérique,
 $\mu\text{g/ml}$

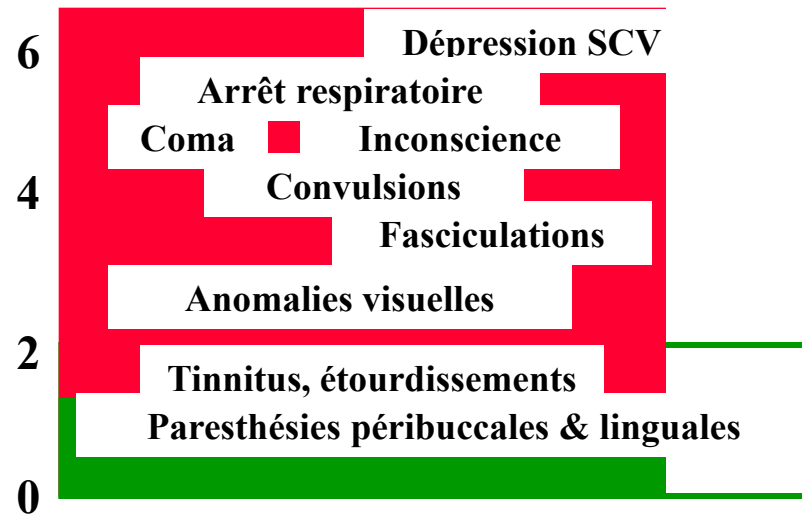




Toxicité propre au médicament

Toxicité de la bupivacaïne

Taux sérique,
 $\mu\text{g/ml}$



Levobupi $\approx +1$
Ropi $\approx +2$

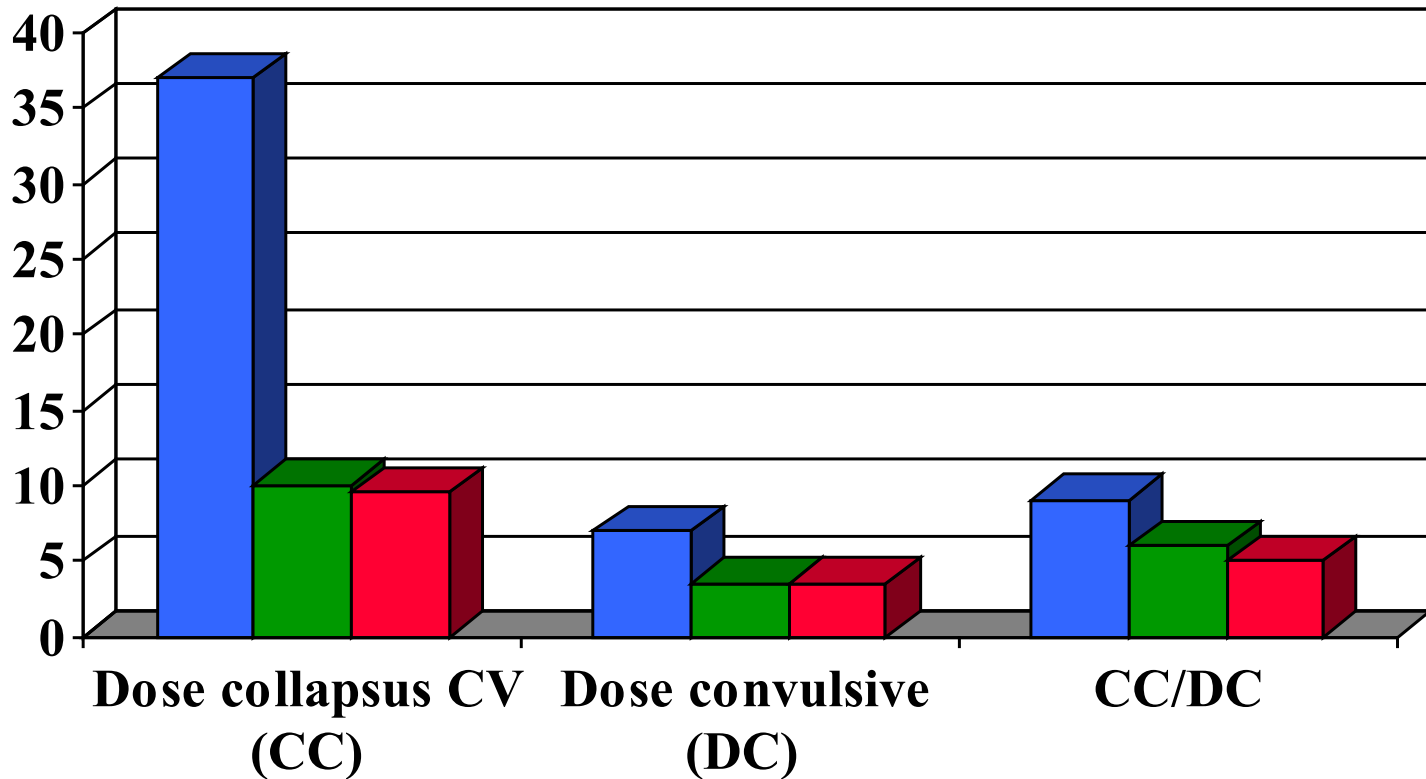
Taux
thérapeutiques



Toxicité propre au médicament

Rapport toxicité neuro/cardio

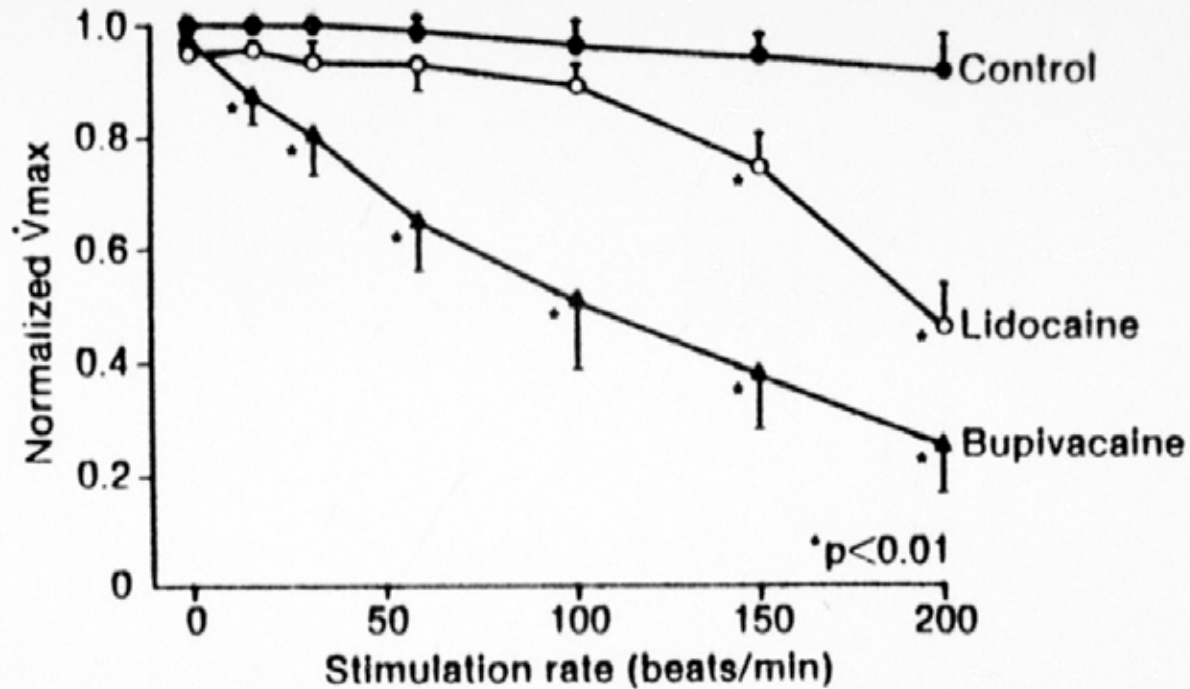
■ Lidoca•ne ■ ftidoca•ne ■ Bupivaca•ne





Toxicité propre au médicament

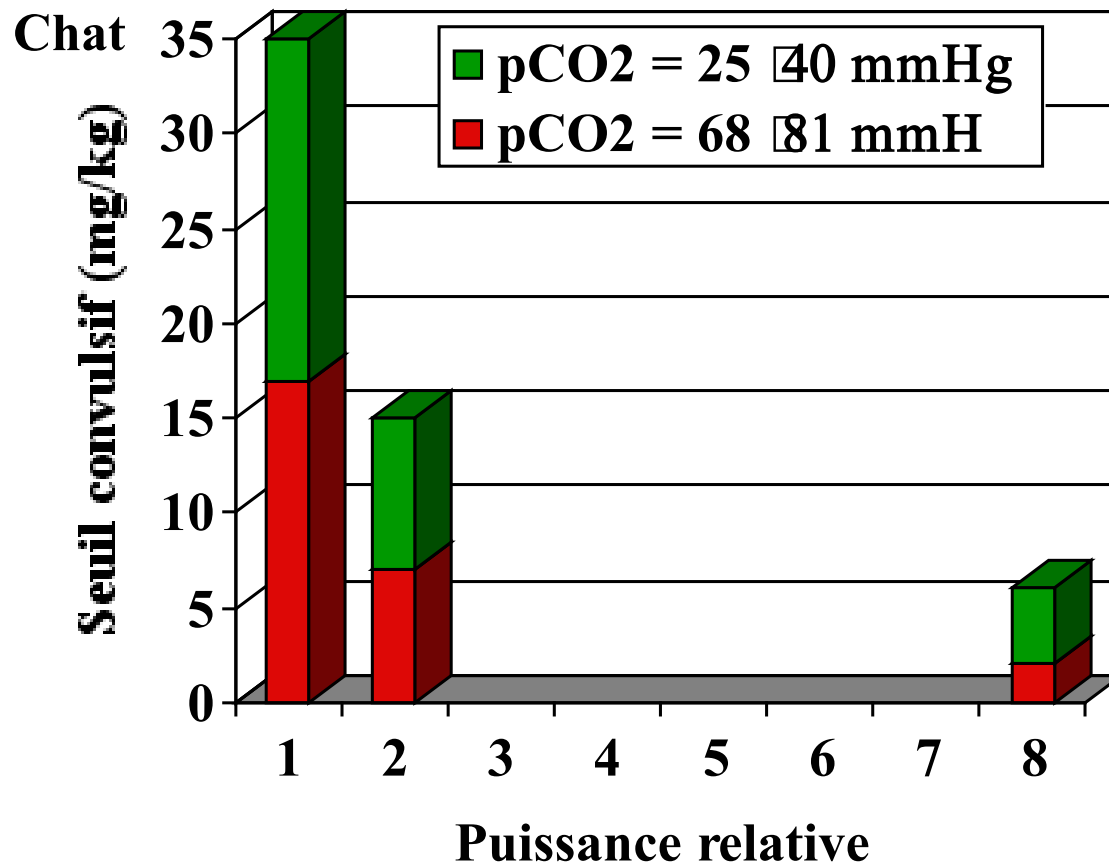
Dépression myocard. Lido vs Bupi





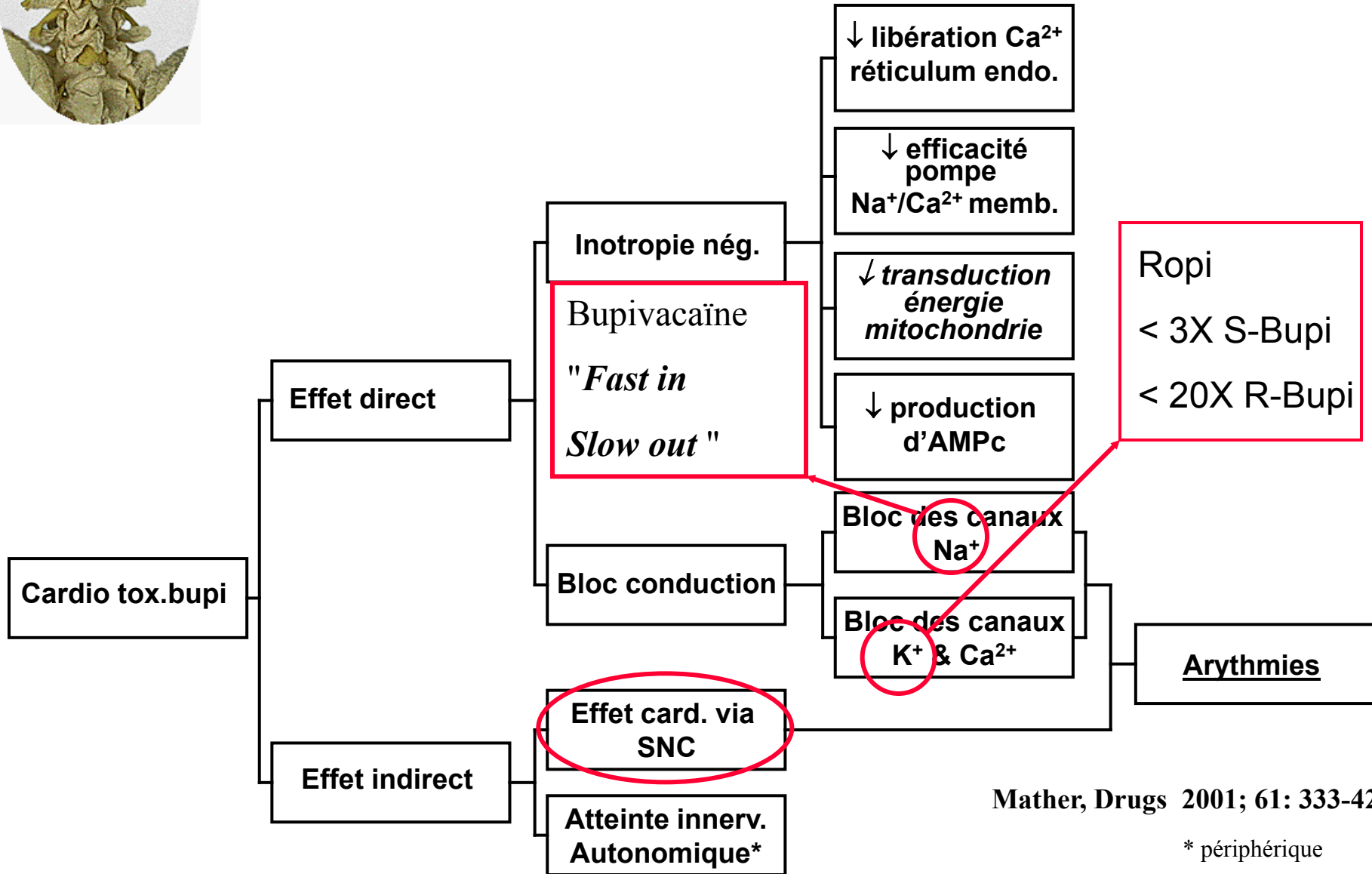
Toxicité propre au médicament

P_{CO_2} et convulsions





Toxicité-Mécanismes





Toxicité propre au médicament

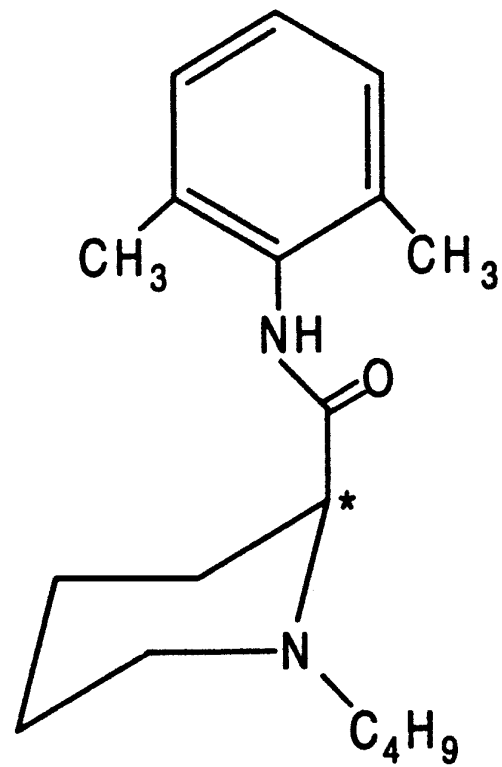
Isomères

- ◆ En général: lorsqu'il y a une différence entre les formes S & R
 - La forme S est moins toxique et de plus longue durée

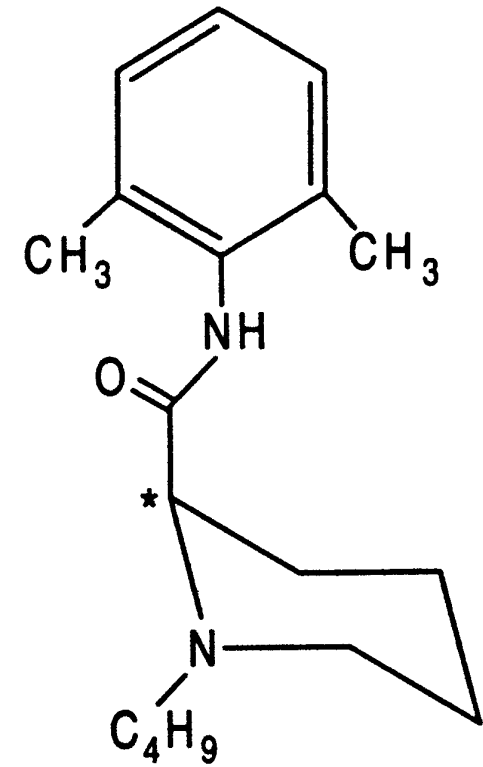


Toxicité

Bupivacaine



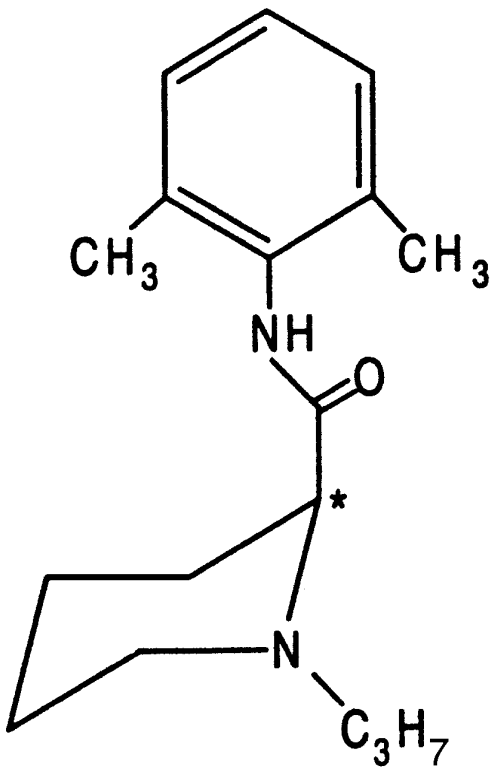
S(-)bupivacaine



R(+)-bupivacaine



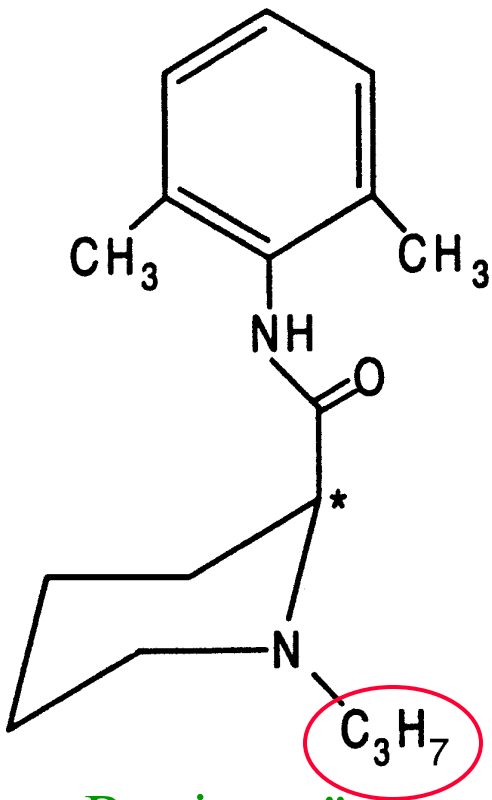
Toxicité propre au médicament



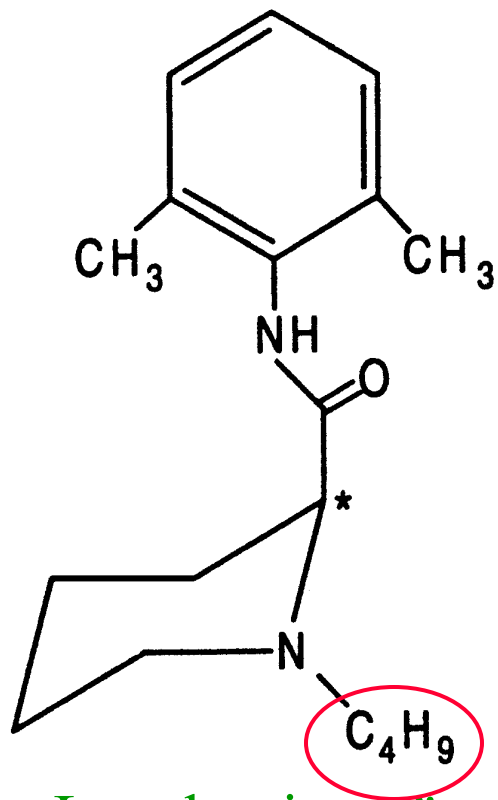
S(-)Ropivacaine



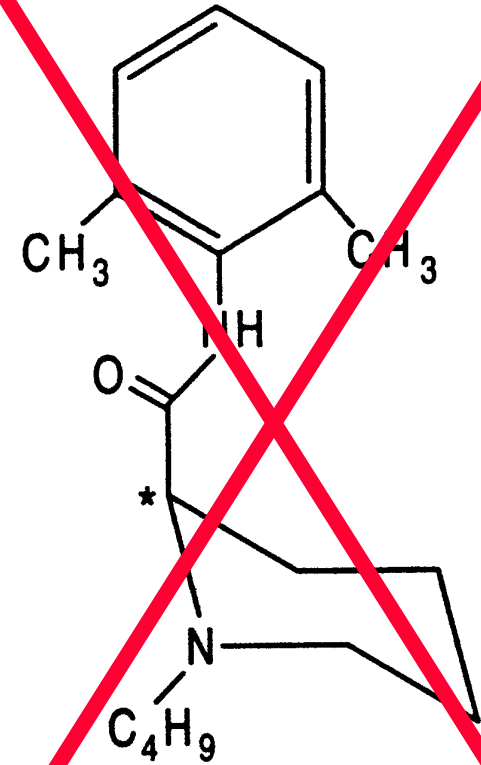
Toxicité propre au médicament



Ropivacaine



Levobupivacaine



Dextrobupivacaine



Toxicité propre au médicament

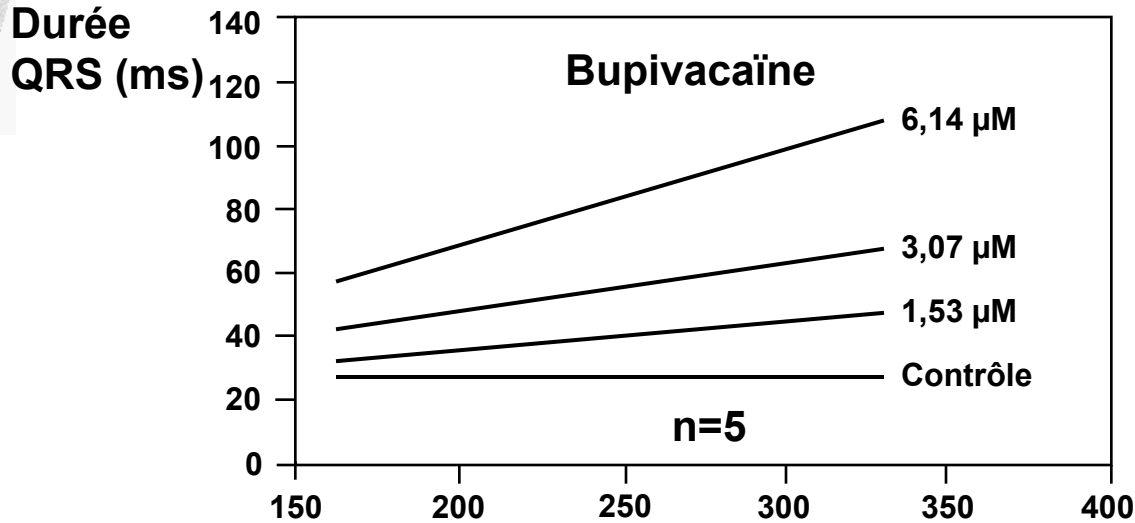
Isomères

Durée et toxicité des isomères

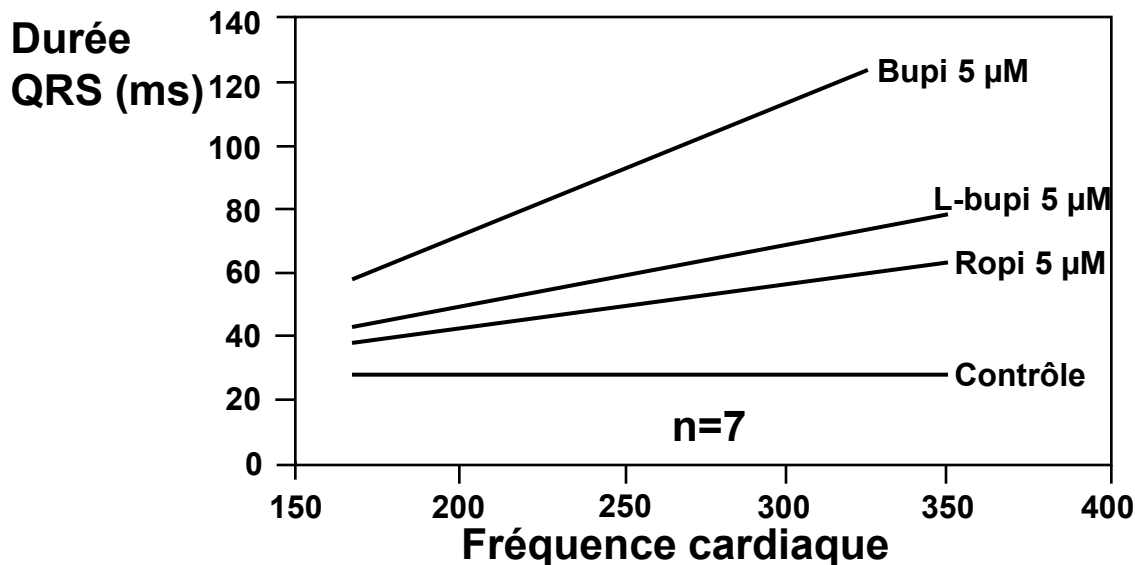
A gent	Durée	Toxicité
Étidocaïne	S = R	S = R
Mépipacaïne	S > R	S = R
Bupivacaïne	S > R	S < R
Ropivacaïne	S > R	S < R



Toxicité propre au médicament



Impact du bloc phasique





CLINIQUE



Modifications de la solution par le clinicien

Carbonation

- ◆ PCO_2 de la Xylo $CO_2 \sim 800$ mmHg
Le CO_2 augmente la diffusion de l'AL à travers la membrane
- ◆ L'acidification du milieu intra-cellulaire: y augmente la proportion de la forme ionisée et crée un phénomène de captation ionique.
- ◆ Le CO_2 pourrait avoir un rôle dépresseur.



Modifications de la solution par le clinicien

Alkalinisation

- ◆ En général, on accepte que l'alkalinisation des AL:
 - Réduit le temps de latence en augmentant le pourcentage de forme base (théorie)
- ◆ Le phénomène est limité par la faible solubilité de la forme non-ionisée dans l'eau



Modifications de la solution par le clinicien

Ajustement du pH

- ◆ La forme base est peu soluble dans l'eau, on doit donc acidifier les préparations d'AL.
- ◆ L'adrénaline a besoin d'un milieu encore plus acide pour se conserver.
- ◆ Le pH des préparations commerciales adrénalinées est de 3,90 à 6,40.
- ◆ Par exemple:
 - 10 ml de lido 2% adrénalinée (pH=4,5) + 1 ml de NaHCO_3 = pH 7,1



Modifications de la solution par le clinicien *Adrénaline*

- ◆ Aug. la durée et la profondeur pour les AL de courte durée



Modifications de la solution par le clinicien

Technique	Agent	Conc. %	Durée (min ± ET)	% modif par adrénaline	
				Durée	Cmax
Bloc plexus brachial	Lidocaïne	1,0	195 ± 26	+ 50	- 20 ^ 30
	Bupivacaïne	0,25 / 0,5	575		- 10 ^ 20
Épidurale	Lidocaïne	2,0	100 ± 20	+ 50	- 20 ^ 30
	Bupivacaïne	0,5	195 ± 20	+ 0 ^ 30	- 10 ^ 20
Infiltration	Lidocaïne	0,5	75 (35-340)	+ 200	- 50
	Bupivacaïne	0,25	200 ± 33	+ 115	

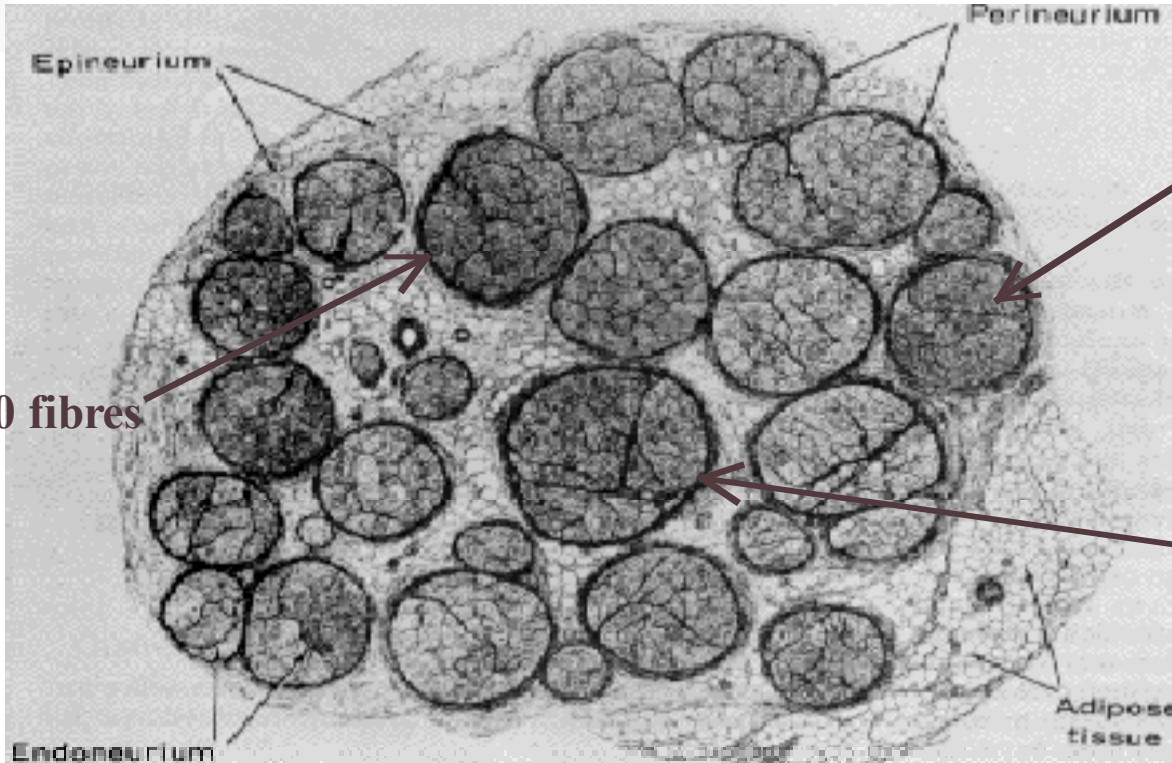


Modifications de la solution par le clinicien *Mélanges*

$$\begin{aligned} & \text{1/2 dose toxique d'ester} \\ & \quad + \\ & \text{1/2 dose toxique d'amide} \\ & \quad = \\ & \text{1 taux toxique} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{3/4 dose toxique d'ester} \\ & \quad + \\ & \text{1/4 dose toxique d'amide} \\ & \quad = \\ & \text{1 taux toxique} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{1 dose toxique d'ester} \\ & \quad + \\ & \text{1 dose toxique d'amide} \\ & \quad = \\ & \text{2 X taux toxique} \end{aligned}$$



500 à 1000 fibres

Fibres périphériques

Fibres centrales

Environ 3% de la dose administrée se rend aux fibres nerveuses



Techniques vs taux sériques

- ◆ Rachianesthésie ▶
- ◆ Infiltration sous-cutanée ▶
- ◆ Blocs plexiques
 - Bloc plexus brachial ▶
 - Bloc nerf sciatique ▶
 - Bloc plexus lombaire ▶
- ◆ Épidurale ▶
- ◆ Blocs intercostaux ▶



Taux sériques
croissants



Dynamique du bloc

- ◆ Bloc progresse de prox. en distal
- ◆ Disparaît de proximal en distal
- ◆ Réinjection presque immédiat



Utilisation clinique

	Puissance relative	Concentrations équivalentes	Temps de latence	Durée (min) ¹	Bloc moteur ²	Doses maximum recommandées ³
Procaine	1	2%	long	30-90	25%	500-750+A
Chlorprocaine	3	.75%	court	45-70	20% ⁴	600-800+A
Lidocaïne	2	1%	intermédiaire	60-120	25%	400-500+A
Prilocaine	1.8	1%	intermédiaire	60-120	20%	400-600+A
Méprilocaïne	1.5	1%	intermédiaire	90-180		400-500+A
Tétracaïne	8	.25%	long	180-360	25%	100-150+A ⁵
Etidocaïne	8	.25%	intermédiaire	180-360	50%	300-400+A
Bupivacaïne	8	.25%	long	180-360	15%	150-200+A
Ropivacaïne	8	.25%	long	180-360	10%	150-200+A

- 1: Varie selon le site d'injection et la présence d'adréline
- 2: Aux concentrations équivalentes, plus important avec l'augmentation de la concentration de l'anesthésique local et la présence d'adréline
- 3: Sans et avec (+A) adrénaline
- 4: Valeur $\hat{=}$ 2% de chlorprocaine
- 5: Pour une anesthésie rachidienne, une dose de 15 $\hat{=}$ 20 ne doit pas être dépassée.



Utilisation clinique

	Infil- tration	Bloc veineux	Bloc nerf mineur	Bloc troncullair e	Epidurale	Rachi- anesthésie
Esters						
Procaïne	+					+
Tétracaïne						+
Chloroprocaïne	+	+	+	+	+	+/?
Amides						
Lidocaïne	+	+	+	+	+	+
Prilocaïne	+	+	+	+	+	
Etidocaïne	+		+	+	+	
Mépivacaïne	+		+	+	+	
Bupivacaïne	+		+	+	+	+
Ropivacaïne	+		+	+	+	+



Utilisation clinique

Prévoir les taux sériques

Dose maximum

1/2 à 2/3

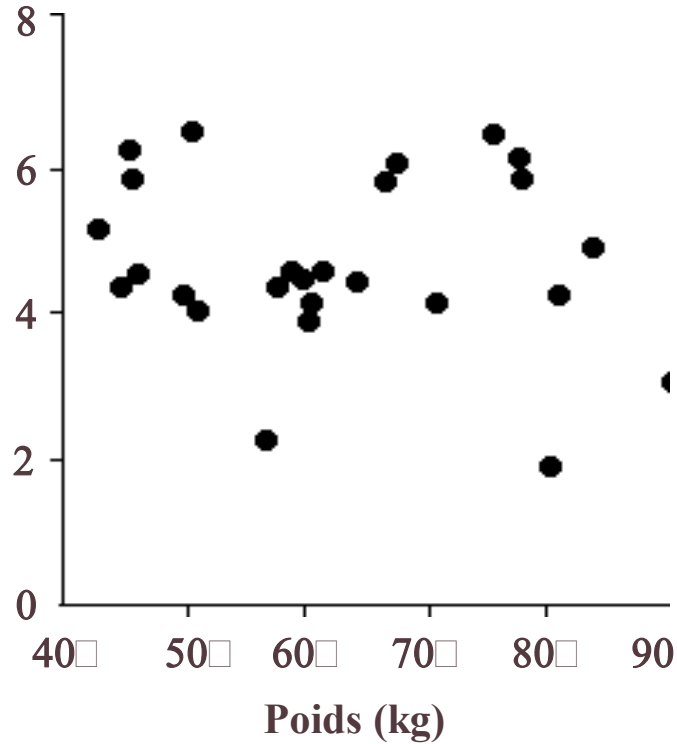
de la dose provoquant des manifestations
toxiques au niveau SNC

Utilisation clinique

Poids



Conc max.
 $\mu\text{g/ml}$





Utilisation clinique

*Prévoir les taux sériques, lidocaïne
(& bupi, mais...)*

1mg/kg

- Infiltr. s.-cut. ou bl. plexique → 0,5µg/ml
- Épidurale → 1,0 µg/ml
- Bl. inter-costal → 1,5 µg/ml

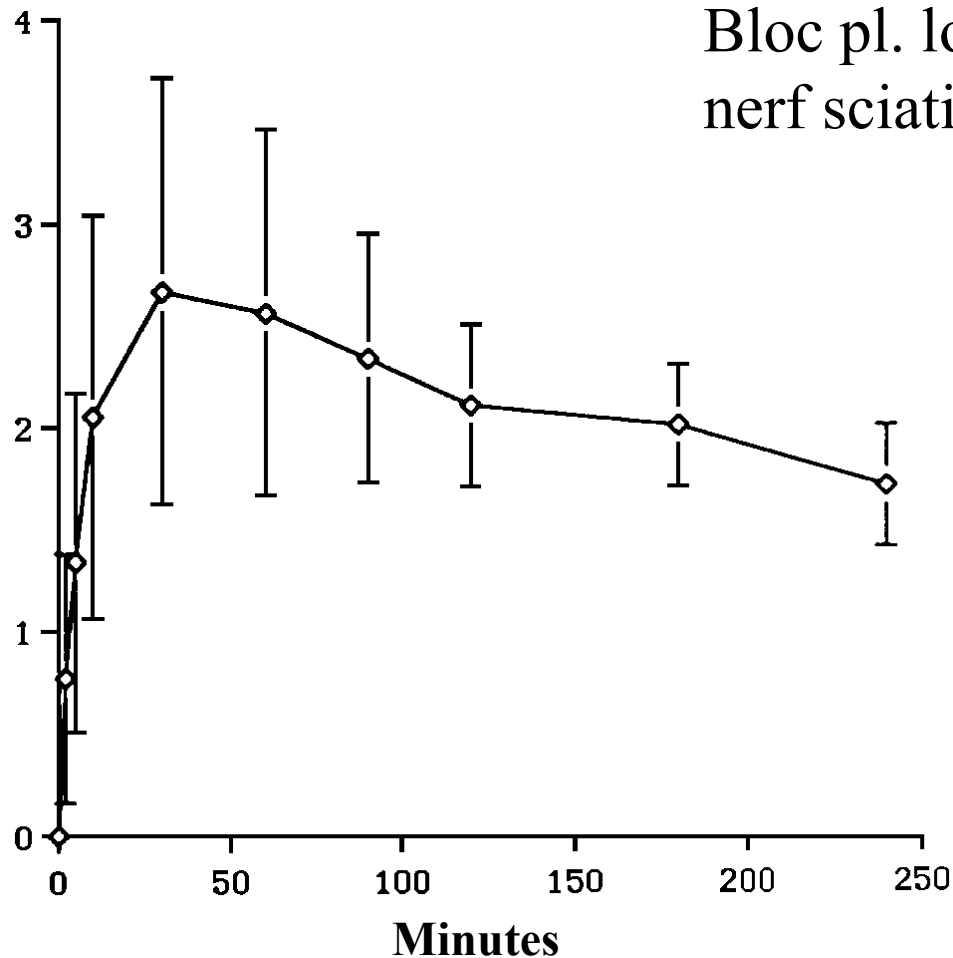
/100mg

Utilisation clinique

Prévoir les taux sériques, lidocaïne



Lidocaïne
 $\mu\text{g/ml}$

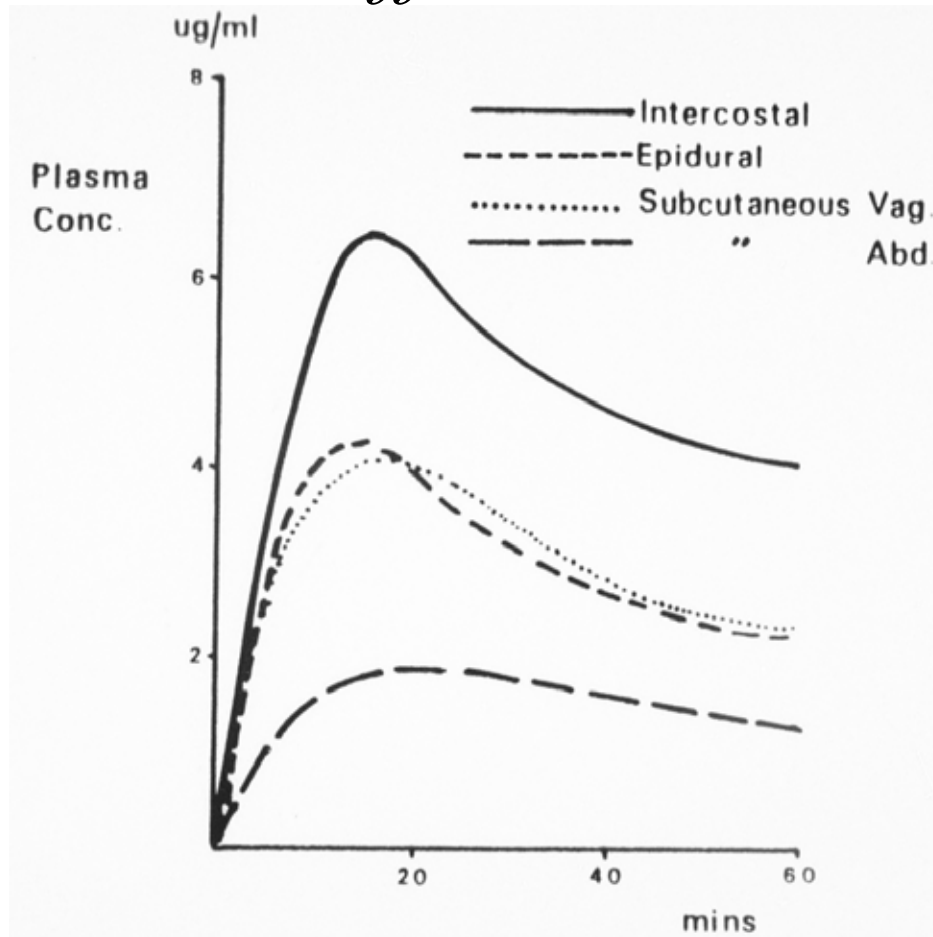




400 mg lidocaine
différents sites

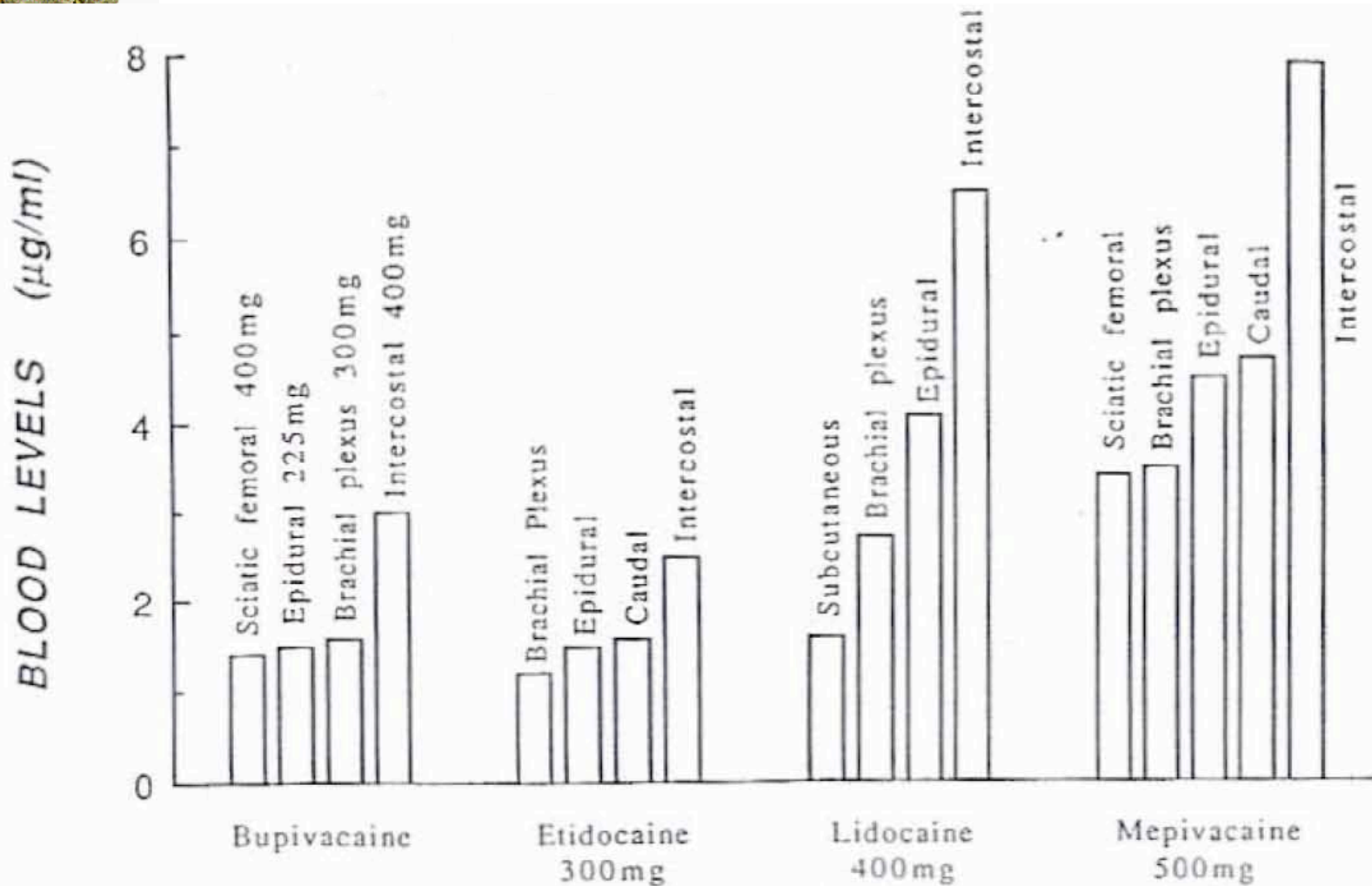
Utilisation clinique

Différents sites



Utilisation clinique

Différents sites





État du patient

- ◆ Age
- ◆ Insuffisance rénale
- ◆ Insuffisance hépatique
- ◆ Insuffisance cardiaque
- ◆ Grossesse
- ◆ Interaction médicamenteuses
 - Itraconazole & fluvoxamine



De plus...

- ◆ La toxicité cardiaque est augmentée par:
 - Acidose
 - Hypoxie
 - Hypercarbie
 - Hyperkaliémie



Utilisation clinique

Réanimation

◆ Lidocaïne

- O₂ + ventiler
- midazolam (0,01 mg/kg) ou
 - diazépam (0,1 mg/kg)
 - thiopental (~ 100 mg) mais prudence



Utilisation clinique

Réanimation

◆ Bupivacaine

- Masser, être prêt à le faire longtemps.
- O₂ + hyperventiler.
- Émulsion lipides, Intralipid (20%), 3ml/kg.
- Alcaliniser.
- Adrénaline (2 à 5 µg/kg, max 10 µg/kg?) et/ou vasopressine (40U).
- Défibriller, si fibrillation ventriculaire.
- Bloqueurs des canaux calciques contre indiqués!



À l'horizon

- ◆ ...à l'ancienne servi à la moderne
 - Ropivacaïne
 - Levobupivacaïne
 - Amines secondaires
 - Carbonation
- ◆ Agents ultra long
 - AL cycliques
 - Bloqueurs des canaux potassiques
 - Biotoxines atténuées



À l'horizon

- ◆ Nouveaux véhicules
 - Crème EMLA
 - Dextrans
 - Suspensions
 - Solutions
 - Solides
 - Encapsulés
- ◆ B III 890 CL
 - Affinité bloc phasique 300X bloc tonique



Références

DiFazio CA, Woods AM. Pharmacology of local anesthetics. In: Raj PP (Ed.) Practical management of pain, 2 ed., St-Louis: Mosby Yearbook, 1992: 685-700.

Rosenberg et al., Maximum Recommended Doses of Local Anesthetics: A Multifactorial Concept, *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:564-575

Neal, Effects of Epinephrine in Local Anesthetics on the Central and Peripheral Nervous Systems: Neurotoxicity and Neural Blood Flow, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2003 ; 28: 124–34

Mather et al. Acute Toxicity of Local Anesthetics: Underlying Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:553-566.

Weinberg G. Lipid Infusion Resuscitation for Local Anesthetic Toxicity. Proof of Clinical Efficacy. *Anesthesiology*, 2006 ; 105 : 7-8.

de Jong R. Local anesthetics. St Louis: Mosby, 1994.



Références

Strichartz GR. Neural physiology and local anesthetic action. *In:* Cousins and Bridenbaugh (Ed.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3 ed., Lippincott-Raven: Philadelphia, 1998: 35-54.

Tucker GT and Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. *In:* Cousins and Bridenbaugh (Ed.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3 ed., Lippincott-Raven: Philadelphia, 1998: 55-95.

Covino BG and Wildsmith JA. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. *In:* Cousins and Bridenbaugh (Ed.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3 ed., Lippincott-Raven: Philadelphia, 1998: 97-128.

Gauthier-Lafaye P, Muller A. *Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur*. 3 ed. Paris: Masson, 1996.

Les anesthésiques locaux

QuickTime™ et un
décompresseur Video
sont requis pour visionner cette image.

Michel Girard md

2 juin 2010