



Les Anesthésiques Locaux

Jeudi 25 mars 2021

Alexis Raynaud
Interne DESAR 1^{er} semestre



GHR
Mulhouse Sud-Alsace

Sommaire :

- Base Physicochimiques
- Mécanismes d'actions
- Effets systémiques et toxicité
- Spécificités et additifs
- Conclusion et bibliographie



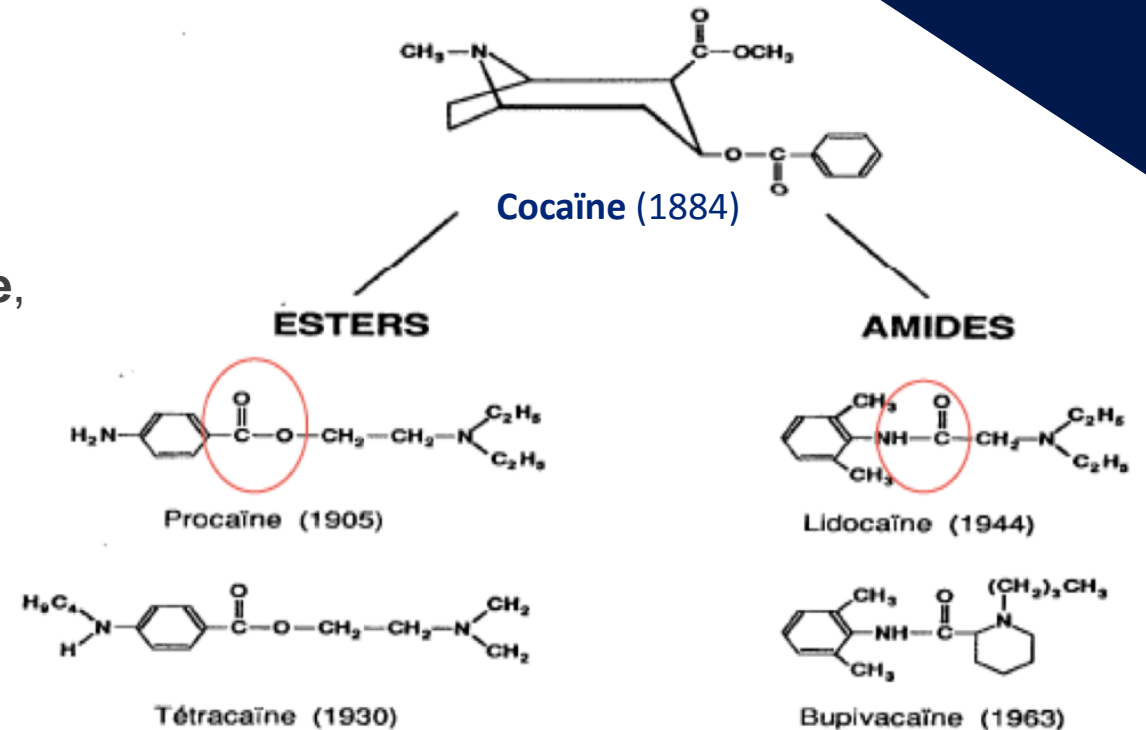
Bases Physicochimiques



GHR
Mulhouse Sud-Alsace

Les deux types :

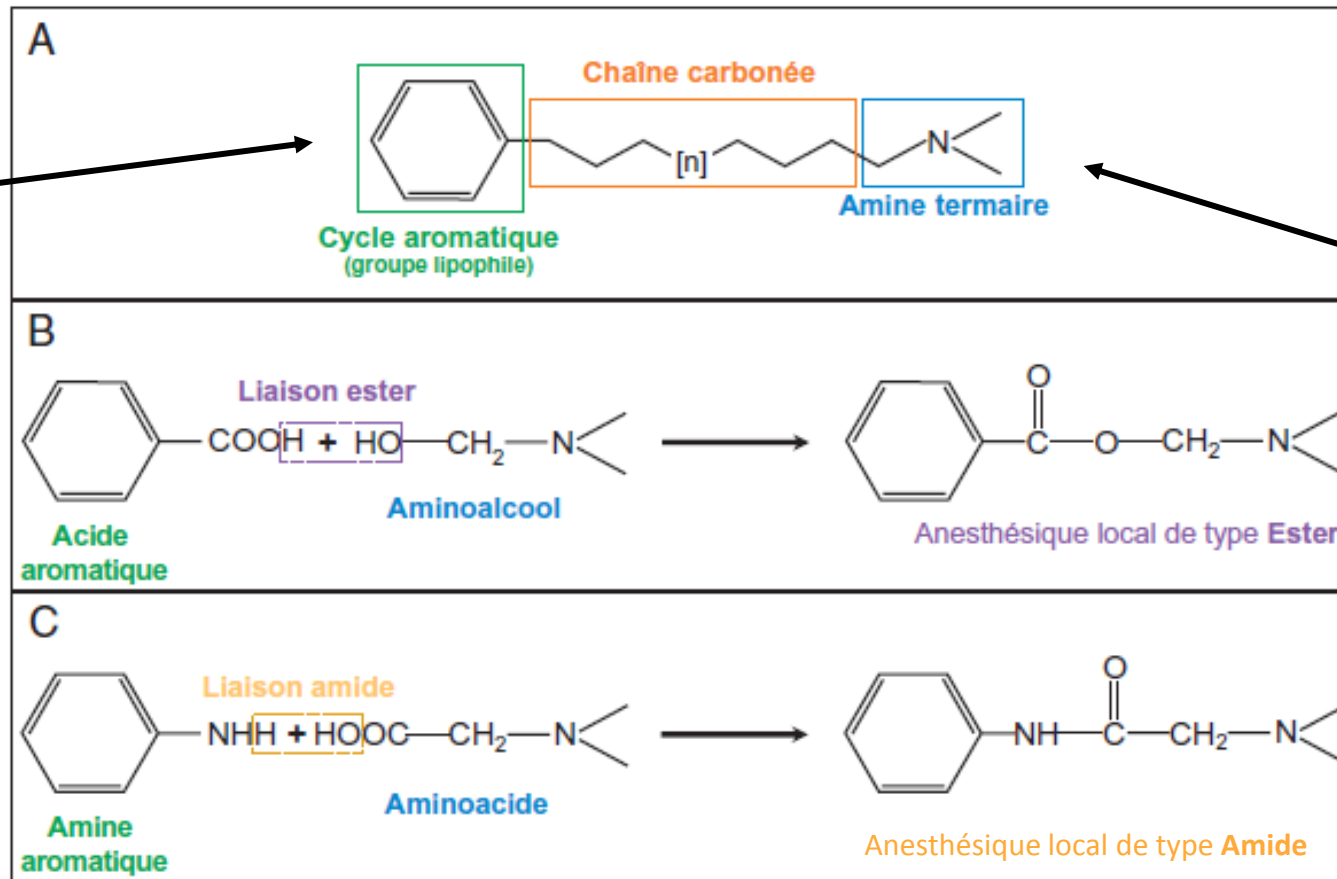
- AL de type **ester**
 - **Procaïne**, chloroprocaïne, cocaïne
 - La liaison ester est **instable** : dégradation rapide par hydrolyse **enzymatique**.
 - Réactions **allergiques** plus fréquentes
- AL de type **amide**
 - **Lidocaïne**, prilocaïne, mépivacaïne, **bupivacaïne**, lévobupivacaïne, **ropivacaïne**
 - La liaison amide est plus **stable** :
 - dégradation **hépatique** plus lente (durée d'action ↗)
 - naissance de métabolites actifs
 - Moins **anaphylactogène**



Structure

Longueur de la cc intermédiaire
: liposolubilité
→ **puissance et toxicité**

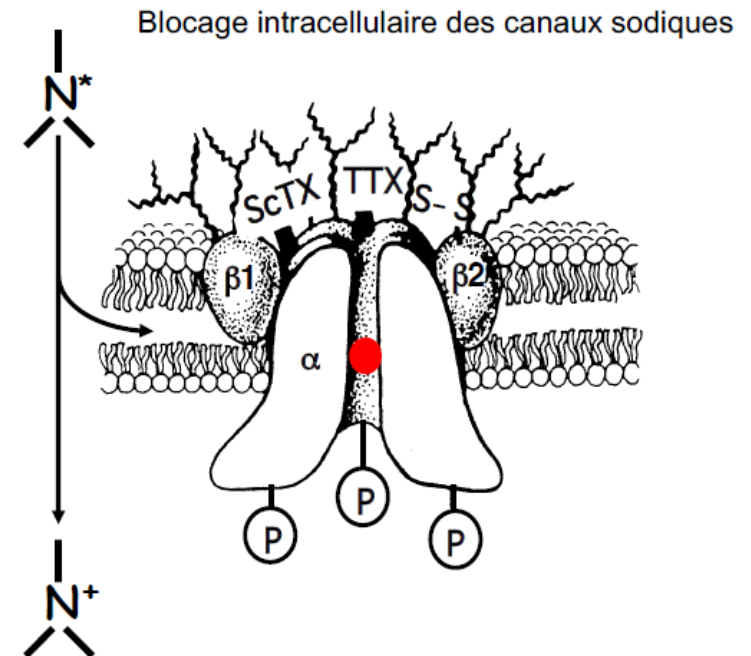
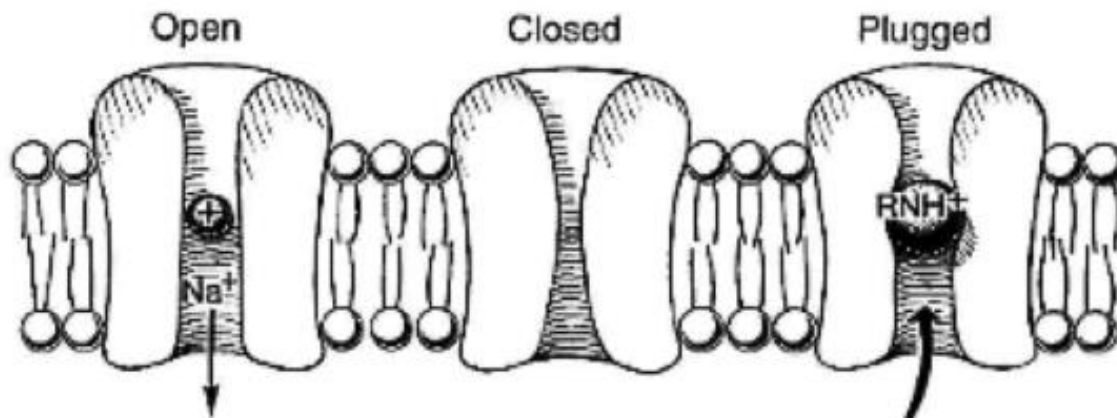
Cycle benzène :
Lipophile
→ **diffusion et fixation**



Amine T. :
Hydrophile
→ **répartition sanguine et ionisation**

Propriétés communes

- **Bases faibles**
- pKa 7,6 à 8,9 : (prédominance forme ionisée → large diffusion dans les secteurs hydriques)
- **Chiralité**
- Blocage **réversible** de la conduction nerveuse en bloquant les canaux **sodiques** en **intracellulaire**

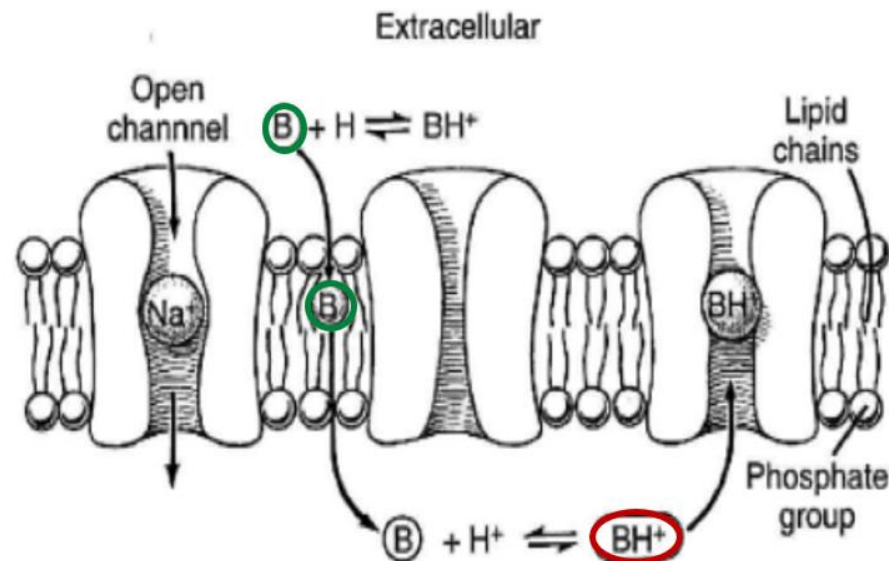


Structure chimique

- **La solubilité lipidique :**
 - Facilite l'entrée dans la cellule nerveuse
 - Représentée par le **coefficient de partition** dans l'**octanol**
 - ↗ **puissance** (↗ pénétration intracellulaire)
 - ↗ durée d'action
- **La fixation aux protéines plasmatiques :**
 - Albumine, Alpha-1-glycoprotéine
 - **Fortement liées** aux lipoprotéines **nerveuses** → effet prolongé
 - Influence **résorption** et **durée d'action**

pKa

- **pKa** : le **pH** auquel **50%** du médicament se retrouve sous forme ionisée (acide, chargé +) et **50%** sous forme non ionisée (base)
→ $pKa = pH - \log (base)/(acide)$
- La forme **non-ionisée (base)** traverse la membrane cellulaire
- La forme **ionisée (acide)** bloque le canal sodique à l'extrémité intracellulaire
- AL doivent **passer la membrane** sous forme basique (**neutre**)

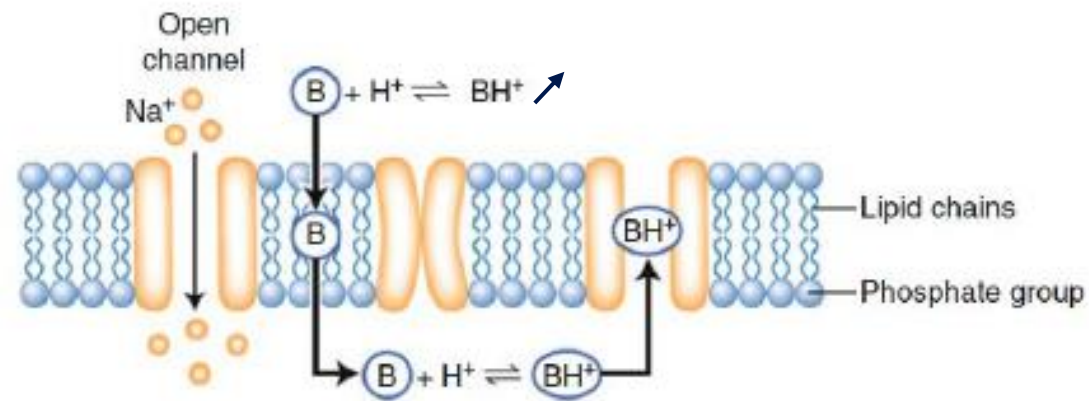


Forme **neutre**: diffusible
Forme **ionisée**: active

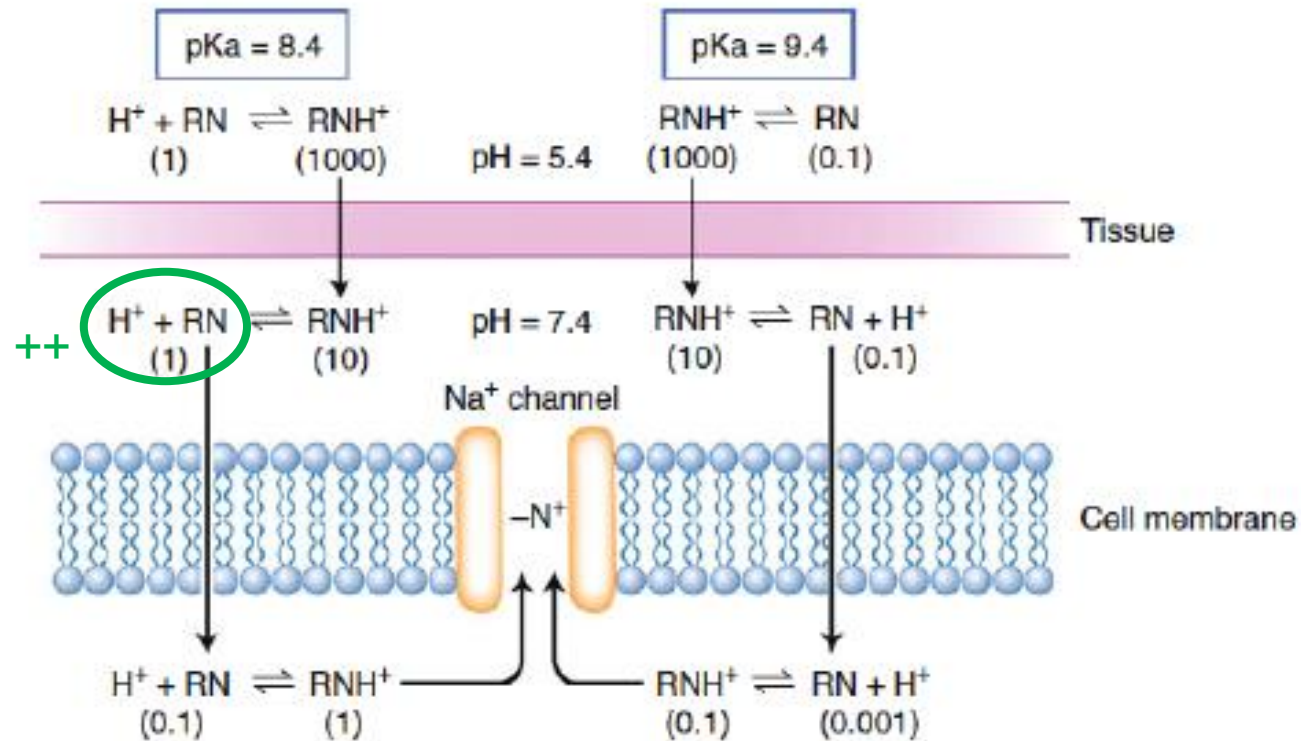
pKa

- Bupivacaïne a un **pKa = 8,1**

	pKa		
pH	7,2	7,4	8,1
% base	11 %	17 %	50 %
% acide	89%	83 %	50 %



pKa



- Plus le **pKa** est proche du **pH physiologique**, plus le **début** d'action est **rapide**
- En résumé : **pKa bas** = action **rapide**

Mécanismes d'actions



GHR
Mulhouse Sud-Alsace

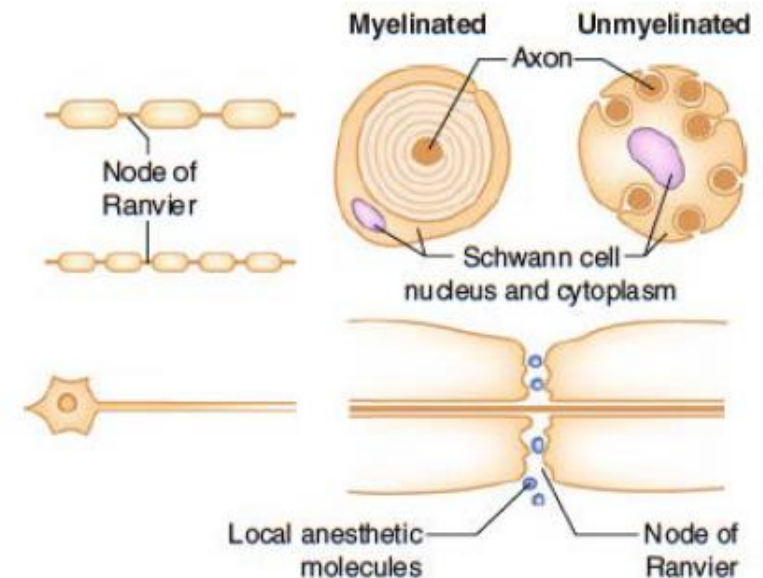
Bloc de la conduction nerveuse

- **Caractéristiques des nerfs à bloquer :**

- **Non-myélinisés** : concentration nécessaire diminue avec la longueur du nerf
- **Myélinisés**: Nerf doit être bloqué sur 3 noeuds de Ranvier consécutifs
- Fibres **C** (non-myélinisées) sont les plus résistantes aux AL
- Fibres myélinisées de taille **intermédiaire** ($A\delta$ et $A\gamma$) : les + faciles à bloquer

- **Echelle cellulaire :**

- Bloc des canaux **Na+** rapides
- Aussi des canaux **K+** à des concentrations environ 2-3 fois supérieures
- Canaux **Ca++** à des concentrations 3-6 fois supérieures



Métabolisme

Durée d'action varie avec la résorption systémique :

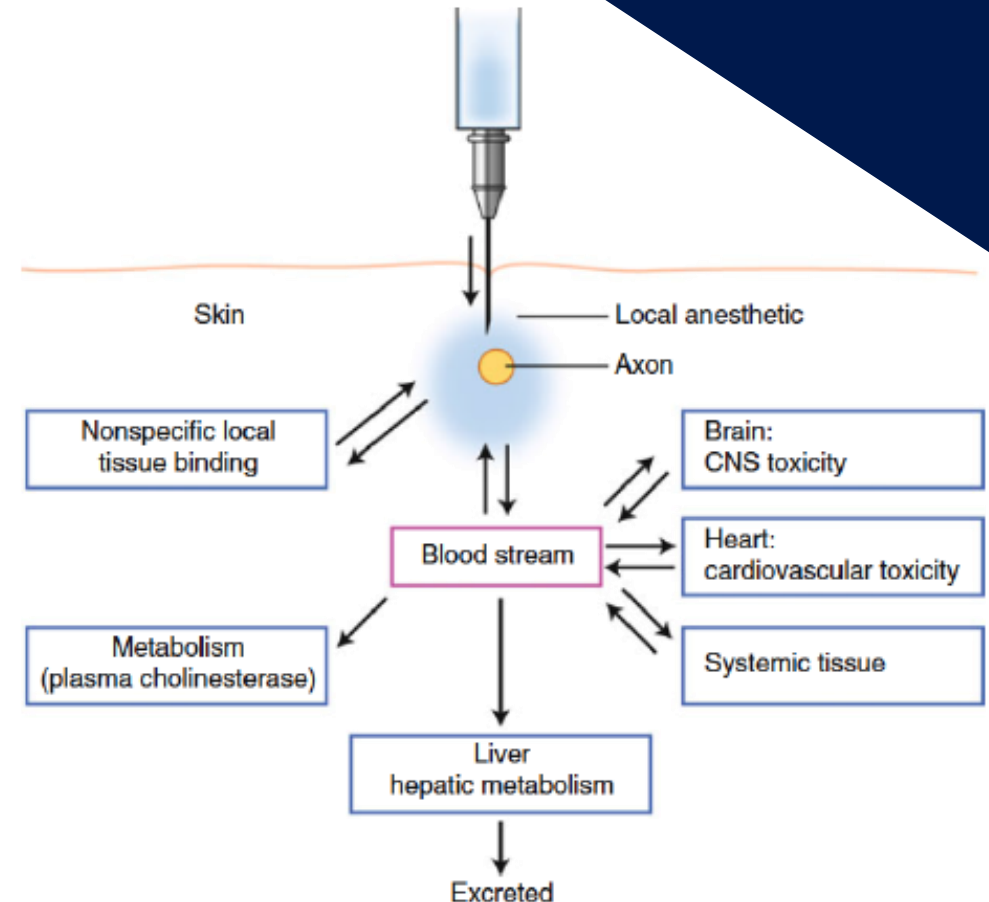
- Résorption varie avec **âge**
- Absorption varie avec le **site**
- Métabolisme des **amides** : hépatique, cytochromes

Déterminants de l'**extraction hépatique** :

- **Lidocaïne** : Extraction hépatique ~ 65 %.

Métabolisme dépend surtout du débit cardiaque

- **Bupivacaïne, ropivacaïne** : Extraction hépatique ~ 30 % Métabolisme dépendent capacités des cytochromes (IHC non pb en ALR)
- **Mépipivacaïne**: intermédiaire



En Résumé

- **pKa** → Délai d'action
- Fixation **protéique** → Durée d'action
- **Liposolubilité** → Puissance

	pKa	Fraction non ionisée	Fraction liée aux protéines	Puissance	Liposolubilité
Lidocaïne	7,9	25	64	1	2,9
Mépipacaïne	7,6	39	77	1-2	3,8
Bupivacaïne	8,1	15	95	4-8	28
Ropivacaïne	8,1	17	94	4-6	6,1



En pratique

	Délai d'action	Durée d'action	Puissance
<u>Esters</u>			
Procaine	long	1h	0.5
Chlorprocaine	court	1/2h-1h	0.5-1
<u>Amides</u>			
Lidocaïne	court	1h30-2h	1
Prilocaine	court	1h30-2h	1
Mepivacaine	court	1h30-2h	1
Bupivacaine	intermédiaire	3-4h	4
Ropivacaine	intermédiaire	3-4h	3.5
Levobupivacaine	intermédiaire	3-4h	4



Effets systémiques et toxicité



GHR
Mulhouse Sud-Alsace

Physiopathologie

- Toxicité **locale** :
 - Effets sur les **mitochondries** (l'ordre du **mM**)
 - Nerfs
 - Muscle : myonécrose légère à modérée si injection **IM**
 - Cartilage : épaule ++
- Toxicité **systemique** ($\approx 1,5/10\ 000$ avec l'écho) :
 - Canaux **sodiques** (l'ordre du **μM**)
 - SNC
 - Cœur
- Le **risque de toxicité** dépend :
 - Du site d'injection
 - Du type d'AL (concentration, dose, métabolisme)
 - De l'adjonction ou non d'adrénaline



Toxicité : injection IV

- Sur le **SNC : encéphalopathie**
 - Goût **métallique** dans la bouche, paresthésies péribuccales + linguales
 - **Bourdonnements** d'oreille, vision floue
 - Vertige, confusion
 - **Convulsions** généralisées, coma
- Sur le **système cardiovasculaire** :
 - Troubles de la **conduction intra-ventriculaire** : \nearrow PR et \nearrow QRS (\square tachycardie)
 - **Arythmies** par \searrow automatisme cardiaque et \searrow période réfractaire :
 - Bradyarythmies, TV, TP, FV et ACR
 - Réfractaires aux antiarythmiques habituels
 - ESV, ESSV ou une hTA \rightarrow signes **précurseurs** d'une intoxication
 - Dépression myocardique (\searrow inotropisme)
- Sur le **système respiratoire** :
 - \searrow réponse ventilatoire à l'hypoxie
 - \searrow réflexes oropharyngés

TOXIC

Traitements : Toxicité aux AL

Toxicité cardiaque → réanimation prolongée (>1h)

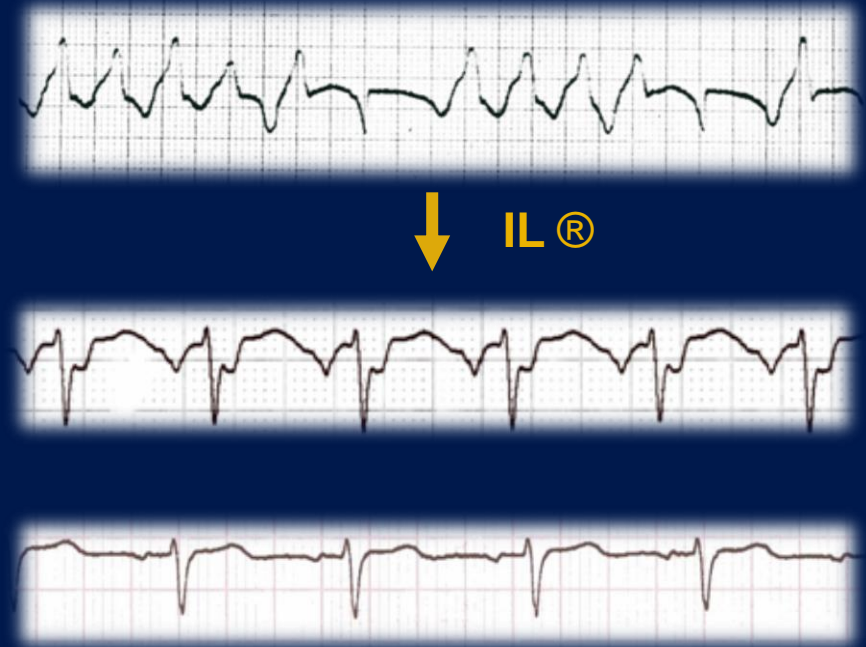
- Massage cardiaque
- Oxygénation
- **Adrénaline** à petites doses (éviter la tachycardie)
- Cardioversion si FV
- Administration **Intralipide**® :
 - Dose **initiale** : **3 mL/kg** en bolus (1 min)
 - Perfusion **continue** : **0,5 mL/kg/h** (controversé)
- CEC dernier recours

Encéphalopathie (dès les premiers symptômes neurologiques)

- **Midazolam** (**0,1 mg/kg**) + oxygène

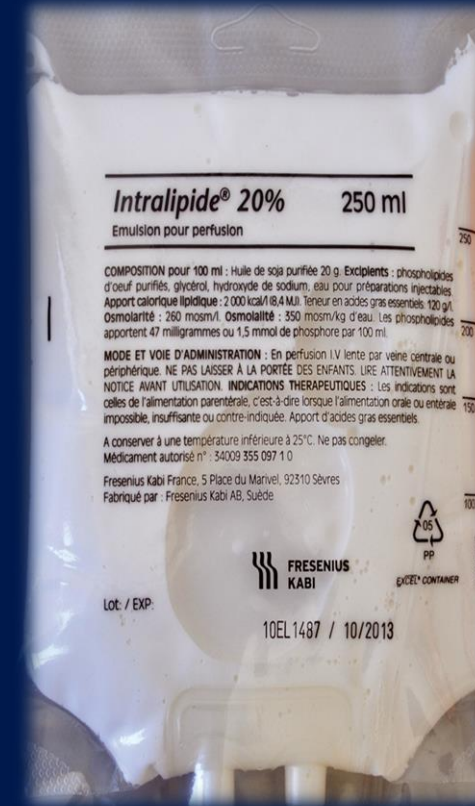
Convulsions

- **Thiopental** (**50–100 mg**), oxygène ± IOT + hyperventilation



Emulsion lipidiques :

- Formation d'un **piège lipidique** :
 - Gouttelettes lipidiques croissantes (**captation** de l'AL) → diminution des concentrations
- **Métabolisme cellulaire** :
 - Lipides = **substrats** énergétiques essentiels pour les cardiomyocytes
 - Rôle **cyto-protecteur** (synthèse mitochondriale d'ATP)
- Effet **hémodynamique** propre des ELI :
 - **Inotrope** positif (observé lors administration isolée)
- **Modulation** directe du canal sodique :
 - Interférences Lipides ↔ AL
(↘ intensité du bloc expérimentalement)



Contre indications :

- **Aux ALs:**
 - Porphyrie (lidocaïne, ropivacaine)
 - Allergie
- **A l'ALR:**
 - Infection au point de ponction
 - Troubles de l'hémostase (blocs profonds et médullaires)
 - Déficit neurologique périphérique ou central (balance BR)

Posologies maximales

	mg/kg	Dose max Mbre sup	Dose max Mbre inf
Lidocaïne	4-5		
Lidocaïne adr�	5	500 mg	700 mg
M�pivacaïne	5-7	400 mg	400 mg
Ropivacaïne	2-3	225 mg	300 mg
Bupivacaïne	2-2,5		
Bupivacaïne adr�	2,5	150 mg	180 mg
Levobupivacaïne	2,5		

Réduire les risques

- **Monitoring** identique à une AG (VVP, O₂)
- Présence d'émulsion **lipidique**
- Utilisation d'AL **moins cardiotoxiques** (ropivacaïne, lévobupivacaïne) avec une **faible** concentration
- Test **d'aspiration** avant injection, injection **lente** et **fractionnée**
- Identifier les patients à risque: bas débit cardiaque, trouble de la conduction
- Utilisation de **l'échographie**
- **Interrompre** toute injection dès l'apparition des signes suspects
- Attention aux **mélanges** : toxicité est **additive** !

PREVENTION



Spécificités et additifs



GHR
Mulhouse Sud-Alsace

Piégeage ionique

→ Accumulation de la fraction ionisée (acide) dans un compartiment au pH bas

- **Acidose tissulaire :**

- AL se transformera immédiatement en forme **ionisée ALH⁺** et **diffusera difficilement** à l'intérieur de la cellule
- **Toxicité** et **CI** lors d'une **infection** (abcès dentaire)
- Ex : Bloc de cheville chez un patient AOMI sera moins efficace en raison de l'acidose tissulaire

- **Acidose foetale :**

- **Souffrance** foetale avec acidose
- AL administré à une parturiente → accumulation du côté foetal avec apparition d'effets **toxiques**

Additifs

Adrénaline :

- Effet **vasoconstricteur** :
 - Abaisse **seuil** de toxicité → augmentation des doses
 - Diminution de la **résorption** de l'AL → durée d'action +30-50%
 - (Marqueur injection intravasculaire)
- **Bénéfice** surtout avec : **lidocaïne**, **mépipvacaine** et **bupivacaine** (ropivacaine a déjà des propriétés vasoconstrictrices)
- **Contre-indications** :
 - Bloc des **extrémités** : doigts, orteils, pénis
 - **Angor** instable, arythmies



Additifs

- **Bicarbonate de sodium**
 - Alcalinisation → diffusion préférentielle vers l'intérieur de la C.
 - Stabilisation de la membrane de la cellule nerveuse par le CO₂
- **Clonidine** (0,5–1,0 µg/kg)
 - Agoniste des récepteurs α₂
 - Association avec la lidocaïne et la mépivacaïne (périphérique)
et avec la bupivacaïne (centraux)
 - Prolonge la durée du bloc de 30 à 50 %
- **Opiïdes**
 - Prolongent l'analgésie de plusieurs heures
- **Autres additifs :**
 - Kétamine, la néostigmine, le vérapamil ou le tramadol : utilisation **non** recommandée
 - Dexaméthasone ou de Dexmédétomidine : utilisation **ne peut pas** être encore recommandée

Conclusion

- ALs bloquent de façon **réversible** la **conduction** nerveuse
- **Délais** et **durées** d'action varient d'une molécule à l'autre
- Très peu de **contre-indications** aux ALs
- Attention aux **toxicité** des ALs
- Règles de **sécurité** incontournables
- **Posologies maximales** connues et respectées

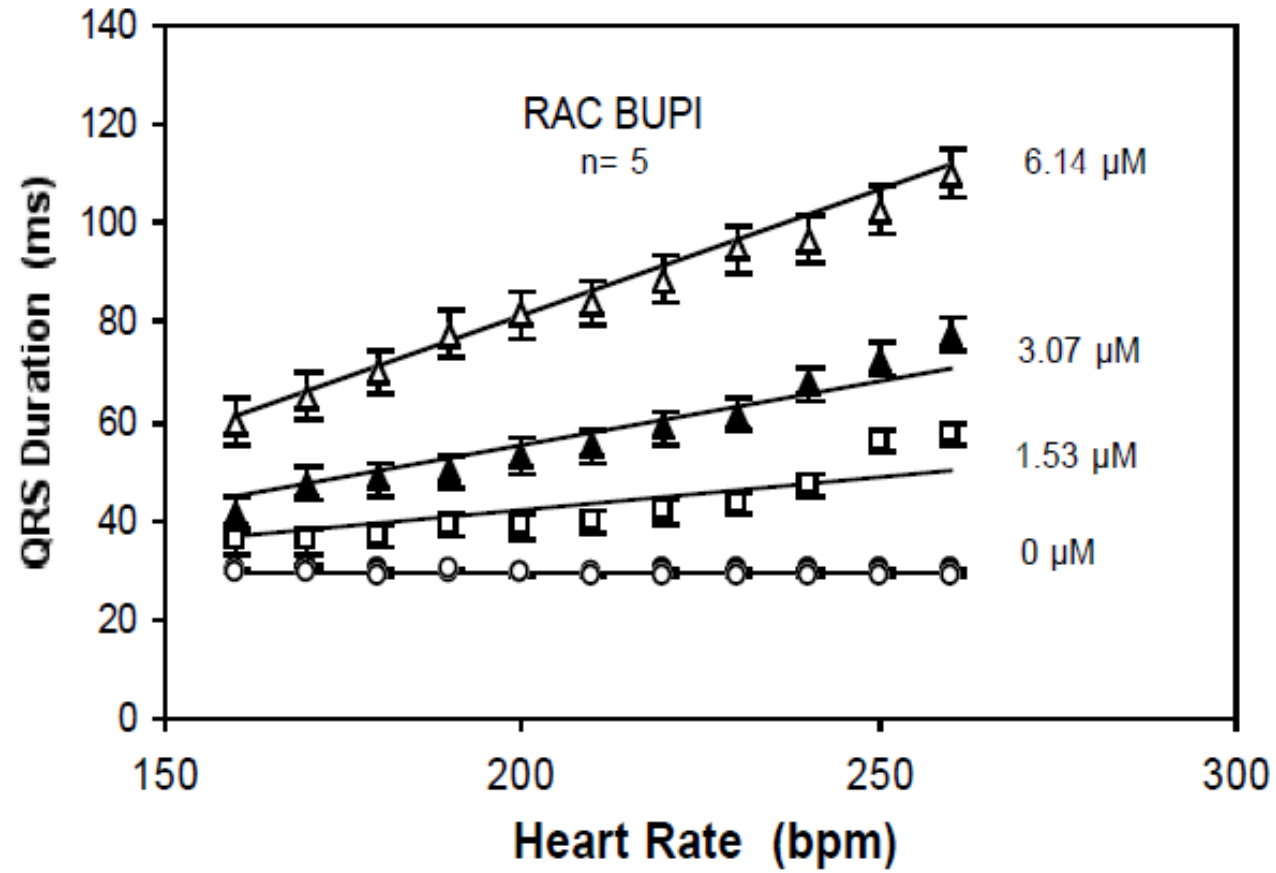


Bibliographie :

- Manuel pratique d'Anesthésie, 3^{ème} édition, Anesthésiques locaux, B. Rutschmann, E. Albrecht
- Manuel pratique d'Anesthésie, 3^{ème} édition, Anesthésie locorégionale, S. Villet, P. Mondragon, E. Albrecht
- Anesthésie loco-régionale périnerveuse, Expert panel guidelines on perineural anaesthesia, Anesthésie & Réanimation, May 2019
- Recommandations de la SFAR, RFE 2016,
- Pharmacologie des anesthésiques locaux, Pr Hélène Beloeil
- Eng HC, Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2014
- Ludot H et al, Anesth Analg 2008
- Mazoit JX et col. Anesthesiology 2000
- Fettiplace MR et al. Resuscitation with lipid emulsion. Anesthesiology 2014
- Lirk P, et al. Local anaesthetics : 10 essentials. Eur J Anaesthesiol 2014



Merci.



Mazoit JX et col. Anesthesiology 2000; 93.

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.