



PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

**Dr Brigitte Poulin
Anesthésiologiste
Septembre 2006**

PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

PLAN

- HISTORIQUE
- PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
- MODE D'ACTION
- PHARMACOCINÉTIQUE
- EFFETS GÉNÉRAUX
- TOXICITÉ
- UTILISATION CLINIQUE
- UTILISATION PÉDIATRIQUE
- BIBLIOGRAPHIE

HISTORIQUE

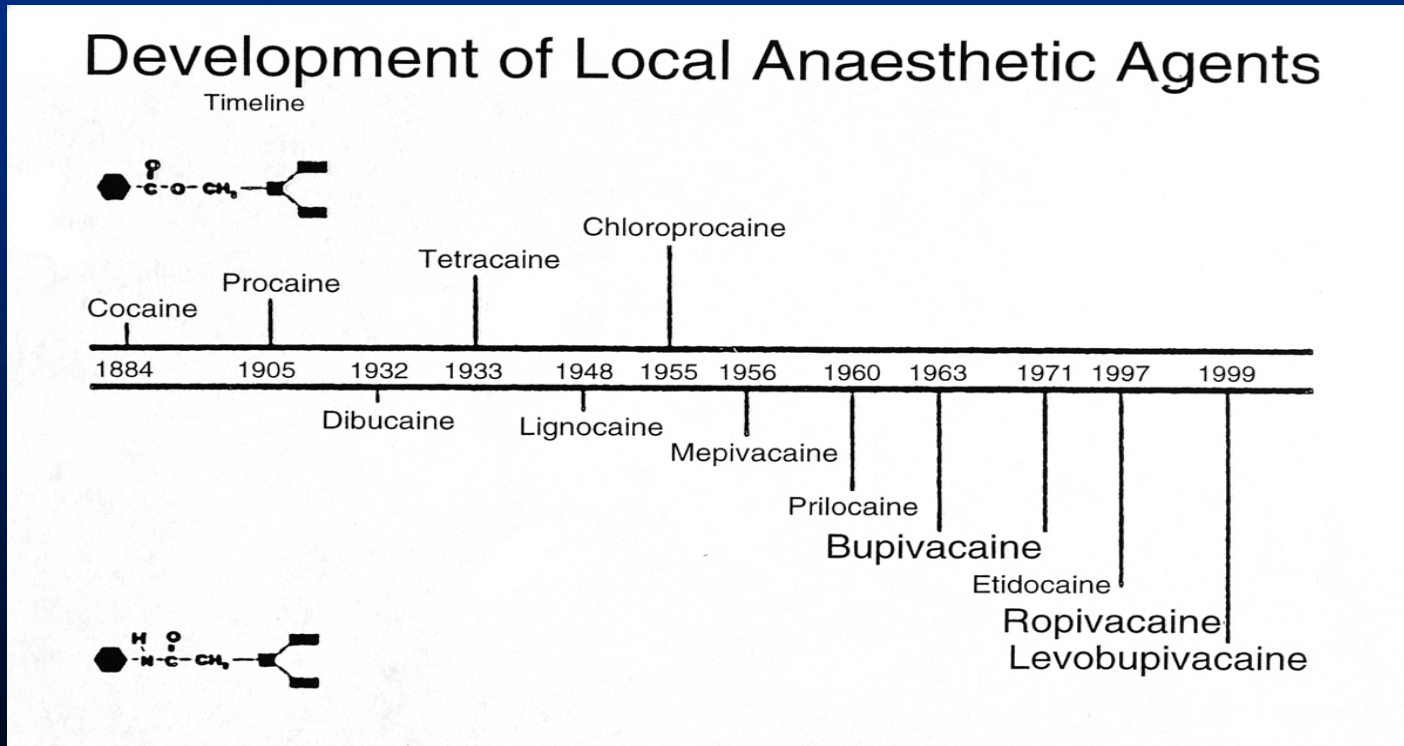
Au XVI siècle au Pérou
Érythroxyton coca

- 1860 → Niemann
- 1884 → Sigmond Freud
Koller Karl
- 1886 → Corning 1^{er} textbook sur
l'anesthésie locale
- 1898 → August Bier – 1^{ère} rachi

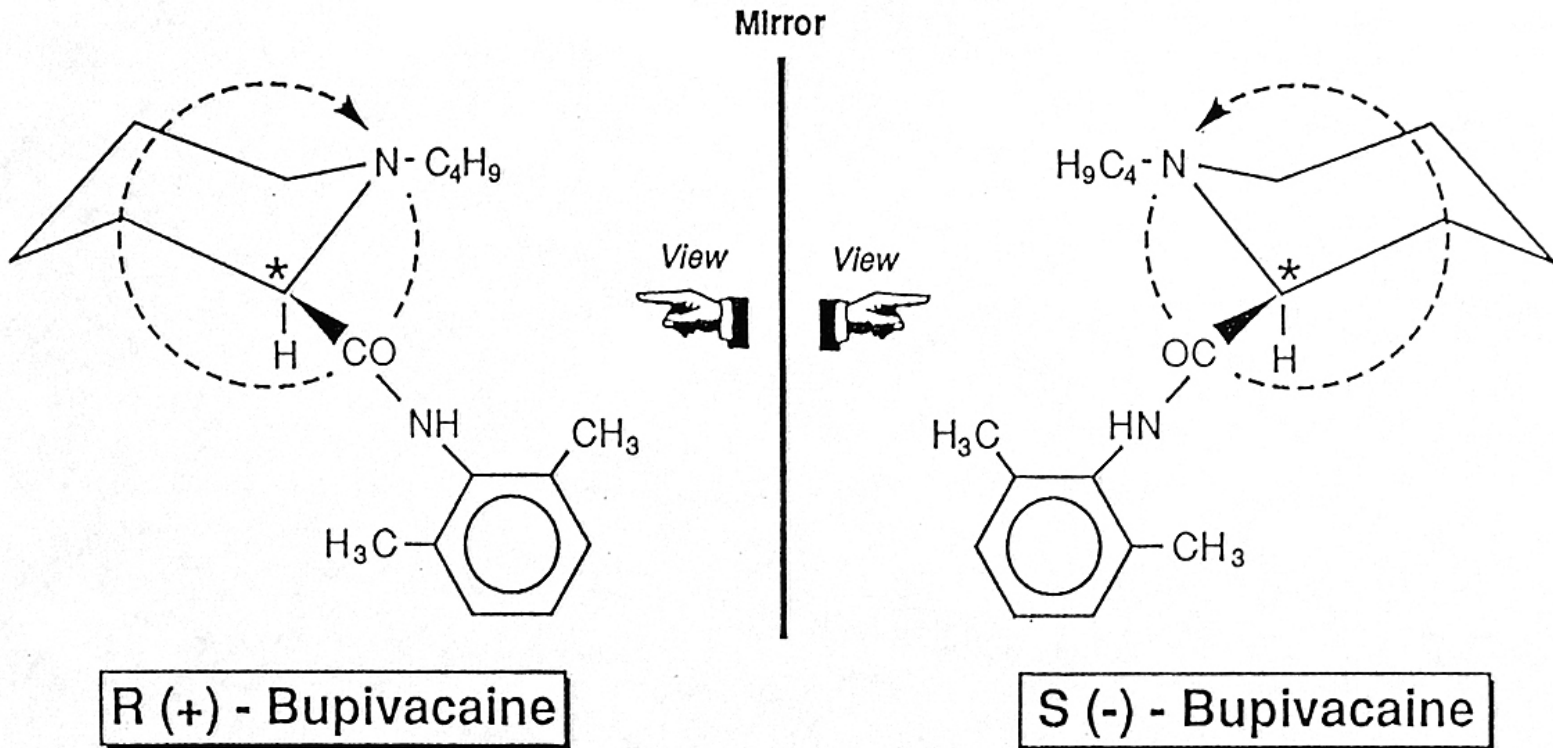


HISTORIQUE

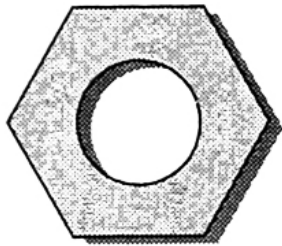
- Ensuite, seront synthétisés une panoplie d'anesthésiques locaux



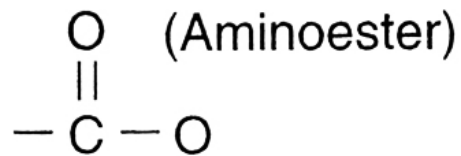
HISTORIQUE



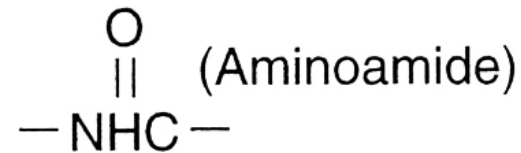
PROPRIÉTÉS PHYSICO-CIMIQUES



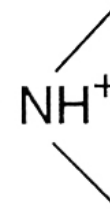
Benzene ring
(hydrophobic)



or:

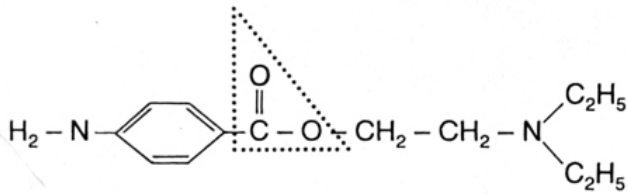


Intermediate
chain

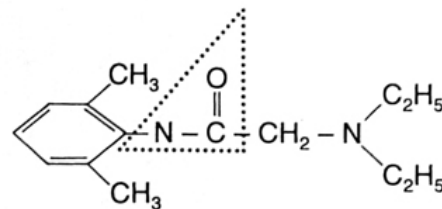


Quaternary amine
(hydrophilic)

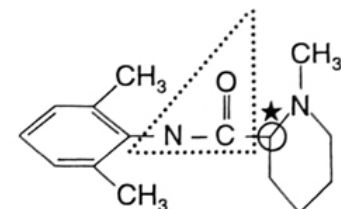
PROPRIÉTÉS PHYSICO-CIMIQUES



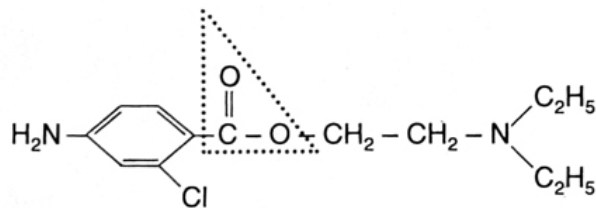
Procaine



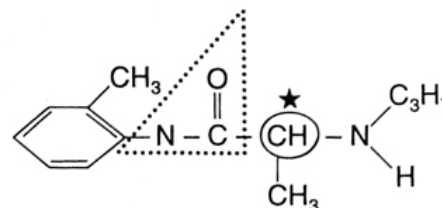
Lidocaïne



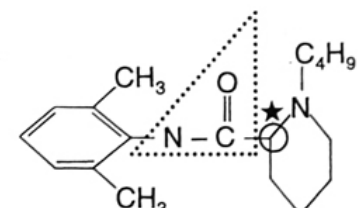
Mépivacaïne



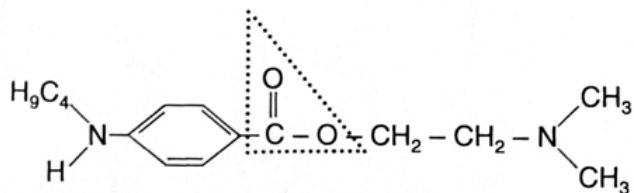
2 - Chloroprocaine



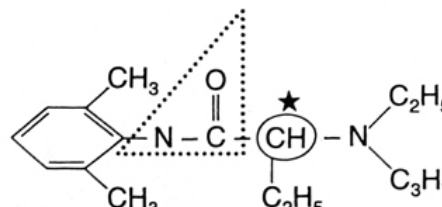
Prilocaïne



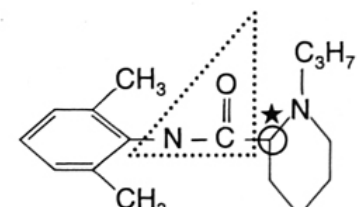
Bupivacaïne



Tétracaïne



Étidocaïne



Ropivacaïne

ESTERS

AMIDES

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CIMIQUES

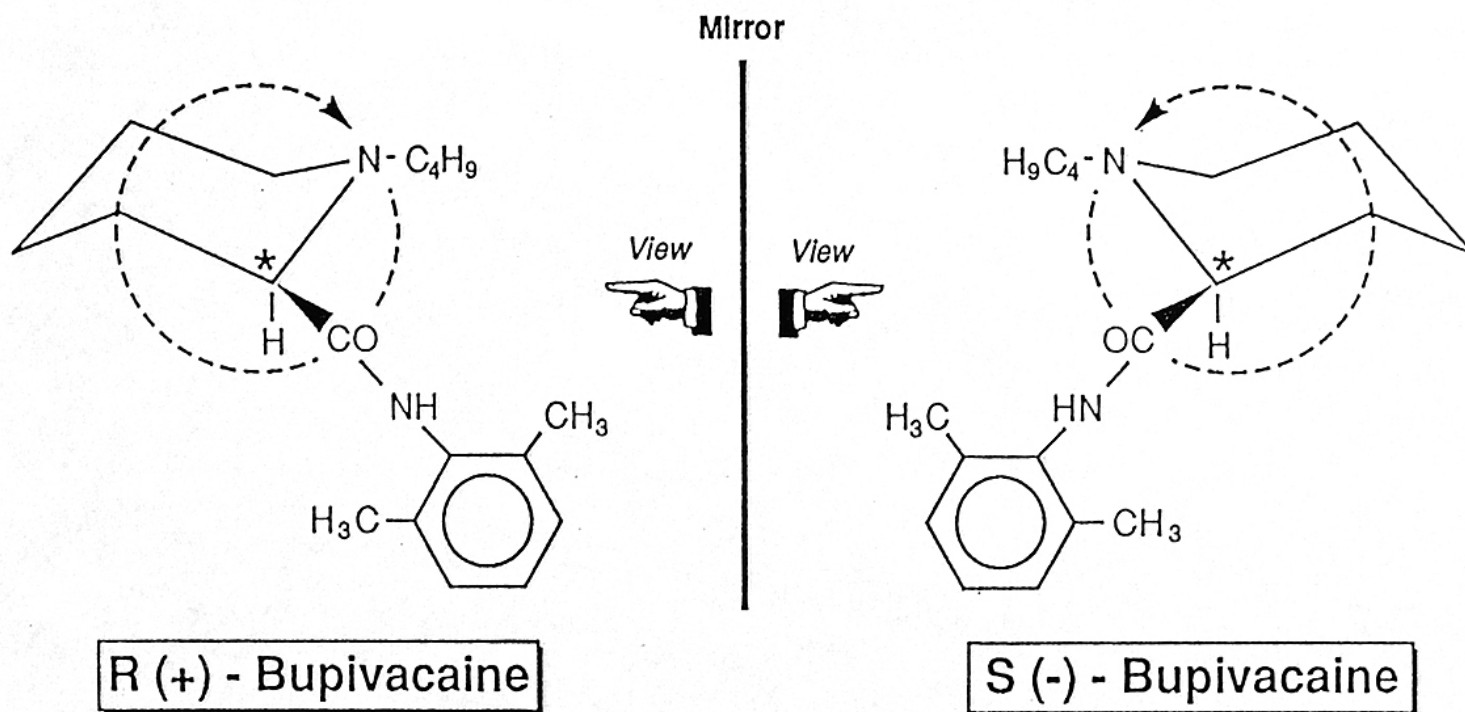
TABLE 7-1.
COMPARATIVE PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS

Classification	Potency	Onset	Duration after Infiltration (mins)	Maximum Single Dose for Infiltration (mg)	Toxic Plasma Concentration (µg/ml)	pK	Protein Binding (%)
Esters							
Procaine	1	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 (liters)	Clearance (liters/min)	Elimination Half-Time (mins)
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

Adapted from Denson DD. Physiology and pharmacology of local anesthetics. In: Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (eds): *Acute pain. Mechanisms and management*. St Louis, Mosby Year Book, 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.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CIMIQUES



FIXATION PROTÉIQUE

Les anesthésiques locaux sont liés aux protéines plasmatiques

- α_1 glycoprotéine acide : Haute affinité
Faible capacité
- L'albumine : Faible affinité
Haute capacité

FIXATION PROTÉIQUE

L'importance de la liaison protéique
règle la répartition de l'anesthésique
local entre le plasma et les hématies

FIXATION PROTÉIQUE

- Modification quantitative des protéines sériques
- Modification du lien protéique

PRÉPARATION COMMERCIALE



20 mL Fiole uniservice	DIN 00613304 Prod. N° 1335	15 mg/mL (450 mg/30 mL)	DIN 00001813 Prod. No 035		
Sans agent de conservation		30 mL			
Nesacaine®-CE		Without Preservative / Single Use Vial		Sans agent de conservation / Fiole uniservice	
2% Stérile		Xylocaine®			
chlorhydrate de chloroprocaine injectable		lidocaine hydrochloride and epinephrine injection, USP			
Norme AstraZeneca		chlorhydrate de lidocaïne et épinéphrine injectable, USP			
20 mg/mL		1.5%		Sterile / Stérile	
Pour anesthésie caudale et périurale		Epidural Anesthetic / Anesthésique épidural			
Pour infiltration et anesthésie régionale		epinephrine (bitartrate) 1:200,000 (0.005 mg/mL)			
AstraZeneca		AstraZeneca			

MODE D'ACTION

MEMBRANE

La conduction nerveuse implique la propagation d'un signal électrique généré par des transferts rapides de plusieurs ions spécifiques de part et d'autre de la cellule nerveuse.

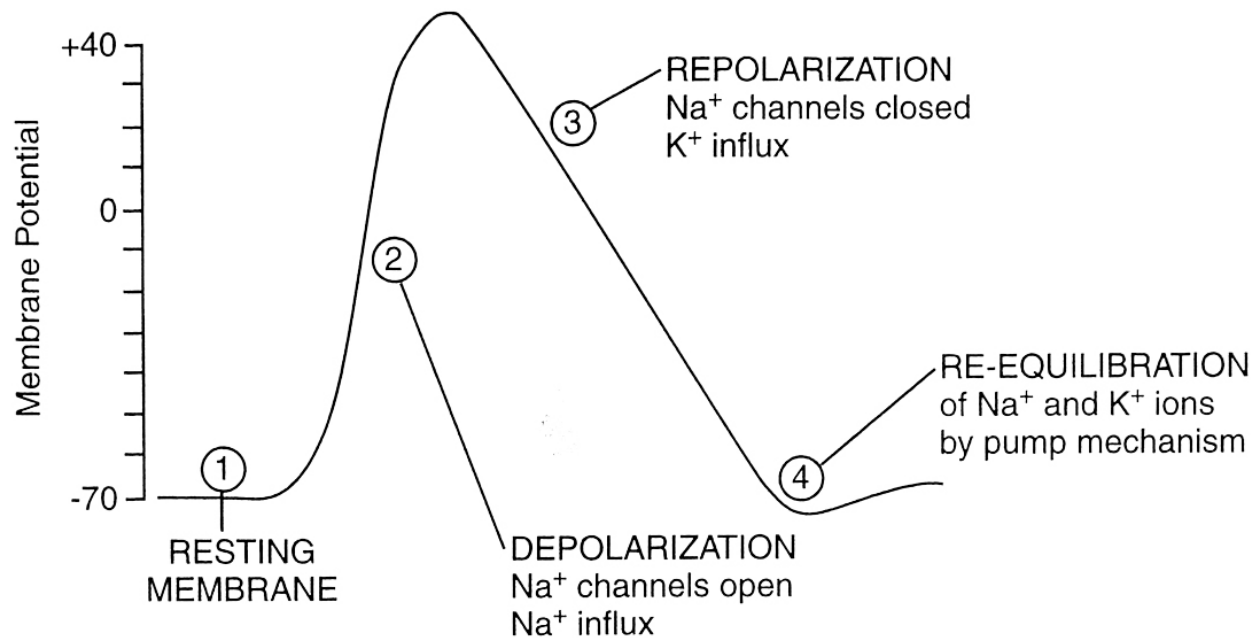
Na⁺ extracellulaire

K⁺ intracellulaire

NaK At Pase

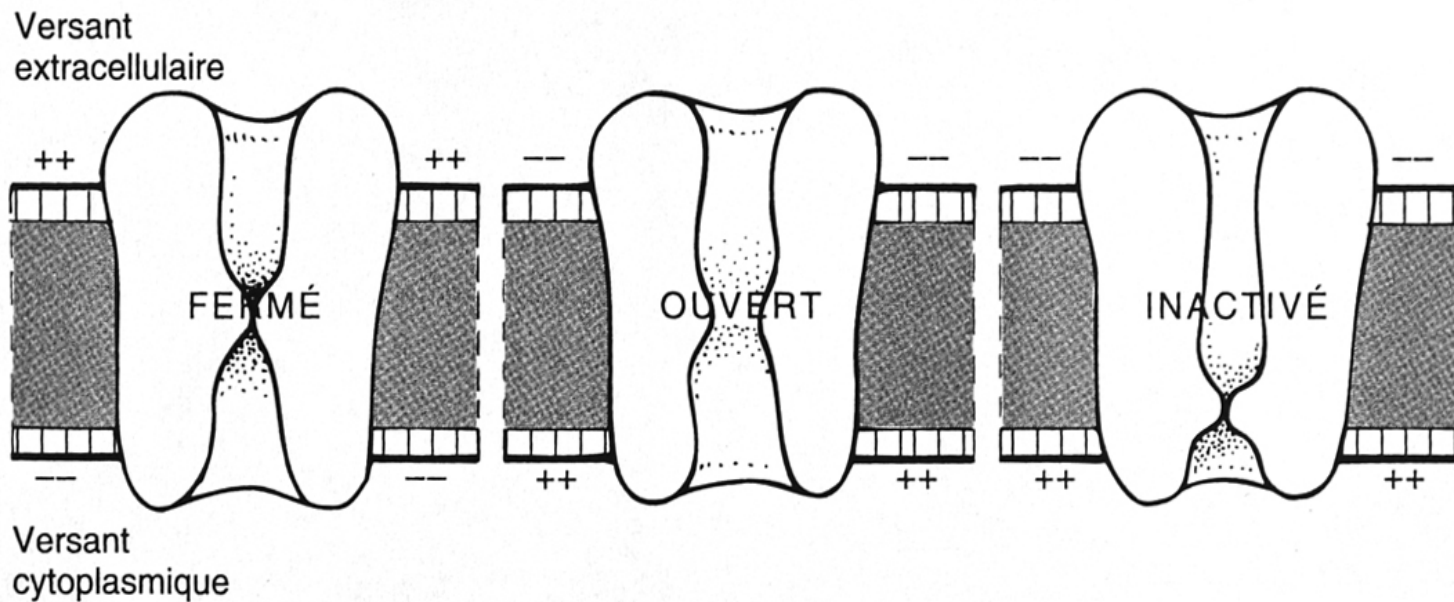
MODE D'ACTION

MEMBRANE



MODE D'ACTION

MEMBRANE



MODE D'ACTION

Facteurs influençant la conduction

1) Délai d'action

Quantité de base neutre

2) Puissance du bloc

La liposolubilité est l'élément déterminant

D'autres facteurs :

- La liaison aux protéines
- Poids moléculaire élevé
- [] accrue d'anesthésique local
- Stockage lipidique
- Vascularisation de la zone d'injection

MODE D'ACTION

Facteurs influençant la conduction

3) Durée d'action

4) Effets des adjuvants

- Adrénaline
- Clonidine

MODE D'ACTION

FACTEURS INFLUENÇANT LA CONDUCTION : Bloc différentiel

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

	$A\alpha$	$A\beta$	$A\gamma$	$A\delta$	B	C
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

Diagramme illustrant la chronologie du bloc nerveux (numéros 1 à 5) et les signes associés pour les fibres A α , A β , A γ , A δ , B et C.

Les fibres A α , A β , A γ et A δ sont affectées par un bloc différentiel, avec des signes de perte de motricité, de sensation de toucher et de pression, de proprioception, et d'allègement de la douleur respectivement. Les fibres B et C sont affectées par un bloc complet, avec une élévation de la température cutanée.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

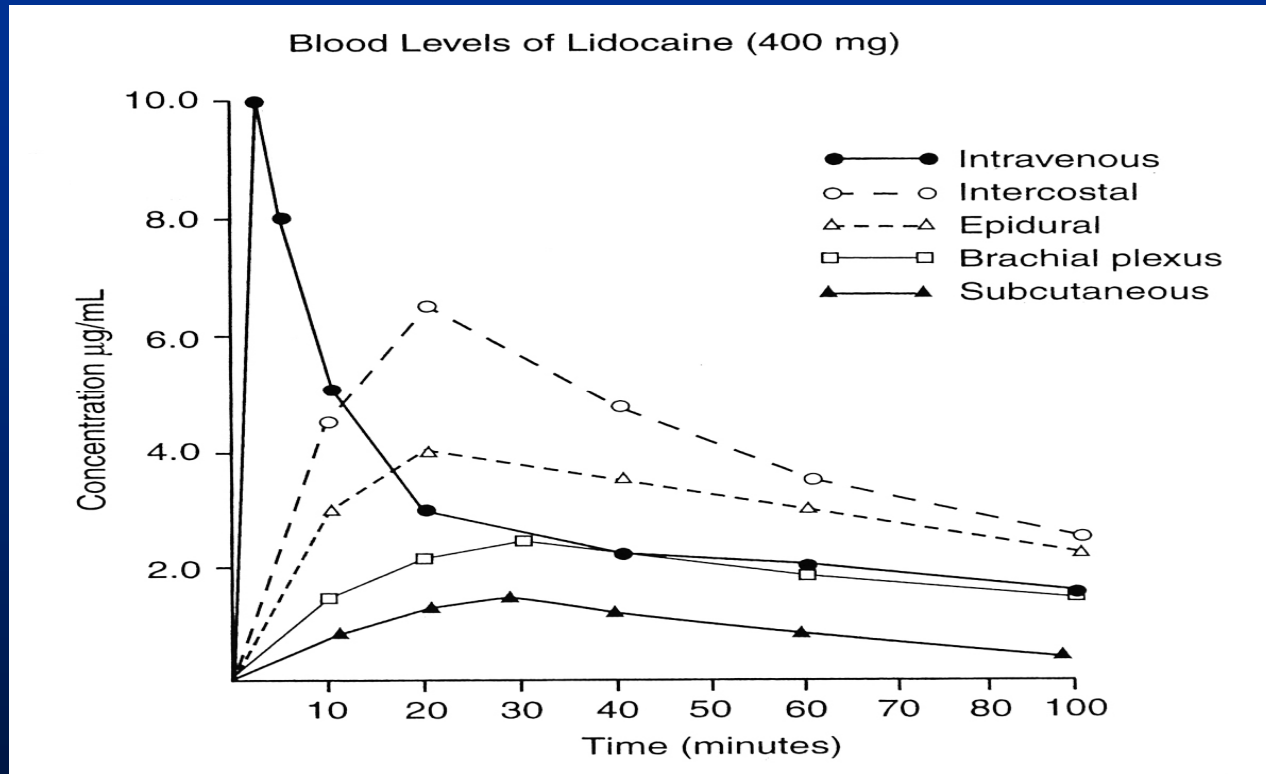


Figure 13-8 - Peak blood levels of lidocaine. Average blood levels seen with the injection of 400 mg lidocaine at different sites (From DeFazio C, Woods A, Rowlingson J : Drugs commonly used for nerve blocking : Pharmacology of local anesthetic. In Raj P (ed) : Practical Management of Pain, 3rd ed.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

- Distribution :

Concentration sanguine

←
Hématies

→
Plasma

- Fixée aux protéines
- Libre ionisée
- Libre non-ionisée

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

- **Distribution :**
 - 1) Cerveau, cœur, poumons, foie, reins
 - 2) Muscles, tissus adipeux

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

- **Transfert placentaire :**
 - Importance de la liaison protéique
 - Acidose chez le fœtus : entrappement ionique
 - Cas particuliers des esters

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

- **Métabolisme et élimination :**
 - **Esters**
 - Clivage hydrolytique du lien ester par la pseudocholinestérase
 - L'hydrolyse conduit à la formation du PABA

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

- **Métabolisme et élimination :**
 - **Esters**
 - Chloroprocaïne
 - Benzocaïne
 - Cocaïne

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Amides :

Sont biotransformés par le foie :

CYP450 : CYP3A4 (30 à 60%) - Déalkylation

CYP1A2 (10%) - Oxydation de l'anneau
benzène

PHARMACOCINÉTIQUE MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Amides :

Facteurs modifiant la clairance hépatique

- **Flot hépatique :** NE
 - Cimétidine
 - Propranolol
 - Bloqueurs calciques

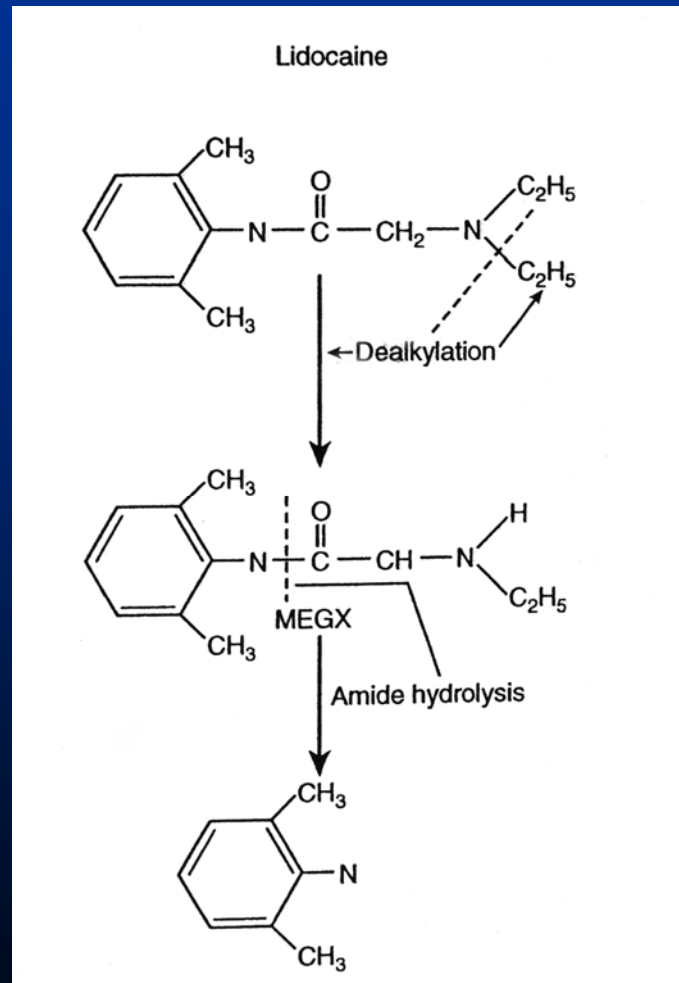
PHARMACOCINÉTIQUE MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Amides :

Facteurs modifiant la clairance hépatique

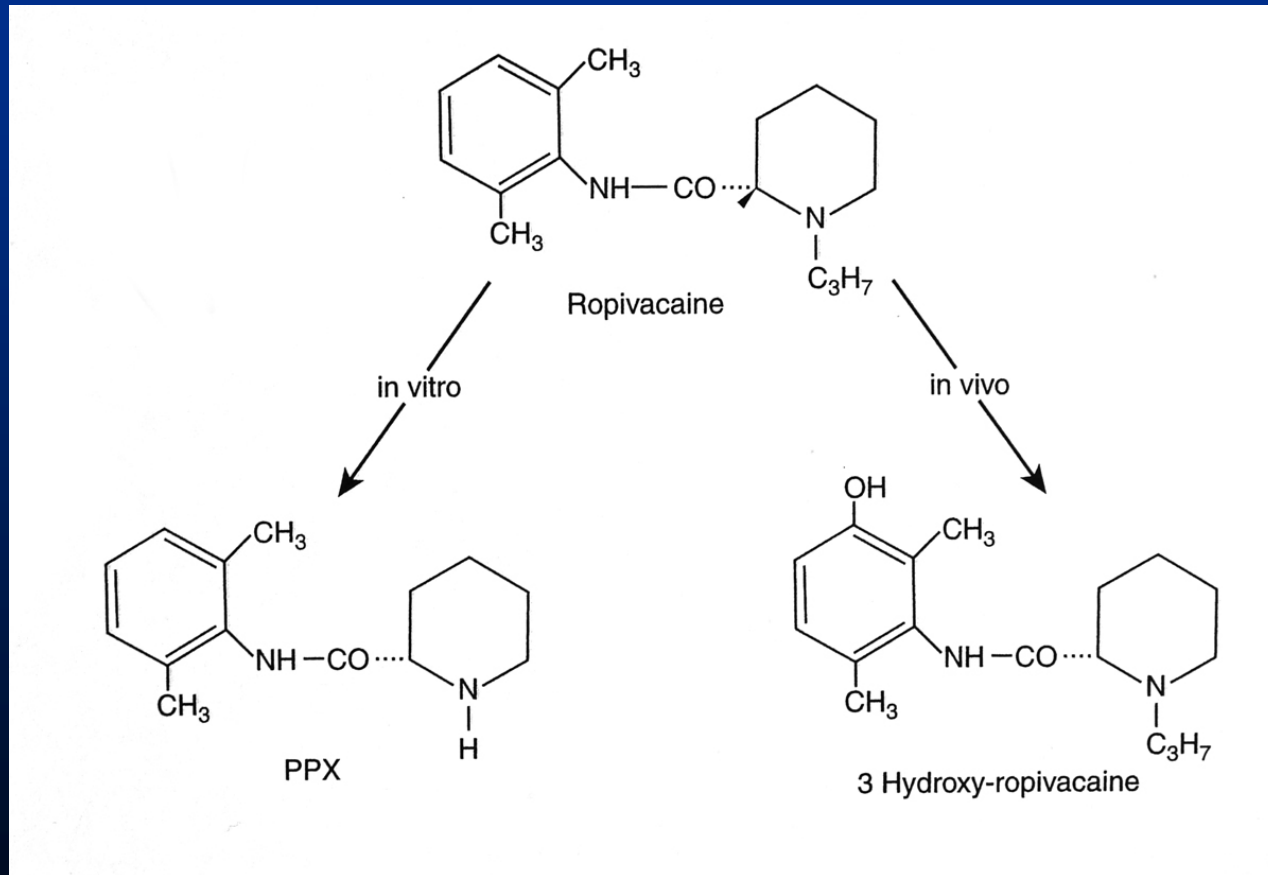
- Fonction hépatique : Hypothermie
Immaturité enzymatique
Maladie hépatique

PHARMACOCINÉTIQUE MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION



PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION



PHARMACOCINÉTIQUE MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Excrétion et élimination :

- **Lidocaïne** : Filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire de la forme ionisée

Acidifier les urines accroît l'élimination
- **Ropivacaine** : Sa clairance du métabolite PPX est de 50% → attention à l'accumulation si perfusion

EFFETS GÉNÉRAUX

1. Effets cardiaques :

A) Lidocaine :

- Ralentissement de la vitesse de dépolarisation
- Diminution de la durée du potentiel d'action
- Diminution de la durée de la période réfractaire
- Diminution de l'excitabilité ventriculaire à faibles doses
 - ∅ incidence sur la conduction A-V ou intra-ventriculaire
- A dose élevée ralentissement de toute conduction

EFFETS GÉNÉRAUX

1. Effets cardiaques

B) Bupivacaine : Fast in - slow out

Inhibe la conduction

- Courant sodique
- Courant calcique
- Courant potassique

Favorise la ré-entrée : pro-arythmogène

La Lévocabupivacaine serait ⊖ cardiotoxique

EFFETS GÉNÉRAUX

1. Effets cardiaques

En clinique, le SNC interfère avec la cardiotoxicité :

- Les convulsions accompagnant l'atteinte cardiaque aggravent la toxicité de la bupivacaine

EFFETS GÉNÉRAUX

1. Effets cardiaques

B) Bupivacaïne

- 4 fois + puissante que la Lidocaïne
- 4 fois + toxique que la Lidocaïne

C) Ropivacaïne

- Effets cardiovasculaires moins prononcés : isomère L

EFFETS GÉNÉRAUX

2) Effets vasculaires

A) Lidocaïne

A faible [] : Effet vasoconstricteur

A haute [] : Effet vasodilatateur

B) La Bupivacaïne

La Mépivacaïne

⊖ Vasodilatateur que
la Lidocaïne



EFFETS GÉNÉRAUX

2) Effets vasculaires

C) La Ropivacaïne

Application cutanée – vasoconstricteur

N'agit pas sur l'unité placentaire

N'est pas vasoconstrictrice en épidurale

EFFETS GÉNÉRAUX

3) Effets respiratoires

Effet biphasique

- A faible dose
- A dose cardiotoxique

Ne modifie pas la réponse à l'hypoxie ou à l'hypercapnie

EFFETS GÉNÉRAUX

4) Effets sur le SNC

Traversant facilement la barrière hémato-encéphalique, les effets varient en fonction de la dose et de la vitesse d'administration

EFFETS GÉNÉRAUX

4) Effets sur le SNC

Le seuil convulsivant est relié à la puissance anesthésique intrinsèque

TABLE 7-3.

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF LIDOCAINE

Plasma Lidocaine Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Effect
1-5	Analgesia
5-10	Circumoral numbness Tinnitus Skeletal muscle twitching Systemic hypotension Myocardial depression
10-15	Seizures Unconsciousness
15-25	Apnea Coma
>25	Cardiovascular depression

EFFETS GÉNÉRAUX

4) Effets sur le SNC

Facteurs influençant

1. L'équilibre acido-basique
2. L'hypoxie
3. L'interaction médicamenteuse

- Effets sur le muscle utérin :
 - Si injection dans l'artère utérine :
 - Augmentation du tonus

L'anesthésie locale entraîne un certain degré d'hypertonie à l'origine d'un ralentissement des phases initiales du travail.

TOXICITÉ

Fleur de cocaïne



TOXICITÉ

Toxicité : Surdose

TABLE 7-5.
CLINICAL USES OF LOCAL ANESTHETICS

	Clinical Use	Concentration (%)	Onset	Duration (min)	Recommended Maximum Single Dose (mg)
Lidocaine	Topical	4	Fast	30-60	300
	Infiltration	0.5-1	Fast	60-240	300 or 500 with epinephrine
	IVRA	0.25-0.5	Fast	30-60*	300
	PNB	1-1.5	Fast	60-180	300 or 500 with epinephrine
	Epidural	1.5-2	Fast	60-120	300 or 500 with epinephrine
	Spinal	1.5-5	Fast	30-60	100
Mepivacaine	Infiltration	0.5-1	Fast	60-240	400 or 500 with epinephrine
	PNB	1-1.5	Fast	120-240	400 or 500 with epinephrine
	Epidural	1.5-2	Fast	60-180	400 or 500 with epinephrine
	Spinal	2-4	Fast	60-120	100
Etidocaine	Infiltration	0.5	Fast	120-480	300 or 400 with epinephrine
	PNB	0.5-1	Fast	180-720	300 or 400 with epinephrine
	Epidural	1-1.5	Fast	120-480	300 or 400 with epinephrine
Prilocaine	Infiltration	0.5-1	Fast	60-120	600
	IVRA	0.25-0.5	Fast	30-60	600
	PNB	1.5-2	Fast	90-180	600
	Epidural	2-3	Fast	60-180	600
Bupivacaine	Infiltration	0.25	Fast	120-480	175 or 225 with epinephrine
	PNB	0.25-0.5	Slow	240-960	175 or 225 with epinephrine
	Epidural	0.5-0.75	Moderate	120-300	175 or 225 with epinephrine
	Spinal	0.5-0.75	Fast	60-240	20
Levobupivacaine	Infiltration	0.25	Fast	120-480	150
	PNB	0.25-0.5	Slow	840-1,020	150
	Epidural	0.5-0.75	Moderate	300-540	150
	Spinal	0.5-0.75	Fast	60-360	20
Ropivacaine	Infiltration	0.2-0.5	Fast	120-360	200
	PNB	0.5-1	Slow	300-480	250
	Epidural	0.5-1	Moderate	120-360	200
	SPINAL?				
Chloroprocaine	Infiltration	1	Fast	30-60	800 or 1,000 with epinephrine
	PNB	2	Fast	30-60	800 or 1,000 with epinephrine
	Epidural	2-3	Fast	30-60	800 or 1,000 with epinephrine
	Spinal	2-3	Fast	30-60	Preservative free*
Procaine	Spinal	10	Fast	30-60	1,000
Tetracaine	Topical	2	Fast	30-60	20
	Spinal	0.5	Fast	120-360	20
Benzocaine	Topical	Up to 20%	Fast	30-60	200
Cocaine	Topical	4-10	Fast	30-60	150

TOXICITÉ

Toxicité : Allergies

Elles sont exceptionnelles

- Esters
- Amides

TOXICITÉ

Toxicité – Aspects cliniques et physiopathologiques

1) Neurotoxicité : Centrale

Dont les manifestations varient selon la concentration sanguine observée

Lidocaïne	}	5-10 ug/ml
Mépipacaïne		
Prilocaine		

Bupivacaïne : 4.5 à 5.5 ug/ml

Covino, 1976

Analgésie → Coma

TOXICITÉ

Toxicité – Aspects cliniques et physiopathologiques

- 1) Neurotoxicité : périphérique
 - a) Symptômes neurologiques transitoires
6 - 36 heures après une rachi
 - b) Cauda equina syndrome

TOXICITÉ

Toxicité – Aspects cliniques et physiopathologiques

2) Cardiotoxicité

- Hypotension → arrêt cardiaque
- Bupivacaïne : fast in – slow out
puissance

Rôle des isomères

TOXICITÉ

Toxicité – Aspects cliniques et physiopathologiques

3) Toxicité – Tissulaire

a) Méthémoglobinémie : oxydation de Hb

n < 1%

Cyanose périphérique > 15%

Traitement : Bleu de méthylène

b) Hépatotoxicité : idiosyncrasie

c) Dysphorie

TOXICITÉ

Toxicité – Aspects cliniques et physiopathologiques

4) Toxicité à la Cocaïne

Bloque la recaptation de la NE et Dopamine

HTA → arythmies → infarctus myocarde → FV

TOXICITÉ

Toxicité – Facteurs reliés à la toxicité

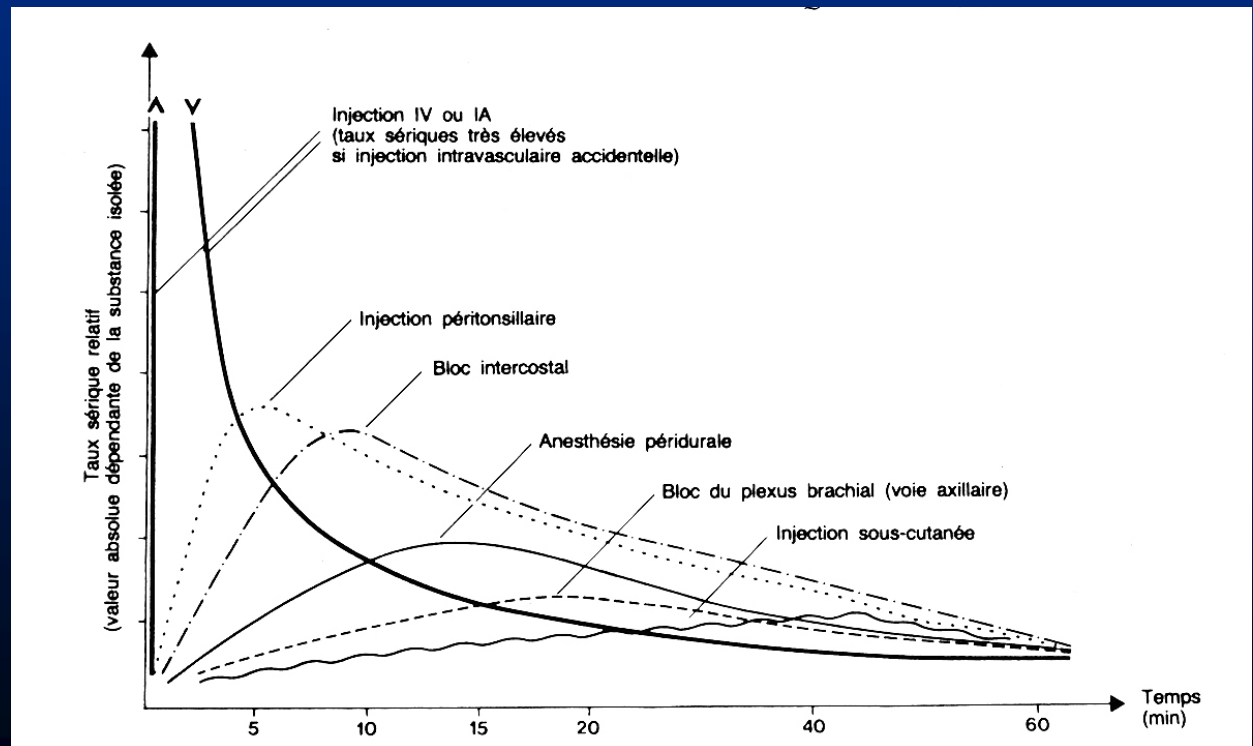
- 1) Dose totale et la concentration
- 2) Vitesse d'injection

TOXICITÉ

Toxicité – Facteurs reliés à la toxicité

3) Type d'anesthésie loco-régionale

a) Site



TOXICITÉ

Toxicité – Facteurs reliés à la toxicité

4) Agent

La toxicité suite à l'injection intravasculaire est bien corrélée à la puissance anesthésique locale intrinsèque

5) Présence d'adrénaline

TOXICITÉ

Toxicité – Facteurs reliés à la toxicité

6) Facteurs reliés au terrain

- Personne âgée
- Enfant
- État gravide
- Prématurité

7) Interférence médicamenteuse

Reg Anaes & Pain Med, 30(6):553-566, 2005

TOXICITÉ

Toxicité – Prévention et traitement

Mesures générales

Mesures prophylactiques

- Injection lente 3-5 ml / 30-60 secondes
- Rôle des isomères

Mesures curatives

État gravide :

- Planche spéciale
- César à 5 minutes

Infusion intra-lipides

UTILISATION CLINIQUE DES ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX

- **Anesthésie topique**

Cocaïne 4 %

Prilocaine

Benzocaïne

Xylo 2 à 4%

Chloroprocaïne

- **EMLA**

Entetic mixture of local anesthetics

2.5% Lidocaïne - 2.5% Prilocaine

1-2 gr/10 cm² surface

- **Anesthésie locale**

Attention à l'Épinéphrine

UTILISATION CLINIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Bloc périphérique

Selon le gradient de concentration du fourreau
→ centre de la fibre

Rapidité d'installation

PKa

Durée : Dose

Solubilité

Degré de liaison protéique

± vasoconstricteur

UTILISATION CLINIQUE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Bloc intra-veineux

- Xylocaïne

Anesthésie neuraxiale

- Épidurale
- Rachidienne

Liposuccion

UTILISATION PÉDIATRIQUE

CONSIDÉRATIONS

Effets des anesthésiques locaux dépendent de
leur distribution
leur absorption
une fixation protéique
leur solubilité lipidique
particularité du site d'injection

UTILISATION PÉDIATRIQUE

ABSORPTION

D'autant plus importante que le débit cardiaque et l'irrigation locale sont 2 à 3 fois plus élevés

- Épinéphrine

UTILISATION PÉDIATRIQUE

BLOCS DE COMPARTIMENT

Large surface d'absorption → T_{max} court
High [] max

UTILISATION PÉDIATRIQUE

BLOCS DE CONDUCTION

Spécialement l'épidurale

Différence notable entre la Marcaïne et la Ropivacaïne

UTILISATION PÉDIATRIQUE

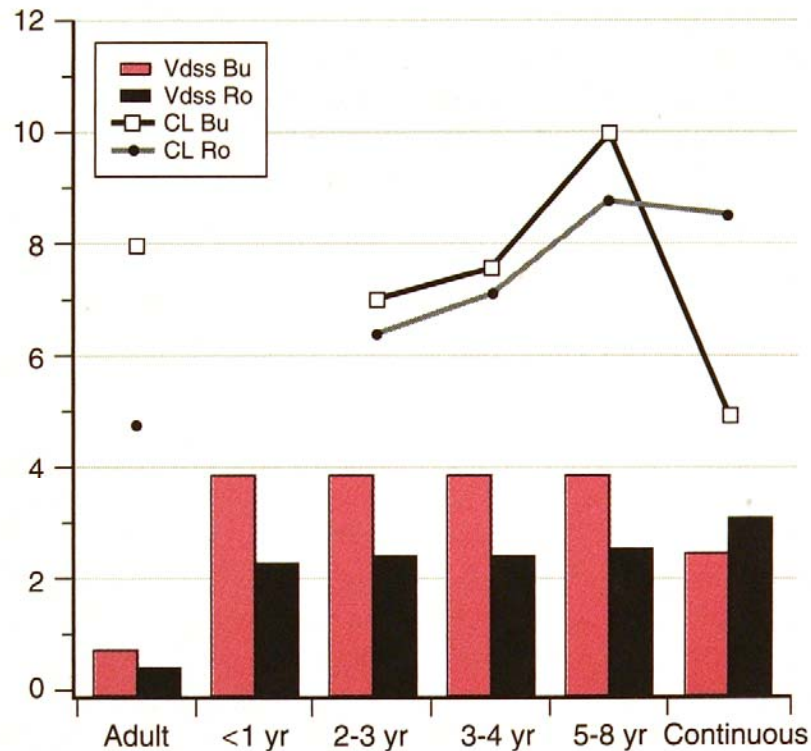


Figure 45-1 Mean variations of V_{dss} (L/kg) and clearance (mL/kg/min) of bupivacaine (Bu) and ropivacaine (Ro) according to the patient's age (after a single injection) and during continuous epidural infusion in young children. V_{dss} distribution volume at the steady state.

UTILISATION PÉDIATRIQUE

STORAGE DANS GLOBULES ROUGES

- 20-30% du contenu total en anesthésique local

UTILISATION PÉDIATRIQUE

FIXATION PROTÉIQUE

α_1 glycoprotéine acide

.2 à .3 G/L Naissance

.7 à 1 gr/l 1 an = adulte

Albumine

Affectée par

Isomère S + fortement lié

Acidose affaiblit la liaison protéique

Compétition pour les sites protéiques

UTILISATION PÉDIATRIQUE

DISTRIBUTION

Accumulation si injections répétées

Métabolisme

Esters

Amino amide

UTILISATION PÉDIATRIQUE

CLAIRANCE

Lidocaïne flow limited

Bupivacaïne rate limited

UTILISATION PÉDIATRIQUE

TOXICITÉ

- Difficilement quantifiable
- Attention aux premiers mois de vie

UTILISATION PÉDIATRIQUE

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Lidocaïne

Mépivacaïne

Action courte

Injection unique

Marcaïne

Ropivacaïne

Injection unique

Injection continue

BIBLIOGRAPHIE

- Dalens, B.J. : Regional Anesthesia in Children. In Miller's Anesthesia, 6th ed, vol. II, , p. 1719-1762, 2005.
- Strichartz, G.R., et al : Local Anesthetics. In Miller's Anesthesia, 6th ed. vol. 1, p. 573-603, 2005.
- Rosenblatt, M.A., et al : Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest. Anesthesiology, 105(1) 217-218, 2006.
- Weinberg, G.W. : Lipid Infusion Resuscitation for Local Anesthetic Toxicity – Proof of Clinical Efficacy. Anesthesiology, 105(1) 7-8, 2006.
- Dupeyron, J.P. : Généralités. In : Anesthésie Loco-régionale et traitement de la douleur. Gauthier-Lafaye-Muller, ed., 3e ed., p. 1-25, 1996
- Freyz, M et al : Toxicité systémique des anesthésiques locaux. In : Anesthésie Loco-régionale et traitement de la douleur. Gauthier-Lafaye-Muller, ed., 3e ed., p. 27-39, 1996.

BIBLIOGRAPHIE

- Peter, J.D. : Anatomie et histologie des fibres et des troncs nerveux périphériques. In : Anesthésie Loco-régionale et traitement de la douleur. Gauthier-Lafaye-Muller, ed., 3e ed., p. 41-46, 1996.
- Stoelting, R.K. : Local Anesthetics. In Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, Robert K. Stoelting, 4e ed. p. 179-207, 2006.
- Heavner, J.E. : Pain Mechanisms and Local Anesthetics : Scientific Foundations for clinical Practice. In Textbook in Regional Anesthesia. P.P. Raj, p. 105-124, 2002.
- Lang, E., et al : Clinical Research. In Textbook in Regional Anesthesia. P.P. Raj, p. 125-143, 2002.
- Tucker, G.T., et al : Properties, Absorption, and Disposition of Local Anesthetic Agents. In Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Michael J. Cousins, 3e éd. , p. 55-95, 1998.
- Covino, B.G., et al : Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Agents. In Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Michael J. Cousins, 3e éd. , p. 97-128, 1998.

BIBLIOGRAPHIE

- Mulroy, M.F., et al : Local Anesthetics : Helpful Science, but Don't Forget the Basic Clinical Safety Steps. Reg. Anesth. And Pain Med. 30(6) 513-515, 2005.
- Markham, A., et al : Robivacaine – A Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Regional Anaesthesia. Drugs 52(3); 429-449,1996.
- Foster, R.H., et al : Levobupivacaine – A Review of its Pharmacology and Use of a Local Anaesthetic. Drugs 59(3); 551-579, 2000.
- Mather, L.E., et al : Acute Toxicity of Local Anesthetics : Underlying Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts. Reg. Anesth. and Pain med. 30(6); 553-566, 2005.
- Rosenberg, P.H. et al : Maximum Recommended Doses of Local Anesthetics : A Multifactorial Concept. Reg. Anesth. and Pain med. 29(6); 564-575, 2004

BIBLIOGRAPHIE

- Giaufré, E. et al : Epidemiology and Morbidity of Regional Anesthesia in Children : A One-Year Prospective Survey of French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth. Analg.* 83;904-912, 1996.
- Rochette, A. et al : Clonidine Prolongs Spinal Anesthesia in Newborns : A prospective Dose-Ranging Study. *Anesth. Analg.* 98; 56-59, 2004.
- Ivani, G. et al : Comparison of Racemic Bupivacaine, Ropivacaine, and Levo-Bupivacaine for Pediatric Caudal Anesthesia : Effects on Postoperative Analgesia and Motor Block. *Reg. Anesth and Pain Med.* 27(2); 157-161, 2002.
- Weinberg, G., et al : Lipid Emulsion Infusion Rescues Dogs From Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity. *Reg. Anesth. And Pain Med.* 28(3); 198-202, 2003.
- Dalens, B. et al : Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine following ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Paediatric Anesthesia* 11; 415-420, 2001.

