

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 178

PHARMACOCINETIQUE DE LA BUPIVACAINE
ET DE SES DEUX METABOLITES
AU COURS DE L'ANALGESIE PERIDURALE CONTINUE
CHEZ LE PETIT ENFANT

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 1990

PAR

Jean Pierre FAVEREAU

né le 3 Avril 1959 à Longueville (Lot et Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur NICOT - Président
Monsieur le Professeur ALAIN - Juge
Monsieur le Professeur FEISS - Juge
Monsieur le Professeur MOULIES - Juge
Monsieur le Docteur TERRIER - Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSEESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A ma femme,

dont l'apparente impétuosité méditerranéenne
dissimule une patience angélique.

A ma fille Tatiana,

A mon fils Boris.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur NICOT
Chef du service hospitalo-universitaire
de Pharmacologie et Toxicologie de Limoges

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Vous nous avez permis de réaliser les dosages dans votre service et fait profiter de votre expérience.

Que cette thèse soit l'expression de notre profond respect.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur FEISS

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse que vous nous aviez confiée.

Veillez trouver dans ce travail nos remerciements et notre reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez dispensé. Puissè-je en être digne.

A Monsieur le Professeur ALAIN

Nous vous remercions d'avoir accepter de juger cette thèse.

Nous avons pu apprécier vos connaissances et vos qualités humaines lors de notre passage dans votre service.

A Monsieur le Professeur MOULIES

Vous nous faites le grand plaisir de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour la confiance que vous voulez bien nous accorder.

Au membre invité,

Monsieur le Docteur TERRIER

Sans votre aide, ce travail
n'aurait pu être accompli. J'ai
beaucoup apprécié votre coopération
et votre disponibilité.

Soyez assuré de ma profonde
admiration.

Au Docteur LACHATRE

pour la disponibilité et la
patience dont il a fait preuve pour
m'initier à la pharmacocinétique.

Au Docteur DEBORD

pour la rigueur scientifique avec
laquelle il a analysé ce travail.

A Monsieur DESROCHES

pour le travail consciencieux qu'il
a réalisé.

Au Personnel du service de Chirurgie Pédiatrique

qui m'a accueilli et aidé dans mon travail.

Au Personnel du service de Réanimation Néonatale

sans qui j'aurai eu les pires difficultés lors des prélèvements.

P L A N

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODES

- I - Patients
 - 1 - Critères d'inclusion
 - 2 - Critères d'exclusion
- II - Réalisation de l'anesthésie péridurale
- III - Analgésie postopératoire
- IV - Prélèvements sanguins
- V - Méthode de dosage
- VI - Méthode de calcul

RESULTATS

- I - Clinique
- II - Dosages
- III - Résultats pharmacocinétiques

DISCUSSION

- I - Clinique
 - 1 - Patients
 - 2 - Technique
 - 3 - Retentissement - Efficacité
- II - Dosages plasmatiques

III - Pharmacocinétique

1 - Bupivacaïne

2 - Métabolites

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

L'anesthésie locorégionale en chirurgie pédiatrique est en pleine évolution. Pratiquement abandonnées au lendemain de la seconde guerre mondiale, les techniques de bloc ont fait l'objet de quelques travaux dans les années 70 [4, 44, 51, 59] pour progressivement revenir au premier plan à mesure que s'amélioraient les connaissances de la pharmacologie des anesthésiques locaux et qu'un matériel adapté à la pédiatrie apparaissait. Récemment, les revues de DALENS [20, 21] et de YASTER - MAXWELL [91] soulignaient leur intérêt pour l'analgésie per et/ou post-opératoire. La prise en charge de la douleur de l'enfant, en particulier du nouveau-né et du nourrisson, trop longtemps sous-estimée, bénéficie grandement de ces techniques [6, 35, 50, 87, 90].

L'étude s'est intéressée à l'analgésie par voie péridurale, réalisée de façon continue, chez des nouveau-nés et des nourrissons subissant une chirurgie lourde (laparoshisis, atrésie de l'oesophage...) et tout spécialement à la pharmacocinétique de la bupivacaïne (Marcaïne^R - Laboratoire Roger BELLON) et de ses deux principaux métabolites chez le nourrisson.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique du centre hospitalier régional universitaire et le consentement éclairé [3, 36, 84] a été obtenu des parents.

Le but est d'étudier la pharmacocinétique de la bupivacaïne administrée par voie péridurale au long cours (48 heures minimum) chez le jeune enfant et de ses deux principaux métabolites : la desbutyl bupivacaïne et l'hydroxy-4 bupivacaïne, .

I - PATIENTS

Il s'agit d'enfants, d'un poids inférieur ou égal à 12 kilogrammes, nécessitant une analgésie post-opératoire au décours d'une chirurgie pelvienne, abdominale ou thoraco-abdominale.

1 - Critères d'inclusion

- . Enfant des deux sexes, pesant moins de 12 kilogrammes,
- . état clinique correspondant à la classe I à III de l'ASA¹ [33],
- . obtention du consentement éclairé des parents ou du tuteur légal,
- . absence de contre-indication à l'anesthésie

¹ American Society of Anesthesiology

péridurale [39, 45]

- . absence d'allergie connue aux anesthésiques locaux,
- . acte chirurgical douloureux justifiant une analgésie post-opératoire continue.

2 - Critères d'exclusion

- . Refus de l'anesthésie loco-régionale par les parents ou le tuteur légal,
- . classe IV de la classification ASA (risque de décès imminent).

II - REALISATION DE L'ANESTHESIE PERIDURALE

Après une prémédication intramusculaire administrée 45 minutes avant l'intervention (sulfate d'Atropine $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$, Alimémazine $1,5 \text{mg.kg}^{-1}$), l'enfant est anesthésié par voie veineuse (Thiopental 10mg.kg^{-1} , Fentanyl 3 à $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$, Pancuronium $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) et intubé. L'anesthésie est entretenue par l'isoflurane et un mélange de protoxyde d'azote-oxygène à parts égales. La surveillance de l'anesthésie est assurée par un électrocardioscope (KONTRON MEDICAL - moniteur 105), un tensiomètre automatique (MIRA ELECTRONIQUE TM 3000 adulte/pédiatrique), un oxymètre de pouls (PHYSIOCONTROL), un capnomètre (DATEX NORMOCAP^R), un moniteur de paramètres respiratoires (ANEMONE - DRAGER), un analyseur d'agents halogénés (SERVO Gas Monitor 120 - SIEMENS) et un examen clinique

constant. L'enfant est installé sur une table opératoire équipée d'un matelas chauffant intégré (THERMOMAQUET 1004-64).

La mise en place du cathéter péridural est réalisée comme suit : l'anesthésiste est habillé de façon chirurgicale, l'enfant est placé en décubitus latéral, tête en légère hyperextension, maintenu fermement par un aide. Une large désinfection cutanée est réalisée avec un antiseptique iodé (Bétadine^R solution dermique) puis un champ percé est déposé en regard du site d'implantation (lombaire ; L4-L5 ou L3-L4 ou caudal ; hiatus sacré). La ponction est réalisée avec une aiguille de Tuohy 19 G 1/2 (PORTEX réf. 100/395/190), l'espace péridural étant repéré par la technique du mandrin gazeux [47] avec une seringue en plastique siliconée (seringue pour la détection de l'espace péridural - PORTEX réf. : 100/398/000). Dès que la perte de résistance est perçue, un test d'aspiration est réalisé afin de récupérer une partie de l'air injecté [66,80]. Le cathéter péridural 19G (PORTEX, réf. : 100/382/019) est introduit dans l'espace péridural d'une longueur variable suivant le site de la chirurgie [7, 71]. Un filtre antibactérien (PLASTIMED - ACRODISC réf. 6924-192) est disposé à son extrémité externe. Après la ponction de l'espace péridural avec l'aiguille de Tuohy, l'absence d'issue de liquide céphalo-rachidien est vérifiée. L'aspiration par le cathéter ne doit pas ramener de sang ou de liquide céphalo-rachidien. Le cathéter

est fixé à la peau par un pansement transparent semi-perméable (OPSITE^R).

Il n'est pas injecté de dose-test.

Une dose de charge de $0,2 \text{ ml.kg}^{-1}$ (soit $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) de bupivacaïne pure à 0,25 p.100 est injectée lentement [78], suivie immédiatement de l'administration continue au moyen d'une seringue auto-pousseuse (VIAL MEDICAL SE 200), d'une dose de 0,1 à 0,2 ml.kg^{-1} (soit 0,25 à $0,5 \text{ mg.kg.h}^{-1}$) jusqu'à ablation du cathéter dont l'extrémité est prélevée pour analyse bactériologique. La surveillance postopératoire est poursuivie dans le service de Réanimation Néonatale² ou dans le service de Chirurgie Pédiatrique³.

III - ANALGESIE POSTOPERATOIRE

La douleur est une expérience purement sensorielle, difficile à décrire et à faire percevoir aux autres.

L'appréciation de la douleur est très difficile du fait de la pauvreté du langage. Avant sept ans, la douleur est souvent interprétée comme un phénomène obéissant à la loi du tout ou rien. Une équipe d'anesthésistes canadiens a mis au point une échelle d'évaluation, l'échelle CHEOPS [51], basée sur le comportement de l'enfant (tableau I).

² Chef de service : Professeur J.J. BOUQUIER

³ Chef de Service : Professeur A. ALAIN

Tableau I

Principaux items de l'échelle CHEOPS [2, 52]

COMPORTEMENT DE L'ENFANT	SCORE
TYPE DE PLEURS	
Absence de pleurs	1
Grognements	2
Pleurs énergiques	3
EXPRESSION DU VISAGE	
Sourire (positif)	0
Indifférente	1
Grimace (négatif)	2
COMPORTEMENT GENERAL	
Immobile, tranquille	1
Agité, trémulant ou rigide	2
MEMBRES SUPERIEURS	
Ne tente pas de toucher la plaie	1
Tente d'accéder au pansement	2
MEMBRES INFERIEURS	
Position de relaxation	1
Sans repos, chercher à donner des coups	2
VERBALISATION	
Ne se plaint pas, discute de sujets divers	0
Se plaint, mais non d'avoir mal	1
Aucune verbalisation (reste silencieux)	1
Se plaint d'avoir mal	2

Une aide est apportée pour les enfants ne s'exprimant pas par une échelle visuelle analogue ci-après [9, 50, 53].

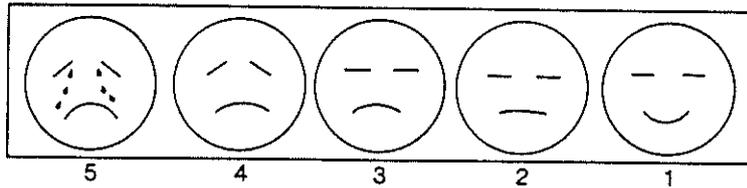


Figure 1 : Echelle visuelle analogue

L'association de ces deux méthodes permet d'évaluer l'efficacité de l'analgésie péridurale.

IV - PRELEVEMENTS SANGUINS

Les prélèvements sanguins sont réalisés soit dans une veine anté-cubitale (préalablement ponctionnée avec un cathéter court (22 G x 11") muni d'un mandrin), soit dans une veine centrale par l'intermédiaire d'un cathéter sous clavier.

Les échantillons sanguins sont prélevés si possible :

- avant l'administration de bupivacaïne (T_0), 30 minutes après le début de l'injection continue (T_1) puis toutes les douze heures ($T_2, T_3, \dots T_{x-1}$).

- à l'arrêt de la perfusion continue (T_x), à 10 minutes, 20 minutes, 30 minutes, 60 minutes ($T_{x+1}, T_{x+2}, T_{x+3}, T_{x+4}$) après l'arrêt de la perfusion continue, puis 2 h, 4 h, 8 h et 24 h ($T_{x+5}, T_{x+6}, T_{x+7}, T_{x+8}$) après l'arrêt de la perfusion continue.

Chaque prélèvement d'un volume de 2 ml est recueilli dans un tube hépariné (Vacutainer^R, tubes réf. : 606480). Ces tubes sont apportés dans le service de Pharmacologie et de Toxicologie⁴. Ils y sont immédiatement centrifugés et le plasma est congelé à - 18°C. Si la centrifugation n'a pas lieu immédiatement après le prélèvement, les tubes séjournent dans des portoirs posés dans de la glace fondante. Sur chaque tube, figure l'intitulé de l'étude, le nom du patient et le temps de prélèvement.

V - METHODE DE DOSAGE

Le dosage plasmatique de la bupivacaïne et de ses deux principaux métabolites, la desbutyl bupivacaïne et l'hydroxy-4 bupivacaïne, est effectué par chromatographie en phase liquide à polarité de phases inversée, dans le service de Pharmacologie et Toxicologie, selon une technique adaptée de celle décrite par LINDBERG et al. [49]. Les modifications apportées à la technique développée par LINDBERG concernent le mode de séparation. Cet auteur utilisait un procédé de contrôle d'ionisation qui ne permettait pas de séparer certains composés endogènes détectés dans le plasma des nouveau-nés, des métabolites de la bupivacaïne. Une séparation correcte permettant de supprimer ces interférences a pu être obtenue par apparie-

⁴ Chef de Service : Professeur G. NICOT

ment d'ions et utilisation d'une phase stationnaire greffée de type C18. L'étalon interne et la méthode d'extraction sont identiques à ceux décrits par LINDBERG.

La bupivacaïne et ses deux métabolites (desbutyl bupivacaïne et hydroxy-4 bupivacaïne) ainsi que l'étalon interne (étidocaïne) ont été fournis par les laboratoires ASTRA par l'intermédiaire du laboratoire Roger BELLON.

Les analyses sont effectuées à l'aide d'un système chromatographique constitué par :

- une pompe PERKIN-ELMER série 10, équipée d'un passeur d'échantillons avec injecteur automatique de marque WATERS, modèle 712,

- une colonne de chromatographie (200 x 4,6 mm e.i.) remplie au laboratoire de phase nucléosil C18, 5 µm, par voie humide sous pression,

- un spectrophotomètre UV visible, de marque SHIMADZU, modèle SPD-6A ; la détection a été effectuée à 210 nanomètres,

- un système d'acquisition de données de type PC-intégrateur, équipé d'un logiciel NELSON.

La phase mobile (1,5 ml/min) est constituée par le mélange tampon-phosphate pH = 3,0/acétonitrile (72/28, V/V) ; le tampon phosphate contient 1,4 g/l d'heptane sulfonate utilisé comme contre-ion.

Les modifications apportées par rapport à la technique publiée par LINDBERG ne concernant que le mode de

séparation, il ne nous est pas apparu utile de vérifier les paramètres de fiabilité (sensibilité, reproductibilité intra et inter-système, recouvrement, linéarité) qui peuvent être considérés, dans ce cas, comme identiques à ceux décrits par l'auteur précédent.

VI - METHODES DE CALCUL

Les courbes pharmacocinétiques ont été analysées selon la méthode de l'analyse non compartimentale ; en effet la partie ascendante des courbes n'a pas pu faire l'objet d'une modélisation mathématique en raison de ses nombreuses irrégularités.

Pour chaque courbe, la concentration maximale C_{\max} et le temps d'apparition du maximum t_{\max} ont été déterminés. La partie décroissante de la courbe a fait l'objet d'un lissage exponentiel selon l'équation :

$$C(t) = A_e^{-\lambda t}$$

où $C(t)$ désigne la concentration plasmatique à l'instant t .

La détermination des paramètres A et λ a été effectuée par régression non linéaire, à l'aide du programme EXPO développé au Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie [22]. Le critère d'ajustement utilisé reposait sur l'obtention de résidus normalisés compris dans l'intervalle $[-1,96 ; 1,96]$ pour tous les points expérimentaux. Pour la quasi-totalité des courbes, ce

résultat a été obtenu en l'absence de pondération. Pour certaines courbes, des poids en $C^{-1/2}$ ont été utilisés. Enfin, certaines courbes relatives aux métabolites n'ont pas pu être analysées par suite d'un nombre insuffisant de dosages dans la phase de décroissance.

Connaissant la valeur de la constante λ , les principaux paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés :

- Aires sous la courbe (AUC) et sous le premier moment de la courbe (AUMC) :

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt \qquad AUMC = \int_0^{\infty} t C(t) dt$$

Ces aires ont été calculées par la méthode des trapèzes avec extrapolation à l'infini au moyen de la courbe exponentielle :

$$AUC \approx \frac{1}{2} t_1 C_1 + \frac{1}{2} \sum_{i=2}^n \{t_i - t_{i-1}\} \cdot \{C(t_i) + C(t_{i-1})\} + \frac{C(t_n)}{\lambda}$$

$$AUMC \approx \frac{1}{2} t_1^2 C_1 + \frac{1}{2} \sum_{i=2}^n \{t_i - t_{i-1}\} \cdot \{t_i C(t_i) + t_{i-1} C(t_{i-1})\} + \frac{t_n C(t_n)}{\lambda} + \frac{C(t_n)}{\lambda}$$

(Ces formules sont valables si $t_0 = 0$ et $C(t_0) = 0$).

- Temps de présence moyen (MRT) :

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

- Clairance plasmatique totale (CL) :

$$CL = \frac{F D}{AUC}$$

où D désigne la dose totale administrée et F le coefficient de biodisponibilité de la bupivacaïne en injection épidurale, soit 0,93 d'après BURM et al. [10].

- Volume de distribution (V_d) :

$$V_d = \frac{CL}{\lambda}$$

- Demi-vie terminale ($t_{1/2}$) :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

R E S U L T A T S

L'étude a été réalisée chez 13 patients opérés dans le service de Chirurgie Pédiatrique. Les dosages effectués chez l'un d'entre eux étant en nombre insuffisant (en particulier au moment de la phase de décroissance), les résultats n'ont pas été pris en compte pour l'analyse pharmacocinétique.

I - CLINIQUE

Douze enfants (quatre garçons, huit filles), âgés de 9,53 mois \pm 10,86 (1 J - 30 M) pesant 6,15 kg \pm 3,62 (1,910 - 11,800) ont participé à l'étude. L'analgésie péridurale est restée en place 82,81h \pm 18,14 (48,95-118,33) (tableau II).

La chirurgie s'est répartie en six interventions thoraco-abdominales et six interventions abdomino-pelviennes (Tableau III).

Le cathéter péridural a été mis en place par le même anesthésiste pour tous les patients.

L'étude bactériologique de l'extrémité du cathéter péridural a été positive dans trois cas (un staphylocoque aureus chez le patient n° 11, 2 staphylocoques epidermidis chez les patients n° 3 et n° 6). Dans aucun cas, il n'a pas été noté de signe pouvant évoquer une atteinte infectieuse ou inflammatoire des méninges ou de l'espace péridural.

TABLEAU II

CLINIQUE

PATIENTS (n = 12)	AGE (en mois)	POIDS (kilogramme)	DUREE PERIDURALE (en heure)
1	0,03 (1 jour)	2,870	92,16
2	0,03 (1 jour)	3,050	118,33
3	0,06 (2 jours)	3,050	70,58
4	0,3 (9 jours)	1,910	96,16
5	2	5,320	93,21
6	2	3,100	71,00
7	9	8,380	88,18
8	12	10,000	48,95
9	12	8,680	77,58
10	21	10,000	68,50
11	26	10,000	72,65
12	30	11,800	96,45
Moyenne Ecart type	9,53 ± 10,86	6,15 ± 3,62	82,81 ± 18,14

TABLEAU III

PATHOLOGIES

PATHOLOGIE	n
Atrésie oesophage	4
Emphysème pulmonaire congénital	1
Hernie diaphragmatique	1
Mégacolon congénital	2
Néphroblastome	1
Neuroblastome	1
Laparoschisis	1
Hermaphrodisme	1
TOTAL	12

n = nombre de cas

Lors de la mise en place de l'analgésie péridurale, lors de l'injection de la dose de charge et dans les heures suivantes, il n'a pas été noté d'épisode d'hypotension artérielle, il n'a pas été nécessaire de perfuser des solutions macromoléculaires ou d'utiliser des amines pressives. De même, tout au long de l'administration de bupivacaïne, il n'a pas été observé d'effets secondaires graves, en particulier, pas d'accident neurologique (au premier plan d'épisode convulsif), ni d'accident cardiaque (troubles du rythme et/ou arrêt cardiaque).

II - DOSAGES

Les résultats sont rendus sous forme de courbes où l'on note des pics étroits, d'importance variable. A chaque pic de la chromatographie correspond un temps de rétention caractéristique d'une molécule ; la surface de ce pic est proportionnelle à la concentration plasmatique.

Au cours des manipulations, des anomalies sont apparues. Pour le patient n° 4, le pic correspondant à l'un des métabolites, la desbutyl bupivacaïne, présentait un empâtement à sa base, laissant supposer une contamination par un produit voisin. Une analyse chromatographique (réalisée dans les mêmes conditions) des médicaments ou des produits administrés avant la pose de l'anesthésie péridurale s'est révélée négative ; il est donc possible

que cette contamination soit due à un métabolite de la bupivacaïne que nous n'avons pas identifié. Des anomalies similaires survenues chez d'autres patients ont fait écarter les résultats suspects.

Certains prélèvements n'ont pu être effectués en raison de la difficulté d'obtenir des tubes de sang à un moment précis (patient n° 1 à T1-T3 - T9 à T13 en particulier).

Une autre interférence à signaler est la présence chez le patient n° 1 à T₀, c'est-à-dire avant la pose de la péridurale, d'un taux décelable de bupivacaïne dans le plasma de 0,152 µg.ml⁻¹. Ce malade a été opéré d'une hernie diaphragmatique à 1 h 45 de vie, sa mère ayant bénéficié d'une péridurale à visée analgésique au cours de son accouchement, le taux de bupivacaïne rencontré reflète un passage trans-placentaire de la molécule. Il est à noter l'absence de métabolites décelables par la technique.

Les dosages plasmatiques de bupivacaïne et ses deux principaux métabolites, desbutyl bupivacaïne et hydroxy-4 bupivacaïne sont présentés pour chaque patient dans les tableaux IV à XV. Les courbes obtenues à partir de ces résultats ont été représentées sur les figures de 2 à 13.

TABLEAU IV

Dosages plasmatiques patient n° 1

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	152
T 1	/	/	/	
T 2	12,08	102	< 20	169
T 3	/	/	/	
T 4	36,25	450	26	2256
T 5	48,08	581	interférence	1830
T 6	60,08	654		2414
T 7	72,08	535	67	1910
T 8	84,00	913	93	2152
T 9	/	/	/	
T 10 Arrêt SE	92,16	/	/	
T 11	/	/	/	
T 12	/	/	/	
T 13	/	/	/	
T 14	93,33	961	62	1004
T 15	94,58	873	62	764
T 16	97,50	713	53	442
T 17	101,66	659	72	219
T 18	117,16	272	< 20	61

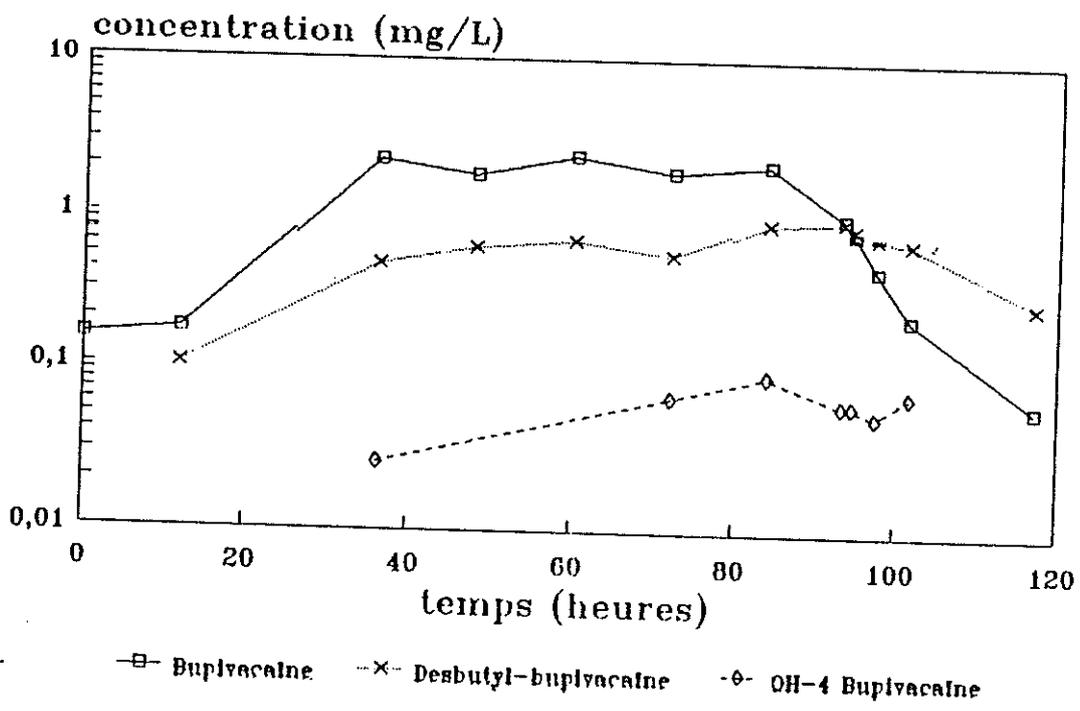


Figure n° 2 : Dosages plasmatiques du patient n° 1

TABLEAU V

Dosages plasmatiques patient n° 2

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	/	/	/
T 1	0,41	98	< 20	493
T 2	12,66	88	26	1301
T 3	25,65	228	55	2189
T 4	36,58	330	66	2516
T 5	48,25	/	/	/
T 6	60,08	421	67	2876
T 7	72,50	interférence	interférence	1626
T 8	84,00	313	31	624
T 9	96,33	85	interférence	238
T 10	108,25	301	interférence	1092
T 11 Arrêt SE	118,33	162		1339
T 12	118,55	138	56	1290
T 13	118,73	126	< 20	1236
T 14	/	/	/	/
T 15	119,30	153	54	1349
T 16	120,33	138	49	1083
T 17	122,58	143	45	795
T 18	126,58	101	36	375
T 19	142,33	/	/	/

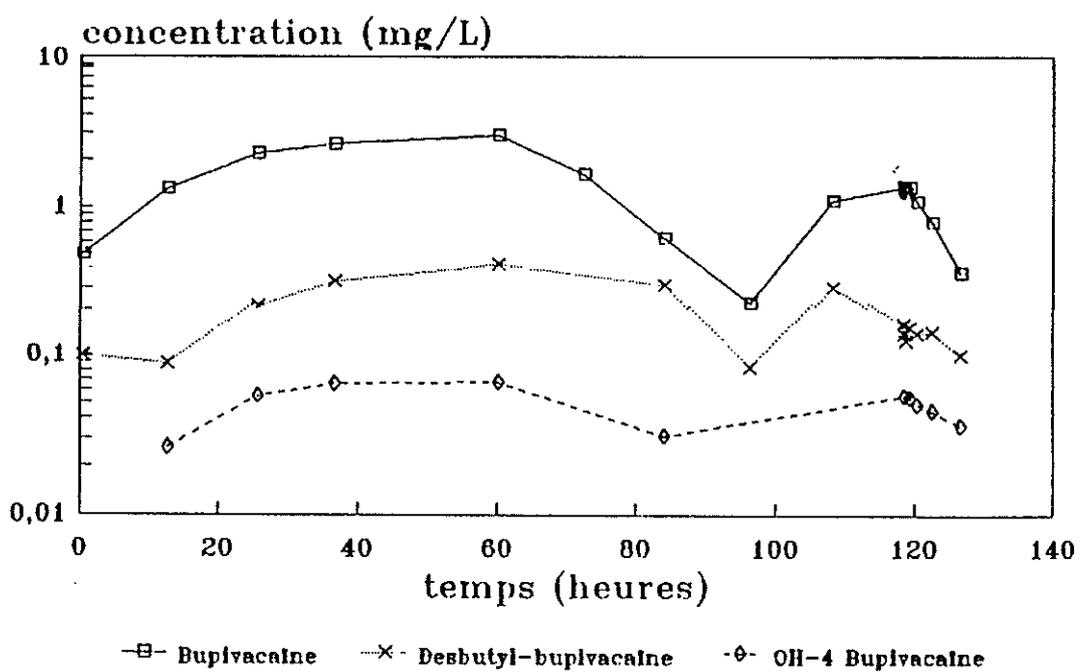


Figure n° 3 : Dosages plasmatiques du patient n° 2

TABLEAU VI

Dosages plasmatiques patient n° 3

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,66	< 20	< 20	749
T 2	12,58	109	< 20	573
T 3	24,50	112	31	439
T 4	36,00	/	/	/
T 5	48,50	288	77	2284
T 6	60,58	263	52	2298
T 7 Arrêt SE	70,58	193	46	2606
T 8	70,75	177	50	2211
T 9	70,91	160	46	1996
T 10	71,08	220	34	2181
T 11	71,50	226	76	2772
T 12	72,50	190	74	2275
T 13	74,06	153	69	1626
T 14	78,08	274	interférence	1144
T 15	94,91	61	40	156

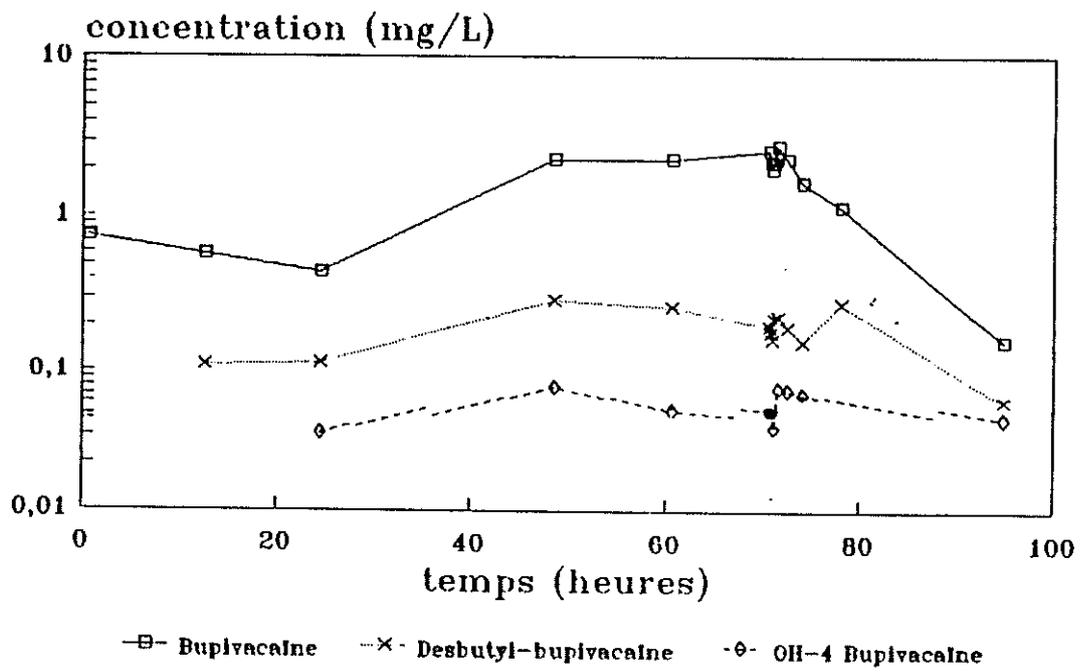


Figure n° 4 : Dosages plasmatiques du patient n° 3

TABLEAU VII
Dosages plasmatiques patient n° 4

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00			
T 1	0,66	< 20	< 20	298
T 2	12,75	interférence	117	2048
T 3	24,66	interférence	128	2600
T 4	37,10	interférence	90	2656
T 5	48,75	interférence	69	2410
T 6	60,41	interférence	interférence	2275
T 7	85,00	interférence	interférence	1932
T 8 Arrêt SE	96,16	interférence	153	877
T 9	96,66	interférence	170	682
T 10	98,16	interférence	182	620
T 11	102,66	interférence	interférence	215
T 12	116,16	/	/	/

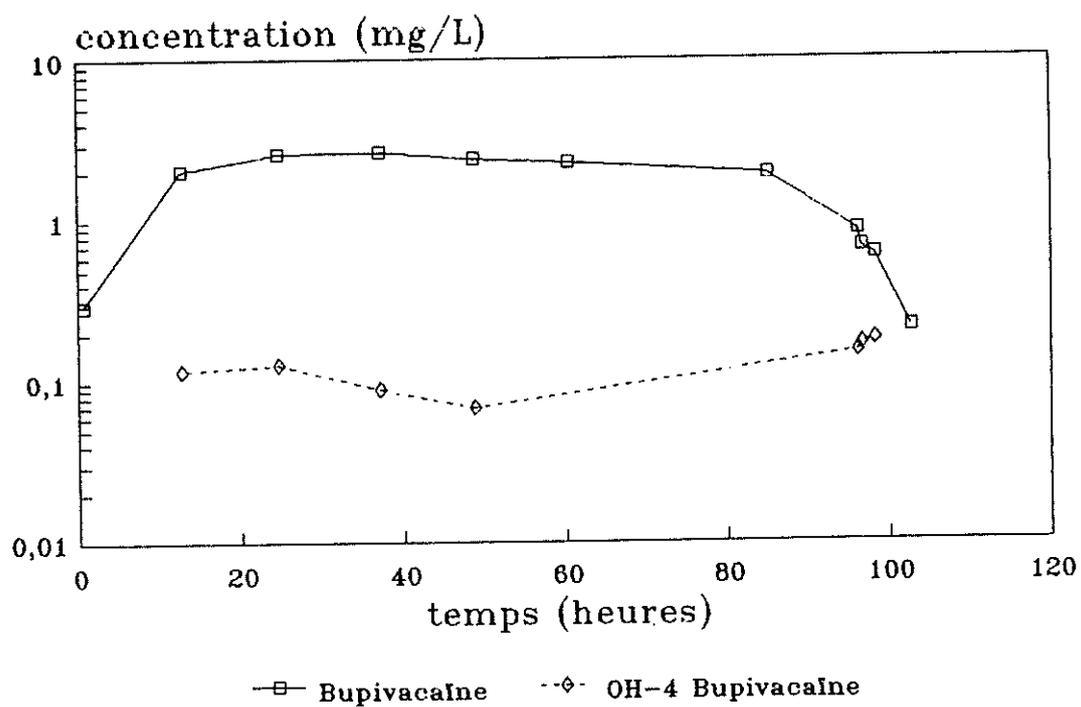


Figure n° 5 : Dosages plasmatiques du patient n° 4

TABLEAU VIII

Dosages plasmatiques patient n° 5

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	1,38	< 20	25	402
T 2	12,38	149	119	1012
T 3	24,46	399	484	1175
T 4	36,30	230	177	1828
T 5				
T 6	60,63	374	200	1365
T 7	72,00			
T 8	84,00			
T 9 Arrêt SE	93,21	466	99	1464
T 10	94,33	568	108	1048
T 11	97,63	479	146	353

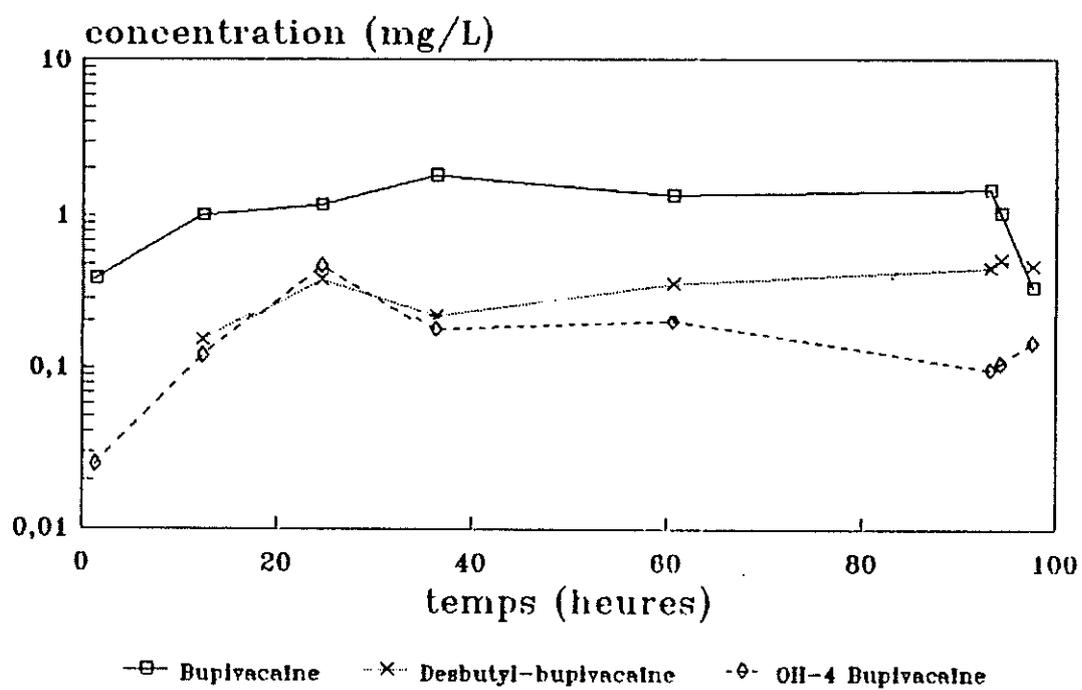


Figure n° 6 : Dosages plasmatiques du patient n° 5

TABLEAU IX
Dosages plasmatiques patient n° 6

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	/	/	/
T 1	0,50	< 20	< 20	687
T 2	11,50	175	619	1700
T 3	23,91	492	347	3179
T 4	35,66	479	288	3827
T 5		/	/	/
T 6	45,16	427	261	4550
T 7	59,58	396	254	3999
T 8 Arrêt SE	71,00	425	276	4278
T 9	75,66	390	383	1887
T 10	95,16	135	22	31

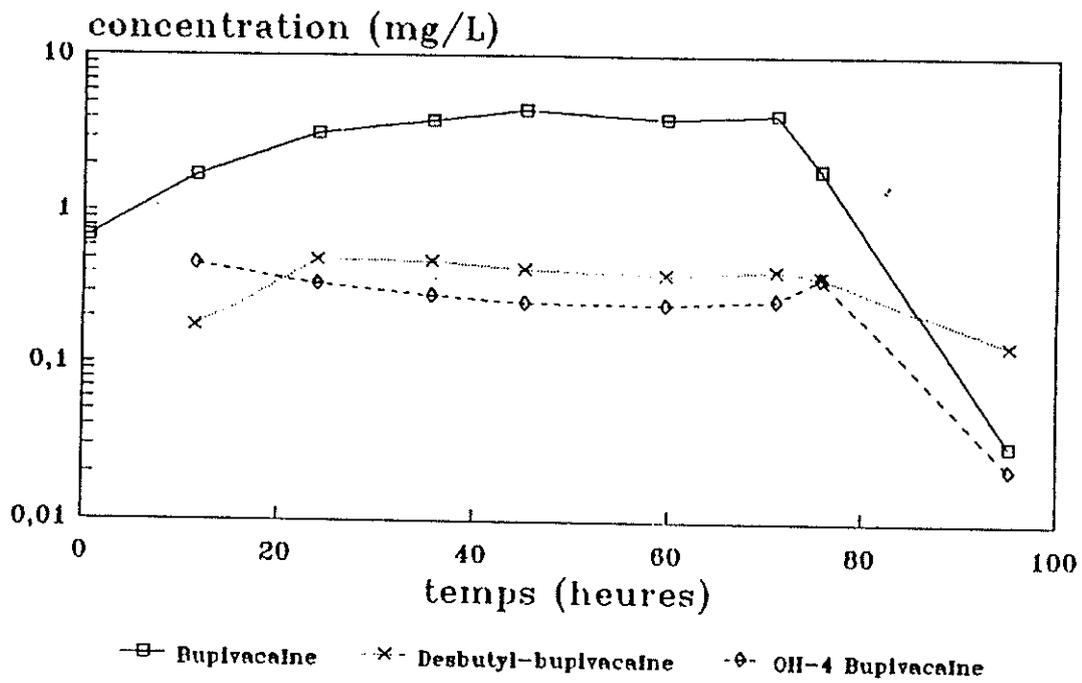


Figure n° 7 : Dosages plasmatiques du patient n° 6

TABLEAU X
Dosages plasmatiques patient n° 7

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,46	< 20	< 20	310
T 2	12,08	244	146	1198
T 3	24,00	576	143	1437
T 4	36,08	780	162	1289
T 5	/	/	/	/
T 6	60,50	664	152	1078
T 7	72,83	639	170	1395
T 8 Arrêt SE	88,18	570	171	1374
T 9	88,43	486	176	1162
T 10	/	/	/	/
T 11	/	/	/	/
T 12	/	/	/	/
T 13	90,08	467	108	421
T 14	92,25	417	58	187
T 15	96,25	251	< 20	51
T 16	112,16	66	< 20	< 20

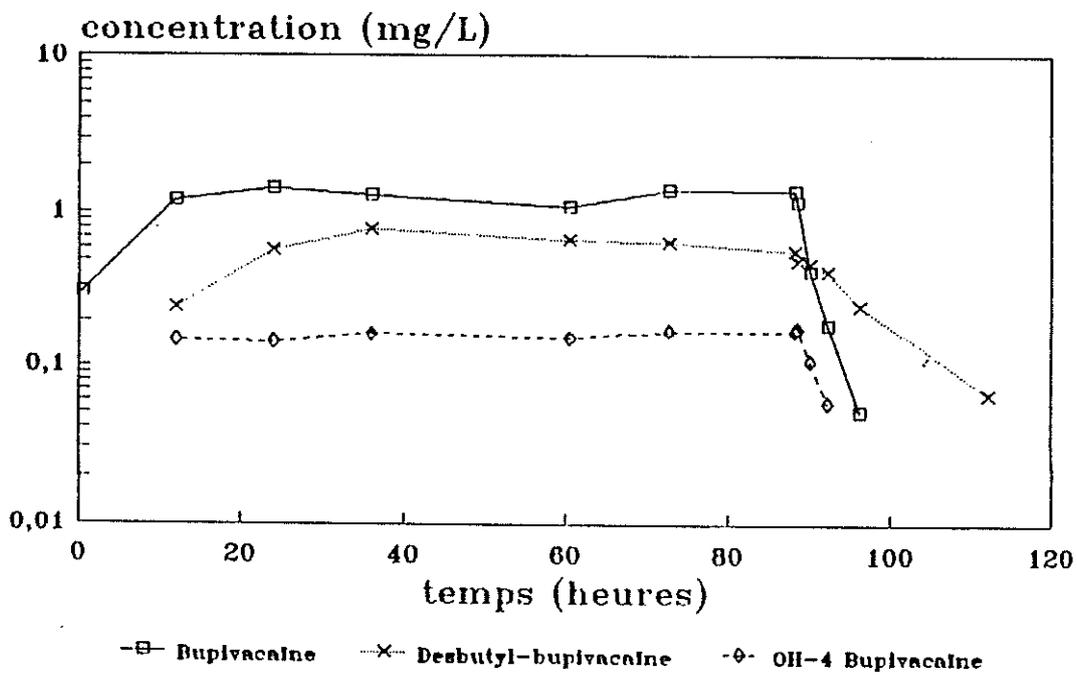


Figure n° 8 : Dosages plasmatiques du patient n° 7

TABLEAU XI

Dosages plasmatiques patient n° 8

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,21	< 20	24	463
T 2	12,25	117	151	878
T 3	24,16	215	202	1393
T 4	36,25	244	252	1939
T 5	48,16	228	267	2189
T 6 Arrêt SE	48,95	223	212	2145
T 7	49,75	213	152	1818
T 8	49,91	203	155	1788
T 9	50,08	287	Interférence	1599
T 10	50,75	200	Interférence	1650
T 11	51,83	244	Interférence	1408
T 12	53,00	190	Interférence	1120
T 13	57,08	140	163	508
T 14	73,25	< 20	< 20	< 20

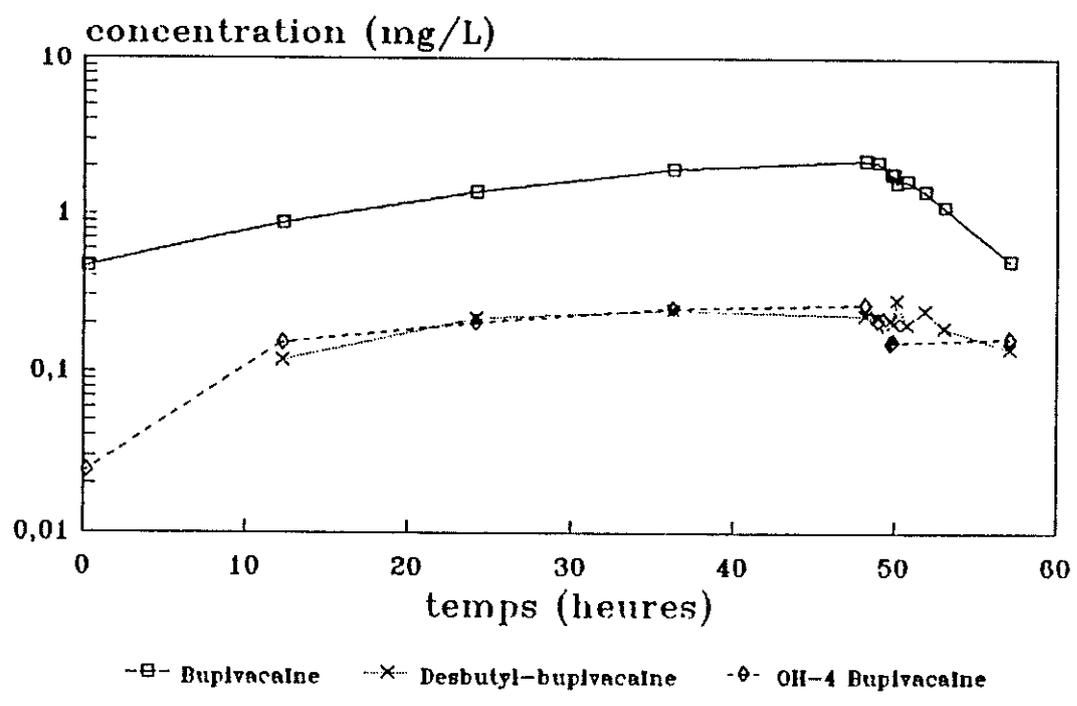


Figure n° 9 : Dosages plasmatiques du patient n° 8

TABLEAU XII

Dosages plasmatiques patient n° 9

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,50	194	47	1001
T 2	12,00	223	120	1710
T 3	24,18	298	240	2183
T 4	36,25	465	304	3355
T 5	48,41	578	467	3744
T 6	60,08	546	547	2632
T 7	72,05	682	531	2048
T 8 Arrêt SE	77,58	/	/	/
T 9	77,71	566	438	2049
T 10	77,88	542	462	1798
T 11	78,08	815	629	1824
T 12	78,50	688	486	1533
T 13	79,55	676	446	1208
T 14	81,56	582	346	802
T 15	85,60	388	167	221
T 16	101,58	108	< 20	< 20

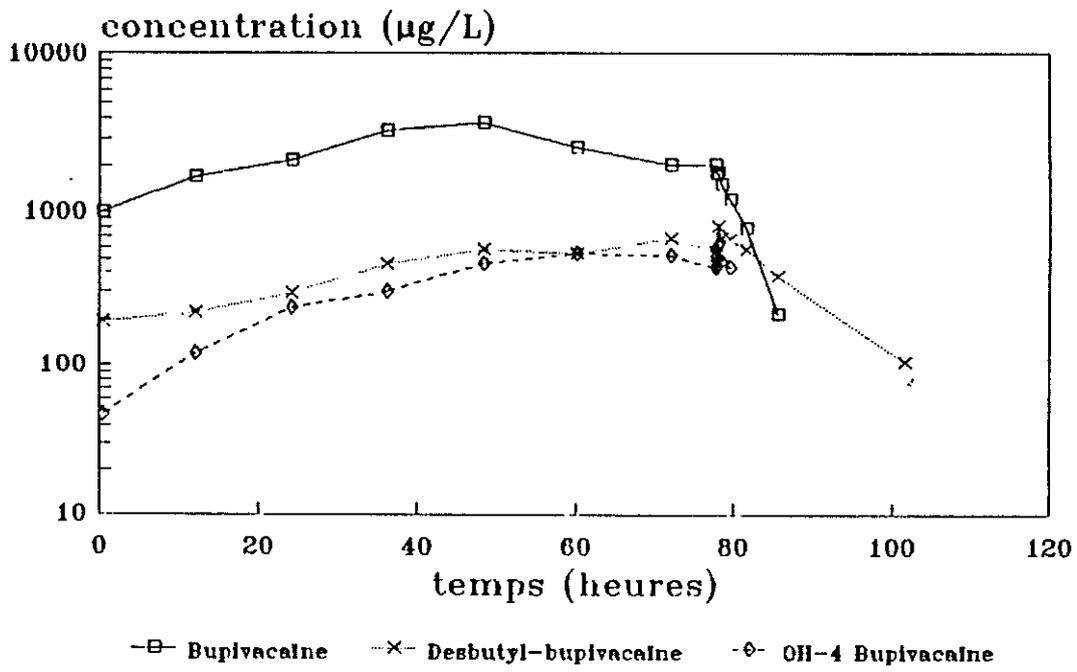


Figure n° 10 : Dosages plasmatiques du patient n° 9

TABLEAU XIII

Dosages plasmatiques patient n° 10

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,66	< 20	< 20	391
T 2	12,58	/	/	/
T 3	24,53	374	279	2381
T 4	36,50	/	/	/
T 5	48,58	395	310	2686
T 6	60,50	435	224	2506
T 7 Arrêt SE	68,50	362	295	1897
T 8	68,71	404	317	2001
T 9	68,88	435	342	1989
T 10	69,05	438	373	1985
T 11	69,55	315	263	1346
T 12	70,55	400	291	1073
T 13	72,66	391	242	574
T 14	76,51	260	91	149
T 15	92,53	47	< 20	< 20

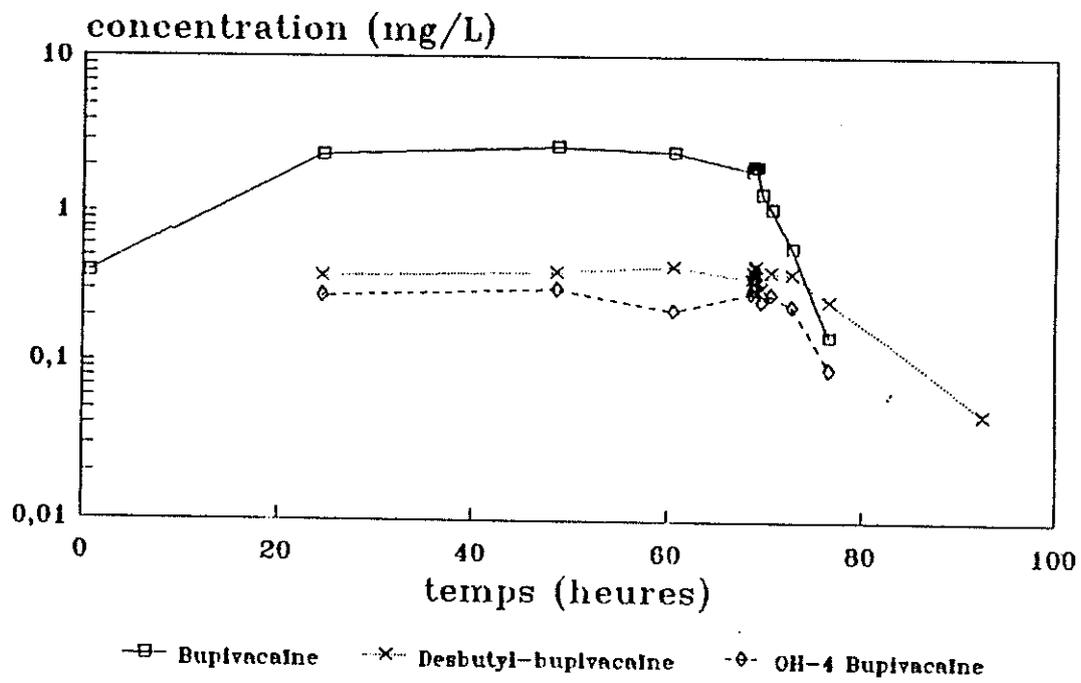


Figure n° 11 : Dosages plasmatiques du patient n° 10

TABLEAU XIV

Dosages plasmatiques patient n° 11

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,50	< 20	< 20	179
T 2	12,40	97	117	819
T 3	24,40	232	186	1509
T 4	36,40	334	207	1886
T 5	48,40	435	276	2502
T 6	60,40	453	240	1527
T 7 Arrêt SE	72,65	/	/	/
T 8	72,90	525	356	2120
T 9	73,06	588	245	1847
T 10	73,23	531	256	1614
T 11	73,65	459	225	1531
T 12	74,65	504	206	947
T 13	76,65	372	144	538
T 14	80,65	259	94	379
T 15	96,65	67	21	41

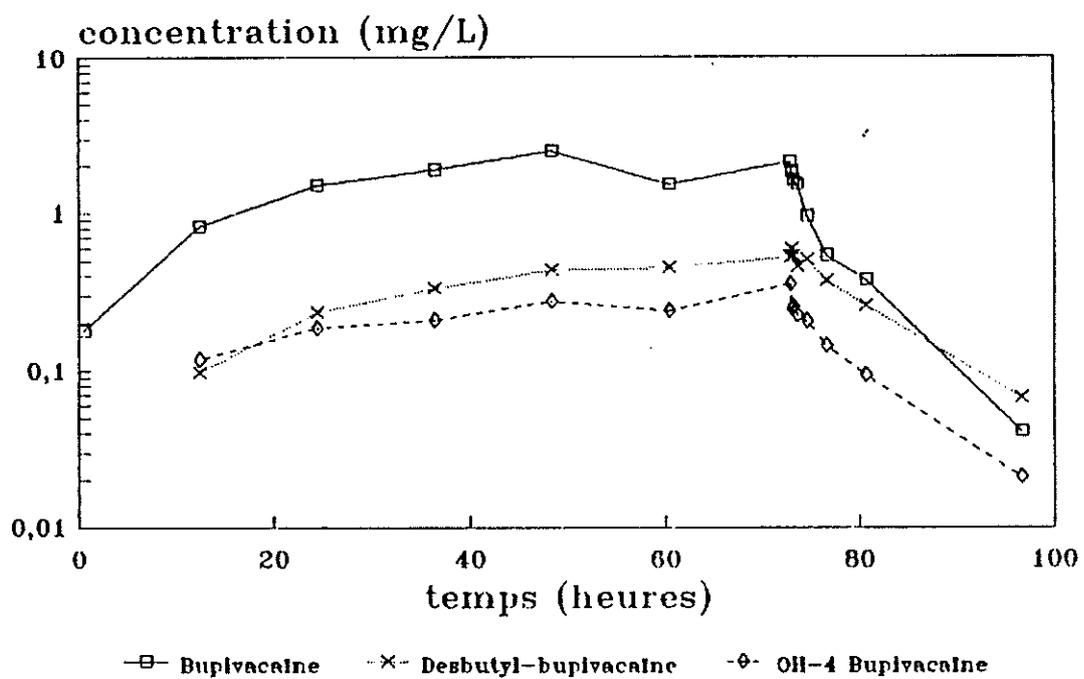


Figure n° 12 : Dosages plasmatiques du patient n° 11

TABLEAU XV

Dosages plasmatiques patient n° 12

N° Prélèvement	Délai réel	Concentrations plasmatiques (ng/ml)		
		Desbutylbupivacaïne	Hydroxy-4 bupivacaïne	Bupivacaïne
T 0	0,00	< 20	< 20	< 20
T 1	0,51	< 20	< 20	231
T 2	12,73	270	35	1003
T 3	24,68	365	65	1658
T 4	36,60	409	70	2261
T 5	48,56	560	168	3230
T 6	60,68	572	227	2926
T 7	72,53	484	258	3048
T 8	84,51	741	371	2963
T 9 Arrêt SE	96,45	790	330	2971
T 10	96,61	724	323	2413
T 11	96,78	771	304	2259
T 12	96,95	771	312	2261
T 13	97,43	752	270	2113
T 14	98,35	705	274	1728
T 15	100,38	690	257	1414
T 16	104,46	613	143	716
T 17	120,55	143	< 20	25

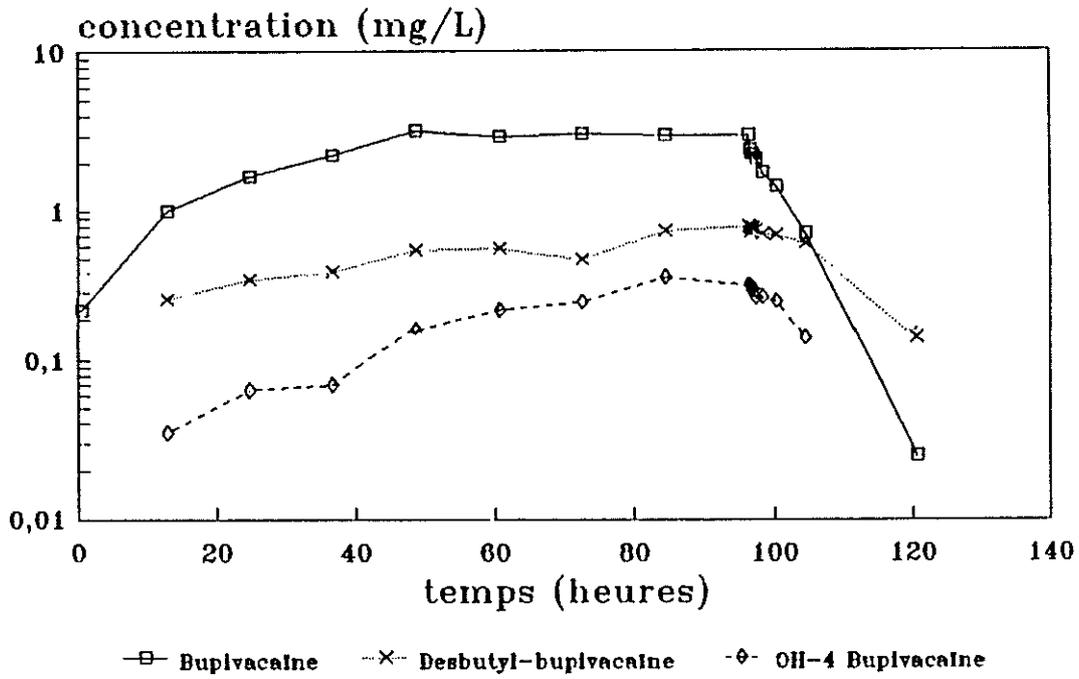


Figure n° 13 : Dosages plasmatiques du patient n° 12

III - RESULTATS PHARMACOCINETIQUES

Les résultats obtenus ont permis le calcul des principaux paramètres pharmacocinétiques (concentration maximale, temps d'apparition du maximum, aire sous la courbe, temps de présence moyen, clairance plasmatique totale, volume de distribution et demi-vie terminale) pour la bupivacaïne chez les 12 patients. Pour la desbutyl bupivacaïne, les chiffres n'ont été exploitables que pour six patients (n° 1, 7, 9, 10, 11, 12) et les paramètres pharmacocinétiques obtenus se composent de la concentration maximale, temps d'apparition du maximum, aire sous la courbe, temps de présence moyen et demi-vie d'élimination. Pour l'hydroxy-4 bupivacaïne, les paramètres précédents ont été évalués seulement sur cinq patients (n° 7, 9, 10, 11, 12).

Dans l'ensemble, les résultats obtenus montrent de larges variations individuelles, par exemple la concentration maximale (C_{max}) de bupivacaïne varie de $1,44 \mu\text{g.ml}^{-1}$ à $4,55 \mu\text{g.ml}^{-1}$, le temps du maximum s'étale de 24 h à 71,50h. Les résultats constatés sont rapportés dans les tableaux XVI, XVII, XVIII.

La dose totale de bupivacaïne injectée par voie péridurale a été en moyenne de $35 \pm 8,89 \text{ mg.kg}^{-1}$.

Les concentrations maximales de desbutyl bupivacaïne ne sont pas négligeables chez le petit enfant car l'étude met en évidence des taux plasmatiques moyens de

$0,58 \pm 0,22 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, avec un pic apparaissant retardé par rapport à la bupivacaïne, $65,72 \pm 23,24\text{h}$ et $48,03 \pm 11,85\text{h}$ respectivement. De même, les concentrations maximales d'hydroxy-4 bupivacaïne varient autour de $0,29 \pm 0,17 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ avec temps d'apparition du maximum à $63,99 \pm 25,35\text{h}$, lui aussi décalé par rapport à la bupivacaïne.

Les clairances de desbutyl bupivacaïne et d'hydroxy-4 bupivacaïne n'ont pu être calculés car la dose totale de ces deux produits n'était pas connue. La clairance de la bupivacaïne est faible ; $0,21 \text{ l}.\text{h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$.

Les demi-vies d'élimination de la bupivacaïne, de la desbutyl bupivacaïne et de l'hydroxy-4 bupivacaïne sont respectivement de $3,32 \pm 1,23\text{h}$, $9,19 \pm 2,25\text{h}$ et de $4,90 \pm 1,78\text{h}$; l'épuration des métabolites est plus lente que celle de la bupivacaïne.

TABLEAU XVI

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE LA BUPIVACAINE

PATIENT	DOSE (mg.kg ⁻¹)	Tmax (h)	Cmax (µg.ml ⁻¹)
1	41,68	60,08	2,41
2	49,50	60,08	2,88
3	33,55	71,50	2,77
4	40,58	37,10	2,66
5	31,25	36,30	1,83
6	34,84	45,16	4,55
7	40,22	24,00	1,44
8	12,77	48,16	2,19
9	40,74	48,10	3,74
10	26,06	48,58	2,69
11	37,32	48,40	2,50
12	38,14	48,56	3,23
Moyenne	35,55	48,03	2,74
Ecart-type	8,89	11,85	0,79
Coef.Var.	0,25	0,25	0,29

tmax : temps d'apparition du maximum
Cmax : concentration maximale

TABLEAU XVI (suite)

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE LA BUPIVACAINE

PATIENT	AUC ($\text{mg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	MRT (h)	CL ($\text{l} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Vd ($\text{l} \cdot \text{kg}^{-1}$)	t _{1/2} (h)
1	152,49	58,88	0,25	1,35	3,69
2	198,93	56,27	0,23	1,70	5,10
3	124,31	53,89	0,25	1,71	4,72
4	203,30	49,11	0,19	0,92	3,42
5	128,80	52,28	0,23	0,71	2,19
6	266,67	46,31	0,12	0,69	3,93
7	109,25	47,83	0,34	0,60	1,21
8	80,96	34,50	0,15	0,92	4,34
9	200,72	43,70	0,19	0,74	2,70
10	149,37	41,88	0,16	0,45	1,90
11	122,92	46,08	0,28	0,81	1,98
12	238,18	60,72	0,15	0,99	4,60
Moyenne	164,66	49,29	0,21	0,96	3,32
Ecart-type	53,92	7,23	0,06	0,40	1,23
Coef.Var.	0,33	0,15	0,29	0,41	0,37

AUC : aire sous la courbe
MRT : temps de présence moyen
CL : clairance plasmatique totale
Vd : volume de distribution
t_{1/2} : demi-vie terminale

TABLEAU XVII

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE LA DESBUTYL BUPIVACAINE

PATIENTS	t _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	AUC ($\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
1	93,33	0,96	64,20	76,78	13,68
2	60,08	0,42			
3	48,50	0,29			
4					
5	94,33	0,53			
6	23,91	0,49			
7	36,08	0,78	56,05	55,85	8,60
8	50,08	0,29			
9	78,08	0,81	43,69	56,29	7,94
10	69,05	0,44	27,84	49,85	8,21
11	73,06	0,59	28,29	55,57	6,63
12	96,45	0,79	59,16	70,64	10,07
Moyenne	65,72	0,58	46,54	60,83	9,19
Ecart-type	23,24	0,22	14,45	9,52	2,25
Coef.var.	0,35	0,37	0,31	0,16	0,24

t_{max} : temps d'apparition du maximum
 C_{max} : concentration maximale
 AUC : aire sous la courbe
 MRT : temps de présence moyen
 t_{1/2} : demi-vie terminale

TABLEAU XVIII

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'HYDROXY-4 BUPIVACAINE

PATIENTS	t _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	AUC ($\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
1	84,00	0,09			
2	60,08	0,07			
3	48,50	0,08			
4	98,16	0,18			
5	24,46	0,48			
6	11,50	0,46			
7	88,43	0,18	13,54	50,60	2,37
8	48,165	0,27			
9	78,08	0,63	30,20	54,51	5,01
10	69,05	0,37	18,12	45,67	4,09
11	72,90	0,36	16,93	50,18	5,19
12	84,51	0,37	19,79	74,98	7,84
Moyenne	63,99	0,29	19,72	55,19	4,90
Ecart-type	25,35	0,17	5,63	10,29	1,78
Coef.var.	0,40	0,59	0,29	0,19	0,36

t_{max} : temps d'apparition du maximum

C_{max} : concentration maximale

AUC : aire sous la courbe

MRT : temps de présence moyen

t_{1/2} : demi-vie terminale

D I S C U S S I O N

La pharmacologie des anesthésiques locaux de type amide chez l'adulte [13, 16, 18, 19, 37, 85, 86, 88] a suscité un grand nombre d'ouvrages ou d'articles dans des revues spécialisées. La bupivacaïne, l'un des chefs de file de ces produits, est largement étudiée [14] dans toutes ses utilisations cliniques (analgésie obstétricale, postopératoire, chirurgicale). Ses effets indésirables et sa toxicité sont bien répertoriés [15, 17, 29, 30, 34].

Les particularités pédiatriques de la pharmacologie [56, 63, 69, 70], le peu de matériel adapté aux enfants et les difficultés d'accès aux voies veineuses pour effectuer des prélèvements sanguins corrects ont retardé les explorations pharmacocinétiques chez les nouveau-nés et les nourrissons. Le regain d'intérêt de ces dernières années pour l'anesthésie locorégionale pédiatrique a motivé la réalisation de nombreuses études de cinétique des anesthésiques locaux dans ces catégories d'âge [8, 31, 32, 54, 65, 82].

La présente étude s'est intéressée au devenir de la bupivacaïne (et de ses deux principaux métabolites), injectée par voie périurale de manière continue pendant 48 à 96 heures pour l'analgésie post-opératoire chez le tout petit enfant, afin de détecter des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques, et de définir certains paramètres pharmacocinétiques .

I - CLINIQUE

1 - Patients

L'étude porte sur 12 enfants âgés de $9,53 \pm 10,86$ mois, dont six nouveau-nés ou nourrissons (un jour à deux mois). Dans la littérature, peu de séries portent sur des enfants aussi jeunes. Les études de MURAT et coll. [65], MAZOIT et coll. [54], CAMBOULIVES et coll. [12], STOW et coll. [81], EYRES et coll. [31, 32] s'intéressent à une catégorie d'âge similaire ou plus large, seule la série de BRICKER et coll. [8] se limite aux nouveau-nés et enfants de moins de six mois, mais pour une étude pharmacocinétique de la bupivacaïne administrée au cours de blocs intercostaux (analgésie de thoracotomie pour anomalies congénitales cardiaques).

2 - Technique

L'utilisation des techniques locorégionales chez l'enfant est relativement récente. L'anesthésie caudale qui représentait la majorité des anesthésies péridurales il y a une dizaine d'années, est concurrencée par l'abord lombaire [26, 28, 31], et à un moindre degré, par l'abord thoracique de l'espace extradural [26].

Dans un premier temps, elles ne furent utilisées que pour la phase opératoire, avec injection unique d'anesthésiques locaux. Plus tard, leur mise en place lors d'interventions chirurgicales de durée moyenne fut suivie de ré-injections d'anesthésiques. L'analgésie postopératoire par voie péridurale s'adressa aux petits patients à risque [58] puis son utilisation s'élargit rapidement à l'ensemble des enfants.

Le cathéter péridural est resté en place $82,81 \pm 18,14$ heures, ce qui semble représenter la période la plus longue décrite dans la littérature, MURAT et coll. [64] ayant fait des études sur une période de 35 ± 31 heures.

Le fait de laisser en place un cathéter dans l'espace péridural aussi longtemps expose au risque de contamination bactérienne de cet espace. L'étude bactériologique est revenue positive à trois reprises. Il a été mis en évidence à deux cultures de l'extrémité du cathéter un staphylocoque epidermidis, pour les patients n° 3 et 6. Les numérations de germes n'étaient pas significatives, en faveur d'une souillure cutanée. Le patient n° 3 était âgé de deux jours, et avait une atrésie de l'oesophage type III. Il a bénéficié d'une péridurale lombaire qui est restée en place 70,58h. Le patient n° 6, ancien prématuré, âgé de deux mois, a été opéré d'une atrésie de l'oesophage de type III. La péridurale lombaire a été maintenue 71 heures. La troisième culture positive a identifié un staphylocoque aureus chez le patient n° 11. Dans ce cas, la numération de germes était significative, en faveur d'une colonisation du cathéter péridural. Le patient, hermaphrodite, avait subi une réimplantation clitoridienne à l'âge de 26 mois. L'analgésie réalisée par voie caudale est restée en place 72,65h. La présence d'un cathéter à proximité de l'orifice anal, pendant trois jours, favorise l'infection du site d'injection et du cathéter [89]. C'est le seul patient ayant eu une analgésie par voie caudale. Le

risque d'infection élevé de cette voie d'abord doit l'écartier de l'analgésie prolongée. Aucun patient de l'étude n'a eu de syndrome méningé, en particulier, les patients n° 3, 6 et 11, et la colonisation du cathéter a été mise en évidence par la culture systématique de son extrémité interne.

L'adage disant que l'habitude crée l'habileté [46] se vérifie pour l'anesthésie locorégionale, surtout chez l'enfant. Les cathéters périduraux ont été mis en place par l'anesthésiste le plus expérimenté afin de réduire au maximum les échecs ou les erreurs techniques. L'espace péridural est atteint très rapidement après un trajet de quelques millimètres [20, 21] et l'introduction du cathéter est facile. La dose test n'a pas été pratiquée, bien qu'elle soit recommandée pour détecter une éventuelle brèche de la dure-mère, ou l'effraction d'un vaisseau [60]. L'anesthésie péridurale chez l'enfant est pratiquée sous anesthésie générale légère ce qui modifie les résultats de la dose test [11]. Le bloc moteur dans le cas d'une rachi-anesthésie accidentelle sera plus difficile à détecter. La tachycardie après injection intravasculaire involontaire de solution anesthésique adrénalinée sera atténuée, ce d'autant, qu'il s'agit de nouveau-nés ou nourrissons tachycardes. De plus, l'injection d'anesthésique local non adrénaliné peut s'accompagner de tachycardie sans erreur technique [78]. MOORE et BATRA [60] conseillent la réalisation d'une dose-test de 3 ml initialement, mais aussi régulièrement si on pratique une analgésie continue, car la perforation "à retardement" a

été décrite [47, 72]. Cela n'a pas été réalisé dans cette série, car ces injections représentaient 2 ml de bupivacaïne à 0,25 p. 100, et la dose d'entretien, était limitée à 2 ml par heure. La pratique de ces dose-tests régulières aurait provoqué des pics plasmatiques de bupivacaïne, et accru le risque de surdosage.

3 - Retentissement - Efficacité

La stabilité hémodynamique lors de l'installation de l'analgésie péridurale et de son entretien est bien établie chez le tout petit enfant [23, 64]. Dans la présente série, le recours à un remplissage par macromolécules ou à des amines pressives s'est révélé inutile. Les pertes sanguines ayant été minimales, il n'a pas été nécessaire de transfuser les patients. Les perfusions de cristalloïdes ont couvert les besoins de base des patients et les pertes insensibles.

L'analgésie obtenue par cette technique est satisfaisante. Elle a permis d'avoir des enfants calmes, se laissant ventiler correctement sans lutter contre le respirateur, manipulables aisément et ne s'opposant pas au changement de pansement par les infirmières. Un seul patient a eu une analgésie de moins bonne qualité, motivant l'augmentation des doses de bupivacaïne.

II - DOSAGES PLASMATIQUES

La chromatographie en phase liquide [5, 38] pour le dosage de la bupivacaïne et de ses deux principaux métabolites [49] est une technique plus récente que celle utilisant une phase gazeuse [48, 92] tout en

restant un moyen fiable et plus simple de dosage de ces produits.

La réalisation pratique d'une détermination du taux plasmatique de ces trois molécules demande une petite quantité de plasma (0,5 ml) ce qui est de première importance lorsqu'on s'adresse à des nourrissons. La manipulation dure de 18 à 20 minutes, suivant les cas, pour obtenir les trois dosages.

La quantité d'anesthésiques locaux administrée à l'enfant est limitée par le risque de toxicité générale. Les effets secondaires cardiaques et nerveux centraux sont en relation avec les concentrations plasmatiques des anesthésiques. Pour la bupivacaïne, le seuil toxique plasmatique varie selon les auteurs de $1,6 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ [73] à $4 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ [43, 86]. Jusqu'à ces dernières années, seuls EYRES et coll. [31, 32] avaient publié les concentrations plasmatiques de bupivacaïne après administration chez l'enfant. Ces auteurs avaient mesuré des taux sanguins bien inférieurs au seuil toxique après injection caudale de $3 \text{mg}.\text{kg}^{-1}$ de bupivacaïne ($1,2$ à $1,4 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ en moyenne [32]). Trois travaux récents [8, 54, 65] ont rapporté des résultats comparables. Cependant, on trouve dans la littérature des concentrations supérieures à $4 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ [25, 67, 76] sans accident cardiaque ou neurologique. Dans la présente étude, les dosages sont effectués sur du sang veineux. Les effets toxiques sont mieux corrélés avec la concentration artérielle. La concentration artérielle est plus élevée que la concentration veineuse, surtout pendant les 15 à 60 premières minutes

[32, 61, 62, 77]. Cette différence artério-veineuse initiale serait due à une séquestration de l'anesthésique local dans le poumon [42, 74]. Les concentrations artérielles maximales sont supérieures aux valeurs trouvées dans le sang veineux, mais pour des raisons éthiques, il était difficile d'envisager des prélèvements artériels itératifs chez l'enfant. Cette étude ayant duré au minimum 48 heures, les dosages sur sang veineux sont aussi représentatifs que des dosages artériels, car la différence ne porte que sur la première heure. Ensuite les concentrations artérielles et veineuses se rapprochent l'une de l'autre [32, 62].

La concentration à T₁ est en moyenne de $0,433 \pm 0,273 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ($0,179 - 1,001$), soit une valeur bien inférieure à la concentration considérée comme toxique. On peut rapprocher ces résultats de ceux obtenus par d'autres après injection unique de bupivacaïne [12, 31, 32, 54, 65] où toutes les concentrations maximales sont proches de $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$. La concentration à T₂ (12 heures après le début de l'injection continue) est de $1,034 \pm 0,612 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ($0,169 - 2,048$) inférieure au seuil toxique. La concentration maximale est supérieure à $4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ chez un patient (n°: 6), comprise entre 3 et $4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ chez deux patients (n° : 9 et 12) et comprise entre 2 et $3 \mu\text{g.ml}^{-1}$ chez sept patients (n° : 1-2-3-4-8-10-11). Seulement deux patients (n° : 5 et 7) ont une concentration maximale inférieure à $2 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Les concentrations supérieures à $2 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ne s'accompagnent pas

de problèmes neurologiques cliniques ou d'effets indésirables cardiaques. Le temps où apparaît la concentration maximale est en moyenne de $48,03 \pm 11,85$ heures. Dans cette étude, l'utilisation de dose maximale recommandée par les auteurs anglo-saxons [67,73,86] ($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 4\text{h}^{-1}$) a abouti à un surdosage en bupivacaïne, survenant en moyenne 48 h après le début de la perfusion. RICHTER et coll. [74] ont constaté l'accumulation du produit après anesthésie péridurale continue au delà de la trentième heure, résultat sensiblement identique à l'étude actuelle. L'accumulation constatée dans cette série peut être multifactorielle. Une première hypothèse est l'immaturité hépatique du nouveau-né et du nourrisson, et plus particulièrement du prématuré. Le patient n° 6, qui est un ancien prématuré (terme de 32 semaines à l'accouchement) a la concentration maximale la plus élevée ($4,55 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$), mais des concentrations supérieures à $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ s'observent chez des patients plus âgés. L'utilisation d'une perfusion à débit continu par seringue électrique [41] éviterait les pics plasmatiques lors des réinjections, mais serait potentiellement dangereuse par rapport à des injections intermittentes [65], en majorant les risques d'accumulation. Plus probablement, la clairance de la bupivacaïne pourrait diminuer en fonction du temps [55, 57]. Malgré des concentrations plasmatiques élevées, aucune manifestation toxique n'a été décelée cliniquement. Plusieurs arguments peuvent aider à expliquer cette réalité. Une première hypothèse est l'immaturité de l'organe cible [69]. La tolérance d'un patient à une dose

donnée est inversement proportionnelle à la vitesse d'obtention de la concentration plasmatique [2, 78]. Ainsi, le seuil convulsivant de la bupivacaïne peut être augmenté avec le temps nécessaire à obtenir cette valeur. Un autre mécanisme invoqué est la stabilité de la fraction libre de bupivacaïne [25] au cours de l'analgésie continue. DENSON et coll. [25] décrivent deux groupes de patients ayant des concentrations de bupivacaïne élevées sans manifestation neurologique (groupe I) et avec symptômes neurologiques (groupe II), le groupe I a un taux de bupivacaïne libre faible, inférieur à $0,24 \mu\text{g.ml}^{-1}$, les auteurs constatent dans ce groupe des taux élevés d'alpha-1 glycoprotéine acide et/ou d'albumine, protéines fixant la bupivacaïne. L'équipe de WOLF et coll. met en évidence une augmentation de l'alpha-1 glycoprotéine acide en période postopératoire immédiate. Au total, la fraction libre de bupivacaïne, c'est-à-dire la fraction active augmente peu tandis que la fraction liée s'élève rapidement. Dans la présente série, l'effet protecteur de l'anesthésie générale peut être écarté car la concentration maximale est atteinte à distance de l'intervention, les anesthésiques généraux ayant eu le temps de s'éliminer.

Les courbes (Fig. n° 2 à 13) obtenues à partir des tableaux de concentrations de la bupivacaïne, représentées en coordonnée un système logarithmique, montrent une augmentation très rapide des taux plasmatiques, suivie d'une phase de plateau puis d'une phase de décroissance à

l'arrêt de la perfusion. Sur les courbes des patients n° 1, 2, 3, des oscillations importantes sont visibles. Une explication à ces anomalies est qu'il s'agit des patients les plus jeunes et les moins lourds, nécessitant des perfusions de bupivacaïne entre 0,5 et 0,6 ml.heure⁻¹. Il est probable que des à-coups de débit se soient produits avec des seringues auto-pousseuses peu sensibles pour de tels débits. Le changement de seringue et la purge du cathéter allant au dispositif péridural peut expliquer certaines de ces oscillations.

Le dosage des métabolites de la bupivacaïne, la desbutyl bupivacaïne et l'hydroxy-4 bupivacaïne n'est pas réalisé de manière courante. La littérature concernant ces produits est pauvre [24, 49, 68]. Les concentrations observées chez les patients de cette série sont élevées. La concentration maximale pour la desbutyl bupivacaïne est de $0,58 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}^{-1}$ et de $0,29 \pm 0,17 \mu\text{g.ml}^{-1}$ pour l'hydroxy-4 bupivacaïne. Ces valeurs sont très supérieures aux concentrations observées par PIHLAJAMAKI et coll. [68], dosages effectués chez des femmes enceintes ou non.

III - PHARMACOCINETIQUE

Les courbes obtenues à partir des dosages de bupivacaïne montrent que la concentration plasmatique augmente très rapidement dans le sang, la pente abrupte, est en faveur d'une absorption très rapide [54, 65]. Chez l'adulte, TUCKER et MATHER ont montré que l'absorption à partir de l'espace péridural est biphasique [85] à cause

de la présence de tissu adipeux où se fixe la bupivacaïne [75], dans cet espace. La moindre quantité de graisse périurale et un débit cardiaque proportionnellement plus élevé chez le petit enfant expliquent une absorption plus rapide que chez l'adulte.

La clairance et le volume apparent de distribution de la bupivacaïne ont été calculés en prenant les valeurs de BURM et coll. [10] pour la biodisponibilité. Une augmentation de la clairance métabolique de la bupivacaïne a été rapportée chez l'enfant après utilisation, même brève, d'halothane [40]. La présente étude a été menée avec l'isoflurane dont l'effet sur la clairance de la bupivacaïne est inconnu.

1 - Bupivacaïne

Les paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne ont été obtenus pour les 12 patients. Les résultats sont sensiblement différents de ceux publiés dans la littérature.

Le volume de distribution, valeur théorique, reflétant la distribution du produit entre le sang et les tissus, est plus faible dans cette étude que dans celle de MURAT [65] et MAZOIT [54], qui indiquent $3,4 \text{ l.kg}^{-1}$ et $3,9 \text{ l.kg}^{-1}$ respectivement. La valeur mesurée par TUCKER [85, 86] chez l'adulte (73 l) est plus proche des résultats obtenus dans la présente série. La forte liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation probable des alpha-1 glycoprotéines en postopératoire pourraient expliquer ces valeurs.

La clairance de la bupivacaïne est plus faible que les résultats rapportés dans le tableau XIX. Les études d'ECOFFEY (1985), MAZOIT (1988) et MURAT (1988) trouvent des valeurs voisines (10,0 - 7,1 et 11 ml.mn⁻¹.kg⁻¹). Ici, la clairance est sensiblement plus faible, 3,49 ml.min⁻¹.kg⁻¹. La bupivacaïne est peu éliminée par le rein et a un métabolisme hépatique prédominant avec extraction faible (environ 0,20), sa clairance dépend pour une faible part du débit sanguin hépatique et pour la plus grande partie des fonctions enzymatiques hépatiques [86]. Dans les séries précédemment citées [27, 54, 65], les mesures sont pratiquées durant quelques heures. Dans la présente série, l'analgésie péridurale est restée en place 82 heures environ.

L'hypothèse d'une clairance variable avec le temps a été émise par MAZOIT et coll. [57]. L'étude réalisée chez le chien compare la pharmacocinétique de la bupivacaïne après perfusion intraveineuse courte (15 minutes) et perfusion intraveineuse prolongée (24 heures). Une mesure simultanée de la clairance du vert d'indocyanine est pratiquée. La demi-vie d'élimination de la bupivacaïne augmente après perfusion prolongée à cause d'une baisse de la clairance. La chute de la clairance est la conséquence d'une diminution de la clairance intrinsèque hépatique et non d'une diminution du débit sanguin hépatique. Une telle hypothèse reste à vérifier dans le cas de l'administration continue par péridurale prolongée (inhibition enzymatique ?).

TABLÉAU XIX

PHARMACOCINÉTIQUE DE LA BUPIVACAINE DANS LA LITTÉRATURE

AUTEURS	Dose	Age	C _{max} (µg/ml)	T _{max}	T _{1/2} (heure)	V _d (l.kg ⁻¹)	CL _L (ml.min ⁻¹ .lg ⁻¹)
EXRES 1983	3 mg.kg ⁻¹ (caudale)	1 an n = 12	1,4 0,3 (SD)	15-20 min	-	-	-
ECOFFEY 1985	2,5 mg.kg ⁻¹ (caudale)	5,5-10ans n = 6	1,25 (0,96-1,64)	29 min	4,6 (2,9-6,3)	SS = 2,7 (1,6-33)	10,0 (8,3-11,7)
MAZOIT 1988	2,5 mg.kg ⁻¹ (caudale)	3,3 mois (1,1-6,0)	0,97 (0,55-1,93)	28 min (10-60)	7,7 (3,6-10,9)	SS = 3,9 (1,42-7,97)	7,1 (2,3-12,4)
MURAT 1988	2,5 mg.kg ⁻¹ Réinjection 1/2 dose (péridurale)	59,1 mois 8,9 (SD)	0,71 (0,42-1,10)	110 min (80-140)	2,69 0,3 (SD)	app : 3,4 0,5 (SD)	11,0 0,2 (SD)
SERIE ETUDIÉE 1990	0,5 mg.kg ⁻¹ + 0,5mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹ (péridurale)	9,53 (1 jour- 30 mois)	2,74 (1,44-4,55)	48,03heures (24,0-71,50)	3,32 (1,21-4,72)	app : 0,96 (1,45-1,71)	3,49 (1,99-5,66)

C_{max} : concentration maximale
T_{1/2} : demi-vie d'élimination
CL : clairance
SD : écart type

T_{max} : temps d'obtention de C_{max}
V_d : volume de distribution
SS : à l'état d'équilibre
app : apparent

La demi-vie d'élimination est sensiblement identique aux valeurs mesurées chez l'adulte par TUKER [86], chez l'enfant par MURAT [65] ou ECOFFEY [27], mais est plus courte que celle rapportée par MAZOIT [54]. Dans la présente étude, la diminution du volume de distribution (V_d) et de la clairance (CL) explique que la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) varie peu, car ces valeurs sont liées par le rapport : $T_{1/2} = \ln 2 \cdot V_d / CL$.

Le temps de présence moyen (MRT : Mean Residence Time) de la bupivacaïne dans le plasma est relativement élevé dans cette étude (49 heures). Avec la demi-vie d'élimination, cela peut estimer la disponibilité du produit dans le sang pour l'organisme. Les valeurs individuelles sont difficiles à comparer puisque les durées de perfusion sont différentes d'un patient à un autre.

2 - Métabolites

C'est l'élément original de cette étude qui s'est intéressée à la molécule-mère (bupivacaïne) mais aussi aux métabolites qui en sont issus. Ce type d'étude appliqué à la lidocaïne et à son métabolite mono-éthylglycine-xylylidine (MEGX) [17] a montré le rôle de ce dernier dans la toxicité de la lidocaïne.

Les concentrations plasmatiques de la desbutyl bupivacaïne et hydroxy-4 bupivacaïne ont permis d'estimer certains paramètres pharmacocinétiques (T_{max} , C_{max} , AUC, MRT, $T_{1/2}$) chez six des patients étudiés. Ces produits sont éliminés essentiellement par voie rénale car ils

sont plus polaires que la bupivacaïne. La demi-vie d'élimination de la desbutyl bupivacaïne ($9,19 \pm 2,25$ h) est beaucoup plus longue de celle de la bupivacaïne. Il en est de même pour le temps de présence moyen. La demi-vie d'élimination de l'hydroxy-4 bupivacaïne et son temps de présence moyen sont comparables à ceux de la bupivacaïne. Les métabolites de la bupivacaïne (surtout la desbutyl bupivacaïne) s'accumulent après administration prolongée. Le rôle de ces métabolites dans l'effet anesthésique et la toxicité restent à préciser.

C O N C L U S I O N

Chez l'enfant, l'analgésie péridurale continue avec de la bupivacaïne procure une analgésie postopératoire de bonne qualité. Sa réalisation chez le nouveau-né ou le nourrisson la fait réserver aux opérateurs entraînés car les risques de lésion nerveuse chez un patient avec lequel on ne peut pas communiquer sont inconnus. L'étude a mis en avant le risque infectieux important qui doit contre-indiquer le cathéterisme caudal prolongé, et pratiquer l'analgésie péridurale continue au delà de 48 heures de manière exceptionnelle sans dosage plasmatique.

Malgré l'utilisation des doses recommandées, les concentrations toxiques sont atteintes et souvent dépassées, sans aboutir, pour autant, à des effets indésirables majeurs.

Les accidents liés à la bupivacaïne seraient mieux corrélés à la fraction libre du produit, et son dosage serait plus significatif dans une telle situation.

L'étude pharmacocinétique de la bupivacaïne permet de proposer les hypothèses suivantes :

- la diminution du volume de distribution peut être due à l'augmentation de la liaison aux protéines plasmatiques (essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide),

- la diminution de la clairance serait due à une inhibition de son propre métabolisme.

On note une variation des paramètres cinétiques de la bupivacaïne lorsqu'elle est administrée en dose unique ou de façon continue.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALBRIGHT G.A.

Cardiac arrest following regional anesthesia with etidoraine or bupivacaine.

Anesthesiology 1979, 51 : 285-287

2 - ARTHUR G.R., FELDMAN H.S., COVINO B.G.

Alterations in the pharmacokinetic properties of amide local anaesthetics following local anaesthetic induced convulsions.

Acta Anaesthesiol. Scand. 1988, 32 : 522-529

3 - AUTRET E.

Information et consentement en pratique :
l'enfant.

Lettre du Pharmacologue 1990, 4 (3) suppl : 20-21

4 - BESSE M.D., LÉBOUBE I., SCHAFFER J.,

GAUTHIER-LAFAYE J.P.

Anesthésie caudale chez l'enfant.

Anesth. Analg. Réanim. 1977, 34 : 999-1006

5 - BISHOP W., OPPENHEIM R.C., EYRES R.

Analysis of lignocaine and bupivacaine in plasma
by high performance liquide chromatography.

Asian J. Pharmaceut. Sci. 1980, 2 : 91-95

- 6 - BOOKER P.D.
Postoperative analgesia for neonates ?
Anaesthesia 1987, 42 : 343-345

- 7 - BOSENBERG A.T., BLAND B.A.R., SCHULTE-STEINBERG O.
DOWNING J.W.
Thoracic epidural anesthesia via caudal route in
infants.
Anesthesiology 1988, 69 : 265-269

- 8 - BRICKER S.R.W., TELFORD R.J., BOOKER P.D.
Pharmacokinetics of bupivacaine following
intraoperative intercostal nerve block in neonates
and in infants aged less than 6 months.
Anesthesiology 1989, 70 : 942-947

- 9 - BROADMAN L.M., RICE L.J., HANNALLAH R.S.
Testing the validity of an objective pain scale
for infants and children.
Anesthesiology 1988, 69 (3A) : A770

- 10 - BURM A.G.L., VAN KLEEF J.W., VERMEULEN N.P.E.,
BREIMER D.D., SPIERKIJK J.
Absorption kinetics of lidocaine and bupivacaine
following epidural and subarachnoid
administration : a study using a stable isotope
method.
Anesthesiology 1986, 65 (3A) : A206

11 - BUSONI P.

Anesthésie péridurale chez l'enfant.

In : Mises au point en anesthésie locorégionale,
LANGLOYS J., MAPAR, Le Kremlin Bicêtre, 1987

12 - CAMBOULIVES J., COUVELY J.P., ALPHONSI R., UNAL D.

Dosages plasmatiques de lidocaine et bupivacaine
après anesthésie caudale chez l'enfant.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1986, 5 : 115-119

13 - CANO J.P., CHARBIT-BUES M., ROCHAIX T.

Pharmacocinétique des anesthésiques locaux de type
amide.

Cah. Anesth. 1985, 33 : 501-507

14 - CHAUVIN M.

La bupivacaine (pp 87-101)

In : LECRON L., Anesthésie locorégionale, Arnette,
Paris, 1990

15 - CHAUVIN M.

Toxicité aiguë des anesthésiques locaux en
fonction du terrain.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1988, 7 : 216-223

16 - CONSEILLER C., GUESNON P., LEONI J.

Anesthésiques locaux (1ère partie).

Sem. Hôp. Paris 1985, 61 : 2713-2726

17 - CONSEILLER C., GUESNON P., LEONI J.

Anesthésiques locaux : la lidocaïne

Sem. Hôp. Paris 1985, 61 : 2765-2777

18 - COVINO B.G.

Clinical pharmacology of local anesthetic agents
(pp 111-144).

In : COUSINS M.J., BRIDENBAUGH P.O., Neural
blockage in clinical anesthesia and management of
pain, F.B. Lippincott Co 2nd ed., Philadelphia,
1988

19 - COVINO B.G., VASSALLO H.G.

Pharmacokinetic aspects of local anaesthetic
agents (pp 95-121).

In : Local anesthetic mechanisms of action and
clinical use, Grune and Stratton, New York, 1976

20 - DALENS B.

Regional anesthesia in children.

Anesth. Analg. 1989, 68 : 654-672

21 - DALENS B.

L'anesthésie locorégionale en pédiatrie.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1989, 8 : 51-66

22- DEBORD J.

EXPO Version 2-0. Régression multi-exponentielle
en pharmacocinétique (1990). Programme pour IBM/PC
et compatibles.

SERP, 5 rue Montaigne, 24450 LA COQUILLE

23 - DELLEUR M.M., MURAT I., ESTEVE C., RAYNAUD P.,
GAUDICHE O., SAINT-MAURICE C.

Anesthésie péridurale continue chez l'enfant de
moins de deux ans.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1985, 4 : 413-418

24 - DENNHARDT R., KONDER H.

Metabolite von Bupivacaine beim Menschen.

Reg. Anaesth. 1980, 3 : 25-26

25 - DENSON D.D., MYERS J.A., HARTRICK C.T., PITHER C.P.,
COYLE D.E., RAJ P.P.

The relationship between free bupivacaine
concentration and central nervous system toxicity.

Anesthesiology 1984, 61 (3A) : A211

26 - ECOFFEY C., DUBOUSSET A.M., SAMII K.

Lumbar and thoracic epidural anesthesia for
urologic and upper abdominal surgery in infants
and children.

Anesthesiology 1986, 65 : 87-90

- 27 - ECOFFEY C., DESPARMET J., BERDEAUX A., MAURY M.,
GUIDICELLI J.F., SAINT-MAURICE C.

Bupivacaine in children : pharmacokinetics
following caudal anesthesia.

Anesthesiology 1985, 63 : 447-448

- 28 - ECOFFEY M.D., DUBOUSSET A.M., SAMII K.

Bupivacaine epidural anesthesia in infants :
epidural spread and systemic diffusion.

Anesthesiology 1985, 63 (3A) : A466

- 29 - ELEDJAM J.J., DE LA COUSSAYE J.E., BASSOUL B.,
BRUGADA J.

Mécanismes de la toxicité cardiaque de la
bupivacaïne.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1988, 7 : 204-210

- 30 - EMPERAIRE-LE POULEUF N., MANELLI J.C., BIMAR J.

Toxicité centrale des anesthésiques locaux.
Nouvelles données.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1988, 7 : 198-203

- 31 - EYRES R.L., HASTINGS C., BROWN T.C.K., OPPENHEIM C.

Plasma bupivacaine concentrations following lumbar
epidural anaesthesia in children.

Anaesth. Intens. Care 1986, 14 : 131-134

32 - EYRES R.L., BISHOP W., OPPENHEIM R.C., BROWN T.C.K.

Plasma bupivacaine concentrations in children
during caudal epidural analgesia.

Anaesth. Intens. Care 1983, 11 : 20-22

33 - FRANCOIS G.

L'examen pré-opératoire. La prémédication. Le
risque opératoire (pp 321-333).

In : FRANCOIS G., CARA M., DU CAILLAR J.,
D'ATHIS F., GOUIN F., POISVERT M., Précis
d'anesthésie, 2nd éd., MASSON, Paris, 1985

34 - FREYZ M., BEAL J.L., TIMOUR Q., BERTRIX L.,

FAUCON G.

Toxicité systémique des anesthésiques locaux.
Facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1988, 7 : 181-188

35 - GEMPERLE G., ROUGE J.C.

L'analgésie postopératoire chez l'enfant.

Méd. Hyg. 1989, 47 : 3279-3285

36 - GILD W.M.

Informed consent : a review.

Anesth. Analg. 1989, 68 : 649-653

37 - GUESNON P., CHAUVIN M.

Anesthésiques locaux (pp 117-142).

In : DUVALDESTIN P., Pharmacologie en pratique anesthésique, 2nd éd., Masson, Paris, 1986

38 - HA H.R., FUNK B., GERBERT H.R., FOLLATH F.

Determination of bupivacaine in plasma by high-performance-liquid-chromatography.

Anesth. Analg. 1984, 63 : 448-450

39 - HABERER J.P.

Indications et contre-indications de l'anesthésie péridurale (pp 233).

In : GAUTHIER-LAFAYE P., Précis d'anesthésie péridurale , 2nd éd., Masson, Paris, 1988

40 - HAXHOLDT O., LOFT S., CLEMMENSEN A., HJORTSO O.E.

Increased hepatic microsomal activity after halothane anesthesia in children.

Anaesthesia 1986, 41 : 579-581

41 - HOMMEDRIL J.L., BERNARD J.M., LENORMAND Y.,

ORTEGA A., PINAUD M., SOURON R.

Analgésie péridurale postopératoire à débit continu : étude de deux dilutions de bupivacaïne.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1988, 7 (5) : R173

- 42 - JORFELDT L., LEWIS D.H., LOFSTROM J.B., POST C.
Lung uptake of lidocaine in healthy volunteers.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1979, 23 : 567-574
- 43 - JORFELDT L., LOFSTROM B., PERNOW B., PERSSON B.,
WAHREN J., WIDMAN B.
The effect of local anesthetics on the central
circulation and respiration in man and dog.
Acta Anesthesiol. Scand. 1968, 12 : 153-169
- 44 - KAY B.
Caudal blocks for postoperative pain relief in
children.
Anesthesia 1974, 29 : 610-611
- 45 - KUHLMAN L., SAMII K.
Que reste t-il des contre-indications classiques à
l'anesthésie locorégionale ? (pp 709-716)
In : LECRON L., Anesthésie locorégionale, 2nd éd.,
Arnette, Paris, 1990
- 46 - LECRON L.
Introduction. Généralités. Principes de base.
(pp 5-8)
In : LECRON L., Anesthésie locorégionale, 2nd éd.,
Arnette, Paris, 1990

47 - LECRON L.

Anesthésie épidurale (pp 412-434).

In : LECRON L., Anesthésie locorégionale, 2nd éd.,
Arnette, Paris, 1990

48 - LESKO L.J., ERICSON J., OSTHEIMER G., MARION A.

Simultaneous determination of bupivacaine and 2,6-
pipecoloxylidide in serum by gas-liquid
chromatography.

J. Chromatogr. Biomed. Appl. 1980, 182 : 226-231

49 - LINDBERG R.L.P., KANTO J.H., PIHLAJAMAKI K.K.

Simultaneous determination of bupivacaine and its
two metabolites, desbutyl- and 4'-hydroxy
bupivacaine, in human serum and urine.

J. Chromatogr. 1986, 383 : 357-364

50 - LLOYD-THOMAS A.R.

Pain management in paediatric patients.

Br. J. Anaesth. 1990, 64 : 85-104

51 - LOUREY C.J., Mc DONALD I.M.

Caudal anaesthesia in infants and children.

Anaesth. Intens. Care 1973, 1 : 547-548

- 52 - Mc GRATH P.J, JOHNSON G., GOODMAN J.T.,
SCHILLINGER J., DUNN J., CHAPMAN J.

The CHEOPS : a behavioural scale to measure
postoperative pain in children (pp 395-402).

In : FIELDS H.L., DUBNER R., CERVERO F., Advances
in pain research and therapy, Raven Press, New
York, 1985

- 53 - MAUNUKSELA E.L., OLKKOLA K.T., KORPELA R.

Measurement of pain in children with self
reporting and behavioural assessment.

Clin. Pharm. Ther. 1987, 42 : 137-141

- 54 - MAZOIT J.X., DENSON D.D., SAMII K.

Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal
anaesthesia in infants.

Anesthesiology 1988, 68 : 387-391

- 55 - MAZOIT J.X., LAMBERT C., BERDEAUX A., GERARD J.L.,
FROIDEVAUX R.

Pharmacokinetics of bupivacaine after short and
prolonged infusions in conscious dogs.

Anesth. Analg. 1988, 67 : 961-966

56 - MAZOIT J.X.

Pharmacocinétique des anesthésiques locaux chez l'enfant (pp 101-111).

In : Mises au point en anesthésie locorégionale, LANGLOYS J., éd. MAPAR, Le Kremlin-Bicêtre, 1987

57 - MAZOIT J.X., LAMBERT C., FROIDVAUX R., GERARD J., BERDEAUX A.

Pharmacocinétique de la bupivacaine après perfusion prolongée chez le chien éveillé.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1987, 6 : R96

58 - MEIGNER M., SOURON R., LE NEEL J.C.

Postoperative dorsal epidural analgesia in the child with respiratory disabilities.

Anesthesiology 1983, 59 : 473-475

59 - MELMAN E., PENUELAS J., MARRUFO J.

Regional anesthesia in children.

Anesth. Analg. 1975, 54 : 387-390

60 - MOORE D.C., BATRA M.S.

The components of an effective test dose prior to epidural block.

Anesthesiology 1981, 55 : 693-696

- 61 - MOORE D.C., FITZGIBBONS D.

Convulsive arterial plasma levels of bupivacaine
and the response to diazepam therapy.

Anesthesiology 1979, 50 : 454-456

- 62 - MOORE D.C., MATHER L.E., BRIDENBAUGH P.O.,
BRIDENBAUGH L.D., BALFOUR R.I., LYSONS D.F.,
HORTON W.G.

Arterial and venous plasma levels of bupivacaine
following epidural and intercostal nerve blocks.

Anesthesiology 1976, 45 : 39-45

- 63 - MORSELLI P.L.

Influence du développement sur la
pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-
né, le nourrisson et l'enfant.

Ann. Péd. 1986, 33 : 151-160

- 64 - MURAT I., DELLEUR M.M., ESTEVE C., EGU J.F.,
RAYNAUD P., SAINT-MAURICE C.

Continuous extradural anaesthesia in children.
Clinical and haemodynamic implications.

Br. J. Anaesth. 1987, 69 : 1441-1450

- 65 - MURAT I., MONTAY G. DELLEUR M.M., ESTEVE C.,
SAINT-MAURICE C.

Bupivacaine pharmacokinetics during epidural
anaesthesia in children.

Eur. J. Anaesth. 1988, 5 : 113-120

- 66 - NAULTY J.S., OSTHEIMER G.W., DATTA S., KNAPP R.,
WEISS J.B.

Incidence of venous air embolism during epidural
catheter insertion.

Anesthesiology 1982, 57 : 410-412

- 67 - NEILL R.S., WATSON R.

Plasma bupivacaine concentrations during combined
regional and general anaesthesia for resection and
reconstruction of head and neck carcinomata.

Br. J. Anaesth. 1984, 56 : 485-492

- 68 - PIHLAJAMAKI K., KANTO J., LINDBERG R. KARANKO M.,
KIILHOLMA P.

Extradural administration of bupivacaine :
pharmacokinetics and metabolism in pregnant and
non-pregnant women.

Br. J. Anaesth. 1990, 64 : 556-562

- 69 - PONS G.

Particularités pédiatriques de la pharmacologie.

Rev. Prat. (Paris) 1990, 40 : 1224-1226

- 70 - PONS G.

Modifications du devenir des médicaments au cours
de la maturation chez l'enfant.

Rev. Fr. Laboratoires 1990, (202) : 52-58

- 71 - RASCH D.K., WEBSTER D.E., POLLARD T.G.,
GURKOWSKI M.A.

Lumbar and thoracic epidural analgesia via the
caudal approach for postoperative pain relief in
infants and children.

Can. J. Anaesth. 1990, 37 : 359-362

- 72 - RAVINDRAN N., ALBRECHT W., MCKAY M.

Apparent intravascular migration of epidural
catheter.

Anesth. Analg. 1979, 58 : 252-253

- 73 - REYNOLDS F.

Adverse effects of local anaesthetics.

Br. J. Anaesthesia 1987, 59 : 78-95

- 74 - RICHTER O., LEIN K., ABEL J., OHNESORGE F.K.,
WUST H.J., THIESSEN F.M.M.

The kinetics of bupivacaine (Carbostesin) plasma
concentrations during epidural anesthesia
following intra-operative bolus injection and
subsequent continuous infusion.

Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1984
22 : 611-617

- 75 - ROSENBERG P.H., KYTTA J., ALILA A.
Absorption of bupivacaine, etidocaine, lignocaine
and ropivacaine into n-heptane rat sciatic nerve
and human extradural and subcutaneous fat.
Br. J. Anaesth. 1986, 58 : 310-314
- 76 - ROSS R.A., CLARKE J.E., ARMITAGE E.N.
Postoperative pain prevention by continuous
epidural infusion. A study of the clinical effects
and the plasma concentration obtained.
Anesthesia 1980, 35 : 663-668
- 77 - ROTHSTEIN P., ARTHUR G.R., FELDMAN H.S., KOPF G.S.,
COVINO B.G.
Bupivacaine for intercostal nerve blocks in
children : blood concentration and
pharmacokinetics.
Anesth. Analg. 1986, 65 : 625-632
- 78 - SAMII K.
Les vrais risques de l'anesthésie locorégionale
(pp 181-187).
In : Congrès national d'anesthésie et réanimation.
Conférences d'actualisation, Masson, Paris, 1990
- 79 - SCOTT D.B.
Evaluation of clinical tolerance of local
anesthetic agents.
Br. J. Anaesth. 1975, 328-331

- 80 - STEVENS R., MIKAT-STEVENSON M., VAN CLIEF M.,
SCHUBERT A., WEINSTEIN Z.

Deliberate epidural air injection in dogs : a
radiographic study.

Reg. Anesth. 1989, 14 : 180-182

- 81 - STOW P.J., SCOTT A., PHILLIPS A., WHITE J.B.

Plasma bupivacaine concentrations during caudal
analgesia and ilioinguinal-iliohypogastric nerve
block in children.

Anesthesia 1988, 43 : 650-653

- 82 - TAKASAKI M.

Blood concentrations of lidocaine, mepivacaine and
bupivacaine during caudal analgesia in children.

Acta Anaesthesiol. Scand. 1984, 28 : 211-214

- 83 - TAKASAKI M., DOHI S., KAWABATA Y., TAKAHASHI T.

Dosage of lidocaine for caudal anesthesia in
infants and children.

Anesthesiology 1977, 47 : 527-529

- 84 - THOUVENIN D.

Quelle doit-êre l'information ? A quoi engage le
consentement ?

Lettre du Pharmacologue 1990, 4 (S3) : 18-19

85 - TUCKER G.T., MATHER L.E.

Properties, absorption and disposition of local anesthetics agents (pp 47-110).

In : COUSINS M.J., BRIDENBAUGH P.O., Neural blockage in clinical anesthesia and management of pain, F.B. Lippincott Co, 2nd ed., Philadelphia, 1988

86 - TUCKER G.T.

Pharmacokinetics of local anesthetics.

Br. J. Anaesth. 1986, 58 : 717-731

87 - UTTING J.E., SMITH J.M.

Postoperative analgesia.

Anaesthesia 1979, 34 : 320-332

88 - VIARS P.

Anesthésiques locaux (pp 1982-2006).

In : GIROUD, MATHE, MEYNIEL, Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique, II, Expansion Scientifique Française, Paris, 1978

89 - WAGNER F., LECRON L.

Anesthésie péridurale par voie caudale (pp 459-470).

In : LECRON L., Anesthésie locrégionale, 2nd éd., Arnette, Paris, 1990

90 - WILSON P.R.

Postoperative analgesia.

Med. J. Australia 1989, 150 : 391-396

91 - YASTER M., MAXWELL L.G.

Pediatric regional anesthesia.

Anesthesiology 1989, 70 : 324-338

92 - ZYLBER-KATZ E., GRANIT L., LEVY M.

Gas-liquid chromatographic determination of
bupivacaine and lidocaine in plasma.

Clin. Chem. 1978, 24 : 1573-1575

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION.....	11
MATERIEL ET METHODES.....	13
I - Patients.....	14
1 - Critères d'inclusion.....	14
2 - Critères d'exclusion.....	15
II - Réalisation de l'anesthésie péridurale.....	15
III - Analgésie postopératoire.....	17
IV - Prélèvements sanguins.....	19
V - Méthode de dosage.....	20
V - Méthode de calcul.....	22
RESULTATS.....	25
I - Clinique.....	26
II - Dosages.....	29
III - Résultats pharmacocinétiques.....	55
DISCUSSION.....	61
I - Clinique.....	63
1 - Patients.....	63
2 - Technique.....	63
3 - Retentissement - Efficacité.....	66
II - Dosages plasmatiques.....	66

III - Pharmacocinétique.....	71
1 - Bupivacaïne.....	72
2 - Métabolites.....	75
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	80

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.