

Profil pharmacocinétique de la Lévobupivacaïne au cours du Bloc du Plan Abdominal Transverse (TAP bloc) en pédiatrie : étude prospective randomisée

Anne-Charlotte Saour
Montpellier



- Pas de conflits d'intérêt

Le bloc du Plan Abdominal Transverse (TAP bloc) :

Bloc de diffusion

Blocage de l'influx nerveux de la paroi abdominale

Analgésie multimodale

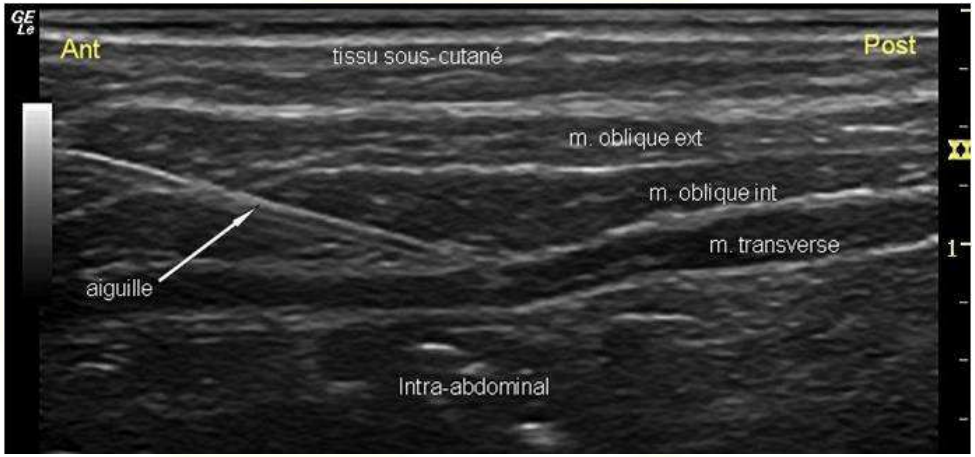
Analgésie de qualité en postopératoire de chirurgie abdominale

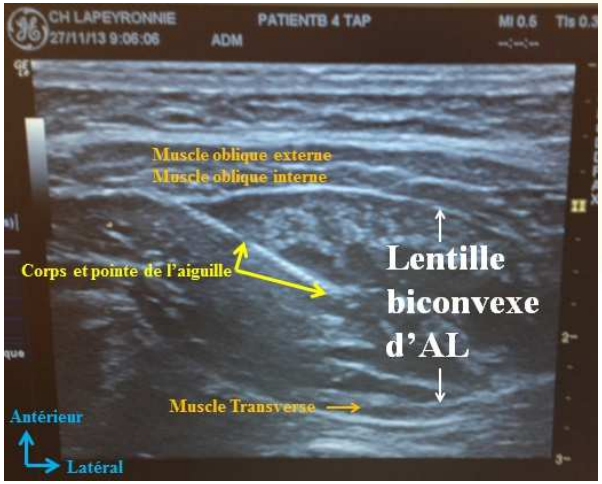
Taylor R Jr. *Pain Pract 2013*

Mai CL.. ***Paediatr Anaesth 2012***

Le TAP bloc




Ant
tissu sous-cutané
Post
m. oblique ext
m. oblique int
m. transverse
aiguille
Intra-abdominal


CH LAPEYRONNIE
27/11/13 9:06:06
ADM
PATIENTB 4 TAP
MI 0.6
Muscle oblique externe
Muscle oblique interne
Corps et pointe de l'aiguille
Lentille biconvexe d'AL
Muscle Transverse
Antérieur
Latéral

- Bloc échoguidé :
  - Diminution des posologies d'AL
  - Redirection de l'aiguille permettant une injection entre 2 fascias

Ilioinguinal/Iliohypogastric Blocks in Children: Where Do We Administer the Local Anesthetic Without Direct Visualization? ANESTHESIA & ANALGESIA January 2008

se Prohibited.

- Bloc échoguidé :
  - diminution des posologies d'AL
  - Redirection de l'aiguille permettant une injection entre 2 fascias

Ultrasound Versus Landmark-Based Technique for Ilioinguinal-Iliohypogastric Nerve Blockade in Children: The Implications on Plasma Levels of Ropivacaine

ANESTHESIA & ANALGESIA

Marion Weintraud, MD*

BACKGROUND: Ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade (INB) is associated

Ilioinguinal/Iliohypogastric Blocks in Children: Where Do We Administer the Local Anesthetic Without Direct Visualization?

ANESTHESIA & ANALGESIA January 2008

- Bloc échoguidé :
  - diminution des posologies d'AL
  - Redirection de l'aiguille permettant une injection entre 2 fascias

Ultrasound Versus Landmark-Based Technique for Ilioinguinal-Iliohypogastric Nerve Blockade in Children: The Implications on Plasma Levels of Ropivacaine

ANESTHESIA & ANALGESIA

Marion Weintraud, MD* **BACKGROUND:** Ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade (INB) is associated

Ilioinguinal/Iliohypogastric Blocks in Children: Where Do We Administer the Local Anesthetic Without Direct Visualization? ANESTHESIA & ANALGESIA January 200

British Journal of Anaesthesia 95 (2): 226–30 (2005)
doi:10.1093/bja/aei157 Advance Access publication May 27, 2005

BJA

Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children†

H. Willschke[1], P. Marhofer[1]*, A. Bösenberg[2], S. Johnston[2], O. Wanzel[3], S. G. Cox[2], C. Sitzwohl[1] and S. Kapral[1]

- Bloc échoguidé :
  - diminution des posologies d'AL
  - Redirection de l'aiguille permettant une injection entre 2 fascias

REVIEW ARTICLE

Pediatric regional anesthesia: abdominal wall blocks

Harald Willschke & Stephan Kettner

2012 Pediatric Anesthesia

ensive Care, Medical University Vienna, Austria

Ultrasound Versus Landmark-Based Technique for Ilioinguinal-Iliohypogastric Nerve Blockade in Children: The Implications on Plasma Levels of Ropivacaine

ANESTHESIA & ANALGESIA

Marion Weintraud, MD* **BACKGROUND:** Ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade (INB) is associated

Ilioinguinal/Iliohypogastric Blocks in Children: Where Do We Administer the Local Anesthetic Without Direct Visualization? ANESTHESIA & ANALGESIA January 2008

British Journal of Anaesthesia 95 (2): 226–30 (2005)
doi:10.1093/bja/aei157 Advance Access publication May 27, 2005

BJA

Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children†

H. Willschke[1], P. Marhofer[1]*, A. Bösenberg[2], S. Johnston[2], O. Wanzel[3], S. G. Cox[2], C. Sitzwohl[1] and S. Kapral[1]



- « Effet concentration » des AL retrouvé au cours du bloc ilio-inguinal/ilio-hypogastrique

  - **Trifa M.** *Middle East J Anesthesiol 2009*

- Effet volume du TAP bloc

  - **Moeschler SM**, Ultrasound-guided transversus abdominis plane injection with computed tomography correlation: a cadaveric study. *J Pain Res*.

Effet « volume » des AL mis en évidence au cours de l'anesthésie caudale

- **Hong JY.** *Anesth Analg 2009*

- Absence d'étude s'intéressant à la pharmacologie des AL au cours du TAP bloc échoguidé en pédiatrie



ADARPEF

ESPA

Recommandations ADARPEF 2009/2012 :

Blocs périphériques du tronc ou des membres

- Pour les blocs périphériques du tronc ou des membres, il ne faut probablement pas injecter plus de 0,5 ml/kg de ropivacaine à 2 mg/ml ou de lévobupivacaine à 2,5 mg/ml.
- Un volume de 0,2 à 0,3 mL/kg pour le TAP bloc
- Privilégier bloc échoguidé

Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

↓

Triple étude

Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

↓

Triple étude

TAP dose optimale

Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

↓

Triple étude

TAP dose optimale

TAP effet volume

Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

Triple étude

- TAP dose optimale
- TAP effet volume
- TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne



Ultrasound-guided tranversus abdominis plane block for herniorrhaphy in children

What is the optimal dose of levobupivacaine?

Eur J Anaesthesiol 2014; **31**:327–332

Chrystelle Sola, Cecilia Menace, Alain Rochette, Olivier Raux, Sophie Bringuier, Nicolas Molinari, Nicolas Kalfa, Xavier Capdevila and Christophe Dadure

- Hernie unilatérale, chirurgie ambulatoire programmée
- Enfant 1 à 5 ans

- Prémédication, AG standard inhalatoire, dispositif supra glottique
- sévoflurane, 02/N2O, rémifentanil, diprivan
  - Après incision rémifentanil titré selon hémodynamique (FC ou TA >20% variation)

- TAPbloc échoguidé : 15 minutes avant incision

- Analgésie : kétoprofène 1mg/kg

- Analgésie per opératoire si échec : paracétamol 15mg/kg
- Analgésie post opératoire de secours en SSPI : nalbuphine 0,2mg/kg ou tramadol en UCAA



Ultrasound-guided tranversus abdominis plane block for herniorrhaphy in children

What is the optimal dose of levobupivacaine?

Eur J Anaesthesiol 2014; **31**:327–332

Chrystelle Sola, Cecilia Menace, Alain Rochette, Olivier Raux, Sophie Bringuier, Nicolas Molinari, Nicolas Kalfa, Xavier Capdevila and Christophe Dadure

- **dose optimale d'AL à administrer pour assurer une analgésie peropératoire de qualité**
- **consommation de morphinique peropératoire**
- douleur postopératoire FLACC (SSPI, UCAA) et H24 (Postoperative Pain Measure for Parents)
- satisfaction parentale

- **Recherche de la dose optimale (mg/kg) selon "up and down" de Dixon**
  échec ou succès du bloc chez le patient précédant
- **0,2 mL/kg** de lévobupivacaïne concentration 0,25% à 0,05%
- **Echec de bloc défini par ↗ FC et/ou PAM >20%**
- Analyse statistique :
  - Méthode de Dixon : calcul de l'ED 50
  - Régression logistique : estimation des ED 50 et ED 95



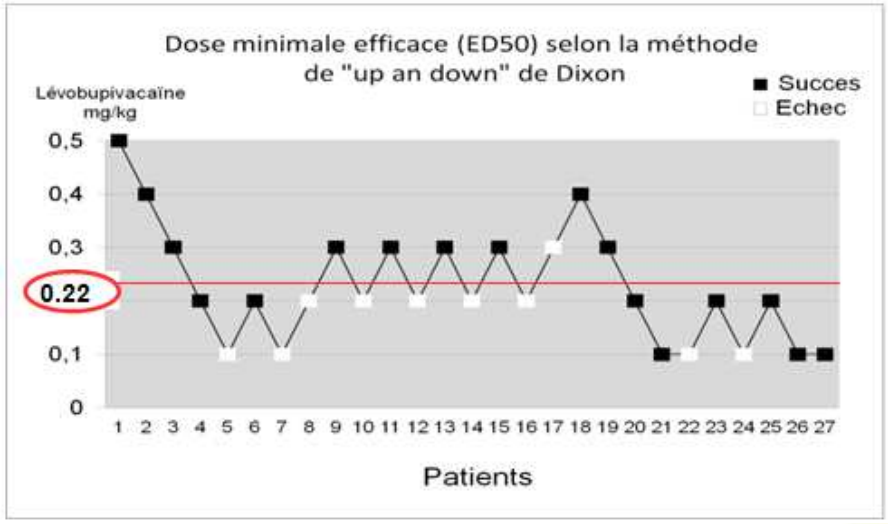
Ultrasound-guided tranversus abdominis plane block for herniorrhaphy in children

What is the optimal dose of levobupivacaine?

Eur J Anaesthesiol 2014; **31**:327–332

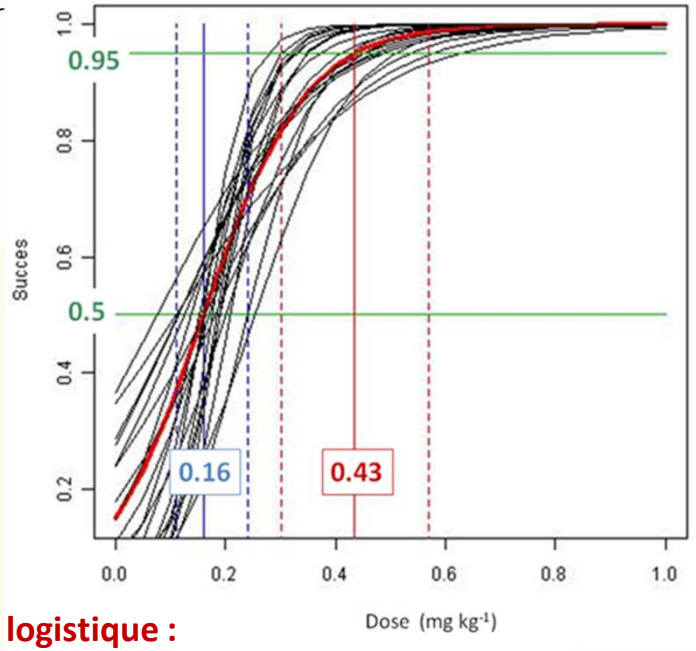
Chrystelle Sola, Cecilia Menace, Alain Rochette, Olivier Raux, Sophie Bringuier, Nicolas Molinari, Nicolas Kalfa, Xavier Capdevila and Christophe Dadure

- 27 patients inclus
- Age médian = 3 ans [1 ; 5]
- Poids médian = 14 kg [11 ; 16]



« Up and down » de Dixon :

ED 50 = 0,22 ± 0,07 mg/kg



Régression logistique :

ED 50 à 0,16 mg/kg IC 95% [0,11 - 0,24]

ED 95 à 0,43 mg/kg IC 95% [0,30 - 0,57]

Ultrasound-guided tranversus abdominis plane block for herniorrhaphy in children

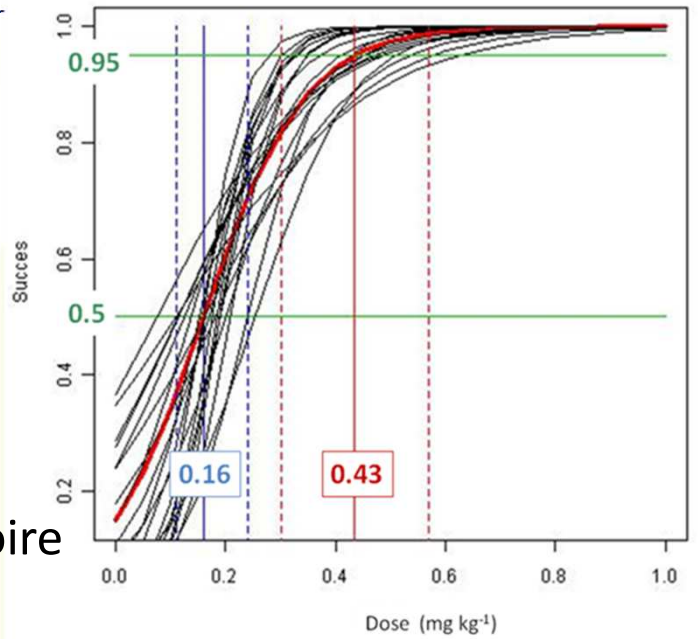
What is the optimal dose of levobupivacaine?

Eur J Anaesthesiol 2014; **31**:327–332

Chrystelle Sola, Cecilia Menace, Alain Rochette, Olivier Raux, Sophie Bringuier, Nicolas Molinari, Nicolas Kalfa, Xavier Capdevila and Christophe Dadure

- 27 patients inclus
- Age médian = 3 ans [1 ; 5]
- Poids médian = 14 kg [11 ; 16]

- **SSPI :** dose unique de Nalbuphine
  - 6/10 (60%) du groupe échec
  - 6/17 (35%) du groupe succès
- **UCAA / Domicile :** scores de douleur postopératoire très faibles (FLACC < 3 ; PPMP < 6)



Régression logistique :

ED 50 à 0,16 mg/kg IC 95% [0,11 - 0,24]

ED 95 à 0,43 mg/kg IC 95% [0,30 - 0,57]



Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

Triple étude

TAP dose optimale

Lévobupivacïne 0,4mg/kg

TAP effet volume

TAP effet volume

- Chirurgie hernie unilatérale, chirurgie ambulatoire programmée
- Enfant 1 à 5 ans

- Prémédication, AG standard inhalatoire :
- dispositif surpra glottique
- sévoflurane, N20/O2, rémifentanil, diprivan
  - Après incision rémifentanil titré selon hémodynamique (TA et FC >20%)

- TAPbloc échoguidé : 15 minutes avant incision

- Analgésie systématique par kétoprofène IV 1mg/kg

TAP effet volume

Evaluer l'influence **du volume et de la concentration** d'une solution de **lévobupivacaïne** administrée à **dose fixe** sur la qualité de l'analgésie postopératoire procurée par un **TAP bloc échoguidé**

- **Consommation morphinique peropératoire**
- Douleur post opératoire (Sspi, UCAA, H24)
- Satisfaction parentale

Dose optimale de lévobupivacaïne (ED 95) (0,4mg/kg) administrée en aveugle selon 2 volumes et concentrations différents : RANDOMISATION

Groupe « Petit Volume » : 0,2 mL/kg de lévobupivacaïne 2mg/ml

Groupe « Grand Volume » : 0,4 mL/kg de lévobupivacaïne 1mg/ml



TAP effet volume

- 45 patients inclus / dont 2 exclus
  - 21 « petit volume »
  - 22 « grand volume »
- Âge médian = 3 ans [1-5]
- Poids médian = 15 kg [8,5-20]

Résultats préliminaires

	« Petit Volume » N = 21	« Grand Volume » N = 22	p
Sexe (M/F)	10/11	14/8	-
Age (années)	3 (1-5)	3 (2-4)	0,912
Poids (Kg)	16 (11,5-18)	14 (12-16)	0,517
Indication chirurgicale Hernie inguinale Hydrocèle Kyste du cordon	 19 1 1	 17 3 2	1,000
Délai TAP-incision (min)	18 (15-26)	17 (15-21)	0,354
Durée de la chirurgie (min)	17 (15-21)	22,5 (20-27,5)	0,142

- **Absence de différence de consommation d'antalgiques de secours entre les groupes « Petit » et « Grand Volume » (p = 0,42)**
  Dose unique de **nalbuphine** :
  7 (33%) du groupe « Petit Volume » vs **10 (45%)** du groupe « Grand Volume »

17 enfants (40%) ont présenté un **défaut d'analgésie à l'incision chirurgicale**
10 / 17 (48%) du groupe « Petit Volume »
7 / 17 (32%) du groupe « Grand Volume »

3 enfants : manifestations hémodynamiques de **douleur en peropératoire**
dose de rémifentanil <0,2µg/kg/min
pas de nubain ni tramadol post op

TAP effet volume

Incision chirurgicale / Antalgiques en SSPI	Manifestations cliniques de douleur	Pas de manifestation clinique de douleur	p
Nubain +	**10** / 59%	**7** / 27%	**0,04** **RR = 2,19** ; IC 95% [1,03-4,62]
Pas de nubain	**7** / 41%	**19** / 73%	

	« Petit Volume » N = 21	« Grand Volume » N = 22	p
Score *FLACC* ≥ 4 en UCAA	1 (5%)	1 (5%)	NS
Score *FLACC* < 3 à la sortie de l'hôpital	21	22	NS
Score *PPMP* = 0	10 (59%)	14 (67%)	NS
Score *PPMP* ≥ 6	1 (6%)	2 (10%)	NS
Consommation de Tramadol (UCAA / domicile)	0 / 0 (0%)	0 (0%) / 1 (5%)	NS
Satisfaction des parents : Satisfaits / Très satisfaits	2 (12%) / 15 (88%)	4 (19%) / 17 (81%)	NS

Diminuer au maximum le risque de toxicité locale et systémique des AL tout en garantissant une **efficacité analgésique optimale** lors de la réalisation de **TAP bloc échoguidé pour chirurgie ambulatoire du canal péritonéo-vaginal chez l'enfant**

Triple étude

TAP dose optimale	TAP effet volume	TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne
Levobupivacïne 0,4mg/kg	Pas d'effet volume	

Toxicité ??

British Journal of Anaesthesia 105 (6): 853–6 (2010)
Advance Access publication 22 September 2010 · doi:10.1093/bja/aeq255

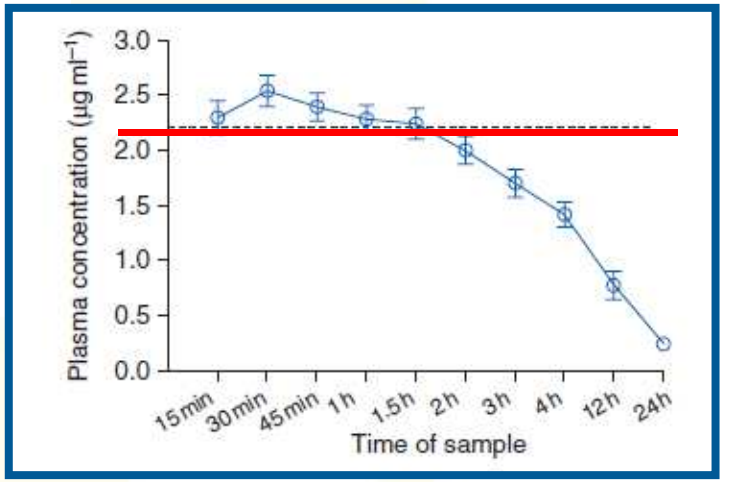
BJA

Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block

J. D. Griffiths[1*], F. A. Barron[1], S. Grant[1], A. R. Bjorksten[2], P. Hebbard[3] and C. F. Royse[3]

3mg/kg

A T30 min: C_{max} moy = 2,54 ± 0,75 µg/mL



British Journal of Anaesthesia 105 (6): 853–6 (2010)
Advance Access publication 22 September 2010 · doi:10.1093/bja/aeq255

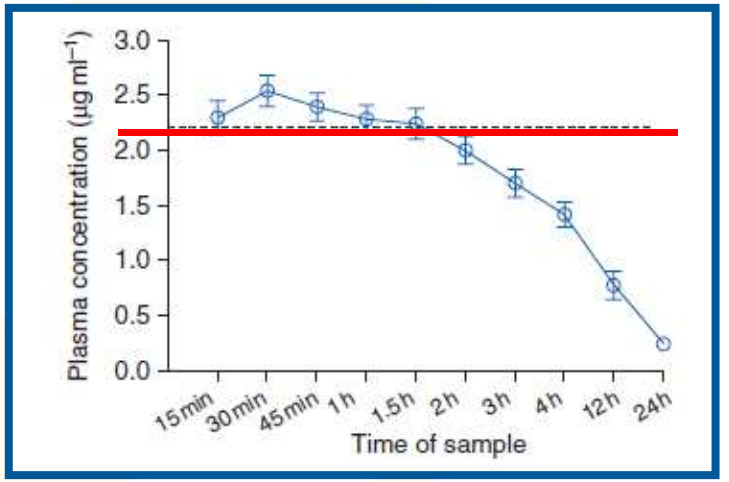
BJA

Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block

J. D. Griffiths[1*], F. A. Barron[1], S. Grant[1], A. R. Bjorksten[2], P. Hebbard[3] and C. F. Royse[3]

3mg/kg

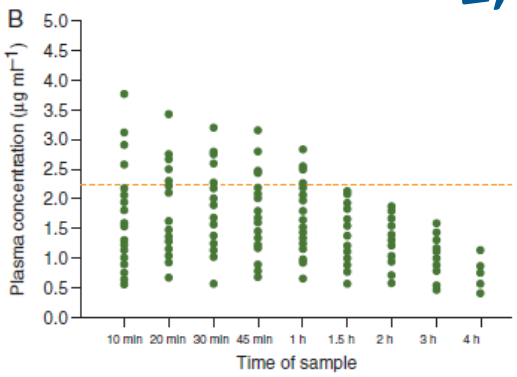
A T30 min: C_{max} moy = 2,54 ± 0,75 µg/mL



Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for Caesarean section

J. D. Griffiths[1,3*], N. V. Le[1], S. Grant[1], A. Bjorksten[2], P. Hebbard[3] and C. Royse[2,4]

2,5 mg/kg



36ème Congrès Annuel de l'ADARPEF
1er et 2 Avril 2016
BORDEAUX

In association with ESPA European Society for Paediatric Anaesthesiology

British Journal of Anaesthesia 105 (6): 853–6 (2010)
Advance Access publication 22 September 2010 · doi:10.1093/bja/aeq255

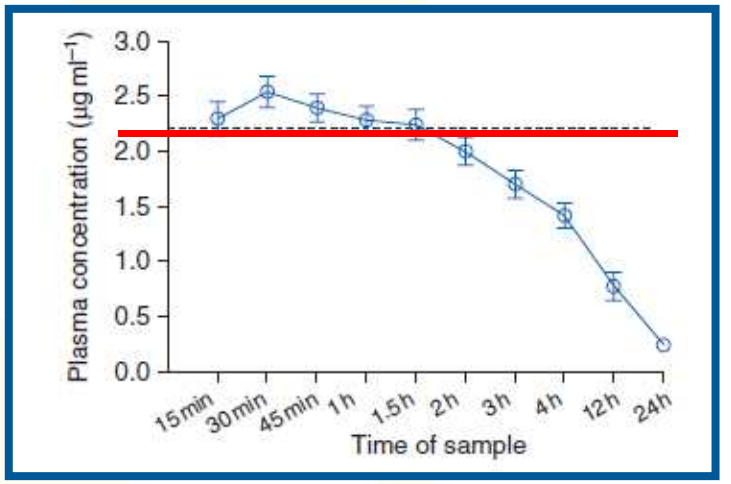
BJA

Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block

J. D. Griffiths[1*], F. A. Barron[1], S. Grant[1], A. R. Bjorksten[2], P. Hebbard[3] and C. F. Royse[3]

3mg/kg

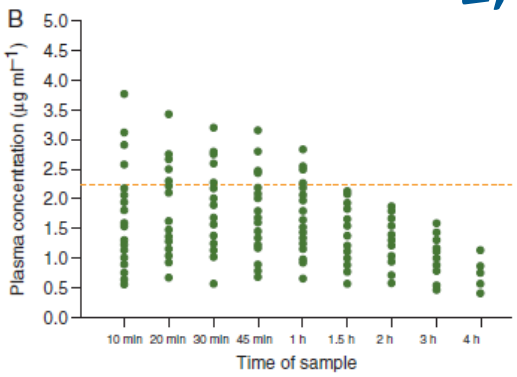
A T30 min: C_{max} moy = 2,54 ± 0,75 µg/mL



Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for Caesarean section

J. D. Griffiths[1,3*], N. V. Le[1], S. Grant[1], A. Bjorksten[2], P. Hebbard[3] and C. Royse[2,4]

2,5 mg/kg



Potentially toxic concentrations in blood of total ropivacaine after bilateral transversus abdominis plane blocks; a pharmacokinetic study

Torup, Henrik; Mitchell, Anja U.; Breindahl, Torben; Hansen, Egon G.; Rosenberg, Jacob; Møller, Ann M.

1,9 – 4,2 mg/kg

TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne

Patients de l'étude TAP effet volume

Injection 0,4 mg/kg de lévobupivacaine

- **Evaluer le risque de toxicité systémique par la mesure de la concentration maximale moyenne de l'AL (Cmax)**
- Evaluer le temps pour atteindre la Cmax (Tmax)
- Evaluer la demi-vie plasmatique terminale de l'AL
- Evaluer l'aire sous la courbe de l'AL

TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne



- Prélèvements veineux sanguins (max 8 ml/patient)
- à **T5, T15, T20, T25, T30, T60 et T75**
- Dosage de l'AL par extraction liquide puis chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.
- Dosage de l'orosomucoïde

→ Pic de concentration plasmatique (**Cmax**)

→ Délai pour atteindre la Cmax (**Tmax**)

→ **Demi-vie plasmatique terminale** de l'AL

- temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié (indépendant de la dose)
- en supposant une décroissance exponentielle simple

→ **Aire sous la courbe** de l'AL

- intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini (mesure la biodisponibilité)
- issue des courbes individuelles selon la règle de trapèze

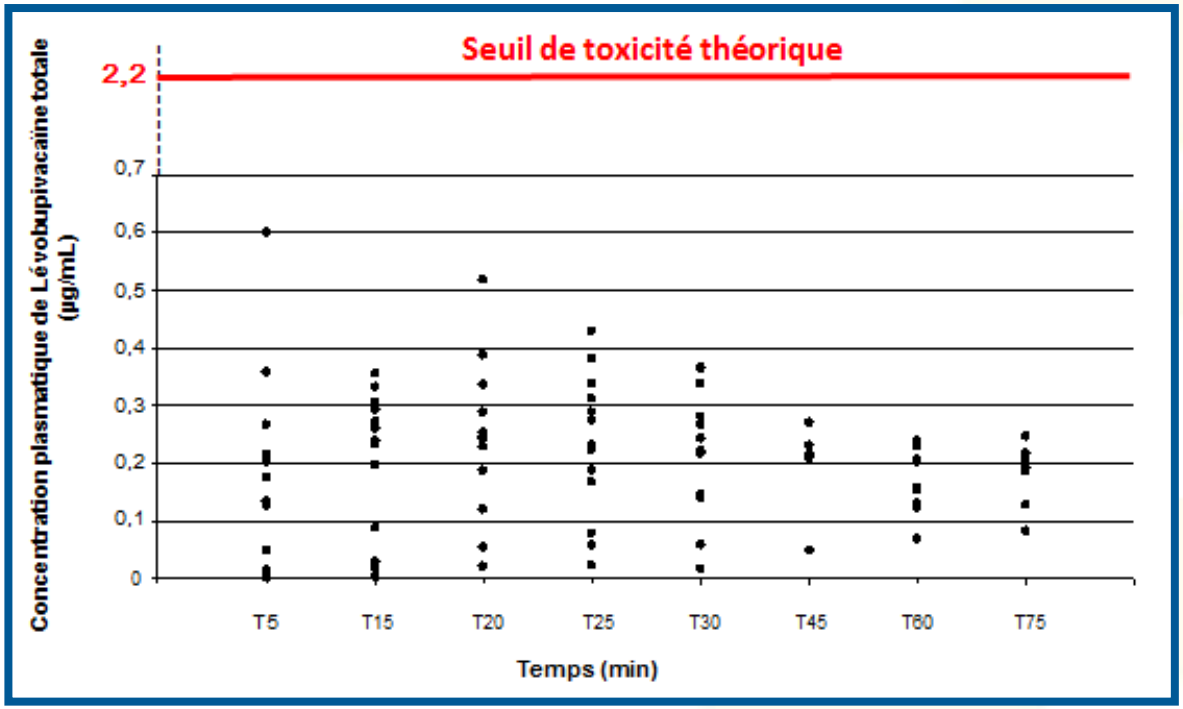
TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne

Résultats préliminaires

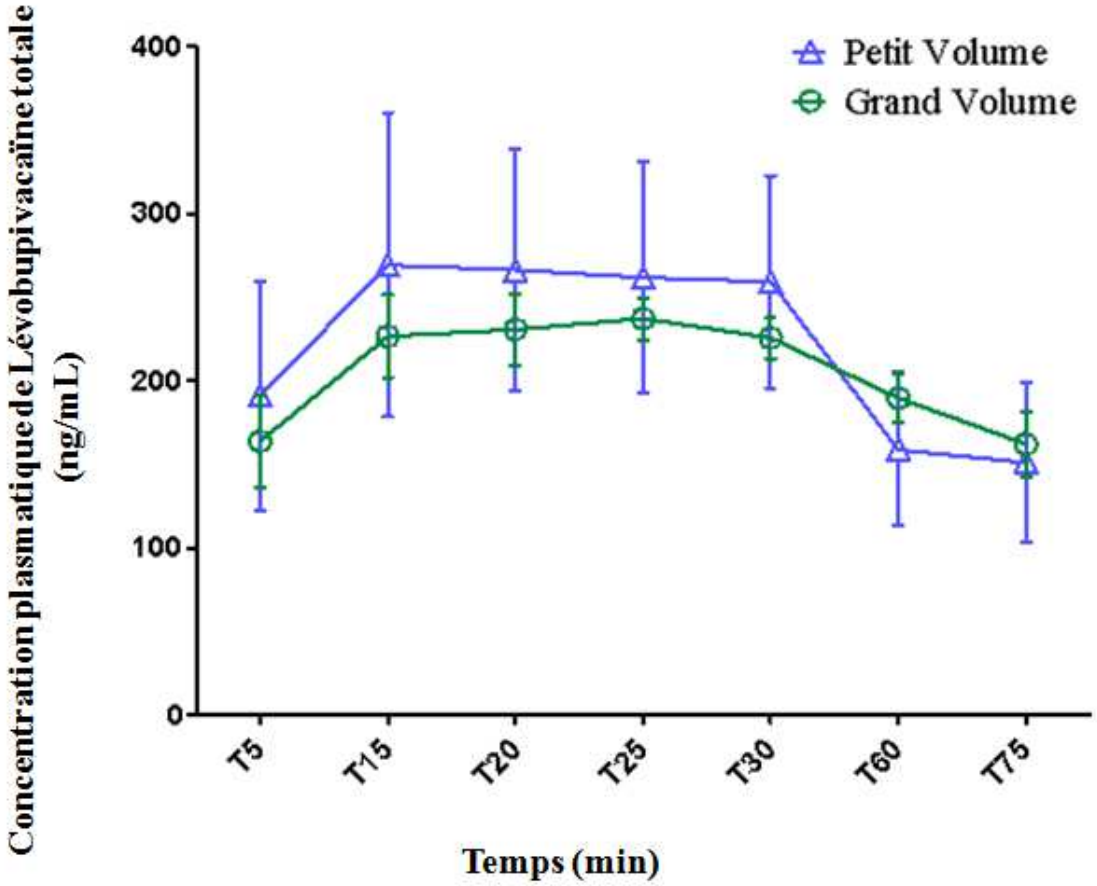
- 20 patients
- Age médian = 3 ans [1 ; 5] - Poids médian = 16 kg [9 ; 20]

	Population étudiée *N = 20*
Cmax (µg/mL)	**0,29+/- 0,141**
Tmax (minutes)	**26 +/- 13**
Demi-vie plasmatique terminale pour la période 0-75 min (min)	**84 +/- 63**
ASC (µg.min/mL)	**14,3 +/- 6,9**

TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne

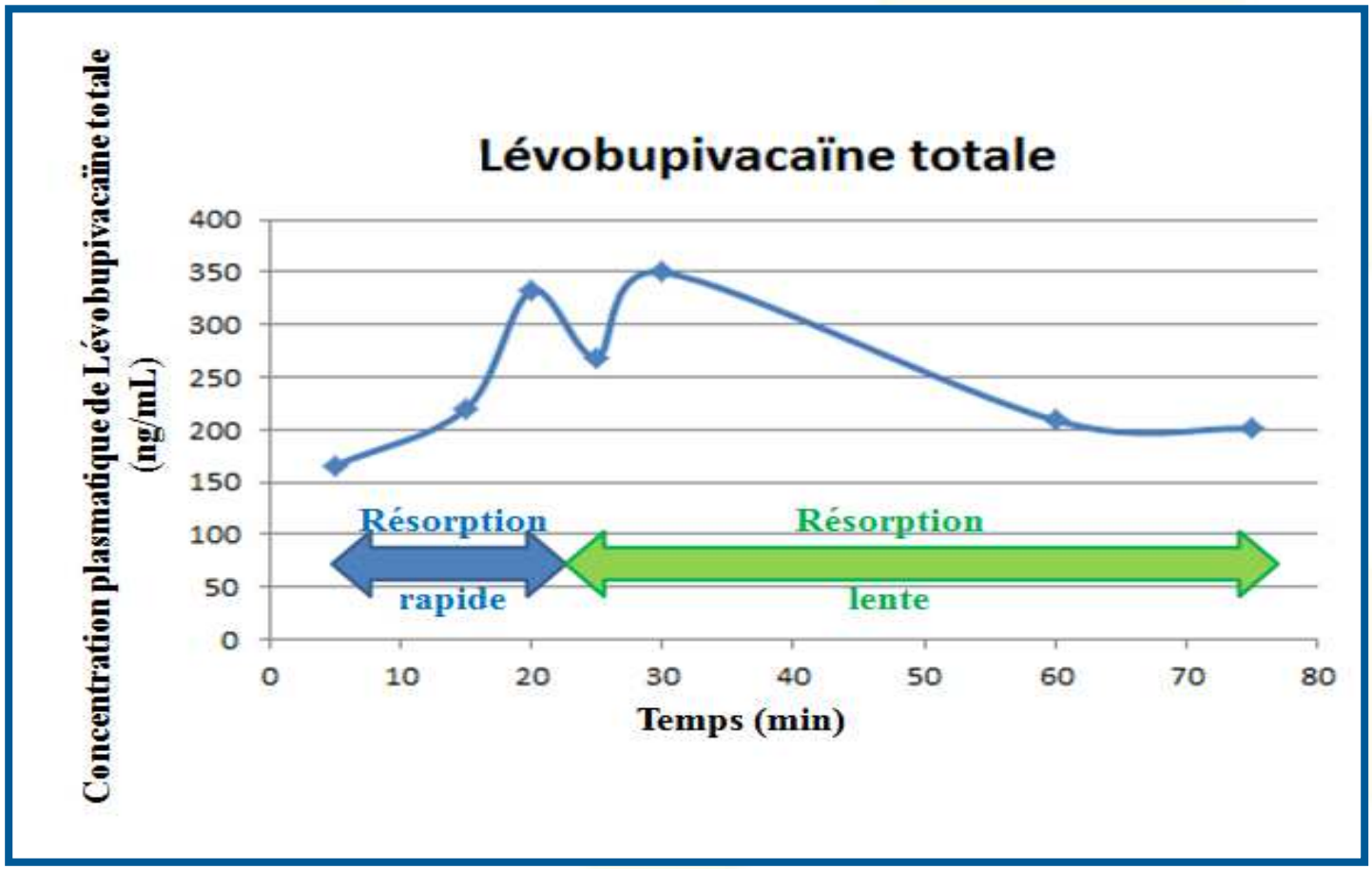


TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne



Profil pharmacocinétique de la Lévobupivacaïne (moyennes et erreurs standards) dans les groupes « Petit Volume » et « Grand Volume ».

TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne





TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne

- La liaison protéique de la lévobupivacaïne à l'orosomucoïde était très forte (pourcentage de liaison > 97%)
- forte affinité de l'AL pour cette protéine sérique
- fraction libre de lévobupivacaïne : basse
  - taux plasmatiques <6,46 ng/mL.



TAP profil pharmacologique de la lévobupivacaïne

- Après réalisation de TAP blocs unilatéraux, à la dose de 0,4 mg/kg, les **concentrations plasmatiques maximales de lévobupivacaïne totale** sont **inférieures à 0,6 µg/mL**

  donc très éloignées du seuil toxique théorique (2,2µg/ml).

- Après réalisation d'un TAP bloc échoguidé chez l'enfant :

- **Importante variabilité pharmacocinétique** interindividuelle
- **Résorption rapide** (Tmax moyen obtenu à 26 min) des AL.
- **Aspect biphasique?** plan abdominal transverse = "réservoir" d'AL ?

- TAP bloc echoguidé pour chirurgie de hernie inguinale en pédiatrie
  - AL faiblement dosé
  - Ne semble pas dépendant du volume
  - Technique sûre, sans toxicité plasmatique



In association with
ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

Merci de votre attention