

Choix d'un anesthésique local et d'un adjuvant en pédiatrie

Anne Didier

Service d'anesthésie réanimation 3 - CHU Pellegrin (Bordeaux)

1. Introduction

L'anesthésie loco-régionale (ALR) est un outil essentiel de la prise en charge péri-opératoire en pédiatrie. On connaît les bénéfices pour l'analgésie post-opératoire et ses conséquences pour un enfant qui ne peut admettre (à juste titre) de percevoir une sensation douloureuse alors qu'il subit une séparation d'avec son milieu de vie habituel, de ses frères et sœurs, de ses espaces de jeux pour rencontrer des interlocuteurs parfois effrayants dans un environnement agressif.

Ces particularités vont guider le choix des molécules actuellement disponibles afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque lors de la réalisation d'ALR chez l'enfant.

2. Choix d'un anesthésique local

2.1. Données physiologiques

Les voies afférentes de la douleur sont représentées par les fibres A δ (grosses fibres myélinisées) et C (petites fibres non myélinisées) dont les vitesses de transmission sont variables.

- Les fibres non myélinisées : la vitesse de transmission dépend de leur diamètre (plus le diamètre est grand, plus la vitesse est rapide). La conduction de l'influx reste cependant plus lente que pour les fibres myélinisées.
- Les fibres myélinisées : la rapidité de la transmission sera d'autant plus grande que les nœuds de Ranvier sont éloignés (conduction saltatoire).

Les anesthésiques locaux (AL) agissent en inhibant les canaux sodiques neuronaux. Ils bloquent ainsi l'influx nerveux en réalisant un bloc tonique, concentration d'AL dépendant, qui se complète par un bloc phasique au fur et à mesure de la stimulation nerveuse (ce qui permet l'extinction totale du signal).

Plus le nerf est myélinisé, plus son blocage requiert de grandes concentrations d'AL.

Le blocage des nœuds de Ranvier est quand à lui dépendant de la distance inter-nodale ; plus cette distance est grande, plus les quantités de molécules d'AL nécessaires au blocage sont importantes.

Or, la maturation du système nerveux évolue considérablement de la naissance à l'adolescence.

Chez le nouveau né, la myélinisation est très faible. Une première phase de myélinisation rapide jusqu'à l'âge de 2 ans va permettre une grande maturation des fibres nerveuses qui ne seront cependant complètement myélinisée qu'à l'âge adulte (phase de myélinisation plus lente).

Il en résulte une sensibilité augmentée des nerfs aux AL chez l'enfant, ce d'autant plus que celui ci est jeune, on utilisera donc des concentrations plus faibles d'anesthésiques locaux.

La distance inter-nodale semble quant à elle très rapidement fixée après la naissance bien que ces données ne soient qu'une extrapolation à partir d'études expérimentales.

On explique ainsi pourquoi de fortes doses d'AL sont nécessaires pour réaliser une rachi-anesthésie chez le nouveau-né et petit nourrisson.

2.2. Données pharmacologiques

Les AL sont des bases faibles qui vont préférentiellement se distribuer dans le secteur hydrique, et pour une moindre part dans le secteur grasseux (ce qui permet leur passage transmembranaire). Ainsi, les volumes de distributions des AL sont globalement plus élevés chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte.

Les AL ont une forte capacité de fixation aux protéines plasmatiques : l'albumine (SA) mais surtout l'orosomucoïde (ou $\alpha 1$ glycoprotéine acide : AGA).

Les nouveau-nés et petits nourrissons ont des taux sériques d'AGA et, dans une moindre mesure, de SA nettement inférieurs à ceux de l'adulte ([figure1](#)).

Cela explique la nécessité de réduire les doses totales d'AL chez les enfants de moins de 6 mois (la forme active et donc potentiellement toxique étant la forme libre) [1].

La métabolisation des AL se fait dans le foie par des sous-parties du cytochrome P450 différentes selon l'AL. Ces sous parties, immatures à la naissance, vont avoir une vitesse de maturation différente, expliquant les variations de pics de concentrations et de demi-vies selon l'âge de l'enfant et l'AL utilisé ; par exemple, chez le petit nourrisson, le pic de concentration sérique (C_{max}) de la ropivacaïne est retardé par rapport à celui de la lévobupivacaïne.

Quel que soit l'AL utilisé, il faut être extrêmement prudent lors des réinjections ou injections continues chez le nourrisson de moins de 6 mois voire 1 an car l'augmentation de la forme libre et l'augmentation de la demi-vie plasmatique font courir un fort risque d'accumulation et donc de toxicité. La figure suivante illustre ce risque : les taux sériques de bupivacaïne ont été mesurés dans deux groupes d'enfants après injection péri-durale de 0,5 ml/Kg de 0,5 % puis infusion de 0,25 ml/Kg/h de 0,25 % pendant une heure puis 0,25 ml/Kg/h de 0,125 %. Malgré la réduction de moitié des concentrations après une heure, on observe clairement le risque d'accumulation toxique pour les nourrissons de moins de 4 mois [2] ([figure 2](#)).

L'absorption, comme chez l'adulte, dépend du site d'administration. Elle est globalement plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte. Il faudra être particulièrement prudent lors des utilisations :

- Par pulvérisation sur les muqueuses de la sphère pharyngo-laryngée. En effet, et surtout chez les enfants de petits poids, il faut veiller à calculer la dose totale administrée selon le dispositif utilisé (en moyenne, 8 à 9 mg par pulvérisation pour la xylocaïne à 5 %) [3].
- Par contact cutané : l'absorption percutanée de la crème EMLA est plus importante chez le petit enfant du fait d'une vascularisation locale augmentée. Le surdosage peut entraîner une méthémoglobinémie, majorée par la prise de certains médicaments (Triméthoprime-Sulfaméthoxazol) [4].

Lors des injections péri-nerveuses, l'absorption dépendra du site d'injection, comme chez l'adulte ; il convient donc de connaître les doses maximales autorisées selon le poids, l'âge de l'enfant et le site d'injection pour les différents blocs.

Pour les infiltrations cicatricielles, la dose maximale de ropivacaïne est de 2 mg/Kg pour les nouveau-nés et petits nourrissons et 3 mg/Kg pour les enfants plus grands.

2.3. De la durée d'action

En pédiatrie, plus de 96 % des anesthésies locorégionales sont réalisées sous anesthésie générale [5] ; l'anxiété, la difficulté à construire un schéma corporel, l'agression représentée par les « piqûres », la nécessité de l'absence de mouvements intempestifs pour la sécurité de réalisation des ALR imposent cette pratique.

L'essentiel des ALR réalisée sans anesthésie générale est représenté par les rachianesthésies pour chirurgie sous-ombilicale des anciens prématurés.

Pour cette utilisation, seule la bupivacaïne est retenue [6].

Les ALR centrales ou périphériques réalisées sous anesthésies générales permettent d'assurer une analgésie per mais surtout post opératoire de qualité, il est donc nécessaire d'opter pour un anesthésique local (AL) de longue durée.

2.4. De l'efficacité

L'efficacité analgésique à concentration et posologies similaires est identique entre la bupivacaïne, la ropivacaïne et la lévobupivacaïne.

En revanche, les mélanges racémiques entraîneraient, toujours à concentrations et doses équivalentes, des blocs moteurs plus prolongés que les énantiomères S. Ainsi, le bloc moteur induit par une anesthésie péridurale par voie caudale est plus prolongé avec la bupivacaïne qu'avec la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne alors que l'incidence du recours à un analgésique de secours est identique. [7]

2.5. De la toxicité

La toxicité des AL peut être, comme chez l'adulte, directe par atteinte musculaire [8], ou générale, neurologique et cardiaque, par blocage des canaux sodiques mais aussi calciques et potassiques.

Il faut probablement éviter les injections proches des structures musculaires chez les enfants myopathes et, plus généralement, ceux porteurs d'une pathologie mitochondriale.

La toxicité neurologique n'est que peu décrite chez l'enfant pour deux raisons : d'une part, les anesthésies locorégionales sont essentiellement réalisées sous anesthésie générale, masquant ainsi les signes cliniques, d'autre part, les enfants et particulièrement les nourrissons ont une plus grande sensibilité à la toxicité cardiaque que l'adulte en rapport avec des régimes de fréquence cardiaque plus élevés. La toxicité s'exprimera donc essentiellement par une atteinte cardiaque.

Il est maintenant bien démontré que les AL lévogyres purs avaient, à concentration sérique égale, une toxicité cardiaque moindre que les mélanges racémiques. Ceci a été montré sur la mesure de la durée du QRS [9] ([figure 3](#)) mais également sur la contractilité.

2.6. Choix de l'anesthésique local

L'ensemble de ces éléments permettent de dégager les recommandations suivantes [6]

Pour toute la population pédiatrique :

- Utiliser un AL de longue durée d'action.
- Diminuer les concentrations des solutions et privilégier les volumes.
- Privilégier les énantiomères S aux formes racémiques.
- Connaître les posologies selon le site d'administration

Pour les nouveau-nés et nourrissons :

- Diminuer les doses totales maximales.
- Prudence extrême lors des réinjections ou perfusions continues.

Malgré des AMM ne couvrant pas toutes les indications, la ropivacaïne et la lévobupivacaïne, doivent être utilisés préférentiellement pour l'ALR pédiatrique.

Des concentrations de ropivacaïne à 0,2 % (ou lévobupivacaïne à 0,25 %) pour le nouveau-né, le nourrisson et le petit enfant et 0,2 ou 0,5 % pour le grand enfant et l'adolescent sont suffisantes.

3. Choix d'un adjuvant

3.1. Introduction

L'utilisation d'un adjuvant dans une ALR centrale ou périphérique a pour but de prolonger les effets de celle-ci.

Dans tous les cas, on préférera un produit sans conservateur.

3.2. Adrénaline

C'est l'adjuvant le plus ancien en utilisation pour les ALR. Elle permet une diminution du risque toxique par diminution de l'absorption tissulaire (vasoconstriction), permettant ainsi d'obtenir un pic de concentration sérique moindre. Elle ne doit pas être utilisée pour des ALR dont le site d'injection se situe dans une zone de vascularisation terminale. Une dilution au 1/200 000 pour les plus de 6 mois et 1/400 000 pour les moins de 6 mois est recommandée (soit respectivement 5 µg / ml et 2,5 µg / ml) [1]. Elle n'est que peu intéressante pour les ALR réalisées avec AL de longue durée. Malgré l'absence de preuves formelles, les experts ne recommandent pas leur utilisation avec les énantiomères purs, ceux-ci ayant déjà une légère action vasoconstrictrice (in-vitro) [6].

3.3. Clonidine

La clonidine peut être utilisée par voie péridurale à la posologie de 1 à 2 µg / Kg. Une surveillance en soins continus (monitorage continu) est nécessaire pour les enfants de moins de trois mois car il existe un risque de survenue de bradypnées ou apnées. Les paramètres hémodynamiques sont parfaitement stables à ces posologies alors que des injections de 5 µg / Kg peuvent entraîner des hypotensions.

Certains auteurs préconisent l'injection de posologies identiques par voie intra-veineuse pour des résultats superposables mais il semblerait, qu'en administration péridurale, l'efficacité analgésique soit meilleure [10] ([figure 4](#)).

Les mêmes posologies peuvent être appliquées aux blocs tronculaires mais avec un risque supérieur de bloc moteur.

L'injection intrathécale est décrite mais se complique fréquemment de bradycardies et hypotensions [6].

3.4. Kétamine

Les experts ne recommandent pas l'utilisation de la kétamine comme adjuvant des ALR par défaut de preuves d'efficacité mais surtout d'innocuité (risque de lésion nerveuse apoptotique).

3.5. Morphinomimétiques

L'administration de 5 à 10 μg / Kg de morphine par voie intrathécale chez l'enfant assure une analgésie efficace et diminue le saignement per-opératoire ; cette « rachianesthésie morphine » est une technique purement analgésique, à associer à une anesthésie générale ; ces posologies nécessitent cependant une surveillance en soins continus du fait du risque de survenue de dépression respiratoire. Il n'existe pas de données concernant ces posologies chez le nouveau-né et le petit nourrisson, probablement plus à risque de complications respiratoires.

Le fentanyl peut également être administré à la dose de 2 μg / Kg, associé à la bupivacaïne, pour prolonger l'effet analgésique de la rachianesthésie.

L'administration par voie péridurale de morphinomimétiques prolonge et améliore l'analgésie de l'anesthésie péridurale. Les posologies sont, pour la morphine, de 20 à 30 μg / Kg en bolus puis 1 μg / Kg / h.

Le fentanyl et le sufentanil peuvent également être utilisés en entretien dans la péridurale sans dépasser respectivement 0,2 et 0,1 μg / Kg / h [1,6].

3.6. Autres

Le tramadol et la néostigmine ne peuvent actuellement être recommandés du fait de l'absence de preuves d'innocuité.

4. Conclusion

Le choix d'un anesthésique local pour la réalisation d'ALR en pédiatrie nécessite une bonne connaissance des particularités physiologiques et pharmacologiques du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant.

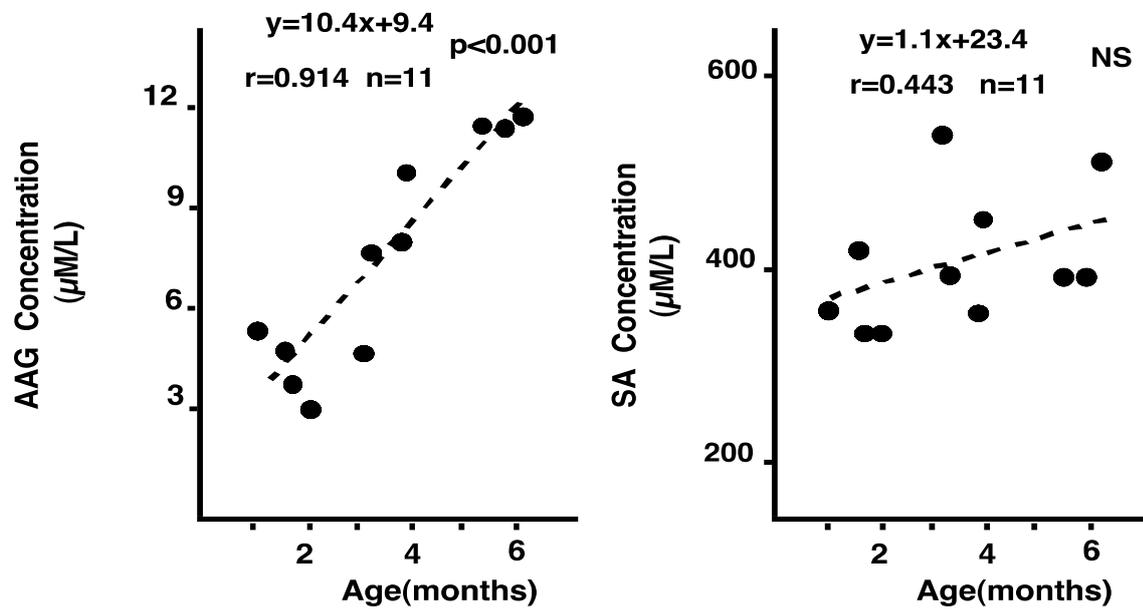
On préférera les énantiomères lévogyres, les faibles concentrations et les volumes importants, ce d'autant plus que l'enfant est petit.

Tout adjuvant n'est pas bon à administrer, particulièrement sur un système nerveux en cours de maturation. La morphine, le sufentanyl et la clonidine sont les molécules à privilégier tout en étant conscient de leurs potentiels effets indésirables, particulièrement chez le tout petit.

Bibliographie

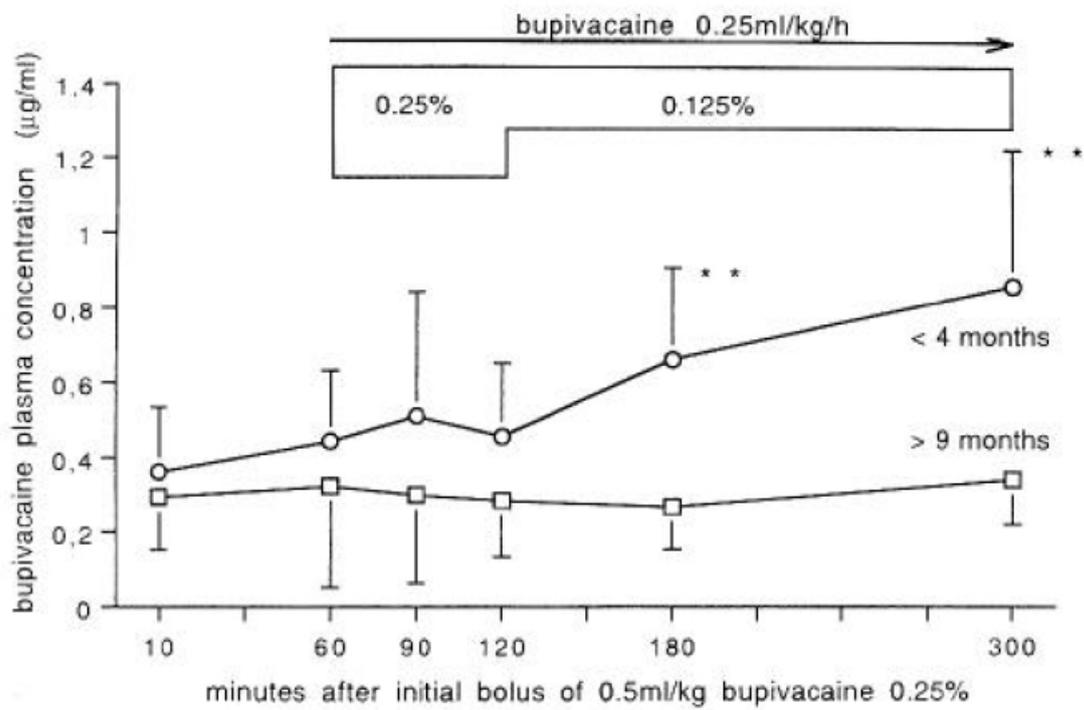
- [1] Mazoit JX. Local anesthetics and their adjuncts. *Paediatr Anaesth*. 2012 ; 22 : 31-8
- [2] Luz G, Innerhofer P, Bachmann B, Frischhut B, Menardi G, Benzer A. Bupivacaine plasma concentrations during continuous epidural anesthesia in infants and children. *Anesth Analg*. 1996 ;82(2):231-4.
- [3] Sitbon P, Laffon M, Lesage V, Furet P, Autret E, Mercier C. Anesth Analg. 1996 82 (5):1003-6. Lidocaine plasma concentrations in pediatric patients after providing airway topical anesthesia from a calibrated device.
- [4] *Arch ped* 2006 Feb ;13 : 211-24
- [5] Lacroix F. Morbidité de l'anesthésie loco régionale en pédiatrie : Résultats préliminaires d'une enquête prospective. *Congrès annuel de l'ADARPEF* 2008
- [6] Recommandations d'experts ADARPEF 2010 : anesthésie locorégionale en pédiatrie
- [7] Locatelli B, Ingelmo P. et Al. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine 0.25 %, ropivacaine 0.25 % and bupivacaine 0.25 % by the caudal route in children. *BJA* 2005 ; 94 : 366–71
- [8] Nouette-Gaulain K, Sirvent P et Al. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 1026-34
- [9] Mazoit JX et Al. Comparative Ventricular Electrophysiologic Effect of Racemic Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine on the Isolated Rabbit Heart. *Anesthesiology*. 2000 ; 93 : 784-92
- [10] Aynur A, Serife O. et Al. The effects of caudal or intravenous clonidine on postoperative analgesia produced by caudal levobupivacaine in children. *Pediatr Anesth* 2010 ; 20 : 350–5

Figure 1



[Retour au texte](#)

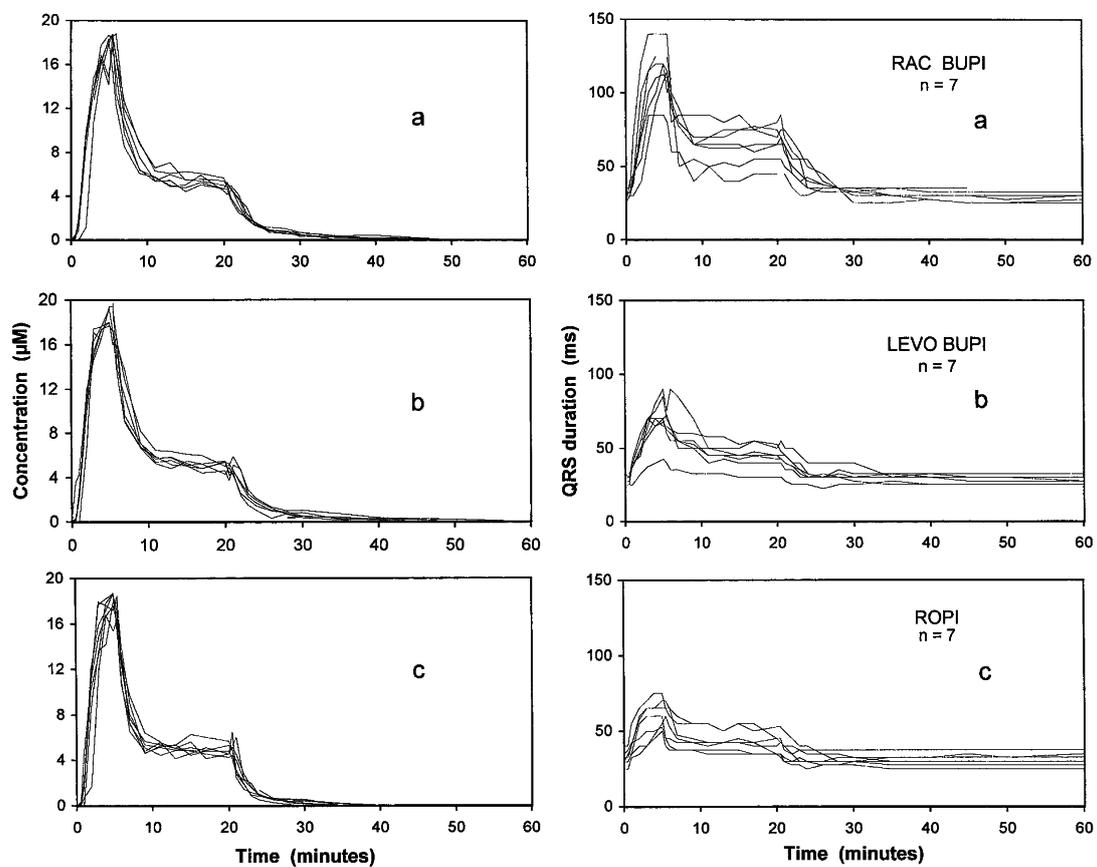
Figure 2



[Retour au texte](#)

Figure 3

Chronologic evolution of drug concentration (left) and QRS duration (right) during and after racemic bupivacaine (RAC-BUPI) (A), levobupivacaine (LEVO) (B) and ropivacaine (ROPI) (C) infusions. Kinetics are almost similar for all three drugs, with a rapid washout after discontinuation of drug infusion. Racemic bupivacaine induced a much higher QRS widening than did the two other drugs.



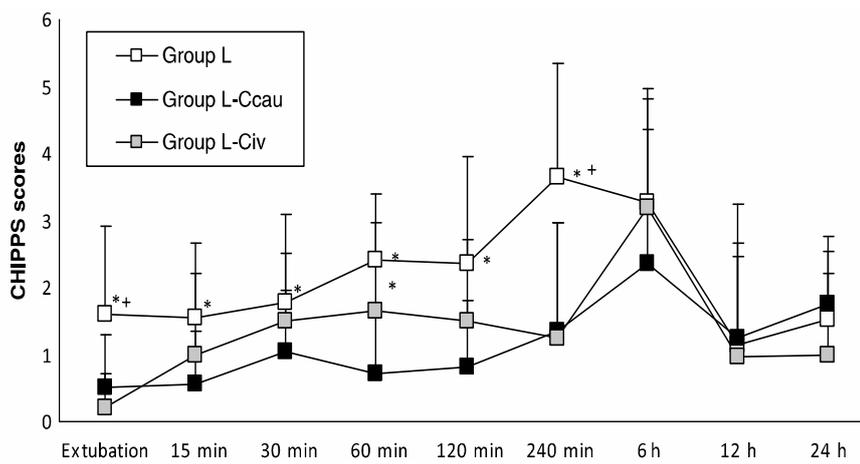
[Retour au texte](#)

Figure 4

Children and Infants Prosoperative Pain Scale score in groups.

Data presented are mean \pm SD.

**P<0.05 compared with Group L-Ccau, +P<0.05 compared with Group L-Civ*



[Retour au texte](#)