Pharmacologie des anesthésiques locaux de l'ALR chez l'enfant

Olivier Paut

Département d'Anesthésie Réanimation pédiatrique, CHU Timone-enfants

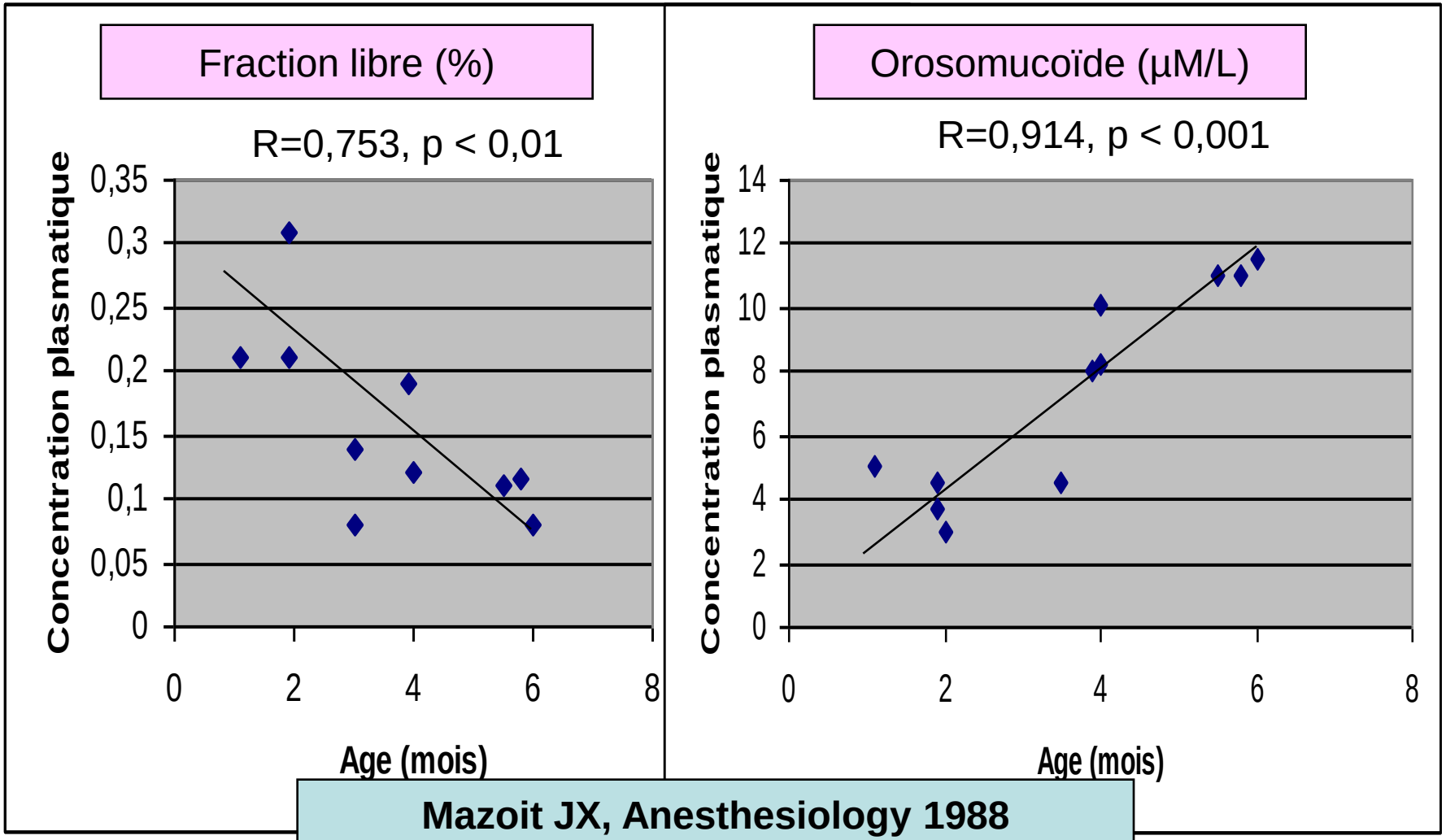
Faculté de Médecine de Marseille

Fixation sur les protéines plasmatiques

- Liaison protéique élevée
- Albumine
  - Forte capacité de liaison mais faible affinité pour AL
- Orosomucoïde
  - Faible capacité de liaison mais affinité forte
- Seule la fraction libre a une activité biologique

Variations des concentrations plasmatiques de protéines sériques

N = 13, 1-6 mois, Bupivacaïne 0,5%, 0,5 ml/kg, Caudale



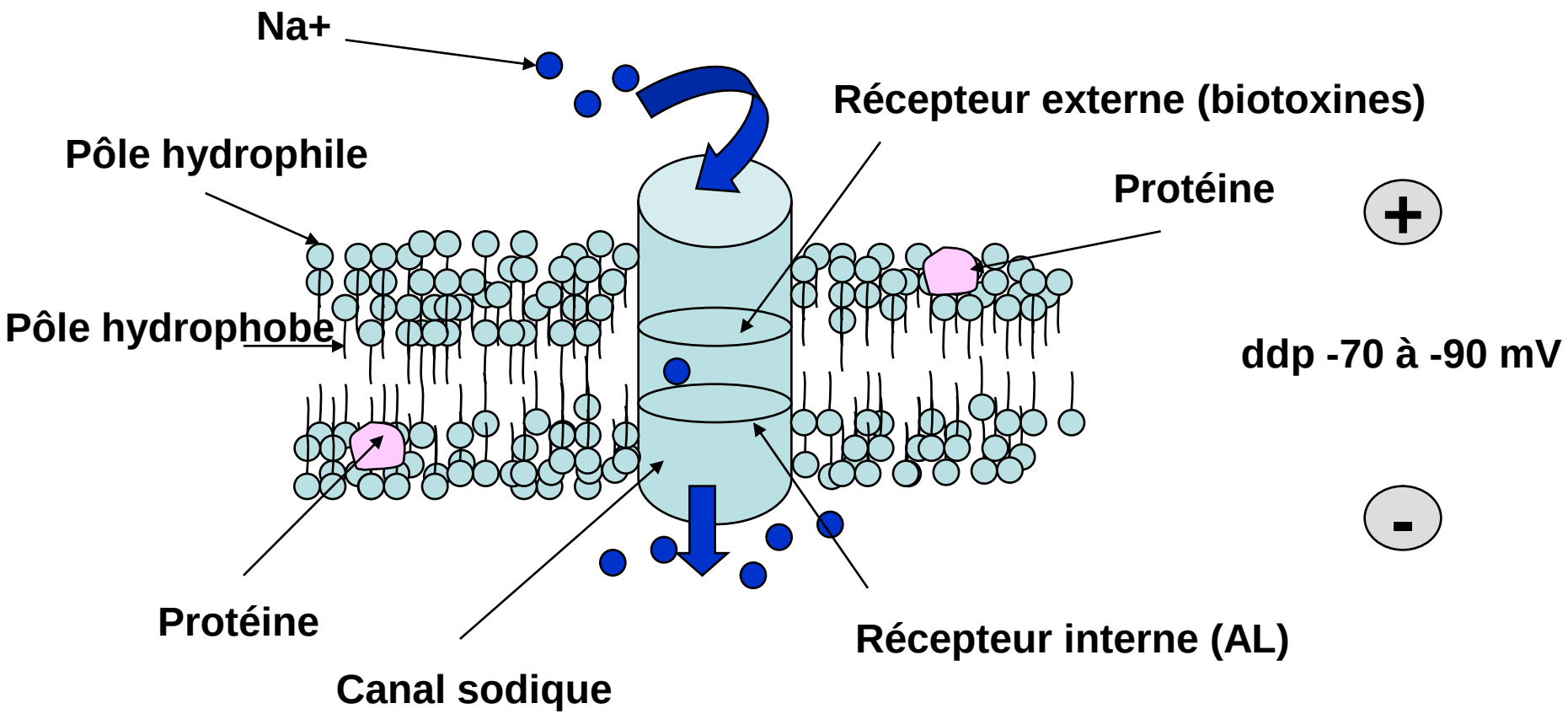
Mazoit JX, Anesthesiology 1988

1

Facteurs pharmacocinétiques prédisposant à la toxicité :

risque important jusqu'à l'âge de 6 mois environ, en raison de la faible concentration en protéines sériques

Membrane axonale



Action physiologique des AL

- Concentration minimale inhibitrice : [C] la plus faible d'AL permettant de bloquer la conduction d'un nerf pendant 10 min
- Concentration minimale efficace (in vivo) :
  - Dilution
  - Gêne à la diffusion
  - Absorption systémique
  - Métabolisme local
  - Variations de pH

Rôle du calibre des nerfs et de la myélinisation

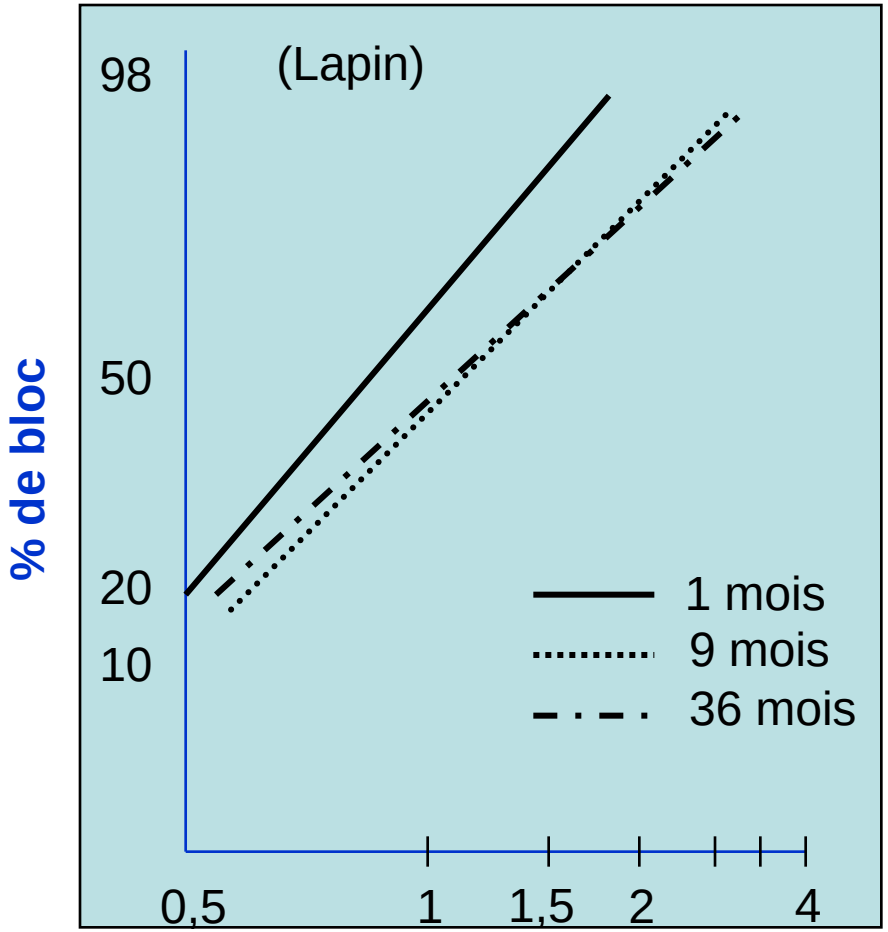
- La Cm est proportionnelle au diamètre des fibres nerveuses
- La Cm des fibres Aα est la plus élevée, celle des fibres C la plus basse
- Chez l’enfant :
  - plus faible diamètre des fibres
  - Couche de myéline plus fine
  - Distance internodale plus faible

Rôle de l'âge sur la concentration minimale efficace

Concentration (µmol/l) d'AL nécessaire pour diminuer de 50% l'amplitude du PA des fibres A du nerf sciatique (chien)

	nné	adulte
Lidocaïne	120	180
Bupivacaïne	19	27

Heavner JE, Advances in Pain Ther 1990



Dose lidocaïne (mmol/l)

Benzon HT, BJA 1988

Blocs nerveux différentiels

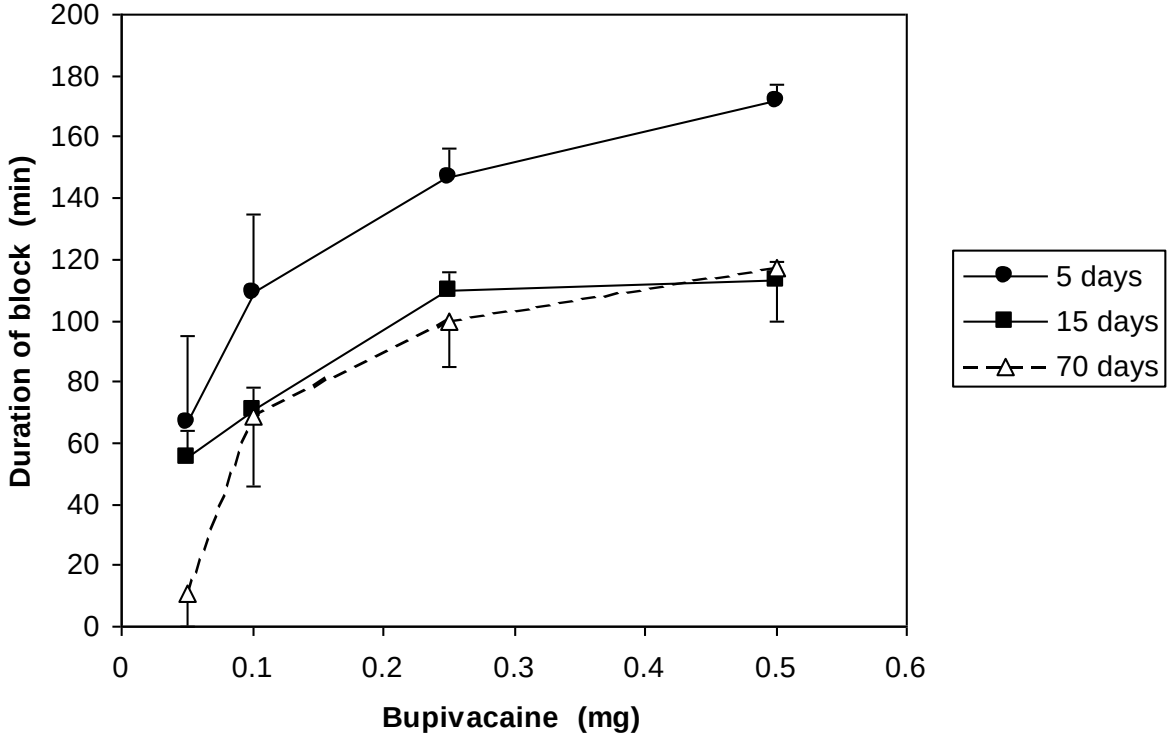
- Bloc variable en fonction de la taille des fibres
- Rôle de la longueur des fibres nerveuses exposées aux AL
  - La Cm diminue de 50% si on expose 20 mm de nerf au lieu de 6 mm
  - Conduction décrémentielle: la dépolarisation partielle d’un nœud de Ranvier se transmet au nœud suivant qui se dépolarise à son tour avec une amplitude moindre

Blocage des fibres myélinisées

- Soit blocage complet de 2 nœuds de Ranvier consécutifs
- Soit blocage partiel de 3 nœuds consécutifs
- La concentration nécessaire pour bloquer la conduction est inversement proportionnelle au nombre de nœuds en contact avec l’AL

Durée du bloc sciatique chez le rat, en fonction de l'âge

Kohane DS et al: Anesthesiology 1998



2

Facteurs pharmacologiques favorisant la qualité des blocs chez l'enfant :

- ✓ Diamètre des fibres réduit
- ✓ Volumes d'AL élevé
- ✓ Faible longueur des fibres

Pharmacocinétique

Variations du volume de distribution en fonction de l'âge

	Vdss (l/kg)	% liaison protéique
Lidocaïne		
nné	1,4-4,9	25
adulte	0,2-1,0	55-65
Mépivacaïne		
nné	1,2-2,8	36
adulte	0,6-1,5	75-80
Bupivacaïne		
nné		50-70
adulte	0,8-1,6	85-95

Métabolisme

- Hépatique, cytochrome P450 à la surface des microsomes
- Immature avant 3 semaines et complètement fonctionnel vers 1 an
  - ✔ Clairance plasmatique réduite chez le nourrisson
  - ✔ ½ vie prolongée

½ vie

	nné (h)	adulte (h)
Lidocaïne	**2,9- 3,3**	**1-2,2**
Mépivacaïne	**5,3-11,3**	**1,7-6,9**
Bupivacaïne	**6-22**	**1,2-2,9**

Altérations de la clairance hépatique, en fonction de l'âge

Métabolisation dans le cytochrome P450

- Métabolites non toxiques ou en concentration faible

Bupivacaïne-Lévobupivacaïne : P450 3A4

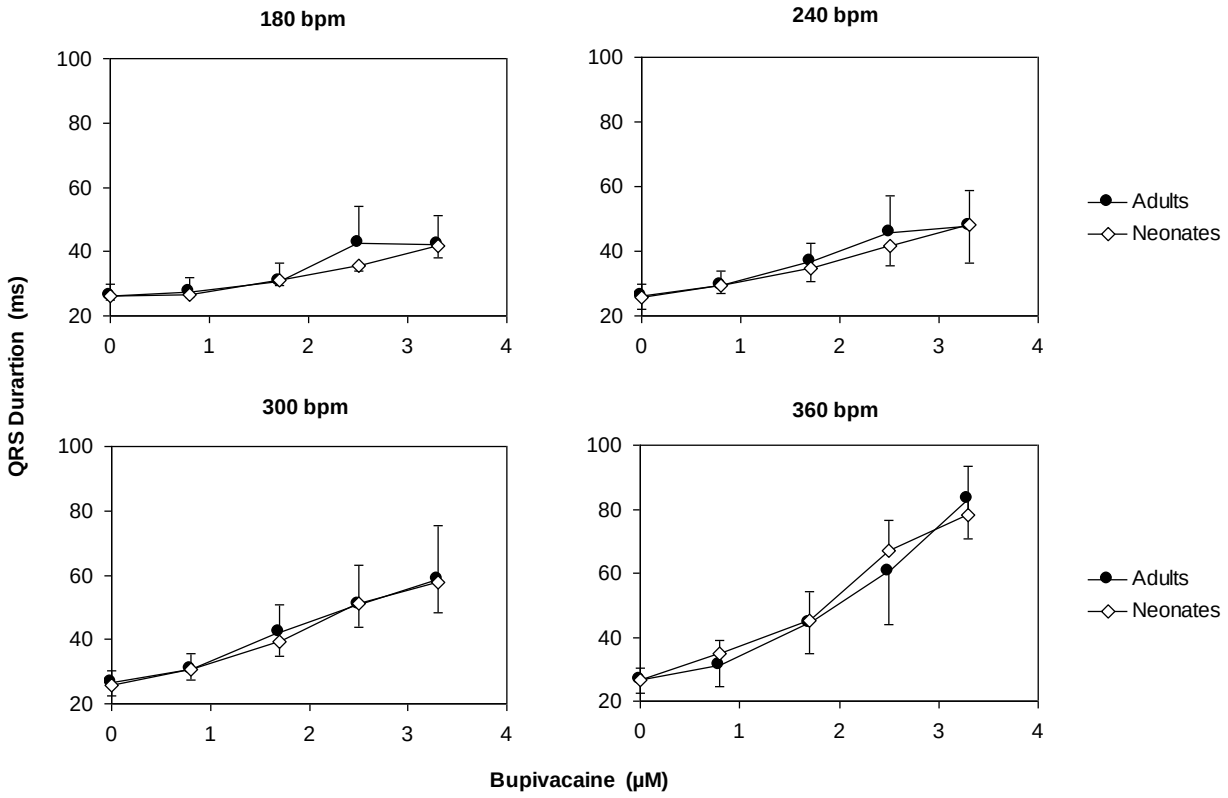
- 1ère année de vie
- Forme fœtale 3A7: métabolisme minimum

Ropivacaine: P450 1A2

- Plus déficiente à la naissance que P450 3A4
- Maturation à 7-8 ans
- Absence de forme foetale

Bloc fréquence-dépendant

Kohane DS et al: Anesthesiology 1998



3

Facteurs pharmacocinétiques prédisposant à la toxicité :

- ✓ Volume de distribution ↗
- ✓ Clairance ↘
- ✓ ½ vie d'élimination ↗
- ✓ Cmax =

4

Facteurs pharmacocinétiques prédisposant à la toxicité :

- ✔ Prudence chez le très jeune enfant
- ✔ Risque d’accumulation si réinjections ou continu
- ✔ Enfant = adulte

Pharmacocinétique de la ropivacaïne lors de la caudale

- N = 30, < 1 an
- Caudale
- 1 ml/kg de ropivacaïne 0,2%
- PK de population
- 2 groupes
  - 0-3 mois
  - 3-12 mois

	< 3 m	**3-12 m**
C max (µg/ml)	0,748	0,604
C_u max (µg/ml)	0,099	0,038***
F_u (%)	10	5***
Cl / F (l/h/kg)	0,29	0,39*
Vd/F (l/kg)	1,99	2,42
Ka (/h)	1,47	1,75

Hansen TG, Anesthesiology, 2001

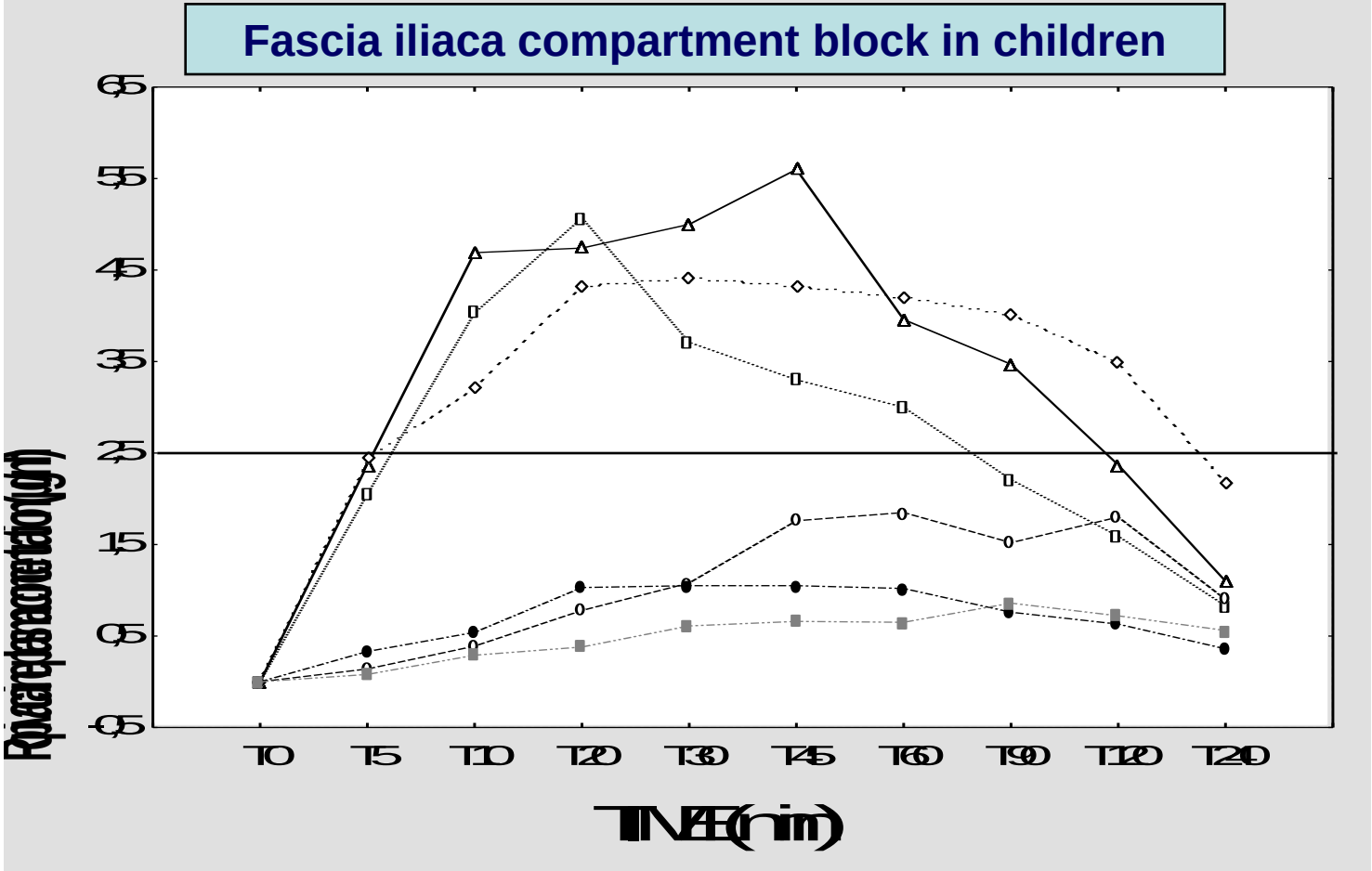
Pharmacocinétique de la ropivacaïne: blocs périphériques

- Bloc ilioinguinal/iliohypogastrique, 3 mg/kg
- N=22, 1-12 ans, chirurgie inguinale

Cmax (mg/L)	1.5 ± 0.93 (0.64-4.77)
tmax (min)	45 (15-64)
fu (%)	4.1 ± 2.4
t1/2 (h)	2 ± 0.7

Dalens B et al, Paediatr Anaesth 2001

Ropivacaïne 0,5% vs 0,375% dans le bloc ilio-fascial



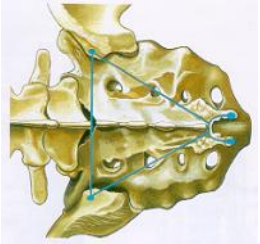
Paut O et al Br J Anaesth 2004

Pharmacocinétique de la ropivacaïne: blocs périphériques

- **Bloc ilio-fascial avec 0.7 ml/kg**

Paramètre	R 0,2%	R 0,375 %
Cmax (mg/L)	1,32 [0,69-2,83]	2,16 [1,22-3,52]
Tmax (min)	25 [20-30]	38 [5-120]
AUC all (µg.h/L)	255,27 [130-255]	316,1 [279-602,4] #
T1/2 (min)	111,37 [52-639]	145,8 [66-254]
Cl (L/min)	0,25 [0,1-0,5]	0,26 [0,14-0,4]
Ke min^{-1}	0,006 [0,0011-0,013]	0,0048 [0,0027-0,0104]
Vd (L)	50,87 [14,3-112,7]	39,78 [22,5-112,7]

Timone-enfants, Marseille, ASA 2002



Pharmacokinetics of levobupivacaine 0.25% following caudal administration in children under 2 years af age

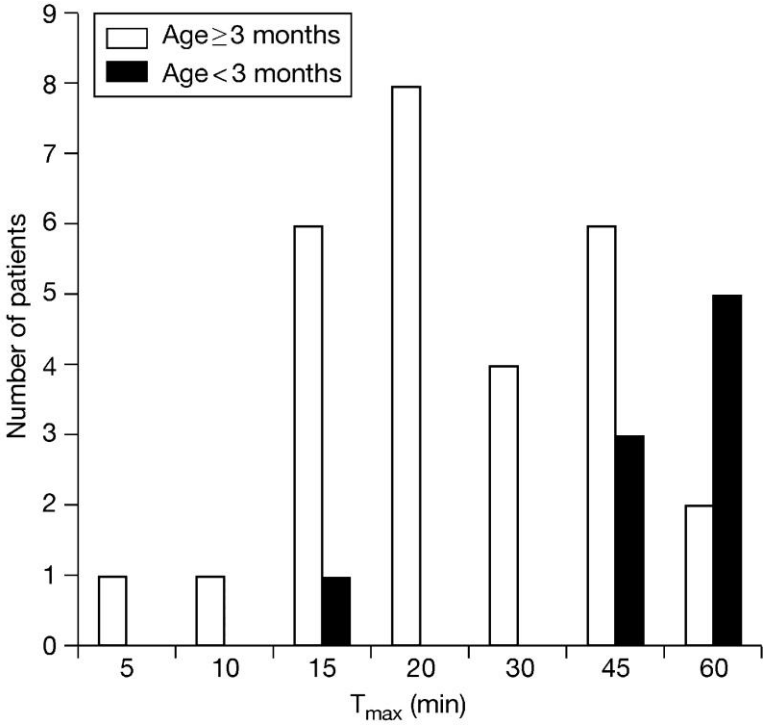
Chalkiadis et Coll. Br J Anaesth 2004; 92: 218-22

- Chirurgie inguinale chez 49 enfants
- Lévobupivacaïne 0,25%, 2 mg/kg
- Cmax < 3 mois (n=9) : 0,97 µg/ml [0,59-1,38]
- Cmax > 3 mois (n=28) : 0,94 µg/ml [0,42-2,12]

- T max médian :

  30 min [5 – 60]

  Plus long si plus jeune



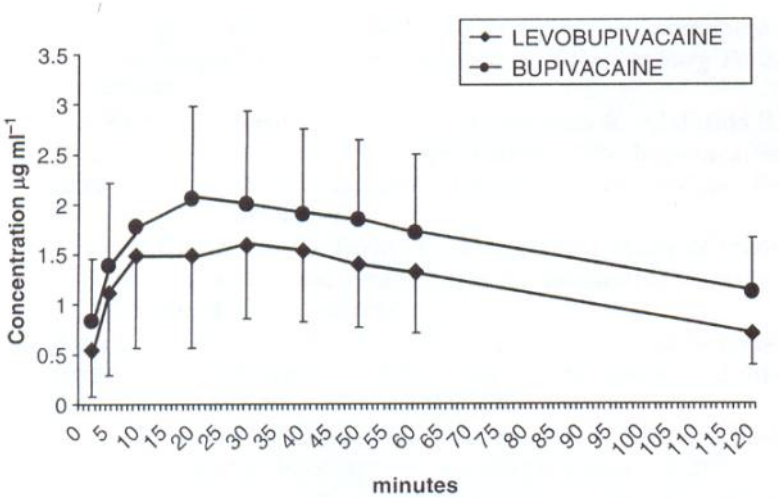
Pharmacokinetics of 0.5% levobupivacaine following ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children

Ala-Kokko et Coll. ***Acta Anaesthesiol Scand*** **2005**

Étude cinétique lévo 0.5%, 2 mg/kg

- 9 prélèvements (2 à 120 minutes)
- Groupe contrôle : bupi 0.5 %, 2 mg/kg *(BJA 2002)*

- Résultats :
  - *Paramètres cinétiques : ns*



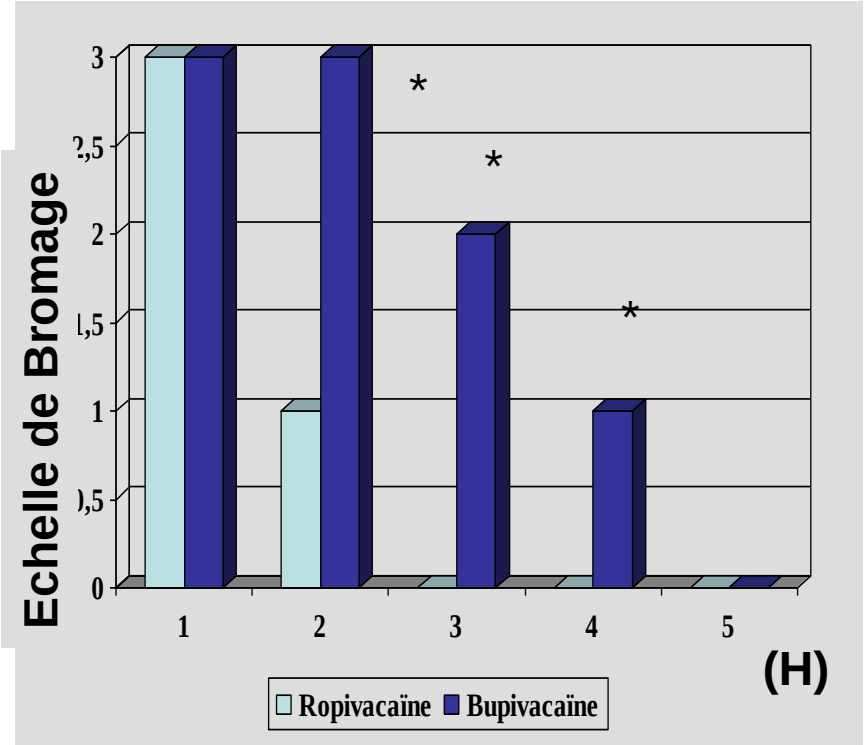
Pharmacodynamie

Ropivacaïne 0.25% vs bupivacaïne 0.25% par voie caudale

- Etude prospective, randomisée, en double aveugle
- N = 80, ASA I, 2-5 ans, hernie inguinale
- AG: propofol, N_2O, alfentanil (30µg/kg)
- Caudale 1 ml/kg
- Bloc moteur: échelle de Bromage modifiée
- Score de douleur

Da Conceicao, Paediatr Anaesth 1999

Ropivacaïne 0.25% vs bupivacaïne 0.25% par voie caudale



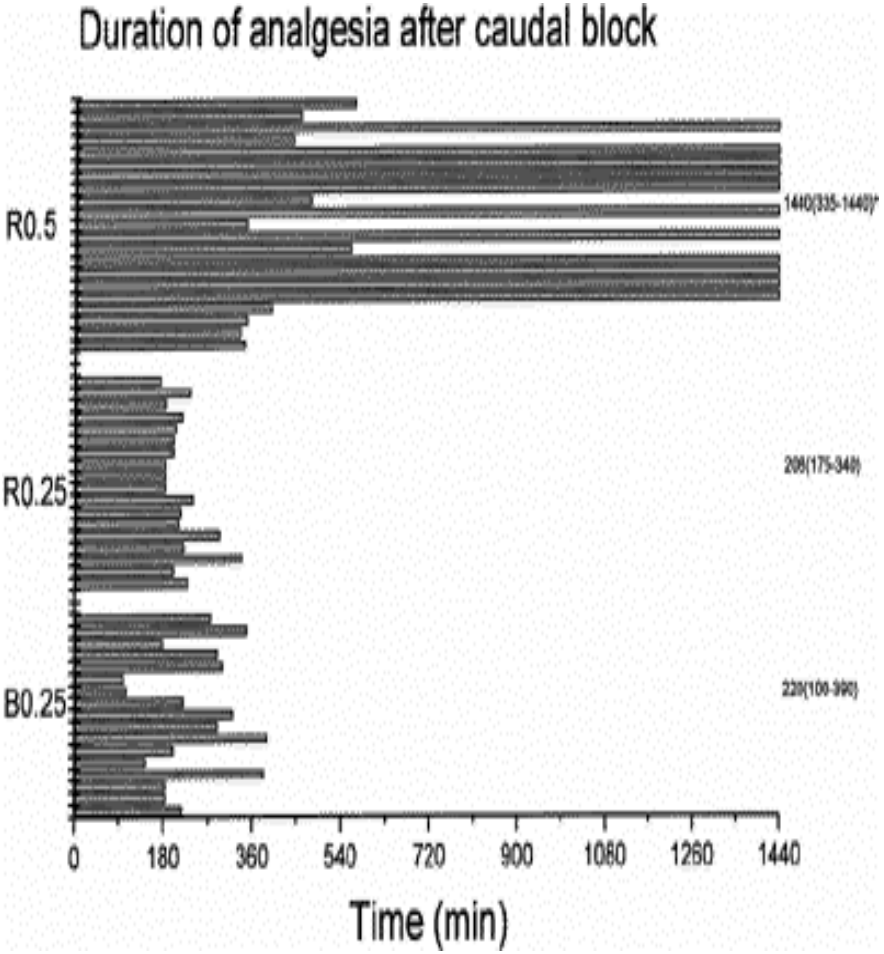
	Ropivacaïne	Bupivacaïne
1 h	0,2 ± 0,1	0,23 ± 0,1
2 h	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
3 h	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2
4 h	1,8 ± 1,2	1,8 ± 1,3
5 h	3,4 ± 1,4	3,6 ± 1,4

Echelle de douleur

Da Conceicao, Paediatr Anaesth 1999

Caudale: Ropivacaïne 0,25% ou 0,5% vs bupivacaïne 0,25%

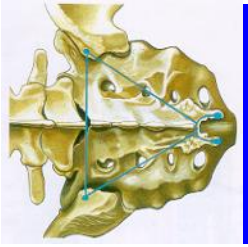
- Etude prospective, randomisée en double aveugle
- N = 56, chirurgie mineure
- Caudale avec 0,75 ml/kg de ropivacaïne 0,5%, 0,25% ou de bupivacaïne 0,25%
- Score OPS
- Durée: temps jusqu'à la 1ère prise d'analgésique



Koinig H et al, Anesthesiology 1999; 91: 279

Caudale: bupivacaïne vs ropivacaïne

Auteur	Ropivacaïne	Bupivacaïne	Résultats
Ivani, 1998	0,2% (2mg/kg)	0,25% (2 mg/kg)	R augmente la durée d'analgésie avec **bloc moteur moindre**
Ivani, 1998	0,2% (2mg/kg)	0,25% (2,5 mg/kg)	Délai d'installation = Analgésie, bloc moteur =
Da Conceicao, 1999	0,25% (2,5 mg/kg)	0,25% (2,5 mg/kg)	Analgésie =, **bloc moteur plus court avec R**
Koinig, 1999	0,25% Ou 0,5%	0,25%	R 0,5 % : analgésie plus longue, R 0,25% = B 0,25%
Khalil, 1999	0,25% (2,5 mg/kg)	0,25% (2,5 mg/kg)	Analgésie, durée =
Da Conceicao, 1999	0,375%	0,375%	Analgésie =, **bloc moteur moindre avec R**
Luz, 2000	0,1 ou 0,2%	0,2%	R 0,2% = B 0,2% R 0,1% < R 0,2% pour durée et analgésie

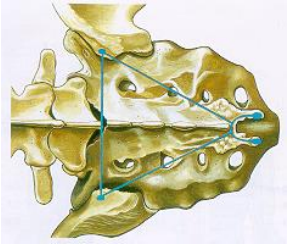


A comparison of three different concentrations of levobupivacaine for caudal block in children

Ivani et Coll. Anesth Analg 2003; 97: 368-71

- 60 enfants de 1 à 7 ans
- 1 ml/kg de levo. 0,125% vs 0,2% vs 0,25%
- Chirurgie de courte durée
- Bloc moteur : 0 vs 20% vs 40%
- Recours analgésique: 35% vs 35% vs 30%
- Temps pour recours: 60 min vs 118 min vs 158 min

- Lévobupivacaine 0,2% recommandée



Levobupivacaine 0.25% compared with ropivacaine 0.25% by caudal route in children

Astuto et Coll. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 826-30

- 60 enfants 2 à 6 ans
- Chirurgie inguinale mineure
- 1 ml/kg de levo. 0,25 % ou ropi. 0,25 %

	groupe L	groupe R
Début d'action (min)	8.5 ± 3.0	8.2 ± 2.2
Durée analgésie (min)	270 ± 38	292 ± 29

- Efficacité analgésique identique

Ropivacaine vs levobupivacaine in pediatric caudal anesthesia

Ivani et Coll. Paediatr Anaesth 2005

Etude prospective, randomisée

- Chirurgie inguinale ou circoncision
- 60 enfants, de 1 à 7 ans
- Caudale avant chirurgie 1 ml/kg
  - Ropivacaïne 0,2% vs lévobupivacaïne 0,2%

- Résultats : statistiquement identiques
  - Délai installation
  - Durée du bloc
  - Bloc moteur

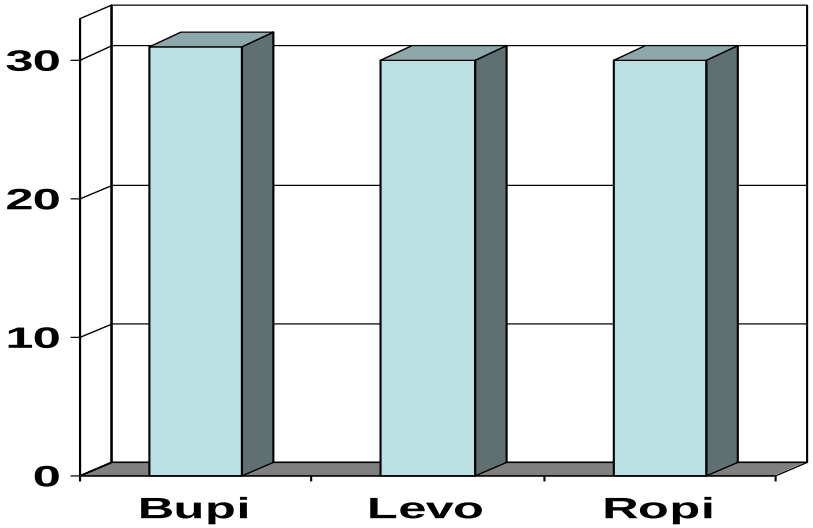
	Ropivacaine	*Levobupivacaine*
Onset [min; median (range)]	8 (5–15)	7 (5–15)
Number of patients requiring rescue analgesia	7	6
Duration of analgesia in patients requiring rescue analgesia [min; median (range)]	380 (190–945)	308 (140–555)
Motor block		
No motor block	25	22
Score 1	4	6
Score 2	1	2

Ropivacaine 0.25% vs levobupivacaine 0.25% vs bupivacaine 0.25% lors de caudales

Locatelli B et al. Br J Anaesth 2005

- Etude P, R, double A
- N = 99, < 10 ans
- Caudale pour chirurgie sous ombilicale
- Efficacité peropératoire
- Délai d'action
- Analgésie de recours
- Bloc moteur

Efficacité peropératoire



Bloc moteur au réveil

Motor block scale	Bupivacaine 0.25% (*n*=33)	Levobupivacaine 0.25% (*n*=33)	Ropivacaine 0.25% (*n*=33)
0	4 (3–28%)*	16 (31–67%)	16 (31–67%)
1	13 (23–58%)	11 (18–52%)	12 (20–55%)
2	9 (13–46%)	4 (3–28%)	4 (3–28%)
3	7 (9–39%)	2 (1–20%)	1 (0–16%)

Ropivacaine 0.2% vs levobupivacaine 0.2% vs bupivacaine 0.2% lors de caudales

Locatelli B et al. Pediatr Anesth 2005

- Etude P, R, double A
- N = 90, < 1-7 ans, AG: propofol: 2 mg/kg puis 6 mg/kg/h
- Caudale pour chirurgie canal peritonéo-vaginal
- Efficacité peropératoire
- Délai d'action
- Analgésie de recours
- Bloc moteur

	Bupivacaine 0.2% (n = 29)	*Levobupivacaine 0.2%* (n = 28)	*Ropivacaine 0.2%* (n = 29)
Patients responded with gross movements and >20% increases in HR and respiratory rate after incision	2 (1–23%)	2 (1–23%)	8 (13–47%)*
Patients responded with movement and HR increases after visceral traction	0	1 (0.1–18%)	1 (0.1–18%)
HR before incision ($b \cdot min^{-1}$)	98 ± 15	93 ± 15	96 ± 19
HR after incision in patients with effective block	96 ± 15	92 ± 14	92 ± 16
HR after incision in patients with ineffective block	112 ± 25**	118 ± 39**	112 ± 23**

5

Pharmacodynamie :

- ✓Ropivacaïne Lévobupivacaïne : aussi efficaces que bupivacaïne
- ✓Toxicité moindre
- ✓Concentrations faibles à privilégier

Pourquoi un adjuvant ?

- ✓ Pour réduire le risque de toxicité des anesthésiques locaux
- ✓ Pour augmenter la durée de l’analgésie sans augmenter la dose d’anesthésique local
- ✓ En jouant sur une composante synergique

Adjuvants de l’anesthésie péri - médullaire

- ✓ Adrénaline
- ✓ Morphiniques
  - Morphine
  - Fentanyl
  - Sufentanil
  - Diamorphine
- ✓ Clonidine
- ✓ Kétamine
- ✓ Midazolam

Adrénaline

- Diminue la vitesse d'absorption systémique
- Vasoconstriction
- 5 µg/ml (1 / 200 000)
- Prolongation des blocs par infiltration et blocs périphériques
- Effet moins prononcé en péridurale avec les anesthésiques locaux de longue durée d'action
- Bupivacaïne 0,25%: durée prolongée: 6 h vs 4 h

Cook B, Doyle E, Paediatr Anaesth 1996; 6: 353

Morphine par voie caudale

- Récepteurs morphiniques au niveau de la moëlle
- Morphine : Analgésie de longue durée
  - 100 µg/kg : 12 h d'analgésie vs 5 h pour Bupivacaïne 0,25% adr vs 45 min pour morphine IM

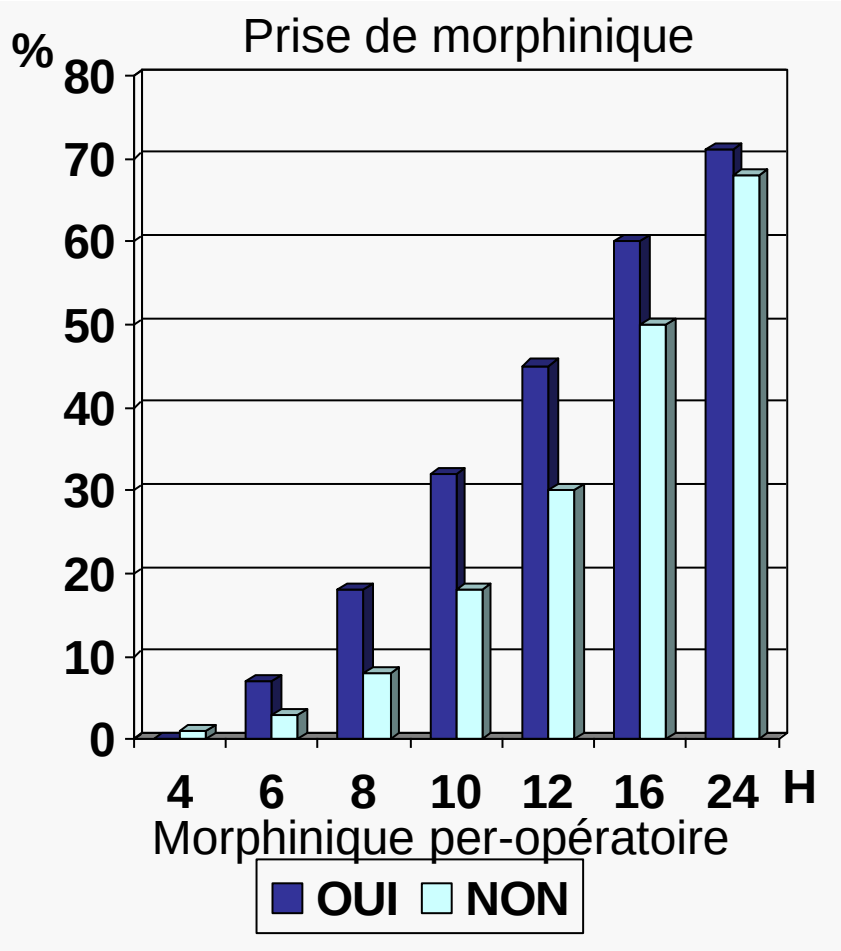
    (Krane, Br J Anaesth 1987)
  - 50 µg/kg: 20 h vs 6 h pour Bupi 0,25%

    (Jensen Acta Anaesthesiol Scand, 1981)
  - 50 µg/kg + Bupi 0,125% 0,75 ml/kg vs Bupi seule: 0 analgésique supplémentaire vs 50%

    (Wolf, Br J Anaesth 1990)

Caudal morphine for postoperative analgesia in infants and children

- Etude rétrospective, n = 138
- 54 % < 1 an
- 70 µg/kg de morphine caudale à la fin de l'intervention
  - < 5 kg : 3-5 ml
  - 5-15 kg : 5 ml
  - > 15 kg : 10 ml
- Dépression respiratoire : 8 %
- 10/11: < 1 an (p < 0,0025)



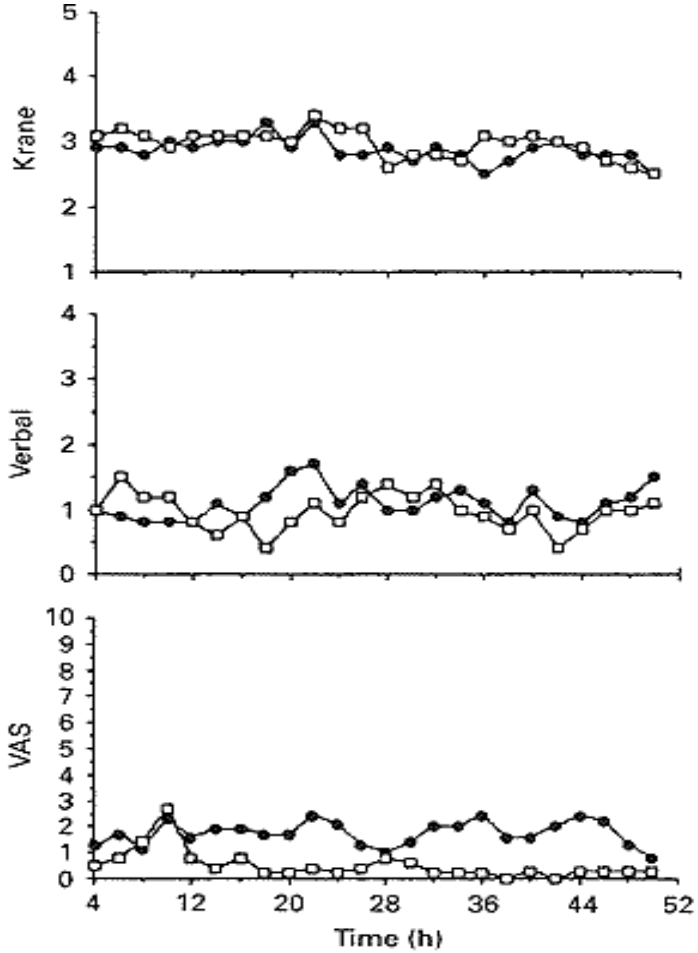
Valley R Anesth Analg 1991

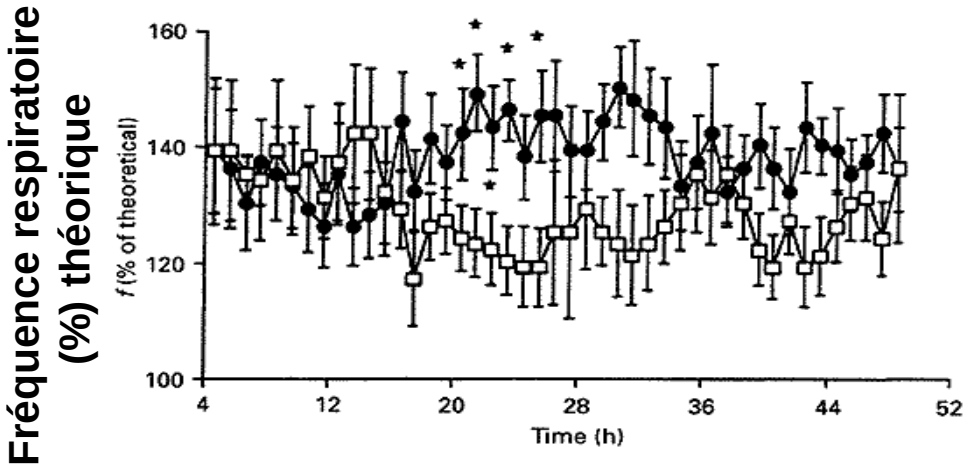
Péridurale: morphine vs fentanyl

- Etude prospective, randomisée
- N = 30, cathéter péridural
- Bupivacaïne 0,5%, 0,75 ml/kg
  - Morphine 75 µg/kg H_0 + H_{24} et NaCl 0,9% continu
  - Fentanyl continu 5 µg/kg/j + bolus NaCl 0,9% à H_0 et H_{24}
- Evaluation, douleur, effets secondaires

Lejus C, Br J Anaesth 1994; 72: 156

Péridurale: morphine vs fentanyl





	Fentanyl	Morphine
N, V	20 %	53 %*
Prurit	0 %	30 %*
Rétention d'urines	20 %	30 %

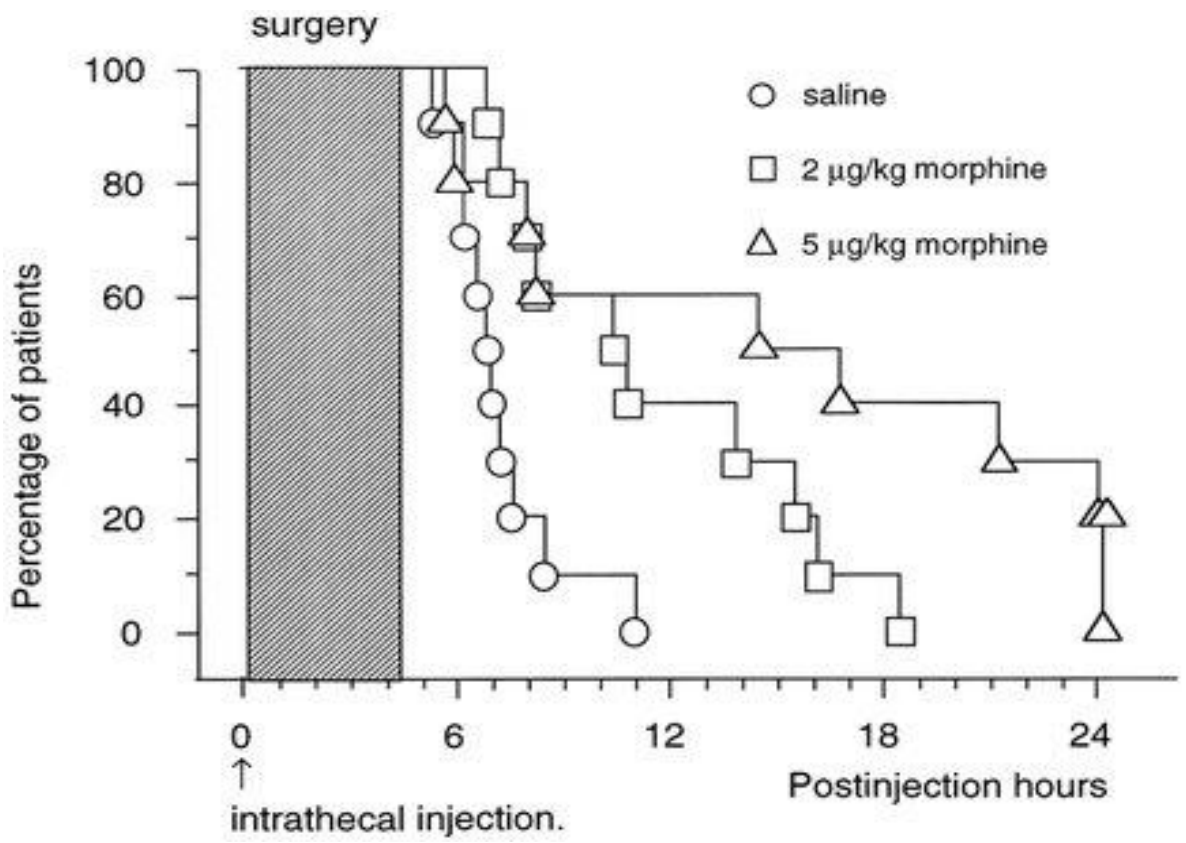
Lejus C, Br J Anaesth 1994; 72: 156

Effets de faibles doses de morphine intra-rachidienne après chirurgie de la scoliose

Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine after spinal fusion in children

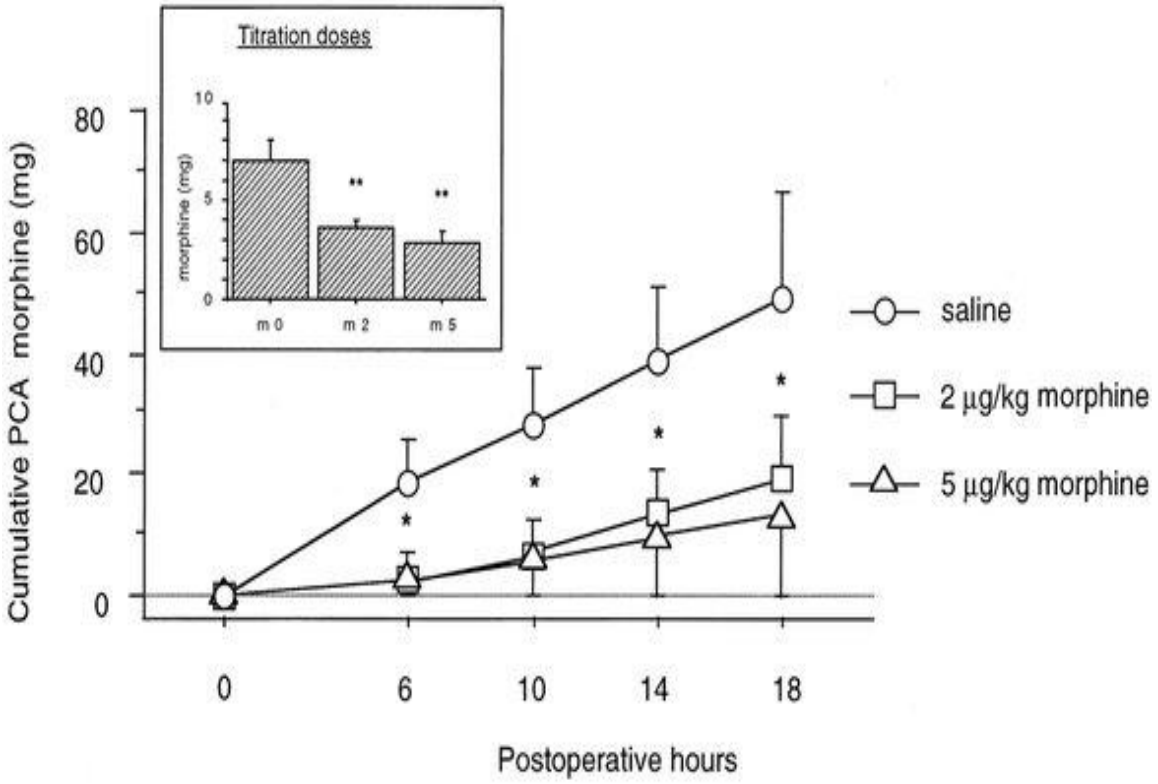
O Gall et al Anesthesiology 2001

Morphine intrathécale



Gall O, Anesthesiology, 2001

Morphine intrathécale



Gall O, Anesthesiology, 2001

Clonidine

- Agoniste α_2 adrénergique
- Imidazoline
- $\alpha_2 / \alpha_1 = 200 / 1$
- Stimulation des neurones α_2 inhibiteurs du centre médullaire vasomoteur
- Diminution de l'activité des nerfs Σ pré - ganglionnaires
- Stimulation centrale para Σ
- Diminution de l'activité spontanée des neurones du locus coeruleus, augmentation de l'activité des inter - neurones inhibiteurs

Clonidine par voie caudale

Auteur (année)	AL(mg/kg)	Dose (µg/kg)	Effets
Jamali, 1994	B (2,5)	1	Durée: ↗ Analgésiques: ↘
Ivani,1996	M (7)	2	Durée: ↗ Analgésiques: ↘
Lee, 1994	B (2,5)	2	Durée: ↗ Analgésiques: ↘
Motsch, 1997	B (1,75)	5	Durée: ↗ Analgésiques: ↘
Klimscha, 1998	B (1,88)	1-2	Durée: ↗ Analgésiques: ↘
Cook, 1995	B (2,5)	2	Durée: ↗ Analgésiques: ↘

Ropivacaïne + clonidine

- Etude prospective, randomisée, en double aveugle
- N = 40, ASA I, chirurgie sous ombilicale
- Caudale 1 ml/kg
  - Ropivacaïne 0,2%
  - Ropivacaïne 0,1% + clonidine 2 µg/kg
- Durée d'analgésie, score de douleur, score de motricité, score de sédation

Ivani G, Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 446

Ropivacaïne + clonidine

	Ropivacaïne 0,2%	Ropivacaïne 0,1% + clonidine 2 µg/kg
Age (ans)	3,4 (1-7)	3,6 (1-7)
Poids (kg)	15,9 (10-21)	15,6 (10-22)
Délai d'action (min)	9,5 (5-15)	8,2 (5-15)
Durée d'action (min)	248 (70-585)	222 (180-264)
Analgésie de complément	9/20	1/20
Score de sédation	0,6 (0-1)	1,2 (0-2)
Durée de la sédation (min)	105 (60-180)	102 (60-190)

Ivani G, Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 446

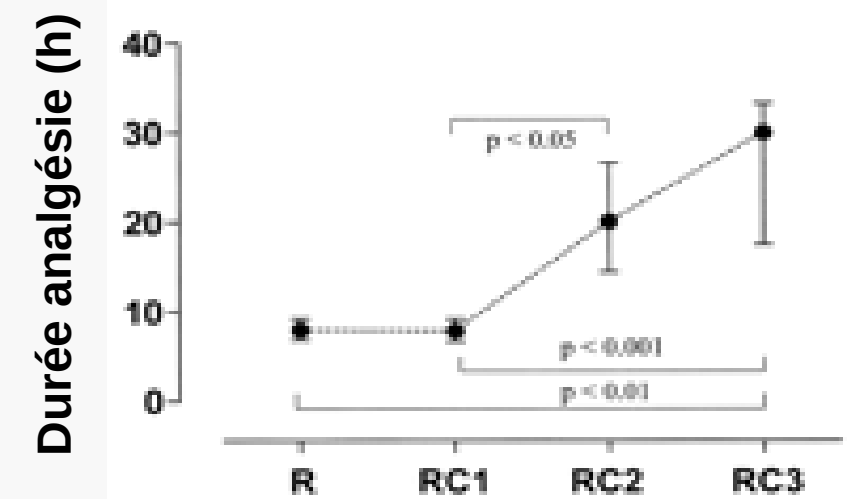
Ropivacaïne + clonidine en péridurale continue

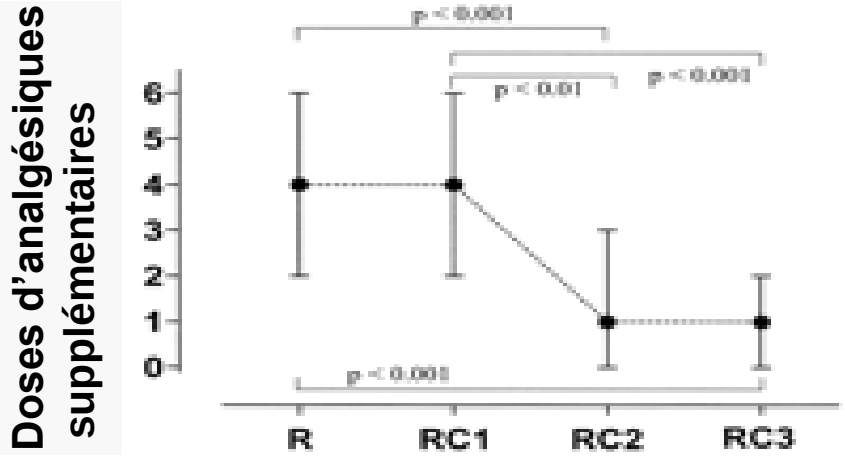
- Etude prospective, randomisée, simple aveugle, N = 55, hypospadias, ASA I, 1-4 ans
- Cathéter péridural L5-S1
- Ropivacaïne 0,2%, 0,7 ml/kg
- + ropivacaïne 0,1% continue: 0,2 mg/kg/h per opératoire
- Post-opératoire
  - R 0,1%: 0,2 mg/kg/h
  - R 0,08% + clonidine 1 µg/kg/j
  - R 0,08% + clonidine 2 µg/kg/j
  - R 0,08% + clonidine 3 µg/kg/j

De Negri P et al, Anesth Analg 2001; 93: 71

Ropivacaïne + clonidine en péridurale continue

	R	RC1	RC2	RC3
Age (mois)	28 (12)	31 (10)	28 (14)	32 (9)
FC (b/min)	105 (10)	108 (6)	109 (9)	108 (5)
PAs (mmHg)	82 (6)	80 (8)	79 (8)	81 (5)
FC (b/min)	106 (6)	106 (5)	107 (6)	107 (5)
PAs (mmHg)	92 (8)	93 (7)	89 (8)	88 (7)





De Negri P et al, Anesth Analg 2001; 93: 71

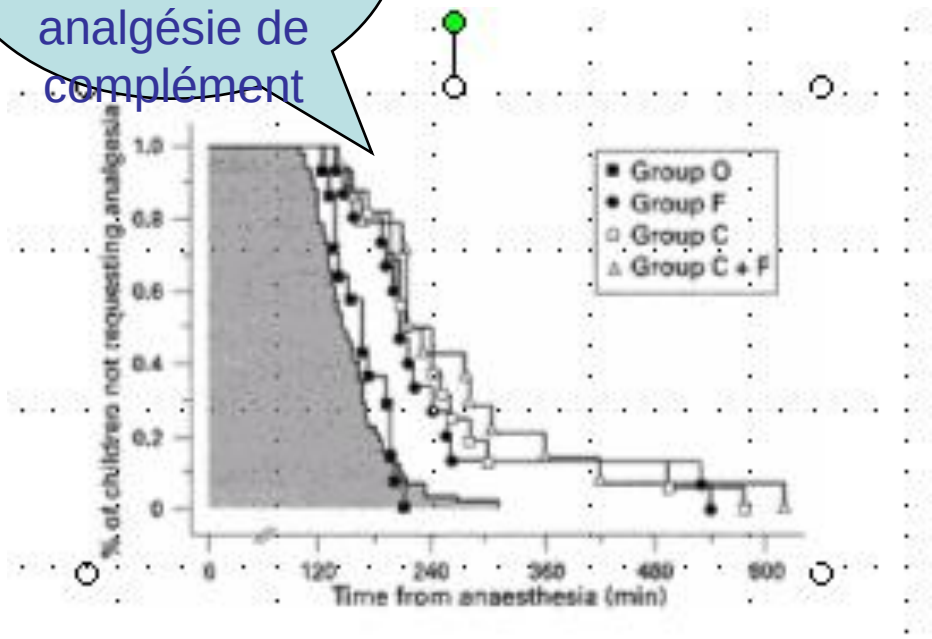
Bupivacaïne/lidocaïne + clonidine vs + fentanyl

- Etude prospective, randomisée, en double aveugle
- N = 59, reflux vésico-urétéral, ASA I-II
- Caudale : 1 ml/kg bupivacaïne 0,25% adr + lidocaïne 1% + 0,1 ml/kg
  - NaCl 0,9%
  - Clonidine 1 µg/kg
  - Fentanyl 1 µg/kg
  - Clonidine 0,75 µg/kg + fentanyl 0,5 µg/kg

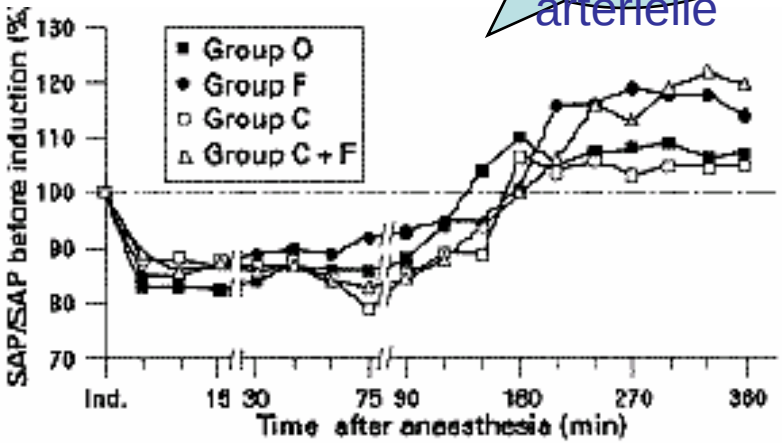
Constant I, Br J Anaesth 1998

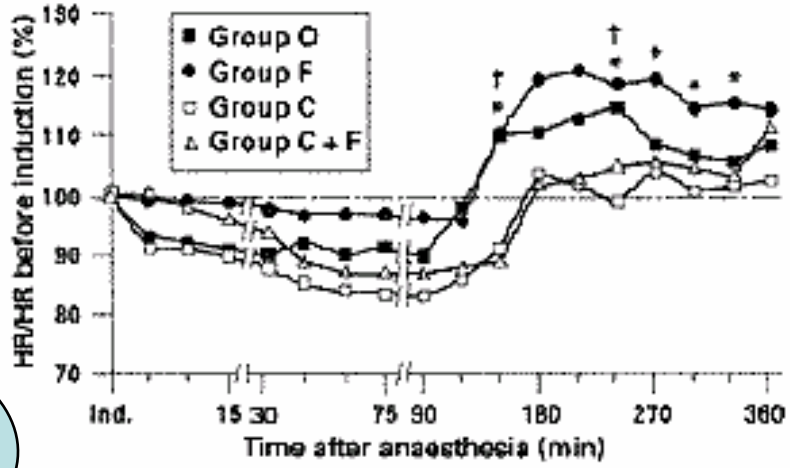
Bupivacaïne/lidocaïne + clonidine vs + fentanyl

% de patients sans analgésie de complément



Pression artérielle





Fréquence cardiaque

Constant I, Br J Anaesth 1998

Kétamine

- Dérivé phencyclidine, proche de la bupivacaïne
- Action anesthésique locale
- Action analgésique spinale profonde chez l'animal
  - Bloque les récepteurs glutamate NMDA
  - Agoniste récepteurs μ
  - Interactions avec les canaux sodium
- Kétamine racémique: conservateurs (benzethonium chloride, chlorbutanol)
- S (+) Kétamine: pas de conservateur, puissance analgésique x 2 à 3

Ropivacaïne vs ropivacaïne + kétamine

- Etude prospective, randomisée, en double aveugle
- N = 32, ASA I-II, 18 m – 12 ans, circoncision
- Anesthésie générale + caudale
- Groupe R : ropivacaïne 0,2 %, 1ml/kg
- Groupe RK: ropivacaïne 0,2%, 1 ml/kg + kétamine 0,25 mg/kg
- Durée d'analgésie, analgésiques de complément, sédation, réveil

Lee H, Anaesthesia 2000, 806

Ropivacaïne vs ropivacaïne + kétamine

	R	RK
Durée (h)	3 (1-5)	12 (7-24)
Doses analgésiques (24h)	3 (1-5)	1 (0-2)

Lee H, Anaesthesia 2000, 806

	R	RK
Ouverture des yeux (min)	13,9 (9,5)	13,3 (10,9)
Sédation (30 min)	1 (1)	1 (1)
Sédation (4 h)	1 (1)	1 (1)
Miction (h)	4,5 (1,6)	3,6 (1,7)
Mouvements de jambes (min)	13,3 (9,3)	11,3 (9)
Vomissements	1	0

S (+) kétamine périmédullaire vs bupivacaïne

- **Etude prospective, randomisée, double aveugle**
- **N = 49, hernie inguinale, ASA I-II, 3 m-6 ans**
- **Caudale**
  - **Kétamine 0,5 mg/kg**
  - **Kétamine 1 mg/kg**
  - **Bupivacaïne 0,25% adr. 0,75 ml/kg**
- **Durée d'action, analgésiques de complément, effets secondaires**

	Durée (min)	Analgésiques
K 0,5	203* (117)	72%*
K 1	273 (123)	33%
B	300 (96)	30%

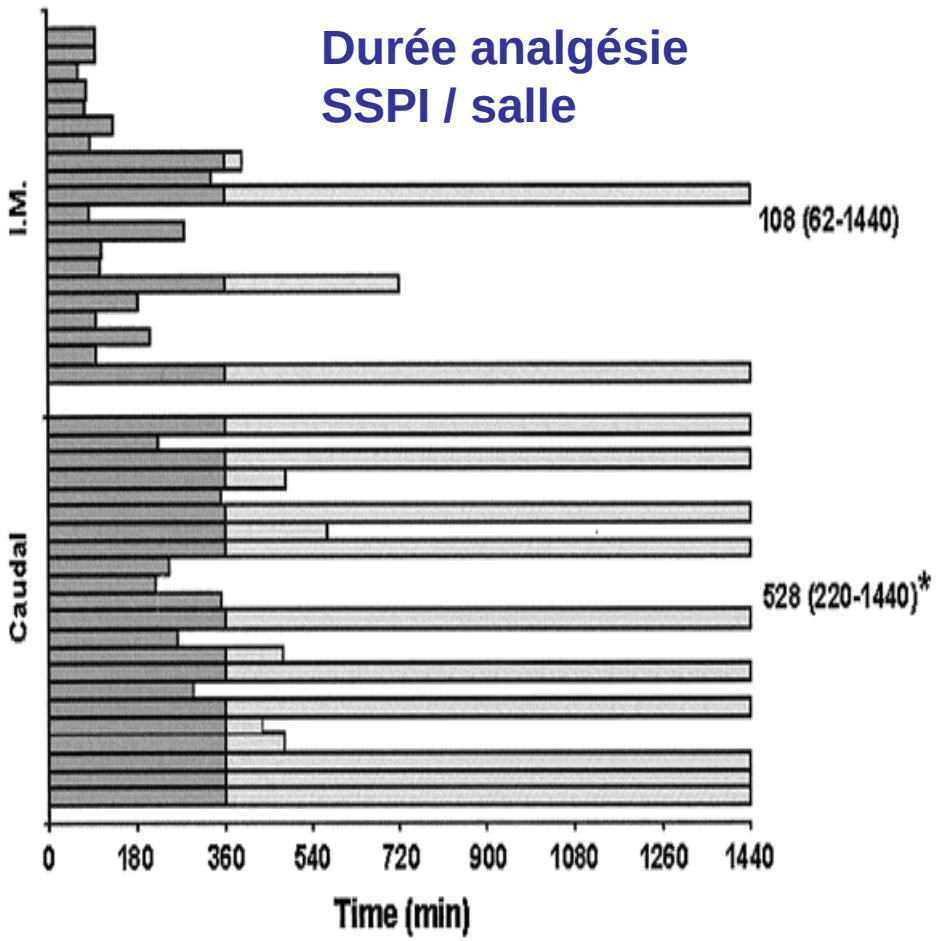
Marhofer P et al, Br J Anaesth 2000; 84: 341

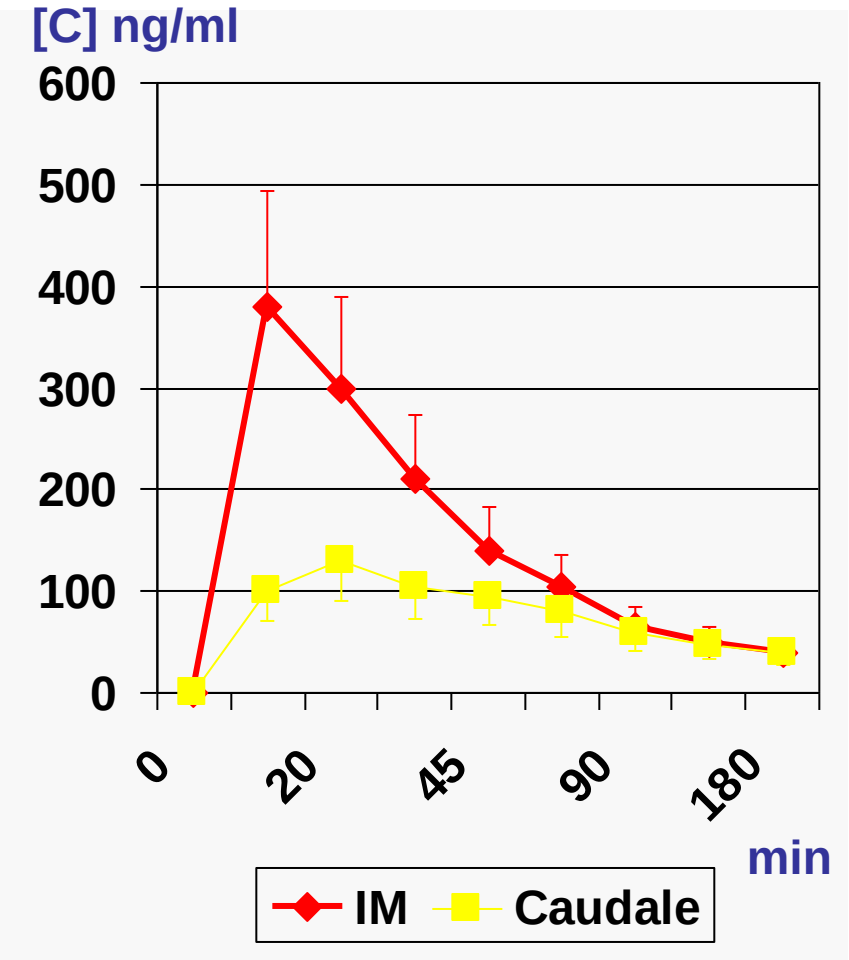
S(+) Kétamine: effet local ou systémique ?

- Etude prospective, randomisée, en double aveugle
- N = 42, ASA I-II, 1-7 ans, hernie inguinale
- S(+) kétamine 1 mg/kg IM ou caudale
- Evaluation
  - Morphinique peropératoire (nalbuphine)
  - Douleur avec échelle 5-15 points
  - Durée analgésie (délai analgésie de complément)
  - Concentrations plasmatiques de kétamine

Koinig H et al, Anesthesiology 2000; 93: 976

Comparaison S(+) Kétamine caudale vs IM





Koinig H et al, Anesthesiology 2000; 93: 976

Conclusions

- **Particularités pharmacocinétiques du très jeune enfant : Prudence**
- **L'utilisation de concentrations élevées d'anesthésiques locaux n'est pas nécessaire en pédiatrie**
- **Les adjuvants permettent une augmentation significative du bloc en toute sécurité**