

PHARMACOCINÉTIQUE DE LA BUPIVACAÏNE PAR VOIE PÉRIDURALE CHEZ LE PORCELET

L. LACOSTE(1), S. BOUQUET(2), J.C. CARITEZ(1), M. CARRETIER(1), J. FUSCIARDI(3)

(1) I.N.R.A., Laboratoire de Transplantation Multiviscérale (G.R.T.M.V.) - Le Magneraud, 17700 Surgères

(2) C.H.R.U., Laboratoire de Pharmacocinétique - La Milétrie, 350 avenue Jacques Coeur, 86021 Poitiers

(3) C.H.R.U., Département d'Anesthésie-Réanimation - La Milétrie, 350 avenue Jacques Coeur, 86021 Poitiers

L'évolution des concentrations plasmatiques de bupivacaïne après une injection péridurale a été étudiée chez sept porcelets (8 ± 1 semaines) au cours d'une anesthésie générale de longue durée. Les concentrations artérielles plasmatiques de bupivacaïne ont été mesurées sur une durée de 14 heures après administration ($1,25 \text{ mg.kg}^{-1}$). Le pic de concentration plasmatique a atteint $2,12 \pm 1,01 \text{ mg.l}^{-1}$. Les paramètres pharmacocinétiques, calculés à partir d'un modèle non compartimental, sont différents de ceux observés après une injection identique chez l'enfant endormi sur une courte durée. Après un délai variable pour atteindre la concentration maximale de bupivacaïne ($57,2 \pm 43,9 \text{ min}$), la demi-vie d'élimination est à peu près similaire ($308,8 \pm 89,4 \text{ min}$) et la clairance corporelle totale très diminuée ($1,42 \pm 0,85 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). Il en résulte que le volume de distribution est beaucoup plus réduit chez le porcelet ($0,59 \pm 0,25 \text{ l.kg}^{-1}$).

Pharmacokinetics of bupivacaine in piglets following epidural anaesthesia

The time course of the plasma bupivacaine concentration, following an epidural anaesthesia was studied in 7 healthy piglets (8 ± 1 weeks) while under a long duration isoflurane anaesthesia. Plasma bupivacaine concentrations were measured for up to 14 hours after administration (1.25 mg.kg^{-1}). Peak plasma concentration was $2.12 \pm 1.01 \text{ mg.l}^{-1}$. Pharmacokinetic parameters were determined from an independant compartment model. They were different from those observed after an epidural administration of bupivacaine in children when these ones are subjected to a short duration anaesthesia. After a wide variability in the time to reach the maximum concentration ($57.2 \pm 43.9 \text{ min}$) the elimination half-life was quite similar ($308.8 \pm 89.4 \text{ min}$), but the total body clearance of bupivacaine was lower ($1.42 \pm 0,85 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$) to that in children. The volume of distribution was therefore smaller in piglets ($0.59 \pm 0.25 \text{ l.kg}^{-1}$).

INTRODUCTION

La bupivacaïne est utilisée par voie périurale chez le porc. Cependant, il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez cet animal après une injection périurale par voie sacrococcygienne. Le but de cette étude a été de déterminer ces paramètres chez le porcelet au cours d'une anesthésie prolongée à base d'isoflurane.

1. ANIMAUX ET MÉTHODES

1.1. Animaux et habitat

Des porcelets, Large White, cliniquement en bonne santé et d'un poids de 22 ± 4 kg, ont été utilisés dans cette étude. Les animaux étaient élevés dans un élevage conventionnel clos à $22 \pm 2^\circ\text{C}$, avec $75 \pm 5\%$ d'humidité relative et une faible intensité lumineuse tout au long du nyctémère. Le nombre de porcelets par hangar était initialement de 200, répartis en box de 25. Deux tiers du sol consistait en sol cimenté chauffé et un tiers en caillebotis métallique. Ces animaux ont ensuite été transférés vers une unité spéciale où ils séjournèrent un par box ($0,675\text{-}2\text{m}^2$) ou un par cage ($0,75\text{ m}^2$) avec un minimum de deux animaux par pièce. Les conditions de température, d'humidité et de lumière étaient les mêmes que précédemment. Le sol consistait en caillebotis métallique ou plastique, la ventilation s'y effectuant par un système d'extraction basse. Ces jeunes animaux étaient nourris par un régime deuxième âge (INRA N°2213) supplémenté par de l'eau à volonté. La période d'adaptation aux conditions de vie dans ces box et ces cages durait cinq jours. Les expériences débutaient à 7 heures du matin.

1.2. Préparation pour l'anesthésie périurale

Sept porcelets âgés de 8 ± 1 semaines ont été inclus dans cette étude où ils ont reçu une injection périurale de bupivacaïne 0,25% (Marcaïne*, Astra France, Nanterre, France) au cours d'une anesthésie générale. Un jeûne alimentaire de 12 heures a été respecté, mais les animaux ont été autorisés à prendre 100 ml d'eau, 2 heures avant l'anesthésie. Vingt minutes après administration nasale de $0,2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de midazolam (Hypnovel*, Roche, Neuilly-sur-Seine, France) l'anesthésie a été débutée, via un masque, en utilisant de l'halothane et 100% d'oxygène. L'insertion d'une canule 20 gauge (Insyte-W, Becton Dickinson Vascular Acces Inc, Sandy, Utah, USA) dans une veine de l'oreille a permis l'administration de sulfate d'atropine $10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ pour réduire les sécrétions pharyngées et prévenir une éventuelle bradycardie au cours de l'intubation trachéale. Une deuxième canule 20 gauge a été placée dans une artère saphène pour les prélèvements de sang artériel. Une troisième canule de 24 gauge a ensuite été introduite dans l'artère caudale et connectée à un capteur de pression pour la surveillance en continu de la pression artérielle. L'injection de iode de suxaméthonium, $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Célocurine*, Kabi Pharmacia SA, Saint-Quentin-en-Yvelines), entraînant un bloc neuromusculaire, a facilité l'introduction d'une sonde orotrachéale (Portex 6-6,5) par laquelle la ventilation a ensuite été contrôlée par le biais d'un respirateur Engström : volume courant $10\text{-}12\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ avec une fréquence de 16 cycles par minute. Le cathétérisme de l'espace périurale a été réalisé en dessous de l'extrémité inférieure de la moelle épinière selon les recommandations de RICHER et al (1991). L'halothane a ensuite été arrêté et

l'anesthésie générale a été poursuivie par de l'isoflurane 1,5% dans un mélange de 50% de protoxyde d'azote-50% d'oxygène. Tout au long de la procédure, les animaux ont été ventilés de façon à maintenir une PaCO_2 entre 4,5 et 5 Kpa (Gemstat Analyser VS 17 313, Mallinckrodt Medical SA, Blood analysis product, Evry, France.) La compensation du jeûne a été assurée par $3\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ de sérum glucosé 5%, et celle des 250 ml de pertes sanguines dues aux prélèvements sanguins artériels par 750 ml de sérum physiologique. La température corporelle a été maintenue proche de 39°C au moyen d'un matelas chauffant (Gamida, Eaubonne, France) d'une couverture de survie et d'une température ambiante à 25°C .

1.3. Anesthésie périurale

Les animaux ont été placés sur le côté et désinfectés dans les conditions chirurgicales habituelles au niveau de la région sacrococcygienne. La ponction de l'espace périurale a été réalisée au moyen d'une canule 16 gauge à travers l'espace sacrococcygien ou l'espace trans-sacré S4-S5. La détection de l'espace périurale s'est faite par la technique de perte de résistance à la ponction avec absence de reflux de sang ou de liquide céphalorachidien, et par la facilité de progression céphalique du cathéter (20 gauge portex) dans cet espace. Le cathéter a été introduit 3 à 5 cm seulement dans l'espace périurale. Avant l'injection, nous avons vérifié l'absence de cathétérisme vasculaire ou sous arachnoïdien avec :

- 1°) une mise en déclive de l'extrémité proximale du cathéter et
- 2°) un test d'aspiration douce.

La bupivacaïne 0,25%, $1,25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($27,6 \pm 5,0\text{ mg}$) a été injectée à une vitesse d'environ $0,75\text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$. Après cette injection, la surveillance a porté de façon continue sur le rythme cardiaque, l'ECG et la pression artérielle (Hewlett Packard, modèle 54S 1165 A, les Ulis, France). En cas de baisse de la pression artérielle au delà de 20%, il était programmé que l'animal recevrait un volume supplémentaire ($10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$) de sérum physiologique. Trente minutes après l'injection, l'isoflurane a été diminué aux alentours d'une concentration de 0 à 0,25% autorisant ainsi un allègement suffisant de l'anesthésie générale pour évaluer le niveau de l'anesthésie périurale sous jacente. Le niveau de cette courte émergence de l'anesthésie générale a été testé avec une manoeuvre de pincement du septum nasal comme réponse réflexe critique de la profondeur anesthésique. A ce moment là, les animaux ont été observés pour détecter les mouvements musculaires spontanés au niveau de la tête, du diaphragme et des pattes avant. L'absence de réponse motrice à une stimulation a été recherchée par des manoeuvres de compression interdigitale et d'activation des membres, puis par des manoeuvres de stimulation du système pileux, de pincement et de grattage cutané aux différents niveaux métamériques. Après cet examen clinique, l'isoflurane a été réintroduit à une concentration de 1,5%.

1.4. Procédures de prélèvements et d'analyses

Les échantillons de sang artériel ont été prélevés sur des tubes vacutainers au lithium héparine à partir de la canule saphène. Ces prélèvements ont été prélevés avant puis 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 240, 360, 600, 840 min. après la fin de l'injection de bupivacaïne. Le plasma a été séparé par centrifugation à 4°C et stocké à -20°C jusqu'à l'analyse. Avant

l'injection périurale, le sang des animaux a aussi été analysé pour déterminer l'hématocrite et le taux de protides. Les concentrations de bupivacaïne plasmatique à la fois libre et fixée ont été déterminées en double par une analyse chromatographique liquide à haute performance (CLHP)(RUZAFI et al, 1991). Cette analyse autorise la mesure des concentrations de bupivacaïne à partir d'une valeur de 0,10 mg.l⁻¹, avec un coefficient de variation inférieur à 6% et un biais de 4,3%.

1.5. Calcul pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne après anesthésie périurale ont été calculés en utilisant un modèle non compartimental. Pour chaque porcelet, la concentration de bupivacaïne a été rapportée au temps, selon la méthode des moindres carrés en utilisant le programme IG-Pharm (GOMENI, 1983). Nous avons calculé les paramètres pharmacocinétiques suivants : la concentration maximale (C_{max}), le délai pour atteindre C_{max} (T_{max}), le temps de résidence moyen (M.R.T.), la demi-vie d'élimination (T_{1/2 elim}), le volume de distribution (V_{d_{ss}}), la clairance totale (Cl_{tot}) et la surface sous la courbe totale (AUC_{tot}) selon la méthode des trapèzes linéaires. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± déviation standard (DS).

2. RÉSULTATS

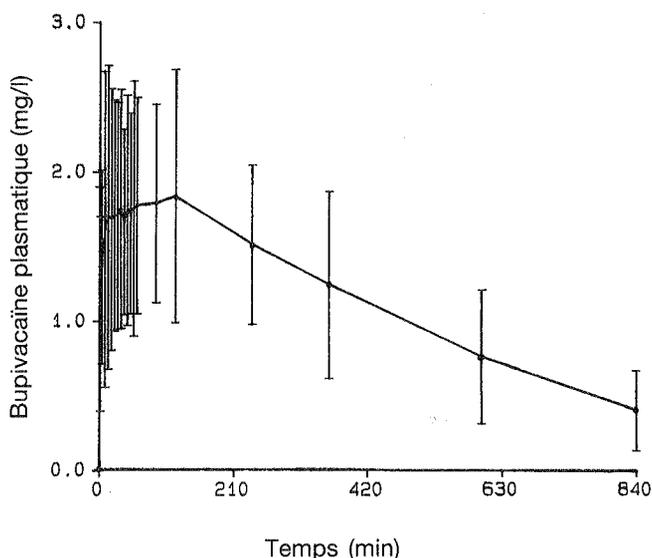
2.1. Évaluation clinique et résultats de laboratoire

Les sept animaux ont subi cette procédure avec succès. L'anesthésie périurale a été réalisée chez cinq d'entre eux via l'espace sacrococcygien et chez deux d'entre eux via l'espace trans-sacré S4-S5. Pendant la courte période d'allègement de l'anesthésie générale, nous avons observé l'existence d'un bloc moteur et d'une insensibilité chez tous les animaux à un niveau égal ou supérieur à celui des pattes avant. Des mouvements spontanés et une réactivité sensitive étaient toutefois observés au niveau de la tête et du cou de ces animaux. Le diaphragme était, à ce moment là, suffisamment relâché pour autoriser une ventilation contrôlée aisée chez les 7 porcelets. Parmi les animaux, un nécessita une perfusion supplémentaire de 10 ml.kg⁻¹ de sérum physiologique pour contre-balancer une baisse de 20% de la pression artérielle. Les paramètres biologiques retrouvaient 49 ± 5 g.l⁻¹ pour le taux de protides et 25 ± 3% pour l'hématocrite.

2.2. Résultats pharmacocinétiques

La figure 1 montre l'évolution des concentrations plasmatiques de bupivacaïne en fonction du temps et le tableau 1 résume les paramètres cinétiques individuels et moyens.

Figure 1 - Évolution des concentrations plasmatiques de bupivacaïne - moyenne ± DS - après une injection périurale de bupivacaïne 0,25 % (1,25 mg.kg⁻¹) chez le porcelet (n=7)



Après l'injection de bupivacaïne, les concentrations plasmatiques maximales sont survenues entre 1 et 120 minutes (T_{max} = 57,2 ± 43,9 min) avec des valeurs étagées entre 1,22 et 3,89 mg.l⁻¹ (C_{max} = 2,12 ± 1,01 mg.l⁻¹). Le temps de résidence moyen et la demi-vie d'élimination étaient respectivement : MRT = 458,7 ± 120,6 minutes et T_{1/2 elim} = 308,8 ± 89,4 min. La clairance plasmatique totale était Cl_{tot} : 1,42 ± 0,85 ml.min⁻¹.kg⁻¹ et le volume de distribution était : V_{d_{ss}} = 0,59 ± 0,25 l.kg⁻¹. Finalement, la surface sous la courbe totale des concentrations plasmatiques (AUC_{tot}) était de 1266 ± 640 mg.l⁻¹.min.

Tableau 1 - Paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne chez le porcelet après administration périurale de 1,25 mg.kg⁻¹ (n = 7)

Porcelets	poids (kg)	dose (mg)	C _{max} (mg.l ⁻¹)	T _{max} (min)	M.R.T. (min)	T _{1/2 elim} (min)	Cl _{tot} (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	V _{d_{ss}} (l.kg ⁻¹)
1	21	26,2	1,67	90,0	562,1	365,2	0,97	0,54
2	25	31,2	1,56	90,0	362,2	211,4	1,56	0,56
3	28	35,0	1,23	50,0	464,5	315,7	1,91	0,88
4	19	23,7	2,24	120,0	533,3	341,6	0,79	0,42
5	22	27,5	3,09	1,0	341,7	198,1	1,06	0,36
6	24	30,0	1,22	35,0	319,4	276,2	3,06	0,97
7	16	20,0	3,89	15,0	627,9	453,3	0,59	0,36
moyenne	22	27,6	2,12	57,2	458,7	308,8	1,42	0,59
± DS	4	4,9	1,01	43,9	120,6	89,4	0,85	0,25

3. DISCUSSION

Après l'injection péridurale de bupivacaine 0,25% (1,25 mg/kg) décrite ci-dessus la concentration maximale moyenne observée chez les porcelets était supérieure à celle reportée chez les enfants après une injection péridurale de bupivacaine 0,25% ou 0,5% (2 à 3 mg.kg⁻¹) par voie sacrococcygienne. Chez les porcelets (22 ± 4 kg), la valeur moyenne de la Cmax artérielle est 2,1 ± 1,0 mg.l⁻¹. Ceci est plus élevé que les moyennes des Cmax veineuses rapportées par EYRES et al (1978 et 1983) et ECOFFEY et al (1985) dans trois séries d'enfants de poids équivalents à ceux des porcelets. Ces valeurs du Cmax sont respectivement : inférieures à 1 mg.l⁻¹, 1,4 ± 0,4 mg.l⁻¹ et 1,2 ± 0,1 mg.l⁻¹ pour des dosages respectifs de 2 mg.kg⁻¹, 3 mg.kg⁻¹ et 2,5 mg.kg⁻¹, c'est à dire 2 à 2,4 fois supérieures. Avec un dosage encore plus élevé de 3,7 mg.kg⁻¹ de bupivacaine 0,5% adrénalinée au 1 : 200,000 TAKASAKI (1984) a rapporté un taux plasmatique maximum veineux moyen de 0,67 ± 0,1 mg.l⁻¹ chez dix enfants de 11,8 ± 1,1 kg. Lorsque la voie lombaire est utilisée chez l'enfant pour pratiquer l'injection péridurale de 3 mg.kg⁻¹ de bupivacaine 0,5%, EYRES et al (1986) ont observé pour des enfants de poids équivalent des concentrations plasmatiques veineuses de l'ordre de 2 mg.l⁻¹ avec un maximum rapporté de 2,93 mg.l⁻¹. Dans notre série, nous n'avons observé aucune convulsion, ni aucun trouble du rythme électrocardiographique, cependant les valeurs de Cmax ont parfois avoisiné des valeurs associées à certaines complications neurologiques et cardiaques, 4 mg.l⁻¹, (DE JONG et al, 1982, HOTVED et al, 1985 ; NANCARROW et al, 1989). Les valeurs de Tmax reflètent une réabsorption très variable à partir de l'espace péridural du porcelet. La demi-vie d'élimination de la bupivacaine chez le porcelet est à peu près équivalente à celle rapportée chez l'enfant par ECOFFEY et al (1985) : $T_{1/2 \text{ elim}} = 308 \pm 89 \text{ min}$ vs $277 \pm 34 \text{ min}$. Par contre la clairance totale et le volume de distribution sont respectivement beaucoup plus abaissés chez le porcelet par rapport à l'enfant (ECOFFEY et al, 1985) :

$Cl_{\text{tot}} = 1,4 \pm 0,8 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ vs $10 \pm 0,7 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ et $Vd_{\text{ss}} = 0,6 \pm 0,21 \text{ kg}^{-1}$ vs $2,7 \pm 0,2 \text{ l.kg}^{-1}$. Ces deux études se distinguent surtout par la poursuite chez le porcelet d'une anesthésie de longue durée par de l'isoflurane. Cette différence pourrait expliquer une clairance abaissée de la bupivacaine chez le porcelet.

Cette étude précise les données pharmacocinétiques de la bupivacaine chez le porcelet. Certains points techniques méritent toutefois d'être évoqués : les animaux de cette série présentaient une anémie au début de la procédure, la voie d'accès sacrococcygienne ou trans-sacrée distale n'est pas ou peu utilisée chez le porcelet (WESTHUES et al, 1960 ; HALL et al, 1991), le volume et la vitesse d'injection choisis étaient inhabituellement élevés pour le porcelet, ce en l'absence de dose test en particulier adrénalinée destinée à déceler les éventuels passages intravasculaires (STRANDE, 1968).

CONCLUSION

Les concentrations plasmatiques artérielles observées après administration de bupivacaine 0,25% peuvent être élevées chez le porcelet après injection péridurale de 0,5 ml.kg⁻¹ sans dose test préalable. Les paramètres pharmacocinétiques étudiés sous anesthésie prolongée avec de l'isoflurane font état d'un faible volume de distribution et d'une clairance corporelle totale très diminués par rapport à ceux observés chez l'enfant au décours d'une anesthésie de courte durée.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient C. HENRI et M.C. GARANDEAU pour l'assistance technique et I. RODRIGUEZ pour la préparation du manuscrit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- DE JONG R.H., RONFELD R.A., DEROSA R.A., 1982. *Anesth. Analg.*, 61, 3-9.
- ECOFFEY C., DESPARMET J., MAURY M., BERDEAUX A., GIUDICELLI J.F., SAINT-MAURICE C., 1985. *Anesthesiology*, 63, 447-448.
- EYRES R.L., KIDD J., OPPENHEIM R., BROWN T.C.K., 1978. *Anaesth. Intens. Care*, 6, 243-247.
- EYRES R.L., BISHOP W., OPPENHEIM R.C., BROWN T.C.K., 1983. *Anaesth. Intens. Care*, 11, 20-22.
- EYRES R.L., HASTINGS C., BROWN T.C.K., OPPENHEIM R.C., 1986. *Anaesth. Intens. Care*, 14, 131-134.
- GOMENI R., 1983. In «MEDIN FO». 1022-1025. Von Bommel NG, Ball MJ, Wogertz NO, ed., Amsterdam.
- HALL L. W., CLARKE K.W., 1991. In «Veterinary Anaesthesia». 275-289. Baillière Tindall ed., London.
- HOTVEDT R., REFSUM H., HELGESEN K.G., 1985. *Anesth. Analg.*, 64, 388-394.
- NANCARROW C., RUTTEN A.J., RUNCIMAN W.B., MATHER L.E., CARAPETIS R.J., McLEAN C.F., HIPKINS S.F., 1989. *Anesth. Analg.*, 69, 276-283.
- RICHER J.P., LACOSTE L., VANDERMACQ G., CHANSIGAUD J.P., KAMINA P., FUSCIARDI J., CARRETIER M., 1991. *Bull. Ass. Anat.*, 75, 47-48.
- RUZAF A., PASTOR M.C., AGUILAR J.L., GALAMANY R., 1991. *J. Liq. Chromatogr.* 14(15), 2937-2949.
- STRANDE A., 1968. *Acta Vet. Scand.*, 9, 41-49.
- TAKASAKI M., 1984. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 28, 211-214.
- WESTHUES M., FRITSCH R., 1960. In «Animal Anesthesia». 165-166. Oliver and Boyd ed., London.