جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre : 21/2021

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme: BEN-SAGHROUNE Hayat

Spécialité : Physiologie, pharmacologie et santé

Sujet de la thèse :

Etude pharmacocinétique des anesthésiques locaux et applications cliniques

Thèse présentée et soutenue le 24 Février 2021 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
KANJAA Nabil	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Fès-	Président
ALLOUBI Ihsan	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Tanger-	Rapporteur
AIT LAALIM Said	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Tanger-	Rapporteur
BOUKATA Brahim	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Fès-	Rapporteur
ACHOUR Sanae	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Fès-	Examinatrice
EL BOUAZZAOUI Abderrahim	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Fès-	Examinateur
SBAI Hicham	PES	Faculté de médecine et de pharmacie-Tanger-	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Laboratoire d'anesthésie-réanimation et médecine d'urgence

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès

PUBLICATIONS

- **Article publié : Ben-Saghroune H**., Sbai H., Abdessadek M., Elattari A, Achour S., El Bouazzaoui A., &Kanjaa N. (2020). Simple HPLC-UV method for the quantification of bupivacaine in human plasma with one step protein precipitation. Médecine Palliative.

- **Article accepté : Ben-Saghroune H**, Abdessadek M, Elattari A, Achour S, Elbouazzaoui A, Kanjaa N, Sbai H. Les intoxications médicamenteuses : cas de la bupivacaïne utilisée en analgésie post-opératoire. Toxicologie Maroc.

- **Article soumis : Ben-Saghroune H**, Abdessadek M, Achour S, El Bouazzaoui A, Kanjaa N, Sbai H. Follow-up patients with preperitoneal infiltration of bupivacaine for analgesia after laparotomy in digestive carcinology: A preliminary study. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.

"Annexe"

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

- **H. BEN-SAGHROUNE,** H. SBAI, A. ELATTARI, N. KANJAA : Etude de la toxicité de la bupivacaïne utilisée pour l'analgésie post-opératoire par infiltration cicatricielle pré péritonéale après une chirurgie carcinologique digestive, Colloque International des Jeunes Chercheurs : 18 et 19 Décembre 2017, Tétouan Maroc. **(Communication orale)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** M. ABDESSADEK, S. ACHOUR, N. KANJAA, SBAI.H : Mise au point et validation d'une méthode de dosage de la bupivacaïne par HPLC-DAD, 3ème Congrès International des Sciences Pharmaceutiques : 16 et 17 Février 2018, Beni Mellal Maroc. **(Communication orale)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** M. ABDESSADEK, A. ELATTARI, S. ACHOUR, N. KANJAA, A. ELBOUAZZAOUI, H. SBAI: Suivi thérapeutique de la bupivacaïne utilisée pour analgésie post-opératoire, 4ème Journée du doctorant en Biologie de l'USMBA :10 Juillet 2019, Fès Maroc. **(Communication orale)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** H. HAIDARA, Y. KHABAL, H. BOUCHAFRA, EL EL HADRAMI, B IHSSANE, H SBAI : Validation complète basée sur l'application de β-content γ confidence toleranceinterval : cas de validation d'une méthode chromatographique de dosage de la bupivacaïne dans le plasma humain, congrès international « dosage des médicaments : validation analytique et application clinique : 11, 12 et 13 Juin 2015, Fès Maroc. **(Communication affichée)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** M. ABDESSADEK, A. ELATTARI, H. SBAI., Y. KHABAL : Validation analytique : concepts généraux et pratique quotidienne, 11-12-13 juin 2015, congrès international « dosage des médicaments : validation analytique et application clinique : 11, 12 et 13 Juin 2015, Fès Maroc. **(Communication affichée)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** H. SBAI : Validation d'une méthode de dosage de la bupivacaïne par profil d'exactitude, Workshop international de l'ingénierie et l'innovation en santé : 2 Décembre 2015, Fès Maroc. **(Communication affichée)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** H. SBAI : Dosage des anesthésiques locaux par HPLC, Workshop international de l'ingénierie et l'innovation en santé : 2 Décembre 2015, Fès Maroc. **(Communication affichée)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** H. SBAI, A. ELATTARI, N. KANJAA : Etude de la toxicité de la bupivacaïne utilisée pour analgésie post opératoire par infiltration cicatricielle péritonéale après une chirurgie carcinologique, 6ème Congrès International de toxicologie : 15, 16 et 17 Décembre 2016, Marrakech Maroc. **(Communication affichée)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** A. ELATTARI H. SBAI, N. KANJAA : Validation analytique par l'approche du profil d'exactitude d'une méthode de dosage de la bupivacaïne dans le plasma humain, 6ème Congrès International de toxicologie : 15, 16 et 17 Décembre 2016, Marrakech Maroc**. (Communication affichée)**

- **H. BEN-SAGHROUNE,** M. ABDESSADEK, A. ELATTARI, S. ACHOUR, N. KANJAA, A. ELBOUAZZAOUI, H. SBAI: Therapeutic monitoring of local anesthetics: case of bupivacaine administered by continuous infiltration for postoperative analgesia, 6th African Congress of Clinical Chemistry and laboratory Medicine, 19th Moroccan Congress of Clinical Biology: 25, 26, 27 et 28 Septembre 2019, Marrakech Maroc. **(Communication affichée)**

RESUME

L'analgésie post-opératoire se base sur plusieurs approches thérapeutiques en utilisant un arsenal de classes médicamenteuses, administrées par voie orale ou parentérale, ainsi en employant différentes techniques pour prendre en charge la douleur post-opératoire. Parmi les médicaments, on trouve les anesthésiques locaux qui jouent un rôle très important dans le contrôle de la douleur pendant et après les interventions chirurgicales. La bupivacaïne est l'anesthésique local le plus utilisé.

Notre projet de thèse vise à caractériser la pharmacocinétique de la bupivacaïne utilisée en analgésie post-opératoire en déterminant l'intervalle thérapeutique. La technique analgésique par laquelle la bupivacaïne est administrée, est l'infiltration cicatricielle continue, d'où la nécessité d'évaluer la toxicité et l'efficacité de l'analgésie post opératoire par cette méthode analgésique chez les patients opérés par laparotomie pour cancer digestif.

Le premier travail était pour but d'optimiser et valider une méthode de dosage de la bupivacaïne par une chromatographie liquide à haute performance. Les résultats obtenus ont montré que la méthode est spécifique, sensible et précise pour la quantification de la bupivacaïne dans des échantillons de plasma en vue de la surveillance thérapeutique et des études pharmacocinétiques. Le temps de fonctionnement est court et la technique de précipitation des protéines est très simple.

Le deuxième travail de recherche s'est accentué sur l'évaluation de l'efficacité et la toxicité d'une administration continue d'un anesthésique local type Bupivacaïneau niveau de la plaie opératoire dans le cadre de la prise en charge de la douleur post opératoire chez des patients bénéficiant d'une laparotomie abdominale pour néoplasie digestive. En plus de l'infiltration cicatricielle de la bupivacaïne, l'analgésie post-opératoire repose sur stratégie multimodale incluant le paracétamol, et la morphine si nécessaire. Notre étude montre que l'infiltration cicatricielle continue est une technique analgésique simple, sûre et bien tolérée qui peut être fournie à tous les patients. Elle améliore le contrôle de la douleur, réduit la consommation en morphine et leurs effets secondaires associés. En outre, cette technique a permis d'accélérer le processus de récupération de nos patients après une chirurgie digestive lourde et peut donc adhérer parfaitement le concept de réhabilitation péri opératoire rapide qui vise une prise en charge optimale avec une durée d'hospitalisation la plus courte possible.

Malgré le faible échantillonnage de notre série, l'analyse pharmacocinétique a plaidé en faveur de l'innocuité et le risque de toxicité faible de cette technique analgésique dans un modèle de population marocaine.

Mots clés : Bupivacaïne, Dosage, HPLC, Analgésie, Infiltration cicatricielle, Pharmacocinétique.

ABSTRACT

Post-operative analgesia is based on several therapeutic approaches using an arsenal of drug classes, administered orally or parenterally, as well as employing different techniques to manage post-operative pain. Medications include local anesthetics, which play a very important role in pain control during and after surgery. Bupivacaine is the most commonly used local anesthetic.

Our thesis project aims to characterize the pharmacokinetics of bupivacaine used in post-operative analgesia by determining the therapeutic interval. The analgesic technique by which bupivacaine is administered is continuous wound infiltration, hence the need to evaluate the toxicity and efficacy of postoperative analgesia by this analgesic method in patients operated on by laparotomy for digestive cancer.

The first work was aimed at optimizing and validating a method for the determination of bupivacaine by high-performance liquid chromatography. The results obtained showed that the method is specific, sensitive and accurate for the quantification of bupivacaine in plasma samples for therapeutic monitoring and pharmacokinetic studies. The operating time is short and the protein precipitation technique is very simple.

The second research work focused on the evaluation of the efficacy and toxicity of continuous administration of a Bupivacaine local anesthetic at the surgical wound in the management of postoperative pain in patients undergoing abdominal laparotomy for digestive neoplasia. In addition to bupivacaine scar infiltration, post-operative analgesia is based on a multimodal strategy including paracetamol, and morphine if necessary. Our study shows that continuous scar infiltration is a simple, safe and well-tolerated analgesic technique that can be provided to all patients. It improves pain control, reduces morphine consumption and associated side effects. In addition, this technique has allowed us to accelerate the recovery process of our patients after heavy digestive surgery and can therefore perfectly adhere to the concept of rapid perioperative rehabilitation which aims at optimal management with the shortest possible hospitalization period.

In spite of the low sampling of our series, the pharmacokinetic analysis pleaded in favor of the safety and the low toxicity risk of this analgesic technique in a Moroccan population model.

Key words: Bupivacaine, Dosage, HPLC, Analgesia, Wound Infiltration, Pharmacokinetics.

DEDICACES

Je dédie ce travail de thèse

A mes chers parents :

A mon père. Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour ton dévouement et tes sacrifices, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'épauler.

A ma chère mère. Tous les mots ne pourraient témoigner de ma gratitude, je te dédie cette thèse comme fruit de ton dévouement, tes sacrifices, et ton soutien permanant. Tu n'as jamais cessé de m'entourer d'amour et d'affection.

Que Dieu leur donne santé et longue vie.

A mes frères et mes sœurs

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi une vraie source de volonté et de motivation pour mieux faire. Que Dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une heureuse vie.

A mon mari

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort. Merci pour ta gentillesse et ton sens du sacrifice. Que Dieu nous accorde une longue vie de bonheur, de prospérité, de réussite et de santé.

A ma petite fille Lilya

Avant même que mes yeux ne te voient ma chérie, mon amour et mon affection pour toi n'ont pas cessé de s ' accroître de jour en jour. Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens. Tu as partagé avec moi cette aventure avant même ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant.

Je t'aime ma puce.

A mes formateurs

Qui m'ont dirigé vers le chemin de succès par leur compréhension et leur conseil. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mes profondes reconnaissances et ma grande estime.

REMERCIEMENTS

A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.

J'adresse tout d'abord mes remerciements les plus sincères et ma reconnaissance la plus profonde à mon directeur de thèse ***Professeur SBAI Hicham*** *d'avoir accepté de m'inscrire en doctorat sous sa direction. Je le remercie vivement pour son encadrement professionnel, son suivi méticuleux des différentes étapes de la thèse et pour sa révision minutieuse du manuscrit. Je voudrais le remercier particulièrement pour ses discussions enrichissantes, pour sa patience et pour le temps et l'effort énorme qu'il m'a consacré depuis le début jusqu'à la dernière minute de la thèse.*

J'exprime mes plus sincères remerciements à mes ***Professeurs Mme ACHOUR Sanae*** *et* ***Mr EL BOUAZZAOUI Abderrahim*** *d'avoir accepté d'encadrer la partie pratique de cette thèse. Je les remercie particulièrement pour leurs disponibilités, pour la confiance et l'autonomie qu'ils m'ont constamment témoignées. Leurs excellentes qualités humaines m'ont énormément marqué. Cette thèse n'aurait pu voir le jour sans leurs contributions. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

Je tiens à remercier chaleureusement ***Professeur KANJAA Nabil*** *de m'avoir fait l'honneur de Présider le jury de cette thèse. C'est pour moi l'occasion de lui exprimer ma profonde estime et respect.*

J'adresse mes remerciements les plus profonds aux ***Professeurs Mr ALLOUBI Ihsan, Mr AIT LAALIM Said et Mr BOUKATTA Brahim*** *pour avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs. Leur présence parmi le jury représente pour moi un très grand honneur.*

Je désire aussi remercier ***Docteur El Attari Ahmed,*** *qui m'a fourni les outils nécessaires au bon déroulement de mon travail au laboratoire. Je tiens encore à lui exprimer ma profonde gratitude pour votre aide et tous vos précieux conseils.*

J'adresse mes sincères remerciements à ***Professeur Abdessadek Mohammed*** *qui par ses paroles, ses conseils et ses critiques, a guidé mes réflexions et a accepté de répondre à mes questions durant mes recherches. Vous trouverez Monsieur ma profonde gratitude pour votre aide et tous vos précieux conseils.*

Enfin, mes remerciements s'adressent à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à arriver à ce jour mémorable.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure chimique générale des anesthésiques locaux 6
Figure 2: Structure chimique des principaux anesthésiques locaux.....7
Figure 3: Mécanisme d'action des anesthésiques locaux (Becker, D. E., & Reed, K. L. 2006) 8
Figure 4: Mécanisme de la douleur (bio-top.net).....29
Figure 5: Perception et contrôle de la douleur (bio-top.net).....30
Figure 6: Réglette de l'échelle visuelle analogique.....32
Figure 7 : Grille de l'échelle Algoplus [79].....34
Figure 8: Grille de l'échelle Doloplus [79].....35
Figure 9: Faisabilité et échecs de l'analgésie péridurale[100].....42
Figure 10: Dispositif de l'infiltration cicatricielle (CHU Hassan II Fès) 51
Figure 11: Photo de l'appareil HPLC Shimadzu utilisée 63
Figure 12: Schéma explicatif du principe de l'analyse HPLC.....64
Figure 13: Structure chimique de la bupivacaine et de la ropivacaine (IS).....65
Figure 14: Schéma représentatif du protocole de dosage de la bupivacaine dans le système HPLC 67
Figure 15: Surface de connexion entre le logiciel (LC solution) et le système HPLC pour le dosage de la bupivacaïne. 68
Figure 16: Spectre de bupivacaine à une concentration de 1µg/ml 70
Figure 17 : Chromatogramme obtenu à partir d'un échantillon de plasma humain contenant la bupivacaïne (Tr =8,3 min) et la ropivacaine (IS, Tr=7,03 min) 72
Figure 18: Courbe de linéarité d'une gamme s'étendant entre 0,1 et 1.5 µg/ml, R^2=0.99980 75
Figure 19: Kit d'infiltration et son placement dans la plaie après la chirurgie(Bloc opératoire A3 du CHU Hassan II, Fès) 83
Figure 20: Les scores de douleur EVA au repos (barres noires) et à la mobilisation (barres grises) pendant les premières 48 heures, évalués par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique. (Valeurs exprimées en moyenne ± ET.) 88
Figure 21: Consommation de morphine pendant les 48 premières heures postopératoires 89
Figure 22: Courbes des concentrations plasmatiques veineuses de bupivacaïne en fonction du temps après infiltration dans la plaie de 5 ml de bupivacaïne pendant 48h chez trente patients (chaque courbe présente un patient). 90

Figure 23: Profil de concentration plasmatique moyenne en fonction du temps de la bupivacaïne après administration par infiltration cicatricielle continue (moyenne ±ET). 90
Figure 24: Satisfaction des patients concernant l'analgésie par infiltration cicatricielle. 91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques et pharmacologiques des anesthésiques locaux 11
Tableau 2: Seuil de toxicité de quelques anesthésiques locaux.....17
Tableau 3: Les groupes médicamenteux analgésiques.....36
Tableau 4: Tableau comparatif de l'analgésie péridurale et para-vertébrale.....43
Tableau 5: Posologie des anesthésiques locaux utilisés en analgésie périphérique.....44
Tableau 6: Posologie des anesthésiques locaux utilisés dans les infiltrations.....45
Tableau 7: Avantages et inconvénients des différentes techniques d'analgésie loco-régionale 46
Tableau 8: Approche recommandée de l'analgésie chez les patients subissant des procédures chirurgicales.....47
Tableau 9: Les interventions chirurgicales dans lesquelles l'infiltration cicatricielle est indiquée.....50
Tableau 10: Facteurs modifiant le processus de réhabilitation post opératoire d'après[159] .58
Tableau 11: Préparation de la gamme d'étalonnage 66
Tableau 12: Taux de récupération moyen (± écart type) de la bupivacaïne et de la ropivacaïne (IS) dans les échantillons (n=3).....69
Tableau 13:Gamme d'étalonnage.....73
Tableau 14: Données brutes de l'étude de la méthode de dosage de la bupivacaine par HPLC dans le plasma humain.....73
Tableau 15: La moyenne et l'écart type, l'erreur relative, la précision inter-journalière et le coefficient de variation (CV) pour le dosage de la bupivacaïne dans le plasma humain (n = 3) 76
Tableau 16: Critères de fidélité pour les six niveaux de concentration 76
Tableau 17: Les récupérations moyennes et coefficients de variation de Bupivacaïne et Ropivacaïne (IS) à partir d'échantillons de plasma (n = 3).....77
Tableau 18: Récupération de la bupivacaïne à six concentrations (n = 3) 78
Tableau 19: Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée (n = 30)85
Tableau 20: Données liées à la chirurgie et le séjour à l'hôpital 87
Tableau 21: Consommation des morphinomimétiques en per opératoire 88

LISTE DES ABREVIATIONS

AL/ LA	:	Anesthésique local/ Local anesthetic
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASA	:	American Society of Anesthesiologists (Système de classification d'état physique)
BPS	:	Behavioral pain scale
Bupivacaïne HCl	:	Bupivacaine Hydrochloride
CA19-9	:	Antigène carbohydrate 19-9
CEA2	:	Antigène carcino-embryonnaire
Cmax	:	Concentration maximale
COX	:	Cyclooxygénase
CV	:	Coefficient de variation
CV_{FI}	:	Coefficient de variation de la fidélité intermédiaire
$CV_{rép}$	:	Coefficient de variation de la répétabilité
DPC	:	Duodéno-pancréatectomie Céphalique
ECPA	:	Echelle comportementale pour personnes âgées
EDTA	:	Acide éthylène-diamine-tétra-acétique
ENS	:	Echelle numérique simple
EMA	:	European Medicines Agency
ER	:	Erreur relative
ET	:	Ecart-type
EVA	:	Echelle visuelle analogique
EVS	:	Echelle verbale simple
FDA	:	Food and Drug Administration
GC	:	Chromatographie en phase gazeuse
GC – MS	:	Chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse
HGC	:	Human gastric carcinoma
HPLC	:	High performance liquid chromatography
HPLC-DAD	:	High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Array Detection
HTA	:	Hypertension artérielle
ICC	:	Infiltration cicatricielle continue
ICH	:	International Conference on Harmonisation

IDA	:	Intensité de la douleur actuelle
IMC	:	Indice de masse corporelle
I.S	:	Internal Standard
ISO	:	International Organization for Standardization
IV	:	Intraveineuse
LAST	:	Toxicité systémique des anesthésiques locaux
LC–MS	:	Chromatographie liquide–spectrométrie de masse
LDD	:	Limite de détection
LLE	:	Extraction liquide-liquide
LLOD	:	Limite inférieure de détection
LLOQ	:	Limite inférieure de quantification
m	:	Moyenne
ND	:	Non déterminé
NMDA	:	N-méthyl-D-aspartate
ORL	:	Oto-rhino-laryngologie
PCA	:	Patient Controlled Analgesia
PEC post-op	:	Prise en charge post-opératoire
PVB	:	Para vertébral
R^2	:	Coefficient de détermination
RAS	:	Rien à signaler
RP-HPLC	:	Reverse Phase High-Performance Liquid Chromatography
RSD	:	Relative standard deviation
S	:	Pente de la courbe d'étalonnage
SC	:	Sous-cutanée
S_{FI}	:	Écart-type de fidélité intermédiaire
SFSTP	:	Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques
SNC	:	Système nerveux central
SPE	:	Extraction en phase solide
$S_{rép}$	:	Écart-type de répétabilité
TAP bloc	:	Bloc du plan transversus de l'abdomen
TDM	:	Tomodensitométrie
Tmax	:	Temps d'atteinte de la concentration maximale
UE	:	Union européenne

UV	:	Rayons ultraviolets
VAS	:	Visual Analogue Scale
VBP	:	Voie biliaire principale
σ	:	Ecart-type

TABLE DES MATIERES

PUBLICATIONS ..... **I**
COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ..... **II**
RESUME ..... **IV**
ABSTRACT ..... **V**
DEDICACES ..... **VI**
REMERCIEMENTS ..... **VIII**
LISTE DES FIGURES ..... **XII**
LISTE DES TABLEAUX ..... **XIV**
LISTE DES ABREVIATIONS ..... **XV**
TABLE DES MATIERES ..... **XVIII**
INTRODUCTION **2**
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE **5**
I. ANESTHESIQUES LOCAUX 5
1. Définition 5
2. Structure chimique 5
3. Mécanisme d'action 7
4. Pharmacocinétique 8
5. Pharmacologie clinique 9
6. Effets et utilisations cliniques 14
7. Toxicité 16
7.1. Toxicité locale 17
7.2. Toxicité systémique 17
7.3. Traitement 19
7.4. Prévention 20
8. Dosage des anesthésiques locaux : 20
8.1. Indications et intérêt clinique du dosage 20
8.2. Prélèvement : phase pré-analytique 21
8.3. Méthodes de dosage : phase analytique 22
8.3.1. Mise au point d'une méthode analytique 22
8.3.2. Validation d'une méthode analytique 23
8.3.3. Méthodes de dosage des anesthésiques locaux 26
II. LA DOULEUR POST-OPERATOIRE 28
1. Physiopathologie de la douleur post-opératoire 28
2. Facteurs affectant la douleur post-opératoire 30
3. Evaluation de la douleur 31
3.1. Outils d'auto-évaluation 32
3.1.1. Échelles unidimensionnelles ..... **Error! Bookmark not defined.**
3.1.2. Échelles multidimensionnelles 33
3.2. Outils d'hétéro-évaluation 33
3.2.1. Douleur aiguë 34
3.2.2. Douleur Chronique 34
III. ANALGESIE POST-OPERATOIRE 35
1. Méthodes non pharmacologiques 35
2. Pharmacothérapie systémique 36
3. Méthodes d'analgésie locorégionales 41
4. Analgésie multimodale 47
IV. INFILTRATION CICATRICIELLE 48

1. Définition 48
2. Intérêt 49
3. Indications 49
4. Règles de prescription d'une technique d'infiltration cicatricielle 51
5. Choix du produit 52
6. Infiltration cicatricielle à dose unique 54
7. Infiltration cicatricielle continue 55
8. Complications et risques 56
9. Coût 57
V. PLACE DE L'ANALGESIE DANS LE PROCESSUS DE LA REHABILITATION PERI OU POST-OPERATOIRE : MODELE DU "FAST TRACK SURGERY" 58
1. Mise en œuvre de l'approche Fast Track Surgery 58
2. Coût et bénéfices du Fast Track Surgery 60
VI. OBJECTIFS DE L'ETUDE 60
1. Objectif principal 60
2. Objectifs secondaires 60
DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX DE RECHERCHE 62
I. INTRODUCTION 62
II. DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UNE SIMPLE METHODE CHROMATOGRAPHIQUE HPLC-UV POUR LA QUANTIFICATION DE LA BUPIVACAINE DANS LE PLASMA HUMAIN 63
1. Matériels et méthodes 63
1.1. Appareillage et instruments de mesure 63
1.1.1. Appareils 63
1.1.2. Conditions chromatographiques 64
1.2. Réactifs et échantillons sanguins 64
1.2.1. Produits chimiques et réactifs 64
1.2.2. Echantillons sanguins et gamme d'étalonnage 65
1.2.3. Phase mobile 66
1.3. Procédure d'extraction et dosage de la bupivacaïne 66
2. Résultats 68
2.1. Mise au point de la méthode d'analyse 68
2.1.1. Préparation de l'échantillon 69
2.1.2. Choix de longueur d'onde 69
2.1.3. Choix de la colonne 70
2.1.4. Le pH 70
2.1.5. La température d'élution 71
2.1.6. La composition de la phase mobile 71
2.2. Validation de la méthode d'analyse pour détecter et quantifier la bupivacaïne 71
2.2.1. Sélectivité 72
2.2.2. Linéarité 72
2.2.3. Limite inférieure de détection et de quantification LLOD, LLOQ 75
2.2.4. Exactitude et précision 75
2.2.5. Fidélité 76
2.2.6. Récupération 77
3. Discussion 78
4. Conclusion 80
III. EFFICACITE ET SECURITE DE L'INFILTRATION CICATRICIELLE PRE PERITONEALE CONTINUE A LA BUPIVACAINE POUR ANALGESIE POSTOPERATOIRE APRES LAPAROTOMIE POUR CANCER DIGESTIF 80
1. Matériels et méthodes 80
1.1. Type et période d'étude 80
1.2. Population d'étude 80
1.3. Matériel et méthodes 81
1.4. Déroulement et procédure 82
1.4.1. Technique d'infiltration continue pré-péritonéale, analgésie et surveillance post opératoire 83
1.4.2. Protocole d'analgésie post-opératoire 84
1.4.3. Principaux paramètres étudiés liés à la technique d'infiltration 84

1.4.4. Dosage de la bupivacaïne plasmatique 84
1.5. Analyse des données 85
2. Résultats 85
2.1. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population étudiée 85
2.2. Données liées à la chirurgie, à la technique d'infiltration cicatricielle et à la période postopératoire 86
2.3. Données liées à la douleur post-opératoire 88
2.4. Pharmacocinétique de la bupivacaïne 89
2.5. Confort et satisfaction des patients 90
3. Discussion 91
4. Limites et contraintes de l'étude 95
5. Conclusion 96
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 98
REFERENCES 102
ANNEXES ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

INTRODUCTION

Introduction

La performance de toute chirurgie implique plusieurs couches de plaies chirurgicales. Il y a un traumatisme physique et psychologique qui pousse le patient à sentir une douleur post-opératoire atroce. Cette douleur le plus répandue, constitue un problème de santé que les cliniciens essaient toujours de le résoudre depuis plusieurs décennies, surtout dans les interventions chirurgicales majeures telles que les laparotomies pour néoplasie digestive[1-3].

Il existe plusieurs approches thérapeutiques pour traiter et soulager cette douleur en se basant sur des classes médicamenteuses et des techniques différentes. L'introduction des anesthésiques locaux a permet d'améliorer la prise en charge de la douleur post-opératoire en utilisant l'analgésie locorégionale[4]. Les anesthésiques locaux sont couramment utilisés dans l'environnement périopératoire pour faciliter les procédures chirurgicales ou pour fournir une gestion de la douleur postopératoire aux patients. Ils interrompent la conduction neuronale en bloquant les canaux sodiques, potassiques et calciques à l'intérieur des membranes neuronales, empêchant ainsi la transmission du potentiel d'action.

Le progrès considérable en anesthésiologie au cours ces dernières décennies, a conduit à la synthèse de nouveaux anesthésiques locaux à haute efficacité et à faible toxicité. Depuis l'usage de la cocaïne comme premier anesthésique local, entre 1891 et 1930 de nouveaux anesthésiques locaux type amino-esters, tels que tropocaïne, l'eucaïne, la benzocaïne et la tétracaïne ont été synthétisés. Ainsi, entre 1898 et 1972, il y avait la préparation des anesthésiques locaux type amino-amides qui sont moins toxiques, notamment, la nirvaquine, la procaïne, la chloroprocaïne, la lidocaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, la bupivacaïne, l'étidocaïne et l'articaïne[5, 6]. Et dernièrement il y avait la synthèse des énantiomères très moins toxiques comme la lev bupivacaïne.

Tous ces médicaments sont évidemment moins toxiques que la cocaïne, mais ils présentent des degrés différents de toxicité pour le système nerveux central (SNC) et le système cardiovasculaire (CV)[7]. La bupivacaïne présente un intérêt particulier en raison de sa longue durée d'action et de ses antécédents d'application clinique. En plus, au Maroc, la bupivacaïne et la lidocaïne restent les seuls produits utilisés pour l'analgésie locorégionale chez l'adulte, pour des raisons principalement financières. Cependant, la durée d'action très courte de la lidocaïne limite son utilisation, ce qui a conduit à une large utilisation de la bupivacaïne notamment dans les infiltrations cicatricielles. Ces techniques se basent essentiellement sur l'administration de l'anesthésique local dans l'espace musculo-aponévrotique au niveau du site opératoire. Elles font partie du concept d'analgésie

multimodale, elles ont été développées pour améliorer l'analgésie postopératoire, réduire la consommation d'opioïdes et accélérer la récupération du patient.

Au cours de ce travail, nous proposerons dans un premier temps un rappel sur les anesthésiques locaux pour mieux comprendre cette classe médicamenteuse et puis un rappel sur la douleur post-opératoire où nous développerons sa physiopathologie et son évaluation.

Après avoir évoqué l'analgésie post-opératoire, nous détaillerons l'infiltration cicatricielle, son intérêt, ses indications, ses effets indésirables et son coût.

Dans un second temps, nous exposerons les résultats de nos travaux de recherche, concernant l'optimisation et la validation d'une méthode de dosage de la bupivacaïne, ainsi l'évaluation de la toxicité et l'efficacité de l'analgésie post opératoire par infiltration cicatricielle pré péritonéale continue après laparotomie pour cancer digestif, dans le but final de caractériser la pharmacocinétique de la bupivacaïne.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Première Partie : Etude Bibliographique

I. Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont le pilier pharmacologique principal de l'anesthésie régionale produisant un blocage réversible et complet de la transmission neuronale lorsqu'ils sont appliqués près des axones.

Ce chapitre décrit la structure chimique de base des anesthésiques locaux et donne un aperçu des propriétés pharmacologiques des différents médicaments. L'utilisation clinique, les avantages et les effets secondaires sont comparés et la toxicité anesthésique locale est décrite.

1. Définition

Ce sont des médicaments appliqués localement sur la peau ou administrés par injection qui amortit une partie spécifique du corps et inhibe la sensation de douleur[8], Ils peuvent être définis comme des produits qui empêchent de manière réversible la transmission de l'influx nerveux dans la région où il est appliqué, sans affecter la conscience[9].

Les anesthésiques locaux sont des médicaments couramment utilisés en milieu clinique. Ils sont utilisés pour la gestion de la douleur pendant les traitements interventionnels mineurs et pour les soins postopératoires après les chirurgies majeures. La cocaïne est l'origine bien connue des anesthésiques locaux, ce médicament et ses dérivés ont une longue histoire d'utilisation clinique depuis plus de plusieurs siècles[10].

Le développement des anesthésiques locaux, depuis les années 1950, s'est concentré sur les anesthésiques locaux amides. Les anesthésiques locaux à base d'ester présentent un certain nombre de limitations, notamment l'instabilité en solution, une courte durée de conservation, une dégradation en cas d'exposition à des températures élevées et une propension accrue à provoquer des réactions allergiques. Les anesthésiques locaux sont largement utilisés pour prévenir ou traiter la douleur aiguë ; pour traiter les douleurs inflammatoires, cancéreuses et chroniques ; et à des fins diagnostiques et pronostiques. La douleur nociceptive, ainsi que la douleur neuropathique, sont ciblées avec ce groupe de médicaments. Toute partie du système nerveux, de la périphérie au cerveau, peut-être l'endroit où les anesthésiques locaux agissent pour produire l'effet anesthésique ou analgésique souhaité[11].

2. Structure chimique

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles avec un pKa supérieur à 7,4 et peu

solubles dans l'eau. Ils sont disponibles dans le commerce sous forme de solutions acides (pH 4-7) de sels de chlorhydrate, qui sont hydrosolubles.

Les anesthésiques locaux utilisés en clinique, ont une structure chimique commune, consistant en trois parties dont chacune apporte des propriétés cliniques distinctes à la molécule[12] (**Figure 1**) :

- Une extrémité aromatique lipophile, qui a un effet sur la diffusion et sur la fixation de l'anesthésique aux protéines.
- Une extrémité amine hydrophile comportant une amine tertiaire (rarement secondaire). Elle détermine l'ionisation de la molécule (pKa), la diffusion et la répartition sanguine.
- Un lien entre les deux extrémités, une chaine carbonée intermédiaire qui confère à la molécule des propriétés hydrophobes et hydrophiles. Une chaine longue rend l'anesthésique plus lipophile et plus puissant, mais aussi plus toxique[13]. Ce lien peut être soit un ester (-CO-) soit un amide (-HNC-). C'est la base de la classification des anesthésiques locaux comme esters ou amides.

Le groupe des amides est le plus couramment utilisé en clinique et comprend la lidocaïne, la prilocaïne, la (lévo-) bupivacaïne, la mépivacaïne, l'articaïne et la ropivacaïne. Le groupe des esters comprend la cocaïne, la procaïne, la chloroprocaïne, la tetracaïne et l'améthocaïne.**(Figure 2)**

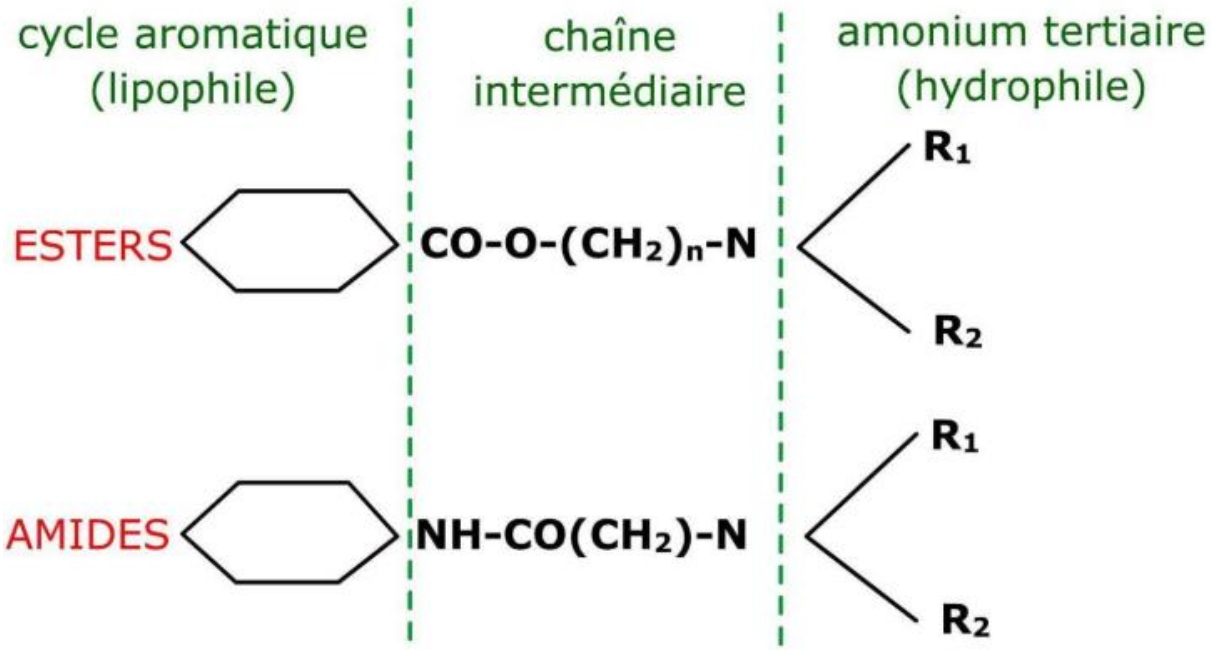
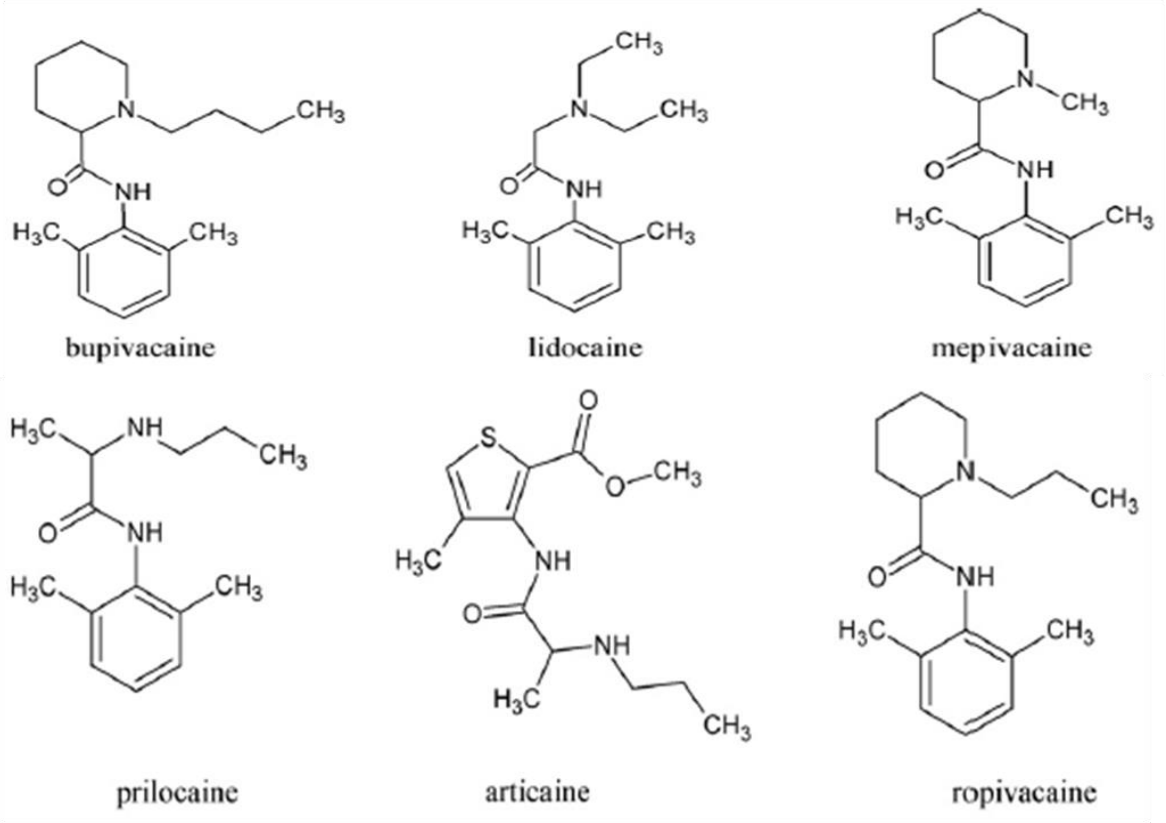


Figure 1: Structure chimique générale des anesthésiques locaux

AMIDE



ESTER

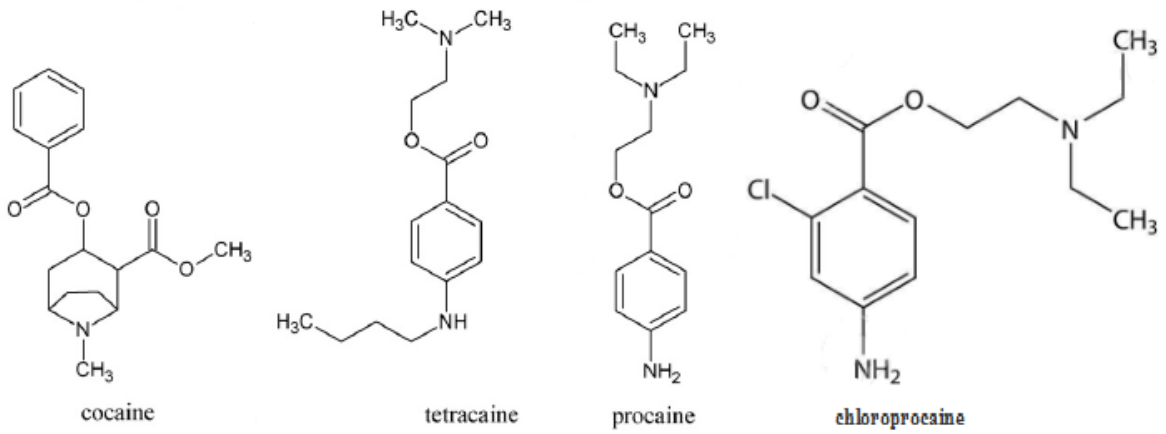


Figure 2: Structure chimique des principaux anesthésiques locaux

3. Mécanisme d'action

Les anesthésiques locaux perturbent la fonction des canaux ioniques au sein de la membrane cellulaire des neurones, empêchant la transmission du potentiel d'action neuronale. Cela se produit via une liaison spécifique des molécules anesthésiques locales (sous leur forme ionisée) aux canaux sodiques, les maintenant dans un état inactif afin qu'aucune autre dépolarisation ne puisse se produire. Cet effet est médié de l'intérieur de la cellule ; par

conséquent, l'anesthésique local doit traverser la membrane cellulaire avant de pouvoir exercer son effet.

Il y a également un deuxième mécanisme qui fonctionne, impliquant la perturbation de la fonction des canaux ioniques par l'incorporation de molécules anesthésiques locales dans la membrane cellulaire (la théorie de l'expansion de la membrane). Cela est médié principalement par la forme non-ionisée agissant de l'extérieur du neurone. **(Figure 3).**

Les fibres nerveuses diffèrent par leur sensibilité aux anesthésiques locaux. Les petites fibres nerveuses sont plus sensibles que les grandes fibres nerveuses tandis que les fibres myélinisées sont bloquées avant les fibres non myélinisées de même diamètre. Ainsi, la perte de la fonction nerveuse se traduit par une perte de douleur, de température, de toucher, de proprioception, puis de tonus musculaire squelettique.

C'est pourquoi les gens peuvent toujours ressentir le toucher mais pas la douleur lors de l'utilisation de l'anesthésie locale[9].

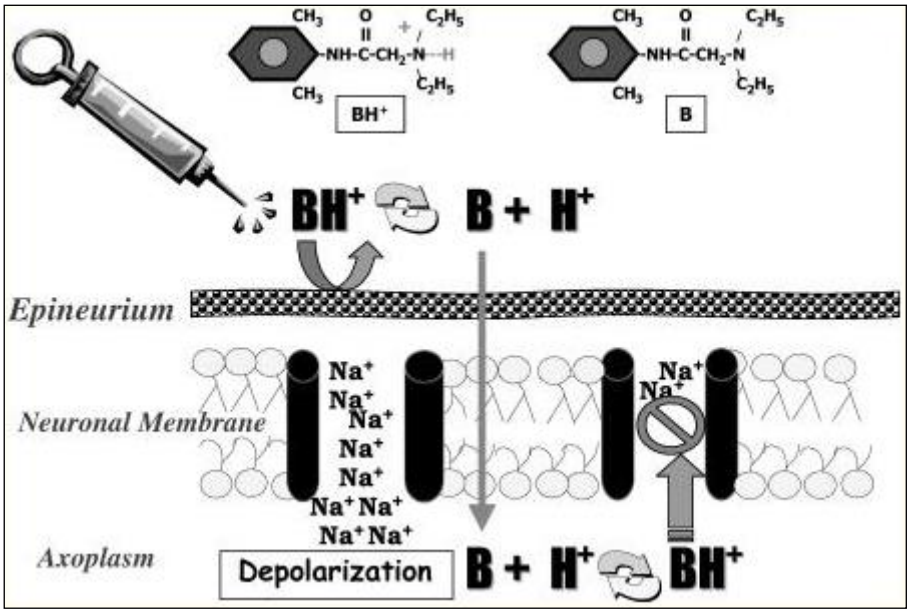


Figure 3: Mécanisme d'action des anesthésiques locaux (Becker, D. E., & Reed, K. L. 2006)

4. Pharmacocinétique

L'absorption des anesthésiques locaux à partir du site d'administration est déterminée par la solubilité dans les lipides, la vascularité du site d'injection et la présence ou non d'un vasoconstricteur (Épinéphrine) dans la solution d'anesthésique local.

Les agents ayant une solubilité lipidique plus élevée seront absorbés moins rapidement avec une concentration plasmatique maximale inférieure (Cmax) et un temps plus long pour atteindre la Cmax (Tmax). Un effet opposé est observé lorsque l'agent est déposé dans des zones hautement vasculaires, avec une Cmax plus élevée et une Tmax plus courte associée à

la proximité immédiate des vaisseaux.

L'utilisation d'un vasoconstricteur diminue l'absorption systémique de l'anesthésique local, qui reste dans le site d'injection pendant une période plus longue.

Cependant, des précautions doivent être prises lors de l'incorporation d'un vasoconstricteur, car des lésions ischémiques peuvent en résulter, en particulier si elles sont utilisées dans une extrémité du corps.

D'autres facteurs qui peuvent influencer positivement la Cmax atteinte comprennent l'utilisation d'une dose plus élevée, le débit cardiaque du patient et la vasodilatation dans la région associée au blocage nerveux[14].

Le volume de distribution des anesthésiques locaux dépend principalement de la structure de l'agent. Les amino-amides sont largement distribués, tandis que les amino-esters rapidement métabolisés ont un volume de distribution beaucoup plus petit. L'absorption pulmonaire de premier passage des amino-amides peut réduire considérablement la concentration plasmatique du médicament après administration, en particulier dans les agents à solubilité lipidique élevée et à faible pKa[14].

Les anesthésiques locaux amino-amides sont métabolisés principalement par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie et éliminés par les reins[14].Il convient de noter que la lidocaïne est métabolisée en métabolite actif monoéthylglycinexylidide, ayant environ 70% de l'activité de la molécule mère[14, 15].

Les amino-esters sont dégradés par les cholinestérases dans le plasma et dans le foie, les métabolites étant rapidement excrétés par les reins, ils offrent un petit volume de distribution indiqué précédemment[16].

5. Pharmacologie clinique

La pharmacologie des anesthésiques locaux est une intégration de la physiologie de base des cellules excitables et du mécanisme par lequel les anesthésiques locaux sont capables d'interrompre la conduction des messages neuronaux[17, 18].

Tous les anesthésiques locaux sont des bases faibles, avec un pKa compris entre 7,7 et 9,1.Ils acceptent un proton sous une forme cationique à un pH inférieur à leur pKa. La forme non ionique est peu soluble dans l'eau. Les solutions d'anesthésiques locaux sont généralement préparées sous forme de sels de chlorhydrate du cation avec un pH de 5,0 à 6,0 sauf si elles sont préparées commercialement avec de l'épinéphrine[19].Dans ce cas, le pH est beaucoup plus bas (2,0-3,0) pour maintenir l'activité de l'épinéphrine.

L'activité pharmacologique des molécules anesthésiques locales est déterminée par

plusieurs de leurs propriétés physico-chimiques **(Tableau 1)**. Ceux-ci comprennent la solubilité lipidique, la liaison aux protéines et le pKa de chaque molécule[20]. En outre, il y a d'autres facteurs qui influencent l'activité des anesthésiques locaux, on trouvele pH du tissu environnant, la nature de la chaîne intermédiaire et sa longueur dans l'anesthésique local en question, la dose, l'ajout de vasoconstricteurs, mélange d'anesthésiques locaux et le site d'injection. Les détails de l'influence de chacun de ces facteurs sur l'activité des anesthésiques locaux sont examinés ci-dessous:[21]

- pKa: Le pKa est le pH auquel le nombre de fractions ionisées et non-ionisées du médicament est en équilibre. Plus le pKa est faible, plus la fraction non-ionisées est présente pour un pH donné et donc plus le début de l'action est rapide.
- pH : plus le pH est faible, c'est-à-dire dans un milieu acide, moins la puissance est élevée, car dans des conditions acides, la fraction ionisée prédomine, il y a moins de fraction non-ionisée donc, moins d'anesthésique local disponible pour traverser la bicouche lipidique et bloquer les canaux sodiques voltage-dépendants. Cela explique pourquoi l'anesthésique local n'a pas beaucoup d'efficacité pour réduire la douleur dans les tissus infectés comme les abcès dans lesquels le pH de ces tissus est bien inférieur au pH physiologique de 7,4.

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques et pharmacologiques des anesthésiques locaux

	Anesthésique local	**Poids moléculaire**	**pKa**	**Coefficient de partage**	**Puissance**	**Liposolubilité**	**Fixation protéique (%)**	**$T_{1/2}$ (min)**	**Durée d'action**	**Délai d'action**	**Dose maximale (mg)**
Amides	Lidocaïne	234	7.9	2.9	1	2.9	65	180	1h30-2h	Court	300
	Prilocaïne	220	7.9	0.9	1		55	96	1h30-2h	Court	600
	Mépivacaïne	246	7.6	0.8	1	1	75	114	2-3h	Court	300
	Bupivacaine	288	8.1	27.5	4	30	95	210	3h-3h30	Intermédiaire	175
	Ropivacaine	274	8.1	6.1	3.3	2.8	94	111	2h30-3h	Intermédiaire	200
	Etidocaïne	276	7.7	141.0	4		95	150	3h-4h	Court	300
	Levobupivacaïne	288		27.5	4	30		157	3h-3h30	Intermédiaire	150
Esters	Procaïne	236	8.9	0.02	0.5		6	Quelques minutes	1h-1h30	Long	1000
	Chloroprocaïne	271	8.7	0.14	1			3.5	0.5-1h	Court	600
	Tetracaïne	264	8.5	4.1	4	80	80		3h-4h	Long	100
	Cocaïne	303.4						42à 90	30-60min	Court	150

- **Liposolubilité:** La solubilité lipidique détermine la puissance de l'anesthésique local[22]. La nature hydrophobe de la membrane des cellules nerveuses explique cette relation entre la solubilité lipidique et la puissance, plus l'anesthésique local est soluble dans les lipides, plus la puissance est élevée, plus le début de l'action est rapide et plus la durée de l'action est longue.
- **Chaîne intermédiaire :**Plus la chaîne intermédiaire est longue, plus l'anesthésique local est puissant. La bupivacaïne a une chaîne intermédiaire plus longue que la lidocaïne. La bupivacaïne est trois à quatre fois plus puissante que la lidocaïne.
- **Liaison aux protéines :**Le potentiel de liaison aux protéines détermine la durée d'action de l'anesthésique local. Les agents avec une forte liaison aux protéines restent associés à la membrane neurale pendant un intervalle de temps plus long.Une liaison accrue aux protéines se traduit par une durée d'action anesthésique locale plus longue. Les agents mal liés aux protéines, comme la procaïne, sont faiblement associés à la membrane des cellules nerveuses, et la durée du blocage anesthésique local peut être extrêmement courte. Ceux qui sont fortement liés aux protéines, comme la bupivacaïne, sont étroitement associés à la membrane des cellules nerveuses et ont une longue durée d'action.[20]
- **La dose :** Une augmentation de la dose d'un anesthésique local augmentera la probabilité d'un blocage réussi en produisant une longue durée d'action tout en réduisant le délai de début d'action. Une augmentation du volume d'anesthésique local en utilisant la même dose d'anesthésique local ne semble pas être bénéfique en milieu clinique à l'exception de la propagation associée à l'anesthésie péridurale.
- **L'ajout de vasoconstricteurs :** L'épinéphrine (ou adrénaline) est le vasoconstricteur le plus couramment utilisé. La dose et la concentration habituelles sont de 5 mg / ml ou 1: 200 000. La norépinéphrine et la phényléphrine ont été utilisées comme vasoconstricteurs mais ne présentent pas de propriétés qui les rendent meilleurs par rapport à l'épinéphrine. L'épinéphrine agit pour diminuer l'absorption vasculaire, réduit la concentration sanguine d'anesthésiques locaux et diminue le risque de toxicité en permettant ainsi aux anesthésiques locaux d'atteindre plus la membrane nerveuse. Plus que les molécules atteignent la membrane nerveuse, plus la profondeur et la durée du blocage par l'anesthésique local augmentent. L'épinéphrine prolonge la durée du blocage pour la plupart des anesthésiques locaux qui ont une action courte à modérée. L'ajout d'épinéphrine pour le blocage neuraxial présente l'avantage supplémentaire

d'activer les mécanismes analgésiques endogènes par le biais des récepteurs α-adrénergiques, ce qui peut augmenter l'intensité de l'action analgésique[21].

- **Mélange d'anesthésiques locaux :** Les cliniciens combinent occasionnellement des anesthésiques locaux pour obtenir un début rapide et une longue durée. Souvent, le clinicien combine un anesthésique local qui a un début rapide avec un anesthésique local qui a une longue durée d'action pour atteindre cet objectif. La chloroprocaïne et la bupivacaïne, dans la région du plexus brachial, ont atteint un début rapide et une durée prolongée. Cependant, lorsqu'il est utilisé pour l'anesthésie péridurale, il a été constaté que la durée d'action était plus courte que si la bupivacaïne était administrée seule. Cliniquement, cette technique présente peu d'avantages. Il convient de noter que lors du mélange d'anesthésiques locaux, le risque de toxicité demeure. Les toxicités des anesthésiques locaux ne sont pas indépendantes, mais additives. Une solution contenant 50% de la dose toxique d'anesthésique local A et 50% de la dose toxique d'anesthésique local B aura les mêmes implications que 100% de la dose toxique de l'un ou l'autre anesthésique local seul[23].
- **Le site d'injection** : Le site anatomique du bloc influence le début et la durée. L'emplacement affecte le taux de diffusion, l'absorption vasculaire et la quantité d'anesthésique local administré[21].

Dans la pratique clinique, les AL sont généralement décrits par leur puissance, leur durée d'action et leur début d'action.

Puissance et durée d'action

La puissance de blocage des nerfs des AL augmente avec l'augmentation du poids moléculaire et l'augmentation de la liposolubilité. Des AL plus grands et plus lipophiles pénètrent plus facilement les membranes nerveuses et se fixent sur les canaux sodiques avec une plus grande affinité. Par exemple, l'étidocaïne et la bupivacaïne ont une solubilité lipidique et une puissance plus élevée que la lidocaïne et la mépivacaïne, auxquelles elles sont étroitement apparentées chimiquement.

Les AL plus liposolubles sont relativement insolubles dans l'eau, fortement liés aux protéines dans le sang, moins facilement éliminés par la circulation sanguine des membranes nerveuses et plus lentement éliminés des nerfs isolés in vitro. Ainsi, une solubilité lipidique élevée est associée à une liaison protéique élevée dans le sang, une forte puissance et une durée d'action plus longue[24].

- **Début d’action**

Le début d’action dans les nerfs isolés se ralentit avec l'augmentation de la liposolubilité des anesthésiques locaux et l'augmentation du pKa. À n'importe quel pH, le pourcentage de molécules d’AL présentes sous la forme non chargée, largement responsable de la perméabilité membranaire, diminue avec l'augmentation du pKa. Cependant, parmi les deux AL dont le début d’action est le plus rapide, l'étidocaïne qui est hautement soluble dans les lipides et la chloroprocaïne qui a un pKa supérieur à celui des autres AL. Enfin, le taux d’apparition des AL est associé au taux de diffusion aqueuse, qui diminue avec l’augmentation du poids moléculaire[24].

6. Effets et utilisations cliniques

Les anesthésiques locaux sont disponibles sous forme de solutions pour injection, sprays, crèmes et gels. Ils sont préparés sous forme desels de chlorhydrate pour permettre leur dissolution dans l’eau (ce qui donne une solution acide)[9].

Les anesthésiques locaux sont les plus couramment utilisés en clinique pour fournir une analgésie ou une anesthésie par l’intermédiaire d’un blocage neuronal. Ceci peut être réalisé par plusieurs techniques différentes, y compris l'injection dans les tissus entourant la plaie, l'injection péri-neurale à proximité du site opératoire, l'administration péridurale ou rachidienne, ou l'injection dans des cavités telles que l'espace pleural[24].

- **Application topique :**

L'anesthésie des muqueuses : du nez, de la bouche, de la gorge, de l'arbre trachéo-bronchique, de l'œsophage et des voies génito-urinaires, peut être produite par application directe de solutions aqueuses de sels de nombreux anesthésiques locaux ou par suspension des anesthésiques locaux peu solubles. Un autre usage, est l’application sur la peau pour l’analgésie. La tétracaïne (2%), la lidocaïne (2-10%) et la cocaïne (1-4%) sont généralement utilisées[25].

- **L’infiltration :**

L'infiltration est l'injection d'anesthésique local directement dans les tissus sans tenir compte de l'orientation des nerfs cutanés. L'anesthésie ou l’analgésie par infiltration peut être si superficielle qu'elle n'inclut que la peau. Il peut également inclure des structures plus profondes, y compris des organes intra-abdominaux. La durée de l'anesthésie ou l’analgésie par infiltration peut être approximativement doublée par l'ajout d'épinéphrine (5 µg / mL) à la solution injectable. Les anesthésiques locaux les plus fréquemment utilisés sont la lidocaïne

(0,5-1%), la procaïne (0,5-1%) et la bupivacaïne (0,125-0,25%).L'avantage de l'anesthésie par infiltration et d'autres techniques d'anesthésie régionales est qu'elle peut fournir une anesthésie satisfaisante sans perturber les fonctions corporelles normales. Le principal inconvénient de cette technique est que des quantités relativement importantes de médicament doivent être utilisées pour anesthésier des zones relativement petites. Ce qui rend probable la survenu des réactions toxiques systémiques lorsque la zone anesthésié est relativement grande[26].

- **Bloc nerveux régional intraveineux**

Cette application clinique fournit une méthode rapide et fiable pour évoquer l'anesthésie à court terme et la relaxation musculaire des extrémités distales. L'approvisionnement en sang d'un membre distal est isolé par un garrot et l'anesthésique local est injecté par voie intraveineuse distale au garrot.

Le mécanisme par lequel les anesthésiques locaux produisent un bloc nerveux régional intraveineux est inconnu, mais il peut survenir de la diffusion locale de l'agent dans les tissus et de l'action sur les terminaisons nerveuses et les troncs nerveux.

Les problèmes associés à cette méthode comprennent la toxicité systémique si le garrot est relâché avant que l'anesthésique local ne soit lié aux tissus.

Les effets nocifs consécutifs à la perturbation prolongée de l'approvisionnement en sang par le garrot présentent également une certaine inquiétude avec cette application[27].

- **Anesthésie rachidienne et péridurale**

Avec l'anesthésie rachidienne (sous-arachnoïdienne), un anesthésique local est injecté dans l'espace lombaire dure-mère entourant immédiatement la moelle épinière où il se mélange avec le liquide céphalorachidien. En plus de la production du bloc d'innervation sensorielle, l'effet physiologique le plus notable est le blocage sympathique produit dans les racines nerveuses spinales. Le degré d'anesthésie rachidienne produite par cette méthode dépend du volume injecté ainsi que de la concentration du médicament et de l'importance de la diffusion du médicament le long de la moelle épinière. Le mouvement des anesthésiques le long de l'axe neuronal est déterminé par le volume d'injection et la position du patient[27].

Dans l'anesthésie péridurale, le médicament est injecté dans l'espace entre le ligament jaune et la dure-mère qui recouvre la moelle épinière. Le site présumé d'action du médicament est les racines nerveuses de la colonne vertébrale, bien que certains médicaments soient susceptibles d'être absorbé dans l'espace épidural où des effets supplémentaires pourraient avoir lieu[27].

- **Les blocs nerveux périphériques**

Les blocs nerveux périphériques offrent de nombreux avantages aux patients opérés lorsqu'ils sont utilisés soit comme supplément analgésique, soit comme alternative à l'anesthésie générale. Ces avantages comprennent un meilleur contrôle de la douleur et la prévention des effets indésirables associés aux anesthésiques volatils et aux opioïdes. Cependant, les avantages de ce type de blocs sont limités par la pharmacodynamie des agents anesthésiques locaux injectés. L'analgésie fournie par ces blocs ne dure que le temps d'action de l'anesthésique local sur des sites tissulaires spécifiques[28].L'anesthésique est injecté près d'un nerf ou d'un faisceau de nerfs spécifique pour bloquer les sensations de douleur d'une zone spécifique du corps. Les blocs nerveux ne durent généralement plus longtemps que l'anesthésie locale. Ils sont le plus souvent utilisés pour la chirurgie des bras et des mains, des jambes et des pieds ou du visage. L'utilisation de blocs nerveux périphériques anesthésiques locaux pour l'anesthésie chirurgicale et la prise en charge de la douleur postopératoire a considérablement augmenté avec l'apparition des techniques guidées par ultrasons pour remplacer les techniques basées sur un cathéter[29].

- **Effet anti-tumoral des anesthésiques locaux**

Les anesthésiques locaux se caractérisent aussi par un effet anti-tumoral et un effet protecteur contre les récidives tumorales. Une étude doctorale dans le cadre du traitement de la douleur péri-opératoire, a montré les effets anti-tumoraux directs de la lidocaïne contre les cellules de cancer du sein et les mécanismes moléculaires qui expliquent cette action anti-tumorale. In vitro, la lidocaïne agit sur la prolifération, la viabilité et la migration des lignées cellulaires cancéreuse du sein. L'analyse transcriptomique et métabolomique a permet de donner l'hypothèse que la lidocaïne agit par modification de la composition des phospholipides de la membrane cellulaire[30].

Des autres études dans ce domaine suggèrent que les anesthésiques locaux pourraient servir de synergistes de chimiothérapie à l'avenir[31].

La lidocaïne et la ropivacaïne ont inhibé de manière significative la prolifération et la migration des cellules AGS et HGC-27, mais n'ont eu aucun effet significatif sur l'invasion[32, 33].

7. Toxicité

La toxicité des anesthésiques locaux est le principal facteur limitant dans leurs applications cliniques. Les anesthésiques locaux sont relativement sans danger s'ils sont

administrés correctement. Cependant, une toxicité systémique ou localisée importante peut résulter d'une injection intravasculaire, intrathécale ou intra-neurale accidentelle ou si des doses excessives sont administrées, entraînant une absorption systémique majeure[34].

7.1. Toxicité locale

Ceux-ci comprennent une réaction allergique localisée à l'acide para-amino-benzoïque (un métabolite ester), la myotoxicité, la neurotoxicité (cytotoxicité) et des symptômes neurologiques transitoires[35].

7.2. Toxicité systémique

La toxicité systémique anesthésique locale (LAST) se produit après l'administration d'une surdose relative d'anesthésique local par exemple, pour un bloc nerveux périphérique, entraînant une absorption accrue dans la circulation systémique et des symptômes croissants. Il s'agit notamment de manifestations du système nerveux central(SNC), suivies de symptômes de toxicité cardiovasculaire[23].Mais aussi lorsque la concentration d'anesthésique local augmente dans la circulation systémique, autres réactions peuvent apparaitre, les réactions anaphylactiques et la méthémoglobinémie[35].

- **La toxicité du SNC :**

Elle peut se manifester à partir de concentrations sériques supérieures à 5 µg / ml (**Tableau 2**), initialement sous forme d'anxiété, d'étourdissements, d'engourdissement péribuccal et d'acouphènes causés par le blocage des voies cérébrales inhibitrices. L'effet net est une désinhibition centrale. Les symptômes objectifs comprennent des frissons, des contractions musculaires, des tremblements et, éventuellement, une crise tonico-clonique généralisée. Avec une injection intravasculaire à forte dose, une brève période de symptômes précoces et de crise peut être suivie d'une dépression respiratoire, puis d'un arrêt. Les facteurs qui augmentent la sensibilité à la toxicité du SNC comprennent l'utilisation d'anesthésiques locaux plus puissants et la présence concomitante d'acidose respiratoire ou métabolique (en diminuant le seuil convulsif).L'acidose respiratoire réduit également la liaison protéique des anesthésiques locaux, augmentant la disponibilité des anesthésiques locaux pour d'autres effets toxiques[36].

Tableau 2: Seuil de toxicité de quelques anesthésiques locaux

	Anesthésiques locaux	Seuil de toxicité
EST	Procaïne	ND
	Chloroprocaïne	ND

	Tetracaïne	ND
	Cocaïne	Concentrations toxiques 250 g/l (500-1 000) Concentrations létales 900-2 100 g/l[37, 38]
AMIDES	Bupivacaïne	1,6 µg/mL [http://www.inchem.org] 4 µg/ml[39]
	Levobupivacaïne	2,2µg/ml[40]
	Lidocaïne	5-6µg/ml[39]
	Mépivacaïne	5 µg/ml[41]
	Ropivacaïne	2.2- 4 µg/ml[42]
	Prilocaïne	7-9 µg/ml[43]

- **La toxicité cardiovasculaire :**

La toxicité du système cardiovasculaire est classiquement en trois phases. La phase initiale comprend l'hypertension et la tachycardie. La phase intermédiaire est associée à la dépression myocardique et à l'hypotension. La phase terminale comprend une vasodilatation périphérique, une hypotension sévère et une variété d'arythmies telles que la bradycardie sinusale, des blocs de conduction, des tachyarythmies ventriculaires et une asystolie[35].

- **L'anaphylaxie :**

Bien que l'anaphylaxie aux anesthésiques locaux soit très rare, elle est plus susceptible de se produire avec des esters qu'avec des amides. Le méthyl-paraben ou les métabisulfites sont des agents de conservation qui peuvent être la cause dans certains cas. Certaines réactions allergiques peuvent être causées par l'antigène de latex, mais c'était difficile à confirmer[35].Plusieurs études ont montré que les patients référés pour une évaluation de l'allergie apparente aux anesthésiques locaux, même après avoir présenté des signes ou des symptômes d'anaphylaxie, ne démontrent presque jamais une véritable allergie aux anesthésiques locaux administrés. Les tests cutanés ont une excellente valeur prédictive négative. En d'autres termes, 97% des patients qui ne répondent pas aux tests cutanés n'auront pas non plus de réaction allergique à l'anesthésique local en milieu clinique[44].

- **La méthémoglobinémie :**

Une méthémoglobinémie peut survenir avec la prilocaïne et la benzocaïne par l'oxydation de la forme ferrique de l'hémoglobine en forme ferreuse. Lorsque la quantité

administrée dépasse 4 g / dl, une cyanose visible peut survenir[17].Dans la plupart des cas, cette cyanose est bénigne, mais dans les cas où le transport de l'oxygène est un problème important ou lorsque des symptômes d'hypoxie tissulaire se produisent, le traitement au bleu de méthylène réussit rapidement à inverser la cyanose. Le mélange eutectique de crème anesthésique locale doit être évité chez les patients atteints de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique ou ceux âgés de moins d'un an recevant des médicaments induisant une méthémoglobinémie tels que les sulfamides, la phénytoïne ou la benzocaïne[35].

7.3. Traitement

Le traitement de LAST dépend des symptômes détaillés et des circonstances du surdosage de l'anesthésique local. La priorité est de maintenir la fonction cardio-circulatoire et de traiter les symptômes. Lorsqu'une injection intraveineuse non intentionnelle d'anesthésique local est suspectée ou qu'une toxicité systémique est détectée, les crises doivent être interrompues. Selon les symptômes circulatoires, des benzodiazépines à courte durée d'action comme le midazolam ou des anesthésiques tels que le thiopental ou le propofol doivent être administrés. Cependant les benzodiazépines sont les plus recommandés, car ils provoquent moins de déséquilibre hémodynamique, en tenant compte que leur début d'action est sensiblement plus long qu'avec le propofol ou le thiopental. Pendant la toxicité du SNC, la gestion des voies aériennes et le contrôle des crises sont les principales priorités. Une surveillance appropriée doit être appliquée pour évaluer la fonction cardiovasculaire et pulmonaire. L'hypoventilation et l'acidose respiratoire doivent être traitées de manière dynamique en fournissant de l'oxygène ou, si nécessaire, en établissant une ventilation respiratoire et en instaurant une ventilation mécanique. L'hypotension et la bradycardie doivent être traitées avec des liquides intraveineux et des médicaments cardiovasculaires ciblés sur les signes cliniques[45].

L'épinéphrine est considérée comme le principal traitement immédiat, et l'utilisation de vasopressine a été également recommandée[46]. Le traitement de la toxicité cardiaque par émulsion de lipides est essentiel pour faciliter la réanimation, en absorbant les anesthésiques locaux liposolubles dans le tissu cardiaque, et en améliorant ainsi la conduction cardiaque, la contractilité et la perfusion coronaire[47]. Selon les recommandations, un bolus initial de 1,5 mL/kg d'émulsion lipidique à 20 % est nécessaire, suivi d'une perfusion de 0,25 ml/kg par minute qui se poursuit pendant 10 minutes après que la stabilité hémodynamique est atteinte. Si la stabilité n'est pas atteinte, un bolus supplémentaire doit être déclenché et le taux de

perfusion doit être porté à 0,5 mL/kg par minute. Une émulsion lipidique d'environ 10 mL/kg pendant 30 minutes est recommandée comme limite supérieure pour l'administration initiale[45].

7.4. Prévention

Le meilleur traitement est la prévention, il est recommandé d'utiliser des ultrasons, des marqueurs intravasculaires, des anesthésiques locaux moins toxiques et la dose efficace la plus faible. Les ultrasons permettent une visualisation directe de la propagation du médicament, la détection d'une injection intra vasculaire non intentionnelle et l'utilisation de plus petits volumes de l'anesthésique local. De plus, il est prouvé que l'utilisation des ultrasons pour les blocs nerveux périphériques peut réduire l'incidence de la LAST[48].

Un marqueur intravasculaire tel que 10 à 15 µg d'épinéphrine a une sensibilité raisonnable et une valeur prédictive positive et peut être administré avec une dose d'essai. Une augmentation de la fréquence cardiaque de 10 battements / minute ou plus ou une augmentation de la pression artérielle systolique de 15 mm Hg ou plus, suggère une injection intravasculaire.

Enfin, l'utilisation de la dose efficace la plus faible offre une marge de sécurité supplémentaire. Il est également recommandé d'ajuster une dose à la plus baisse pour les patients reconnus comme ayant une condition qui pourrait augmenter leur sensibilité à la LAST.

Aucune de ces mesures n'est en soi précise ou parfaite; par conséquent, il est essentiel de ne pas compter sur une seule étape de prévention, mais d'incorporer plusieurs étapes en faisant de la sécurité des patients une priorité[48].

8. Dosage des anesthésiques locaux :

8.1. Indications et intérêt clinique du dosage

La mesure des taux plasmatiques des anesthésiques locaux est devenue de plus en plus utilisée ces dernières années. Ceci est dû à la relation étroite entre le taux sanguin systémique et les effets toxiques des médicaments. De plus, lorsque ces médicaments sont utilisés comme agents anti-arythmiques, leur effet thérapeutique est également corrélé avec le taux plasmatique.

La détermination d'anesthésiques locaux à partir d'échantillons biologiques (plasma, les fluides biologiques et les tissus) est nécessaire pour le suivi thérapeutique pharmacologique afin d'évaluer la pharmacocinétique et le métabolisme des médicaments, et d'établir des régimes posologiques appropriées et par la suite minimiser les effets indésirables.

En outre, il est toujours souhaitable d'estimer les concentrations sanguines d'anesthésique local après une éventuelle injection intra-artérielle ou intrathécale par erreur ou dans le cas où l'administration d'une dose excessive d'anesthésique local causant des réactions toxiques systémiques ou bien aussi dans le cas du bloc du plan transversus de l'abdomen (TAP bloc) où il y a l'injection d'une dose relativement importante d'anesthésique local en un seul bolus à haut volume dans un plan relativement vasculaire[49].

Des taux plasmatiques élevés, autres qu'un surdosage, peuvent être causés par des doses répétées, une absorption rapide, une injection intravasculaire ou par une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Par conséquent, des conclusions utiles peuvent être tirées de la connaissance du taux sanguin, expliquant une telle ou telle toxicité[50].

8.2. Prélèvement : phase pré-analytique

Pour la recherche et la quantification de la concentration plasmatique des anesthésiques locaux, le prélèvement peut se faire dans le coude de la main, à partir de la voie centrale ou à partir de la voie de perfusion pour un volume de 3ml dans des tubes contenant un anticoagulant soit l'héparinate de lithium ou l'éthylène diamine tétra-acétique.

Le dosage des anesthésiques locaux s'intègre dans le cadre des dosages médicamenteux qui doivent être guidé par des informations sur le moment du prélèvement par rapport à l'administration de la molécule (pic, vallée, perfusion continue, …)

L'obtention d'un consentement éclairé du patient est nécessaire avant tout prélèvement sanguin, puis la personne qui prélève l'échantillon doit vérifier et confirmer l'identité du patient[51].Avant de faire le prélèvement, il est recommandé de se laver ou se désinfecter les mains et d'aseptiser le site de ponction. Après remplissage du tube, le contenu doit être mélangé doucement par retournement pour ne pas créer l'hémolyse et le tube doit être bien étiqueté (les coordonnées du patient et le moment de prélèvement). Ensuite les prélèvements sont transportés immédiatement au laboratoire dans des sachets en plastique avec des fiches présentant les informations nécessaires à l'analyse (les coordonnées du patient, les renseignements cliniques, le traitement reçu avec les doses et les volumes administrés, le moment de prélèvement) tout en respectant les délais et la température des tubes. Le temps d'acheminement des prélèvements au laboratoire doit être le plus court possible. Dès la réception des prélèvements au laboratoire, après la vérification d'identification des tubes et de leur compatibilité avec les fiches, le plasma est séparé par centrifugation des échantillons de sang pour qu'il soit analysé immédiatement ou conservé à -20 ° C jusqu'à utilisation[52].

Il faut signaler que le dosage des anesthésiques locaux peut se faire aussi sur des échantillons urinaires à la recherche de la molécule ou de ses métabolites.

8.3. Méthodes de dosage : phase analytique

8.3.1. Mise au point d'une méthode analytique

Une procédure analytique est développée pour tester une caractéristique définie de la substance par rapport aux critères d'acceptation établis pour cette caractéristique. Lors de l'élaboration d'une nouvelle procédure analytique, le choix de l'instrumentation et de la méthodologie analytiques doit être basé sur l'objectif et le cadre de la méthode analytique [53].

Donc, la mise au point d'une méthode est la phase de développement d'une méthode déjà sélectionnée dans le but d'optimiser les différents paramètres du mode opératoire pour les ajuster à la matrice d'échantillon à analyser et aux conditions opératoires d'usage de la méthode.

À ce stade de développement, il est important de suivre une approche précise au lieu de simplement mener des expériences aléatoires pour contrôler la planification des expériences et les délais. En prenant cela en considération, les analystes peuvent utiliser un plan expérimental, qui permettra d'optimiser le nombre d'expériences à exécuter afin de trouver les valeurs idéales de variables susceptibles d'affecter les paramètres à optimiser.

Au cours des premières étapes du développement de la méthode, la robustesse des méthodes doit être évaluée car cette caractéristique aide en fin de compte à décider quelle méthode sera approuvée[53].

À la fin de la phase d'optimisation, l'analyste doit collecter des informations de base sur les performances de la méthode d'analyse, impliquant la pertinence du modèle de régression employé pour construire la fonction de réponse, la limite et l'intervalle de quantification puis la variabilité des résultats.

Par conséquent, ces conditions préalables constitueront la base de l'étape suivante, qui est l'étape de validation d'une méthode. Les méthodes bio-analytiques, basées sur une variété de techniques physico-chimiques et biologiques telles que la chromatographie, l'immuno-analyse et la spectrométrie de masse, doivent être validées avant et pendant l'utilisation pour donner confiance aux résultats générés. Par exemple, pour les méthodes chromatographiques, leur mise au point se base sur l'optimisation des conditions d'analyse en modifiant la pression, le débit, la température, la nature et les concentrations de la phase mobile ainsi le type de la colonne chromatographique.

Par conséquent, le temps d'analyse (déterminé par le temps du dernier composé élué) peut être minimisé tout en conservant une bonne résolution, de telle sorte que la méthode reste spécifique à l'analyte d'intérêt.

8.3.2. Validation d'une méthode analytique

La validation de la méthode bioanalytique utilisée pour la détermination quantitative des médicaments et de leurs métabolites dans les fluides biologiques joue un rôle important dans l'évaluation et l'interprétation des données des études de biodisponibilité, de bioéquivalence, de pharmacocinétique et de toxico-cinétique[54].

La validation de la méthode bioanalytique comprend toutes les procédures qui démontrent qu'une méthode particulière utilisée pour la mesure quantitative des analytes dans une matrice biologique donnée, telle que le sang, le plasma, le sérum ou l'urine, est fiable et reproductible pour l'usage prévu[54].

Les directives de validation des méthodes bio-analytiques sont actuellement largement divulguées dans tous les domaines pharmaceutiques, industriels et médicaux où des mesures de routine sont effectuées. Donc pour accepter une méthode analytique ou non, il existe plusieurs normes : ISO, ICH, SFSTP, FDA, EMA[55].

Des lignes directrices harmonisées entre l'Union européenne (UE), le Japon et les États-Unis ont été élaborées au sein du groupe de travail d'experts (Qualité) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH Q2A et Q2B). Ce document définit huit paramètres de validation (Q2A) et discute de leur méthodologie détaillée (Q2B)[56].Il existe encore des divergences dans les paramètres de validation que les agences de réglementation considèrent comme fondamentales. Par conséquent, il peut arriver qu'en suivant les directives d'une certaine agence, un paramètre requis par une autre soit omis. Généralement, ces paramètres comprennent la sélectivité, la spécificité, la linéarité, la limite de détection d'une méthode (LD), la limite de quantification d'une méthode (LQ), la fidélité (répétabilité, fidélité intermédiaire), l'exactitude ou la justesse, la stabilité et finalement, la récupération. Ces paramètres seront principalement abordés du point de vue de l'EMA et de la FDA[57].

- **Sélectivité**

Elle est définie comme la capacité d'une méthode bioanalytique à différencier le ou les analytes d'intérêt et le standard interne (SI) des autres composants de l'échantillon. Ces autres composants sont principalement des métabolites endogènes, des xénobiotiques (co-médication) ou des produits de dégradation et des métabolites des analytes eux-mêmes[57].

Ce critère est basé sur une démonstration de l'absence de réponse qui superpose le pic de l'analyte d'intérêt dans les matrices blanches en comparaison de la solution pure d'analyte[58].

- **Spécificité**

Selon la directive officielle à appliquer pour la validation de la méthode ICH Q2 (R1), la spécificité est la capacité d'évaluer sans équivoque l'analyte en présence de composants susceptibles d'être présents. Pratiquement, nous déterminons le temps de rétention et le spectre d'absorption de l'analyte, et puis on les compare avec les spectres UV d'une bibliothèque moléculaire et spectrale[59].

- **Linéarité**

C'est la capacité de la procédure bioanalytique à obtenir dans la plage de la courbe d'étalonnage, des résultats directement proportionnels à la concentration d'analyte dans l'échantillon. Analytiquement, ce critère repose sur l'usage de cinq niveaux de concentration au minimum, et leurs répétitions trois fois à partir d'une solution mère de l'analyte d'intérêt. Les coefficients de corrélation ont été les plus largement utilisés pour tester la linéarité.

- **Limite de détection (LDD)**

Selon ICH, c'est la concentration la plus faible d'un analyte dans un échantillon qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur exacte[60]. Il existe plusieurs méthodes d'estimation de la LDD, qui dépendent toutes de l'analyse des échantillons à blanc et de l'examen du rapport signal sur bruit. La LDD peut être calculée selon la formule suivante[61] :

$$\text{LDD} = \frac{\mathbf{3.3}\,\boldsymbol{\sigma}}{\boldsymbol{S}}$$

Où σ est l'écart-type des intercepts des courbes d'étalonnage ;

S est la pente de la courbe d'étalonnage ;

- **Limite de quantification (LDQ)**

C'est la plus petite concentration de médicament dans un échantillon qui est estimée avec une précision et une exactitude appropriées dans les conditions expérimentales confirmées[61]. La formule de calcul de la LDQ est la suivante :

$$\text{LDQ} = \frac{\mathbf{10}\,\boldsymbol{\sigma}}{\boldsymbol{S}}$$

Où σ est l'écart-type des réponses ;

S est la pente de la courbe d'étalonnage ;

❖ **Fidélité**

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre plusieurs résultats de l'analyse d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites.

- **Conditions de répétabilité :** conditions dans lesquelles des résultats d'essais indépendants sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essai identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, en utilisant le même équipement et pendant une courte période.

Selon les recommandations du SFSTP ou ICH, la répétabilité est évaluée par le calcul de la moyenne (m), l'écart-type (σ) et le coefficient de variation (CV) de chaque série de mesures. Chaque série est constituée d'au moins de trois niveaux de concentration préparés à partir de la solution mère et répétés six fois. Pour qu'une méthode soit acceptable, le CV doit être inférieur à une limite fixe, qui égale souvent 20%[62]. Le CV est calculé par la formule suivante :

$$\text{CV (\%)} = \frac{\boldsymbol{\sigma}}{\boldsymbol{m}} * \mathbf{100}$$

- **Conditions de reproductibilité :** conditions dans lesquelles les résultats d'essais sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essai identiques dans différents laboratoires, avec des opérateurs différents et en utilisant des équipements différents.

❖ **Exactitude**

L'exactitude ou la justesse correspond au degré de proximité de la concentration observée avec la concentration réelle connue. Elle est généralement mesurée sous forme d'erreur relative (%ER).

L'exactitude est déterminée par une analyse répétée d'échantillons contenant des quantités connues de l'analyte. Elle doit être mesurée à l'aide d'un minimum de cinq déterminations par concentration. Un minimum de trois concentrations dans la gamme des concentrations prévues de l'échantillon d'étude est recommandé. L'exactitude est mieux rapportée sous forme de biais en pourcentage qui est calculé à partir de la formule suivante[54] :

$$\text{Biais (\%)} = \frac{\mathbf{valeur mesurée - valeur réelle}}{\mathbf{valeur réelle}} * \mathbf{100}$$

$$\text{Justesse} = 100 - |\ \text{Biais (\%)}\ |$$

❖ **Stabilité**

Le but d'un test de stabilité est de détecter toute dégradation des analytes d'intérêt pendant toute la période de prélèvement, de traitement, de stockage, de préparation et d'analyse des échantillons.

En général, la stabilité doit être évaluée à au moins deux niveaux de concentration, en utilisant des matrices biologiques blancs dopés par l'analyte à un niveau de concentration faible et à un autre élevé[54].

❖ **Récupération**

La récupération mesure la capacité d'une méthode à extraire un analyte d'une matrice biologique. Il est généralement exprimé en pourcentage de l'analyte dans l'échantillon qui est réellement détecté après le traitement de l'échantillon. Par conséquent, plus que la récupération est proche de 100%, le moins d'analyte a été perdu lors du traitement de l'échantillon.

La récupération doit être calculée, à trois niveaux de concentration et au moins en triple, en comparant la réponse de l'analyte dans un échantillon biologique enrichi avant l'extraction avec la réponse dans un blanc biologique traité puis enrichi avec l'analyte[57].

8.3.3. Méthodes de dosage des anesthésiques locaux

Plusieurs méthodes chromatographiques ont été développées pour déterminer les concentrations d'anesthésiques locaux afin d'appuyer la recherche et la pratique clinique. La détermination d'anesthésiques locaux à partir d'échantillons biologiques (plasma, les fluides biologiques et les tissus) est nécessaire pour le suivi thérapeutique pharmacologique afin d'évaluer la pharmacocinétique et le métabolisme des médicaments, et d'établir des régimes posologiques appropriées et par la suite minimiser les effets indésirables. Les anesthésiques peuvent être analysés par chromatographie gazeuse[63, 64],[65], par chromatographie liquide[66],[67]ou par électrophorèse capillaire[68],[69]

Plusieurs méthodes ont été utilisées au cours des dernières années pour déterminer l'anesthésique local et / ou les principaux métabolites[70]. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec détecteur à longueur d'onde unique et multiple[49]et chromatographie liquide–spectrométrie de masse (LC–MS)[71]sont les méthodes les plus couramment utilisées car elles permettent l'analyse simultanée de la drogue d'origine et de son métabolite avec une limite de détection inférieure. Les méthodes HPLC impliquant

l'extraction liquide-liquide (LLE) avec détection par fluorescence ou UV peuvent quantifier avec précision surtout les agents racémiques.

Les premières méthodes étaient basées sur l'extraction en phase solide (SPE) couplée à un système de chromatographie en phase gazeuse capillaire[72]. La chromatographie en phase gazeuse (GC) et la chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse (GC – MS) sont les méthodes les plus précises et peuvent avoir une faible limite de quantification, mais elles sont assez laborieuses et coûteuses par rapport à d'autres méthodes. Plus récemment, le progrès de la chromatographie en phase inverse et de la micro-dialyse a permis d'augmenter la spécificité et la sensibilité de l'analyse chirale des énantiomères et du dosage de l'anesthésique local non lié[73].

II. La douleur post-opératoire

1. Physiopathologie de la douleur post-opératoire

La performance de toute chirurgie implique plusieurs couches de plaies chirurgicales. Il y a un traumatisme physique et psychologique. La capacité du corps à surmonter ce trouble est variable pour chaque patient, pour chaque type de chirurgie, et varie également avec les événements qui composent la récupération périe opératoire, tels que la présence ou l'absence de complications. Sur le site chirurgical, il existe un traumatisme tissulaire important ainsi que la libération de plusieurs médiateurs inflammatoires qui affectent la fonction des nocicepteurs (nerfs sensoriels) dans la zone du traumatisme. Ces nerfs transmettent des impulsions à la corne dorsale de la moelle épinière, la première zone de traitement sensoriel. L'information sur le stimulus est ensuite transmise aux centres supérieurs du système nerveux central où la « conscience » de la douleur prend naissance. Le traitement ou la modulation des stimuli nocifs (lésions tissulaires) peuvent se produire tout au long de cette voie douloureuse, en commençant à la périphérie et se terminant aux centres supérieurs du cerveau (**Figure 4) (Figure 5).**

Les médiateurs inflammatoires au site de la lésion tissulaire comprennent les cytokines, la bradykinine et les prostaglandines. Ces médiateurs (et bien d'autres) induisent une plasticité neuronale dans les nocicepteurs dans la zone de traumatisme tissulaire, ce qui se traduit par une sensibilité accrue à la douleur au site opératoire (sensibilisation périphérique)[74]. Ce stimulus inflammatoire disparaît, quand la guérison des tissus se produit. La sensibilisation périphérique devrait disparaître et la sensibilité tissulaire devrait revenir normale. En même temps que les changements neuronaux et inflammatoires se produisent dans la périphérie, il y a un barrage d'impulsions nociceptives qui atteignent la moelle épinière (corne dorsale) et sont transportées vers les centres supérieurs du système nerveux central. Le système nerveux central (en particulier dans la corne dorsale) présente également une plasticité en réponse aux changements neuro-inflammatoires qui se produisent sur le site de la plaie chirurgicale. Le traitement et la signalisation de la douleur dans la corne dorsale sont également améliorés. Avec un apport nocif continu, la relation stimulus-réponse est modifiée et le système nerveux central montre une augmentation de l'excitabilité (sensibilisation centrale)[75]. La corne dorsale est l'endroit où convergent de multiples mécanismes excitateurs, inhibiteurs et modulateurs. Il s'agit de l'interface entre le système nerveux périphérique et le système nerveux central, et le bon fonctionnement de cette zone est nécessaire pour le bon traitement des informations sensorielles provenant de la périphérie. Les

interneurones, les cellules gliales et les voies inhibitrices descendantes jouent un rôle clé dans le traitement sensoriel et la modulation de la douleur. C'est ici que les informations sensorielles peuvent être traitées de manière anormale, et les perceptions des stimuli par le patient peuvent être modifiées, entraînant une hyperalgie et une allodynie. Cette plasticité neuronale centrale peut se poursuivre longtemps après la résolution de la lésion tissulaire d'origine et peut entraîner des années de douleur et des réponses anormales qui peuvent induire de nouveaux générateurs de douleur à la périphérie. La douleur devient souvent auto-entretenue en raison de la douleur persistante au site opératoire ainsi que du déclenchement de nouveaux générateurs de douleur dans les zones environnantes[76].

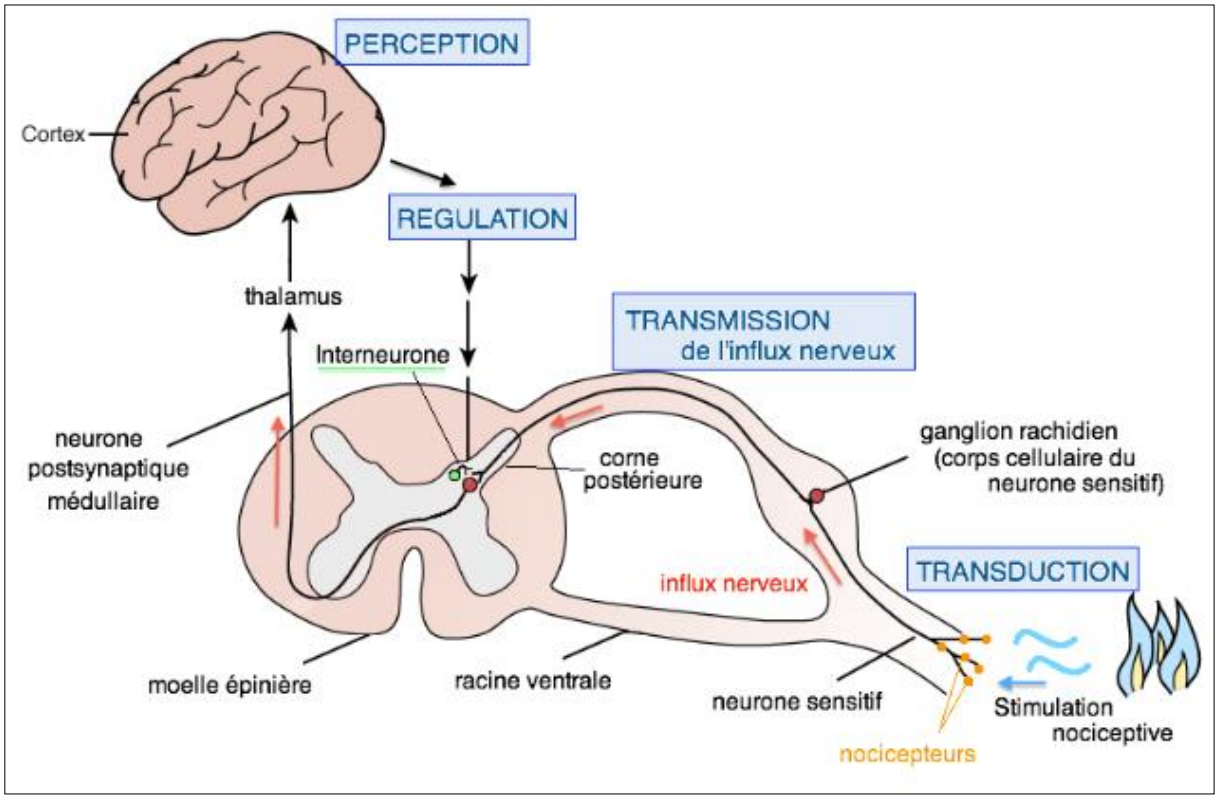


Figure 4: Mécanisme de la douleur (bio-top.net)

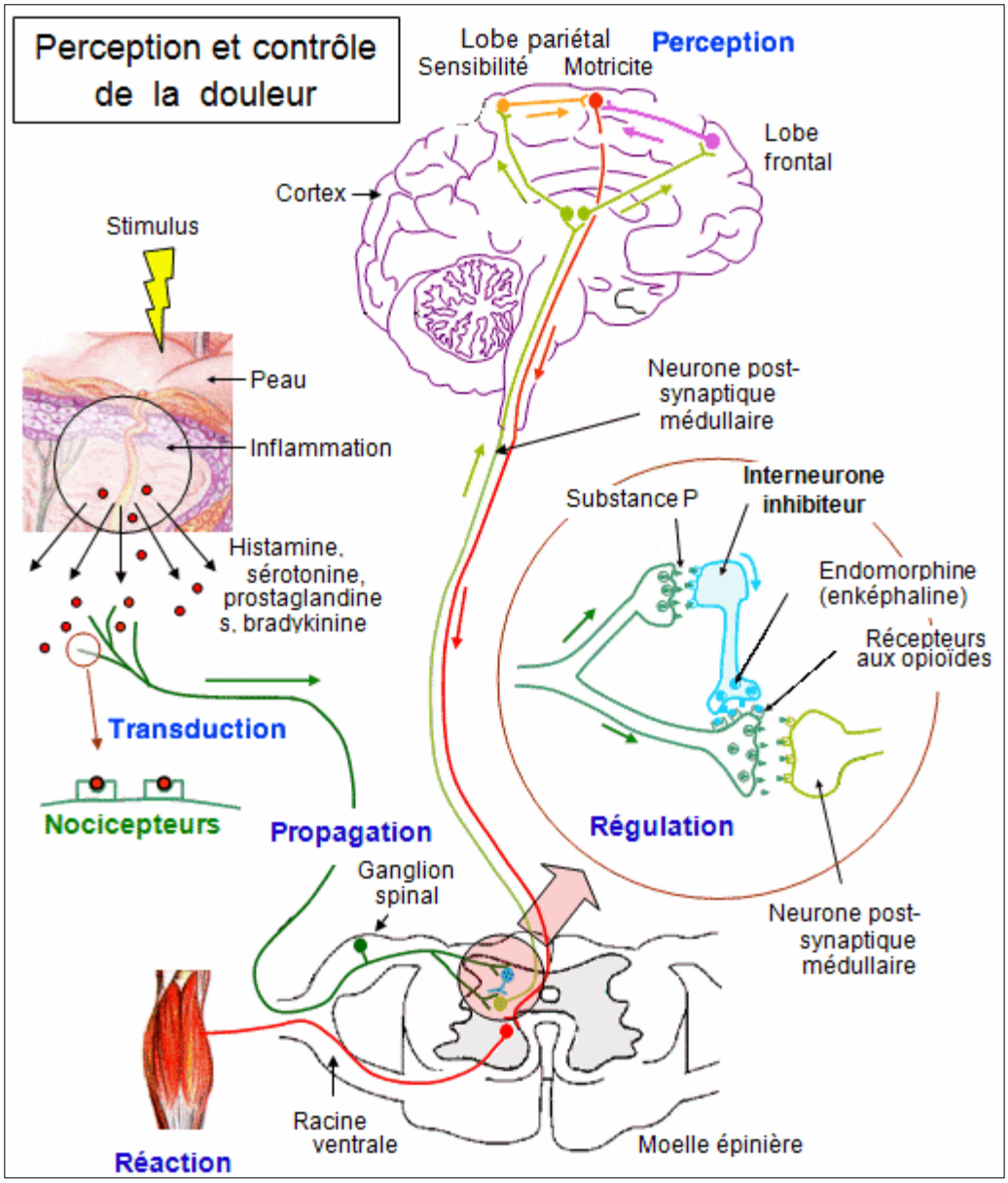


Figure 5: Perception et contrôle de la douleur (bio-top.net)

2. Facteurs affectant la douleur post-opératoire

L'intensité, la qualité et la durée de la douleur postopératoire sont principalement affectées par :

- L'emplacement, le type et la durée de l'intervention chirurgicale.
- Le type et la longueur de l'incision, l'importance du traumatisme chirurgical.
- L'état physique et mental du patient, y compris son approche personnelle de la douleur.
- La préparation psychologique et pharmacologique préopératoire.
- Le type d'anesthésie.
- La gestion de la douleur avant et après l'intervention chirurgicale.

- L’incidence de complications chirurgicales.
- La qualité des soins postopératoires.

L’endroit et le type de la chirurgie peuvent classés la douleur postopératoire en cinq degrés :

- Une douleur intense de plus de 48 heures est causée par des procédures chirurgicales étendues dans l'épigastre, la chirurgie thoracique, la chirurgie des reins, des hémorroïdes et du rectum, la chirurgie des articulations et des os majeurs à l'exception des hanches, la chirurgie de la colonne vertébrale.
- Une douleur intense de moins de 48 heures est causée par une cholécystectomie, une prostatectomie, une hystérectomie abdominale et une césarienne.
- Une douleur modérée de plus de 48 heures est causée par la chirurgie cardiaque, la chirurgie de la hanche, la chirurgie du larynx et du pharynx.
- Une douleur modérée de courte durée est causée par une appendicectomie, une réparation de hernie inguinale, une hystérectomie vaginale, une mastectomie, une chirurgie du disque intervertébral.
- Une légère douleur est causée, par exemple, par des procédures gynécologiques mineures.

3. Evaluation de la douleur

La douleur est une expérience individuelle et subjective, influencée par divers facteurs physiologiques et psychologiques, l'éducation, le pronostic, la privation de sommeil, la race, le sexe et les influences environnementales.

L’évaluation de la douleur est la première étape pour sa prise en charge. Elle permet d’établir une communication entre les patients et les soignants pour identifier les facteurs physiques, psychologiques et sociaux impliqués dans l'expérience de la douleur, d’utiliser des outils reproductibles efficaces et standardisés pour quantifier la douleur, de définir des objectifs réalisables avec les patients, d’adopter des stratégies de traitement et enfin les ajuster en fonction de l'évolution et de l'intensité de la douleur.

On distingue en général deux types d’outils d’évaluation de la douleur : les outils d’auto-évaluation et les outils d’hétéro-évaluation.

L'évaluation de la douleur doit se concentrer autant que possible sur l'auto-évaluation, afin que les patients puissent exprimer la réalité de leur souffrance.

3.1. Outils d'auto-évaluation

Ce type d'évaluation de la douleur est effectué par le patient lui-même lorsqu'il peut communiquer l'intensité et les caractéristiques de sa douleur sans l'aide d'une autre personne. Il s'applique essentiellement pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans.

3.1.1. Echelles unidimensionnelles

- **EVA**

La méthode d'évaluation numérique de l'intensité de la douleur la plus utilisée est l'échelle visuelle analogique (EVA), où les patients spécifient l'intensité de la douleur en indiquant un point le long d'une ligne horizontale continue d'un côté, avec des nombres de 0 à 10 de l'autre côté. (**Figure 6**)

L'évaluation de la douleur est également effectuée en fonction au mouvement du patient, le score EVA augmente souvent avec le mouvement, et selon l'amplitude des mouvements. L'EVA est également utilisée pour évaluer l'efficacité du traitement (par exemple 5/2 signifie 5 avant le traitement et 2 après le traitement).

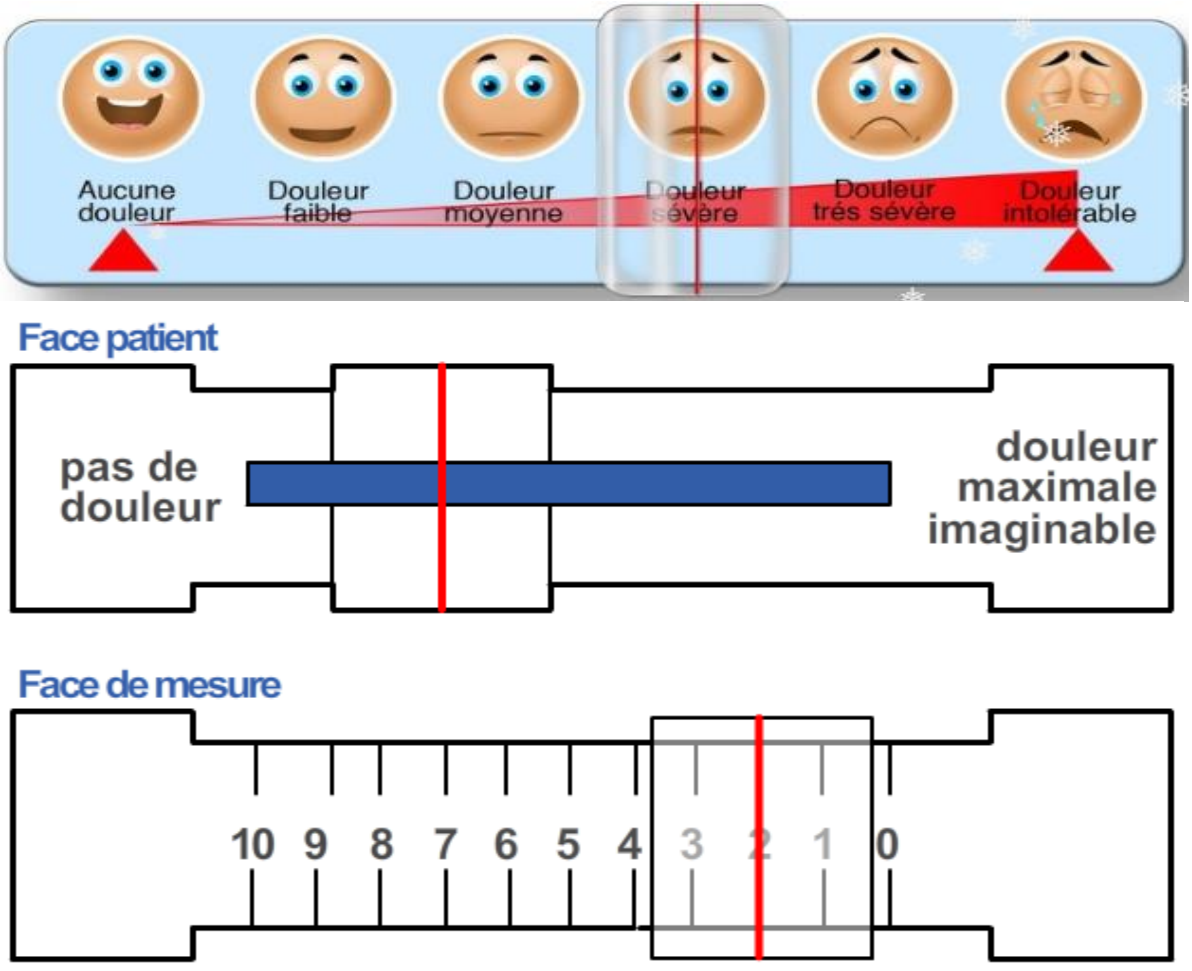


Figure 6: Réglette de l'échelle visuelle analogique.

- **ENS**

Dans l’évaluation par l'échelle numérique simple (ENS), le patient utilise des nombres pour quantifier l'intensité de la douleur, 0 signifie aucune douleur et 10 correspond à la pire douleur imaginable [77].

Une alternative à l'échelle numérique peut être une échelle de douleur des visages, qui montre des expressions faciales allant de l'état de bien-être à la pire douleur possible. Cette échelle est préférée chez les jeunes enfants, qui ne sont pas en mesure de décrire avec précision ou de quantifier l'intensité de la douleur.

Chez les patients non coopératifs et gravement malades, une échelle de douleur comportementale ou un outil d'observation de la douleur en soins intensifs sont recommandés. Il n'est pas recommandé de surveiller la douleur en observant les changements des signes vitaux [77].

- **EVS**

L’échelle verbale simple (EVS), est une méthode utilisant l'expression verbale pour évaluer l'intensité de la douleur. Elle permet une évaluation simple et rapide de la douleur chez les personnes âgées, les patients désorientés, les patients aveugles et certains enfants. L'échelle la plus largement utilisée est l'intensité de la douleur actuelle (IDA): 0 - aucune, 1 - légère, 2 - inconfortable, 3 - pénible, 4 - horrible, 5 – atroce[77].

3.1.2. Échelles multidimensionnelles

Ces méthodes évaluent non seulement l’intensité, mais aussi le caractère ou la qualité de la douleur et son impact sur l’évaluation affective de la douleur par le patient.

Il existe de nombreux questionnaires disponibles, le plus largement utilisé dans le monde est le questionnaire abrégé de McGill sur la douleur. Ces questionnaires ne sont pas systématiquement utilisés dans l'évaluation de la douleur postopératoire aiguë [77].

3.2. Outils d'hétéro-évaluation

Si l'auto-évaluation n'est pas possible (patients non communiquant, enfants de moins de 4 ans, personnes âgées, personnes ayant des troubles cognitifs, etc.), d'autres outils d'évaluation doivent être utilisés pour l'évaluation de la douleur.

Les outils d'hétéro-évaluation reposent sur la tierce personne (soignant, famille) qui observe les manifestations comportementales qui sont des indicateurs de la douleur (expression du visage, mouvements du corps, pleurs ou larmoiements, éveil ou sommeil) [78].

3.2.1. Douleur aiguë

- **Echelle Algoplus**

Elle permet l'évaluation comportementale de la douleur aigüe, pour des épisodes de douleur transitoire et de la douleur procédurale chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. La douleur est remarquable si le score est supérieur ou égal à 2[78].(**Figure 7**)

Date de l'évaluation de la douleur	...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....	
Heure	.....h		.....h		.....h		.....h		.....h		.....h	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aie », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	☐ /5		☐ /5		☐ /5		☐ /5		☐ /5		☐ /5	

Figure 7 : Grille de l'échelle Algoplus [79]

- **Echelle Comportementale pour Personnes Âgées (ECPA)**

L'échelle comprend 8 éléments, rassemblés en 2 ampleurs : observation avant les soins (4 éléments), observation pendant les soins (4 éléments). La gravité progressive de chaque élément est de 5 degrés, allant de 0 à 4[78].

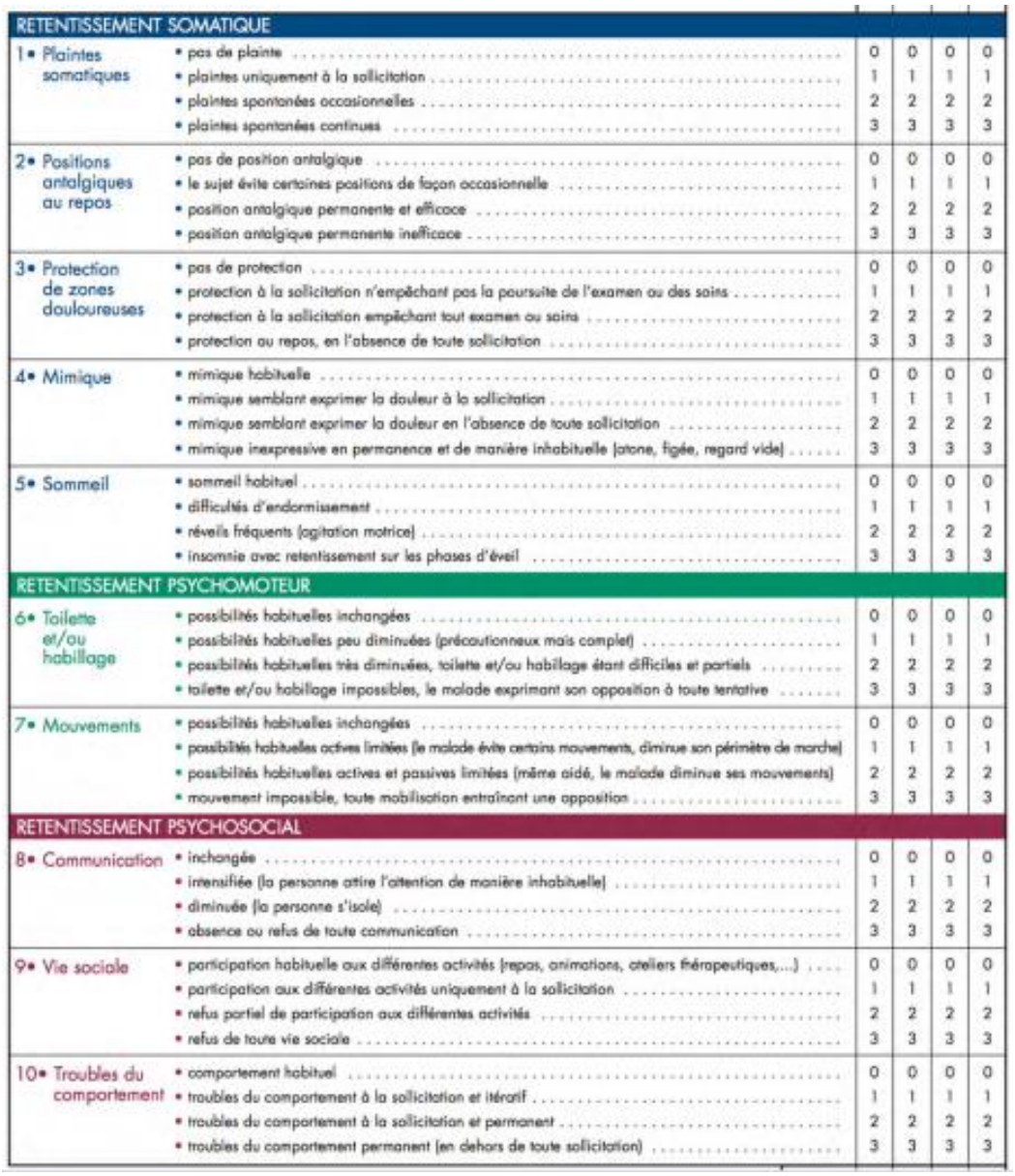
- **Behavioral Pain Scale (BPS) (Echelle comportementale de la douleur)**

L'échelle est constituée de trois éléments d'observation du comportement : l'expression faciale, le tonus des membres supérieurs et l'adaptation au respirateur chez les patients intubés. Le score pour chaque élément est de 1 à 4. Par conséquent, le BPS varie d'un minimum de 3 (pas de comportement douloureux observable) à un maximum de 12 (comportement douloureux maximum). Un score ≥ 6/12 indique la présence de la douleur, ce qui permet de mettre en place de la stratégie thérapeutique convenable [78].

3.2.2. Douleur Chronique

- **Echelle Doloplus**

Elle est validée chez la personne âgée non communiquant, la grille comporte le retentissement somatique, psychomoteur et social. La douleur est remarquable si le score est supérieur ou égal à 5[78]. (**Figure8**).



RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1• Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3
2• Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3
3• Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3
4• Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3
5• Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6• Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7• Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
8• Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9• Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10• Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3

Figure 8: Grille de l'échelle Doloplus [79].

III. Analgésie post-opératoire

1. Méthodes non pharmacologiques

Ces méthodes sont utilisées comme thérapie adjuvante dans la gestion de la douleur postopératoire, ils réduisent l'anxiété des patients, améliorent la satisfaction à l'égard du traitement et conduisent à une diminution de la consommation d'analgésiques en postopératoire. Ils sont faciles à apprendre et peuvent être effectuées par le patient à domicile. Les méthodes non pharmacologiques peuvent être divisées en quatre groupes principaux[79]:

- Approches physiques appliquées passivement, telles que l'acupuncture, le massage, la stimulation nerveuse électrique transcutanée, la chaleur ou les compresses froides.

- Les activités physiques comme la marche, la respiration profonde ou les activités sportives légères à modérées.
- Approches psychologiques et spirituelles, telles que la prière, l'imagerie, la visualisation, l'hypnose, la relaxation ou la méditation.
- Les distractions, comme regarder la télévision, écouter de la musique ou parler aux gens.

2. Pharmacothérapie systémique

La gestion de la douleur postopératoire doit être progressive et équilibrée. Les trois principaux groupes de médicaments analgésiques utilisés pour la gestion de la douleur postopératoire sont présentés dans le tableau ci-dessous, avec des exemples de médicaments répertoriés dans chaque groupe.**(Tableau 3).**

Tableau 3: Les groupes médicamenteux analgésiques

Groupe de médicaments analgésiques	Exemples
Opioïdes	Morphine, Codeine, Tramadol, Fentanyl, Oxycodone Enképhalinomimétiques (analgésiques morphiniques à effets agonistes et antagonistes : Pentazocine, Nalbuphine, Buprénorphine)
Non opioïdes	Paracétamol Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Nefopam Corticoïdes Lidocaïne IV
Adjuvants	Ketamine Clonidine Gabapentine

- **Opioïdes :**

Les analgésiques opioïdes sont l'une des options fondamentales pour le traitement de la douleur postopératoire, en particulier dans le contexte de la chirurgie et du cancer. Les

opioïdes sont indiqués principalement pour l'analgésie, mais ils peuvent être prescrits secondairement dans le traitement de la dyspnée lors d'un œdème aigu du poumon, la toux et la diarrhée[80]. Ils sont administrés par différentes voies : voie orale, voie intraveineux ou intramusculaire pour traiter la douleur modérée à sévère, injection sous-cutanée ou transdermique, par voie péridurale ou intrathécale[81]

Les opioïdes peuvent être naturels ou synthétiques, ils agissent sur les récepteurs opioïdes et imitent les effets des opioïdes endogènes. Les récepteurs opioïdes sont liés à la protéine G et il existe quatre sous-types : MOP, DOP, KOP et récepteur de nociception. Tous les types de récepteurs sont largement distribués dans les systèmes nerveux central et périphérique ainsi que dans les cellules endocrines et immunitaires. La liaison du ligand avec le récepteur produit une hyperpolarisation de la membrane cellulaire en raison de son effet sur les canaux potassiques. L'action inhibitrice sur les neurones périphériques et centraux, est le mécanisme fondamental par lequel une analgésie opioïde est réalisée[82].

La plupart des opioïdes subissent un métabolisme de premier passage important dans le foie avant d'entrer dans la circulation systémique. Ils sont métabolisés essentiellement au niveau du foie sous l'action d'un arsenal des enzymes (cytochromes P450,uridines-diphospho-glucuronysyl-transférases…) en favorisant deux types de métabolismes : la phase I (réactions de modification) et la phase II (réactions de conjugaison).Le processus de métabolisme se termine lorsque les molécules sont suffisamment hydrophiles pour être excrétées du corps[83].

Les opioïdes et leurs métabolites sont excrétés par voie rénale. L'effet de la fonction rénale sur l'élimination d'un opioïde diffère selon les individus et l'opioïde concerné. Si la fonction rénale est altérée, l'élimination du composé d'origine et de ses métabolites est altérée, par conséquent, un dosage précis et une surveillance étroite du patient sont indispensables[84].

Le principe de l'administration d'opioïdes est d'obtenir une analgésie maximale sans effets indésirables intolérables. Tous les opioïdes ont des effets secondaires importants qui limitent leur utilisation. L'effet secondaire le plus important est la dépression respiratoire qui peut entraîner une hypoxie et un arrêt respiratoire. Par conséquent, une surveillance régulière de la respiration et de la saturation en oxygène est essentielle chez les patients sous opioïdes en post-opératoire. En outre, les nausées, les vomissements, le prurit et la réduction de la motilité intestinale entraînant un iléus et une constipation sont également des effets secondaires courants de ces médicaments. La plupart des effets indésirables liés aux opioïdes dépendent de la dose. Pour traiter ces effets, une surveillance appropriée et un traitement

rapide sont essentiels[85].

Avec le développement des protocoles de réhabilitation améliorée, en particulier en chirurgie colorectale, les schémas thérapeutiques principalement à base d'opioïdes sont remis en question par d'autres agents et approches de la gestion de la douleur postopératoire[85].

Les principaux analgésiques opioïdes sont la morphine, les morphinomimétiques et les enképhalinomimétiques :

- **Morphine**

La morphine est le choix standard des opioïdes, elle est le plus couramment utilisée. Son activité est exercée sur le récepteur mu et implique une altération de la libération de neurotransmetteurs, comme l'inhibition de l'acétylcholine, de la norépinéphrine et de la dopamine. Ces actions entraînent des effets thérapeutiques d'analgésie, de sédation, d'euphorie et de diminution de la motilité gastro-intestinale; cependant, en quantités toxiques, ils peuvent entraîner une dépression respiratoire, un coma et un collapsus cardiovasculaire[86].La morphine est administrée principalement en post-opératoire par titration dans le but de bien soulager le patient le plus rapidement possible en toute sécurité. Elle a un début d'action rapide avec un effet maximal survenant en 1 à 2 heures[85]. Le protocole de titration de la morphine est réalisé par des bolus répétés (2 ou 3mg) qui seront administrés en suivant les variations de l'évolution de la douleur et la détection des effets indésirables. Si l'EVA est supérieure à 30mm, la morphine intra veineuse est titrée jusqu'à ce que le soulagement de la douleur soit obtenu en utilisant un court intervalle entre les bolus (5 min) sans dépasser la dose maximale recommandée. Si le patient est endormi, il doit être considéré comme ayant un soulagement de la douleur ou une sédation liée à la morphine. Le titrage de la morphine est arrêté si le patient devient sédaté ou un événement indésirable grave survient[87].

- **Morphinomimétiques**

Les morphinomimétiques sont des composés synthétiques ou naturels qui ressemblent à la morphine par leurs propriétés analgésiques ou physiologiques. Dans cette classe, on trouve particulièrement le fentanyl, le sufentanil, et l'alfentanil. Ils sont indiqués généralement en analgésie per-opératoire, post- opératoire, péridurale et pour la sédation en réanimation. La dépression respiratoire, les risques d'accumulation et l'effet toxicologique puissant sont les principaux effets secondaires de la fentanyl et l'alfentanil. Pour le sufentanil, en plus de ces effets cités, il y a la dépendance psychique, les nausées et les vomissements. En ambulatoire, la voie péridurale ou intrarachidienne doit être évitée car le risque de dépression respiratoire secondaire est possible[88].

- **Enképhalinomimétiques**

Ils sont des substances synthétisées pour remplacer la morphine et qui ont un effet analgésique similaire à la morphine, mais elles peuvent s'opposer à l'effet de cette molécule après l'avoir prises. La pentazocine, la nalbuphine et la buprénorphine peuvent être classées dans cette catégorie. Si la pentazocine est utilisée seule, elle stimule les récepteurs morphiniques, tandis qu'elle se fixe sur ces récepteurs sans avoir son efficacité, si elle est administrée après la morphine. La nalbuphine est un agoniste des récepteurs KOP. La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur MOP et un antagoniste du récepteur KOP. Son effet analgésique dure environ 8 heures avec une dose beaucoup plus faible que celle de la morphine[89].

Non Opioïdes :

- **Paracétamol**

Le paracétamol est un para-aminophénol qui est largement utilisé comme analgésique pour les douleurs légères à modérées et comme antipyrétique. Son mécanisme d'action n'est pas clair et il n'existe pas encore de sites de liaison endogène connus. Cependant, il peut avoir un certain effet sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) ainsi que sur la prévention de la production de prostaglandine, indépendamment de son activité COX.

Il est disponible pour une administration orale avec une biodisponibilité allant jusqu'à 90%. Il peut également être administré par voie rectale et intraveineuse. Il s'agit d'un analgésique postopératoire efficace qui a des effets d'épargne sur les opioïdes. Il est recommandé de l'administrer avec prudence chez les patients ayant un faible poids corporel et une insuffisance hépatique[90].

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Ce groupe de médicaments est couramment utilisé dans la gestion des douleurs postopératoires légères à modérées en raison de leurs effets analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Ils peuvent également être utilisés avec les opioïdes pour traiter les douleurs les plus intenses, et constituent un élément important de l'analgésie multimodale. Les AINS de la variété non sélective administrée en plus des opioïdes réduisent la consommation d'opioïdes et l'incidence des nausées et des vomissements. L'action principale des AINS est l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) ou prostaglandine-endopéroxyde synthase, enzyme responsable de l'oxydation de l'acide arachidonique en générant une série de prostaglandines et de thromboxanes, dont ils jouent un rôle important dans la perception de la douleur. La COX-1 est exprimée dans la plupart des tissus, y compris les plaquettes, et est impliquée dans

la signalisation de cellule à cellule et l'homéostasie tissulaire. La COX-2 est induite dans les cellules inflammatoires et est responsable de la production de médiateurs prostanoïdes de l'inflammation. Les AINS traditionnels bloquent à la fois COX-1 et COX-2. De nouvelles préparations ou «coxibs» montrent une sélectivité pour l'enzyme COX-2; cependant, il existe une interdépendance entre l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2[91].

- **Nefopam**

Cet antalgique non morphinique a montré son intérêt dans l'analgésie multimodale, il n'agit pas sur l'hémostase, il ne provoque pas de dépression respiratoire et il a un effet anti NMDA qui permet de prévenir l'hyperalgésie produite par la morphine. Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, il doit être utilisé prudemment à cause les effets atropiniques[92].

- **Corticoïdes**

La dexaméthasone est le corticoïde le plus employé. Il prévient les vomissements et les nausées en post-opératoire chez les patients à haut risque. Plusieurs études[93],[94]ont évalué son efficacité sur la douleur postopératoire. Selon les derniers guidelines de gestion de la douleur post-opératoire, la dexaméthasone est administrée par voie intraveineuse à une dose de 8 mg[95].

- **Lidocaïne IV**

Le chlorhydrate de lidocaïne fait partie intégrante de nombreuses voies de récupération améliorée après la chirurgie et peut être administré soit sous forme de perfusion intraveineuse, soit sous forme de patch transdermique. Les anesthésiques locaux à action plus longue, tels que la bupivacaïne ou la ropivacaïne, ne sont pas administrés en perfusion intraveineuse en raison de problèmes de toxicité aux anesthésiques locaux, y compris un arrêt cardiaque et la mort. La lidocaïne intraveineuse pendant la période péri-opératoire entraîne une diminution de la douleur postopératoire et de la consommation d'opioïdes, un retour plus précoce de la fonction du tractus gastro-intestinal et une durée d'hospitalisation réduite après des procédures ouvertes[91].

- **Adjuvants**

En plus de l'administration systémique d'AINS, de paracétamol et des opioïdes, des adjuvants peuvent être administrés "sur demande" pour une douleur modérée ou sévère. Ce groupe analgésique non spécifique contient tous les autres médicaments couramment utilisés à d'autres fins mais qui ont des propriétés analgésiques. Il s'agit notamment de la ketamine, de la clonidine et de la gabapentine. La clonidine peut être administrée par voie orale, intraveineuse ou péri neurale en combinaison avec des anesthésiques locaux. Cependant, les

effets secondaires pourraient être importants. Les plus importants sont l'hypotension et la sédation. La ketamine peut être administrée par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. Il a également des effets secondaires importants[96].

La gabapentine en tant qu'antiépileptique de troisième génération qui affecte sélectivement le processus nociceptif, elle est utilisée pour soulager la douleur post-opératoire. Elle est efficace pour traiter la douleur après les chirurgies du genou et de la hanche, des hystérectomies et de nombreux autres types d'interventions[97].

3. Méthodes d'analgésie locorégionales

La douleur postopératoire non contrôlée affecte négativement la respiration, la circulation, les fonctions gastro-intestinales, le métabolisme, la cicatrisation des plaies, etc. Ceci est particulièrement évident chez les patients subissant des procédures abdominales et thoraciques majeures, ainsi qu'une chirurgie orthopédique extensive. La gestion de la douleur postopératoire avec les techniques d'anesthésie locorégionale est une solution très efficace.

Ces méthodes sont plus efficaces (score de douleur plus faible) et réduisent en même temps l'incidence des effets indésirables associés aux analgésiques systémiques.

La gestion de la douleur à l'aide de techniques d'anesthésie locorégionale peut également influencer le résultat final de la procédure chirurgicale (par exemple, l'amplitude des mouvements dans l'articulation après la chirurgie).

Une analgésie postopératoire inadéquate contribue probablement au passage de la douleur aiguë postopératoire à la douleur chronique. Dans ce contexte, la chirurgie mammaire, la thoracotomie, la cholécystectomie, la chirurgie de la hernie inguinale et la chirurgie d'amputation sont souvent mentionnées. Par rapport à l'analgésie systémique, les techniques locorégionales offrent des avantages supplémentaires. Avec un timing et une exécution appropriés, ces méthodes peuvent réduire le risque de chronicisation de la douleur.

L'analgésie loco-régionale peut être obtenue par différents blocs, blocs continus neuraxiaux centraux, blocs continus des nerfs périphériques, et les blocs d'infiltration.

- **Blocs continus neuraxiaux centraux :**

Ce bloc est l'une des formes les plus efficaces d'analgésie postopératoire, mais c'est aussi l'une des plus invasives. Cependant, il reste le premier choix pour un certain nombre d'indications, telles que la chirurgie abdominale, thoracique et orthopédique majeure, où un soulagement adéquat de la douleur ne peut être obtenu avec d'autres techniques d'analgésie seules. Le bloc contenu neuraxial central peut être réalisé par deux voies :

- Analgésie péridurale continue : le premier choix recommandé.

- Analgésie para-vertébrale continue : elle devrait être limitée à certains cas uniquement, car il y a moins d'expérience avec cette technique.

L'analgésie péridurale postopératoire est habituellement réalisée avec une association d'un anesthésique local à action prolongée et d'un opioïde, en concentrations diluées. Les anesthésiques locaux à une durée d'action prolongée (ropivacaïne, bupivacaïne ou levobupivacaïne) sont préférables car ils sont associés à moins de tachyphylaxie. Les techniques d'entretien dans l'analgésie péridurale comprennent :

- Perfusion continue : une technique facile qui nécessite peu d'intervention. La dose cumulée d'anesthésique local est probablement plus élevée et les effets secondaires sont plus probables qu'avec les deux autres techniques.
- Perfusion discontinue : elle procure des avantages en raison des contacts fréquents entre le patient et le personnel, mais peut entraîner une charge de travail élevée pour le personnel et les patients peuvent devoir attendre le traitement.
- Analgésie péridurale contrôlée par le patient : cette technique produit une satisfaction élevée du patient et des besoins en dose réduits par rapport à la perfusion continue. Cependant, des pompes sophistiquées sont nécessaires et une position précise du cathéter est importante pour une efficacité optimale.

L'analgésie d'une péridurale a des avantages surtout sur le plan respiratoire, mais aussi elle a des inconvénients, et des risques associés qui peuvent augmenter le taux d'échec (**Tableau 4**)(**Figure 9**).

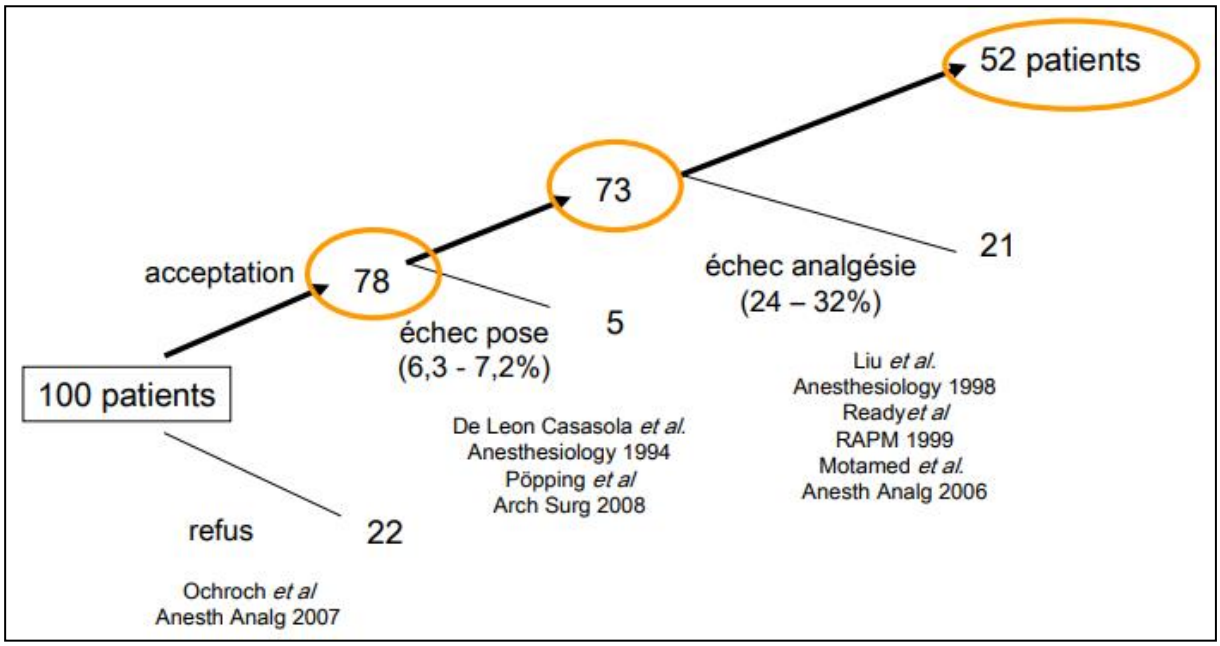


Figure 9: Faisabilité et échecs de l'analgésie péridurale[98]

Le bloc para-vertébral (PVB) fournit une analgésie ipsilatérale entraînant un blocage

somatique et sympathique de manière dermatomique continue. Il consiste à injecter un anesthésique local dans l'espace para-vertébral pour bloquer les nerfs après avoir s'éloigné de la moelle épinière. Le PVB peut être administré en une seule injection, mais il est souvent administré en perfusion continue via un cathéter placé directement à travers la peau (par voie percutanée) ou sous vision directe pendant la thoracotomie[99].Le PVB est de plus en plus utilisé dans la chirurgie thoracique. Il peut produire une analgésie comparable à la péridurale thoracique, l'utilisation de l'échographie améliore le succès du bloc et les taux de complications sont faibles. De nouvelles techniques émergent qui pourraient changer l'approche du bloc à l'avenir[100].Le **tableau4** résume les inconvénients et les avantages les deux blocs neuraxiaux centraux (péridural et para-vertébrale).

Tableau 4: Tableau comparatif de l'analgésie péridurale et para-vertébrale

	Analgésie péridurale	Analgésie para-vertébrale
Avantages	*Extubation précoce *Amélioration de la ventilation mécanique et des échanges gazeux *Réduction des taux de collapsus pulmonaire[99].	*Technique unilatérale (les fonctions respiratoire et sympathique sont préservées de l'autre côté *Moins de complications pulmonaires *Le taux d'échec ne dépassant pas 10% *L'effet sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque est minime (technique sûre pour les patients atteints d'une maladie circulatoire coexistante) *Les effets secondaires (hypotension, hématome, rétention urinaire, nausées, vomissements) sont moins fréquents[99].
Inconvénients	*Nécessité d'un personnel médical hautement qualifié *Ponction durale accidentelle *Bloc élevé accidentel *Toxicité aux anesthésiques locaux *Lésions nerveuses *Traumatisme médullaire direct *Compression médullaire par hématome ou abcès *Hypotension *Les taux d'échec élevés (14% à 30%). *Contre indiquée chez les patients présentant une infection locale, une chirurgie rachidienne antérieure, des	*Toxicité systémique des anesthésiques locaux *Infection locale *Traumatisme nerveux *Possibilité d'échec *Diffusion péridurale ou intrathécale *Contre indiquée chez les patients ayant un trouble de l'hémostase (si technique de pose par ponction), une insuffisance respiratoire, un poumon unique homolatérale et une instabilité hémodynamique majeure[101].

	troubles de la coagulation sanguine et chez ceux sous traitement anticoagulant et antiplaquettaire. *Nécessité d'un personnel formé pour prendre en charge les patients en postopératoire. *Coût élevé[99].	

- **Blocs continus des nerfs périphériques :**

Les blocs nerveux périphériques continus sont de plus en plus utilisés car ils peuvent fournir une analgésie postopératoire plus sélective mais toujours excellente avec un besoin réduit d'opioïdes sur une période prolongée.

Les blocs nerveux périphériques évitent les effets secondaires associés au bloc neuraxial central, comme l'hypotension et le blocage moteur large avec mobilité et proprioception réduites, et les complications telles que l'hématome épidural, l'abcès péridural et la paraparésie.

Après une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, les études cliniques montrent que les blocs nerveux périphériques sont aussi efficaces que la péridurale et que les deux sont meilleurs que les opioïdes administrés par voie veineuse. Des exemples de médicaments et de posologie à utiliser dans l'analgésie périphérique continue sont présentés dans le **tableau5**.

Tableau 5: Posologie des anesthésiques locaux utilisés en analgésie périphérique

Emplacement du cathéter	Anesthésiques locaux et posologie
Interscalène	5-9 ml/h { Ropivacaïne 0.2% Bupivacaïne 0.1-0.125% Levobupivacaïne 0.1-0.2%
Infracalviculaire	5-9 ml/h { Ropivacaïne 0.2% Bupivacaïne 0.1-0.125% Levobupivacaïne 0.1-0.2%
Axillaire	5-10 ml/h { Ropivacaïne 0.2% Bupivacaïne 0.1-0.125% Levobupivacaïne 0.1-0.2%
Fémoral	7-10 ml/h { Ropivacaïne 0.2% Bupivacaïne 0.1-0.125% Levobupivacaïne 0.1-0.2%

Popliteal	3-7 ml/h	Ropivacaïne 0.2% Bupivacaïne 0.1-0.125% Levobupivacaïne 0.1-0.2%

L'analgésie régionale contrôlée par le patient peut être utilisée pour maintenir le bloc nerveux périphérique. Un faible débit de perfusion basale (par exemple 3 à 5 ml / h) associé à de petits bolus (par exemple 2,5 à 5 ml pendant : 30 à 60 min) est la technique préférée.

- **Blocs d'infiltration :**

Le soulagement de la douleur peut être obtenu par infiltration de la plaie avec un anesthésique local. La technique est facile à exécuter par le chirurgien au moment de la chirurgie. L'efficacité et la durée de l'analgésie dépendent de la longueur de la plaie et du type d'anesthésique local utilisé (**tableau 6**).

Tableau 6: Posologie des anesthésiques locaux utilisés dans les infiltrations

	Anesthésique local	Volume	Additifs
Instillation intra-articulaire			
Arthroscopie du genou	0.75% Ropivacaïne 0.5% Bupivacaïne	20 ml 20 ml	Morphine 1-2mg
Arthroscopie de l'épaule	0.75% Ropivacaïne	10-20 ml	
Instillation intrapéritonéale			
Gynécologique	0.75% Ropivacaïne	20 ml	
Cholécystectomie	0.25% Ropivacaïne	40-60 ml	
Infiltration cicatricielle			
Hernie inguinale	0.25-0.5% Ropivacaïne 0.25-0.5% Levobupivacaïne 0.25-0.5% Bupivacaïne	30-40 ml 30-40 Jusqu'à 30 ml	
Chirurgie thyroïdienne	0.25-0.5% Ropivacaïne 0.25-0.5% Levobupivacaïne 0.25-0.5% Bupivacaïne	10-20 ml 10-20 ml Jusqu'à 20 ml	
Chirurgie périanale	0.25-0.5% Ropivacaïne 0.25-0.5% Levobupivacaïne 0.25-0.5% Bupivacaïne	30-40 ml 30-40 ml Jusqu'à 30 ml	

Les avantages et les inconvénients des différentes techniques de l'analgésie sont présentés dans le **tableau7**.

Tableau 7: Avantages et inconvénients des différentes techniques d'analgésie loco-régionale

	Avantages	Inconvénients
Analgésie péridurale continue	*Très efficace. *Très pratiquée. *Excellent contrôle de la douleur postopératoire sur une période prolongée. *Utile pour la rééducation et la physiothérapie. *Réduit la quantité d'analgésiques opioïdes nécessaires.	*Le bloc moteur et la rétention urinaire peuvent se développer ou persister selon les concentrations utilisées. *Les médicaments utilisés doivent présenter un faible risque de toxicité systémique et produire le moins de bloc moteur possible. *Nécessite une surveillance clinique régulière dans les services chirurgicaux ou les unités des soins intensifs. *Il n'y a pas de directives universelles pour la surveillance. *Elle peut masquer un hématome ou un abcès entraînant des lésions des nerfs rachidiens.
Blocs nerveux périphériques continus	*Meilleure efficacité que les opioïdes parentéraux et efficacité comparable à la péridurale pour les procédures des membres inférieurs. *Incidence des effets secondaires inférieure à celle de la péridurale. *Évite les complications majeures, par exemple hématome péridural et septicémie péridurale. *Excellent contrôle de la douleur postopératoire sur une période prolongée. *Utile pour la rééducation et la physiothérapie. *Réduit la quantité d'analgésiques opioïdes nécessaires.	*Courbe d'apprentissage plus lente que les techniques à prise unique. *Incidence plus élevée des problèmes techniques que des techniques à prise unique.

Techniques d'infiltration cicatricielle	*Technique simple. *Des résultats encourageants pour la gestion de la douleur après les procédures abdominales inférieures, la chirurgie mammaire et les procédures de surface du corps.	*Technique relativement nouvelle. *D'autres études sont nécessaires pour évaluer la sécurité.

4. Analgésie multimodale

L'analgésie équilibrée ou multimodale utilise au moins deux agents analgésiques qui agissent par des mécanismes différents pour obtenir un effet analgésique supérieur sans augmenter les effets indésirables par rapport à des doses accrues d'agents uniques.

Par exemple, les opioïdes périduraux peuvent être administrés en association avec des anesthésiques locaux périduraux ; les opioïdes intraveineux peuvent être administrés en association avec les AINS, qui ont un effet d'épargne de dose pour les opioïdes administrés systémiquement.

La principe de l'analgésie multimodale se base sur l'analgésie additive ou synergique entre les agents (à des doses totales faibles) qui interfèrent avec les voies de la douleur à de multiples sites anatomiques et pharmacologiques tout en limitant les effets secondaires en général[91]. Par conséquence, l'utilisation de l'analgésie multimodale diminue les scores de douleur et / ou l'exigence d'analgésiques postopératoires dans différentes procédures chirurgicales.

L'analgésie multimodale est donc la méthode de choix dans la mesure du possible, basée sur le paracétamol et les AINS pour la douleur de faible intensité avec des analgésiques opioïdes et / ou des techniques d'analgésie locale utilisées pour la douleur d'intensité modérée et élevée comme indiqué dans le **tableau 8**.

Tableau 8: Approche recommandée de l'analgésie chez les patients subissant des procédures chirurgicales

Intensité de la douleur	Douleur d'intensité légère	Douleur d'intensité modérée	Douleur d'intensité sévère
Exemples de chirurgies	Hernie inguinale Varices Laparoscopie	Remplacement de la hanche Hystérectomie	Thoracotomie Laparotomie abdominale Chirurgie aortique

		Chirurgie de la mâchoire	
Analgésie multimodale recommandée	• Infiltration de la plaie sous anesthésie locale • Bloc du nerf périphérique avec anesthésie locale • AINS oraux ou parentéraux • Opioïdes oraux avec ou sans acétaminophène pour une douleur aiguë	• Infiltration de la plaie sous anesthésie locale • Bloc du nerf périphérique avec anesthésie locale • Opioïde PCA intraveineux • AINS oraux ou parentaux • Opioïde intrathécal ou péridural à injection unique	• Infiltration de la plaie sous anesthésie locale • Bloc du nerf périphérique avec anesthésie locale • Anesthésique local péridural et opioïde • AINS oraux ou injectables • Opioïde systémique (intraveineux, intermittent ou PCA)

IV. Infiltration cicatricielle

1. Définition

L'infiltration cicatricielle équivaut à injecter des analgésiques (le plus souvent un anesthésique local) au sein du site chirurgical dans l'espace musculo-aponévrotique, sous-cutané ou même dans la séreuse, sans nécessité d'un repérage nerveux anatomique précis. Le nom actuel a adopté ce concept en évoluant vers le nom "d'infiltration du site chirurgical". Son efficacité est basée sur la propagation maximale possible du produit et l'occlusion des terminaisons nerveuses les plus distales, qui proviennent généralement de différents troncs où la zone d'innervation se chevauche[102].

Les injections limitées au bord de la cicatrice, sont généralement inefficaces. Des données physiopathologiques récentes indiquent que la douleur dans la paroi provient principalement de la couche profonde du muscle aponévrotique[103]. Quant à la chirurgie abdominale, le blocage des afférences péritonéales pariétales joue un rôle déterminant dans l'efficacité de l'infiltration. Par conséquent, il est préférable d'injecter les anesthésiques locaux plus profondément que la couche sous-cutanée[104]. Ceci concerne particulièrement toute chirurgie abdominale par laparotomie, comme la réparation d'une hernie inguinale, l'hystérectomie abdominale, et la césarienne[102].

2. Intérêt

L'infiltration de plaies avec un anesthésique local occupe une place importante parmi les techniques analgésiques dans le cadre des procédures chirurgicales modernes[105]. Elle peut être considérée comme une technique analgésique peu invasive qui suit le développement de la chirurgie vers des procédures moins invasives[106]. L'avantage de l'infiltration cicatricielle repose sur la reconnaissance de la douleur pariétale comme une composante majeure de la douleur postopératoire globale, en particulier après les procédures laparoscopiques. L'infiltration de la plaie présente un rapport bénéfice / risque favorable car elle est bien tolérée, faisable chez presque tous les patients et n'entrave pas la mobilisation postopératoire[107].

L'infiltration cicatricielle s'inscrit dans le concept « d'analgésie multimodale ». Parallèlement au bénéfice analgésique, elle aide à diminuer l'utilisation d'opiacés provoquant de plusieurs effets secondaires sur la récupération et la convalescence des patients.

La principale propriété des anesthésiques locaux est d'empêcher temporairement la transmission d'informations sur la douleur par les extrémités nociceptives. Lorsqu'ils sont injectés localement dans une cicatrice chirurgicale, leurs effets dépassent ce cadre. Par des effets anti-inflammatoires, les anesthésiques locaux permettront de limiter l'auto-entretient de la douleur au niveau des lésions périphériques, prolongeant ainsi la reproduction pariétale des informations douloureuses. Cet effet entraînera une diminution de l'hypersensibilisation centrale secondaire à la plasticité neuronale de la corne dorsale rachidienne due à une stimulation forte et prolongée.

Il existe actuellement des preuves cliniques que l'infiltration locale, même avec une seule injection, peut encore avoir un effet bénéfique pendant une période bien au-delà de la persistance du produit au point d'injection. L'utilisation de la ropivacaïne à forte dose pour l'infiltration ilio-inguinale pour les patients ayant subie une chirurgie de la hernie inguinale, allège significativement la douleur lors de la mobilisation et réduit l'administration d'analgésiques allant jusqu'à une semaine après la chirurgie[108].

L'effet de l'infiltration cicatricielle sur la douleur peut durer plusieurs semaines après une chirurgie de cancer du sein avec lyphadénectomie axillaire[109].

En plus de l'effet analgésique, des études récentes montrent l'intérêt des anesthésiques locaux dans la réduction de la récidive de cancer[110, 111].

3. Indications

De nombreuses études cliniques ont confirmé que l'infiltration cicatricielle est une

technique d'analgésie postopératoire sûre et efficace après des interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale ou régionale.

Dans les procédures chirurgicales moins étendues, comme la réparation d'une hernie inguinale ouverte ou les opérations de cancer du sein, l'infiltration réduit considérablement la consommation d'opioïdes et, dans un pourcentage remarquable de patientes, elle peut être suffisante comme méthode unique d'analgésie postopératoire[112, 113].

Il est largement utilisé en chirurgie générale invasive modérée, en chirurgie plastique et dans les interventions chirurgicales gynéco-urologiques[114].

L'infiltration des plaies est également une méthode acceptée d'analgésie postopératoire dans les procédures invasives et douloureuses, par exemple dans l'accouchement par césarienne[115].

Dans les procédures orthopédiques, dans la chirurgie des lombaires, après une arthroplastie de la hanche et du genou, après une chirurgie de l'épaule et après une intervention chirurgicale cardiothoracique. Actuellement, l'infiltration représente une partie importante du traitement de la douleur multimodale[114]. Le **tableau9**résume les interventions chirurgicales dans lesquelles l'infiltration cicatricielle est indiquée[116].

Tableau 9: Les interventions chirurgicales dans lesquelles l'infiltration cicatricielle est indiquée

Chirurgie cardiothoracique	Chirurgie abdominale	Chirurgie de la tête et du cou	Chirurgie plastique et esthétique	Chirurgie orthopédique
• Thoracotomie • Sternotomie	• Chirurgie bariatrique • Appendicectomie • Chirurgie colorectale • Procédures urologiques • Chirurgie obstétricale et gynécologique • Greffe osseuse • Cholécystectomie laparoscopique • Herniorraphie	• Endartériectomie carotidienne	• Augmentation mammaire • Mastectomie avec dissection axillaire	• Arthroplastie du genou • Reconstruction des ligaments • Chirurgie orthopédique des membres supérieurs • Intervention chirurgicale au dos

4. Règles de prescription d'une technique d'infiltration cicatricielle

Pour réussir une analgésie post-opératoire par infiltration cicatricielle, il faut respecter certaines règles concernant la préparation du matériel, la mise en place du cathéter, la surveillance en salle de réveil et en service de réanimation, le retrait du cathéter à la fin du traitement, le suivi et le relais antalgiques, l'entretien du matériel et l'élimination des déchets.

Préparation du matériel

Il s'agit de préparer tout le matériel nécessaire pour l'infiltration cicatricielle comprenant le kit d'infiltration **Figure10** (pompe élastomérique, cathéter multi perforé, tubulure incluant filtre et régulateur de débit, tubulure à perfusion), l'anesthésique local, des compresses, des seringues, le sérum salé et une solution hydro-alcoolique pour les mains.

Un personnel qualifié injecte l'anesthésique local dans le réservoir de la pompe sous pression. Après remplissage de la pompe, il est obligatoire de mettre une étiquette comportant le nom et le prénom du patient, type et concentration de l'anesthésique local utilisé, le débit, et la date prévue de fin de traitement.



Figure 10: Dispositif de l'infiltration cicatricielle (CHU Hassan II Fès)

Mise en place du cathéter au bloc opératoire

Toutes les manipulations doivent être effectuées conformément aux règles d'asepsie habituelles y compris le remplissage de la pompe.

Le cathéter est mis en place par le chirurgien en fin d'intervention chirurgicale, qui le fixe au moyen d'un fil en établissant une boucle de sécurité. Pour vérifier l'absence de sang,

le chirurgien connecte une seringue de 10 ml de l'anesthésique local, aspire et injecte un bolus. Enfin, il connecte la pompe et son système à la tubulure, puis il la déclampe.

- **Surveillance en salle de réveil et en service de réanimation**

La surveillance intéresse l'équipement et le patient. Pour l'équipement, il faut être sûr que le clamp est ouvert ainsi que le système n'est pas plié ni pincé. Il est aussi nécessaire de vérifier la présence d'identification complète sur l'étiquette. La position de la pompe doit être aussi proche que possible de la cicatrice pour éviter les changements de débit. Pour identifier le mouvement accidentel du cathéter, il faut toujours surveiller la place du marquage noir sur la tubulure.

Concernant la surveillance clinique du patient, elle se base principalement sur la prise des signes vitaux, la surveillance de l'état neurologique, l'évaluation de l'analgésie, et le contrôle du pansement et du point d'insertion (décollement, souillures, rougeur…)

- **Retrait du cathéter en fin de traitement :**

Après 48 heures d'administration, le retrait du cathéter se fait sous avis médical par un personnel qualifié. Le fil est coupé lors du retrait du cathéter en plus il est important d'appliquer une légère traction aussi près que possible de l'orifice de sortie du cathéter. La vérification de l'intégrité du cathéter est primordiale en regardant l'extrémité distale marquée par une bande noire.

- **Elimination des déchets et entretien du matériel**

L'élimination des déchets se fait conformément aux procédures institutionnelles relatives aux déchets infectieux et/ou souillés par des liquides biologiques.

5. Choix du produit

Plusieurs critères doivent être tenir en compte pour choisir un anesthésique local lors de l'infiltration cicatricielle : la durée d'action, la puissance, le potentiel de toxicité et les propriétés vasomotrices du produit qui déterminent la résorption sanguine.

Lorsqu'une durée d'action plus courte est sollicitée, en plus qu'elle est largement utilisée par les équipes chirurgicales, la lidocaïne est l'anesthésique de choix, qui doit toujours être retenu à une infiltration supplémentaire. Mais son intérêt est limité par sa courte durée d'action. Actuellement, la bupivacaïne, la ropivacaïne et la levobupivacaïne sont les produits les plus couramment utilisés. Comparée à la bupivacaïne, la ropivacaïne présente l'avantage d'avoir une action vasodilatatrice moins prononcé, qui permet son existence pendant une durée très prolongée au site d'infiltration, sa résorption systémique plus large et son seuil

toxique le plus élevé[117, 118]. La dose maximale recommandée de ropivacaïne en une seule infiltration est de 225 mg, ce qui équivaut à 30 ml de 0,75%. Par rapport au seuil de toxicité systémique, cette dose présente une bonne sécurité[102].

La concentration plasmatique maximale après infiltration cicatricielle était comprise entre 30 et 60 minutes, ce qui indique une absorption lente. La levobupivacaïne a un seuil de toxicité qui se situe entre ceux de la bupivacaïne et de la ropivacaïne avec un effet vasculaire semblable à celui de la bupivacaïne[102]. 150 mg est la dose maximale recommandée en une seule prise, qui est équivalent à 30 ml de la levobupivacaïne à 0,5%. En ce qui concerne l'infiltration du site opératoire, les rapports d'équivalence entre ces trois médicaments ne sont pas clairs. La recherche comparative apporte des résultats différents et de nombreuses erreurs méthodologiques ce qui nous empêche de tirer des conclusions scientifiques à ce sujet. Cependant, certaines études ont conclu que la levobupivacaïne et la bupivacaïne ont la même efficacité dans l'infiltration cicatricielle[102].

En ce qui concerne l'infiltration continue, la ropivacaïne a une clairance plasmatique plus élevée que la bupivacaïne et la levobupivacaïne, ce qui réduit le risque d'accumulation de produit lors de perfusions prolongées[34].

La disponibilité prochaine d'anesthésiques locaux à action prolongée, dont certains sont déjà sur le marché en Amérique du Nord et dans certains pays européens, pourrait constituer un progrès marquant dans la pratique de l'infiltration locale. Ces molécules, principalement dérivées de la bupivacaïne, fournissent théoriquement une analgésie plus longue que la molécule mère[119].

L'infiltration de la plaie avec la bupivacaïne encapsulée peut prolonger l'effet analgésique après une chirurgie du côlon, et favorise le rétablissement des patients par rapport aux patients qui ne bénéficient pas d'infiltration[120].

Après hystérectomie laparoscopique, l'effet analgésique de la bupivacaïne à libération prolongée dans les pores causés par le trocart, est meilleur que la bupivacaïne naturelle[121].Toutefois, le temps exact d'action de la bupivacaïne liposomale reste à discuter.

A côté du choix de l'anesthésique local, le volume administré joue un rôle important car il détermine la distribution maximale possible du produit, ainsi toutes les techniques d'infiltration ont montré l'existence d'une relation dose-effet[102].

L'augmentation de la concentration peut élever l'effet analgésique et la durée du soulagement de la douleur à des volumes égaux, après une seule injection sous-cutanée de ropivacaïne[122].Ce paramètre doit être tenu en compte car lorsque la posologie utilisée est

très minime, il peut conduire à de nombreux résultats négatifs concernant l'effet de l'infiltration[102].

6. Infiltration cicatricielle à dose unique

Sur le site chirurgical, l'infiltration à injection unique a montré son intérêt comme technique analgésique adaptée en postopératoire pour la réparation des hernies inguinales et ombilicales, les cicatrices de trocarts après cœlioscopie, la chirurgie thyroïdienne et autres interventions ORL, la proctologie, la prise de greffon iliaque, la chirurgie orthopédique, la chirurgie abdominale et la césarienne, la chirurgie rectale et même les douleurs aux parois liées à la chirurgie laparoscopique après une chirurgie laparoscopique.

Néanmoins, les infiltrations de cicatrice en une seule injection présentent l'inconvénient de l'efficacité limitée en raison de la durée d'action courte[123].

L'infiltration à injection unique ou dite à l'aiguille est très appropriée pour couvrir les petites cicatrices causées par la chirurgie avec une intensité douloureuse modérée et de courte durée.

L'utilité de ce type d'infiltration a été prouvée dans la chirurgie de parois, en particulier pour les hernies inguinales[116]. En raison d'une meilleure couverture des afférences génito-fémorales et controlatérales, son efficacité peut être supérieure à celle du TAP bloc[124].

Après chirurgie coelioscopique, l'infiltration à injection unique est excellemment adaptée aux cicatrices de trocarts. Elle est très recommandée en matière de prise en charge de la douleur postopératoire après colectomie laparoscopique[125]. En la comparant avec le TAP bloc, l'infiltration des orifices de trocarts est plus efficace en terme des effets analgésiques, d'utilisation réduite d'opioïdes et d'impact sur le rétablissement du patient[126].À la cholécystectomie laparoscopique convient la même conclusion. Encore une fois, l'infiltration à l'aiguille est très recommandée en pratique pour les cicatrices du trocart[127].

Pour toutes les opérations impliquant des cicatrices de laparotomie en chirurgie abdominale, l'infiltration cicatricielle en une seule injection a beaucoup moins d'avantages, essentiellement en raison de la durée d'action restreinte des anesthésiques locaux employés.

Cependant, après chirurgie abdominale ou après césarienne, cette infiltration est significativement efficace pour la douleur postopératoire ou au moins ressemble au TAP bloc en termes d'efficacité, mais avec une durée d'action qui peut être plus courte[128, 129]. Pareillement, l'infiltration cicatricielle de la ropivacaïne après thoracotomie et chirurgie œsophagienne permet de mieux contrôler la douleur postopératoire avec un bénéfice

important en convalescence postopératoire[130].

7. Infiltration cicatricielle continue

La contrainte essentielle de l'utilisation de l'infiltration en injection unique est sa limite pour la douleur postopératoire prolongée et intense. En conséquence, l'intérêt de ce type d'infiltrations pour les grandes cicatrices de chirurgie abdominale ou gynécologique ne semble pas avoir une importance[131], d'où la nécessité de faire recours à l'infiltration cicatricielle continue (ICC). Actuellement cette technique est recommandée dans le cadre de la gestion multimodale de la douleur postopératoire après de nombreuses chirurgies.

Le champ d'indication d'infiltration de la paroi à la chirurgie "lourde" a été élargi par la possibilité de placer un cathéter multi perforé dans la plaie à la fin de la chirurgie permettant ainsi la perfusion continue d'anesthésiques locaux pendant de longues durées, ce qui affecte positivement le rétablissement des patients[102].

De ce fait, l'infiltration cicatricielle continue (ICC) correspond à la perfusion d'un anesthésique local directement dans la plaie à travers d'un cathéter multi perforé associé à une pompe élastomérique. Cette pompe exerce une pression pour injecter l'anesthésique local, le réservoir de la pompe est vidé tout en réglant le débit par une tubulure munie d'un limiteur de flux.

Concernant la chirurgie abdominale, deux méta-analyses récemment publiées ont confirmé l'intérêt de la perfusion pré-péritonéale pour réduire la douleur après laparotomie[132]sans la moindre incidence des effets secondaires et avec une énorme satisfaction des patients[133, 134]. La même conclusion provient d'une autre méta-analyse récente concernant la chirurgie hépatique[135]. De même, en chirurgie gynécologique, l'ICC s'est avérée avoir un effet analgésique plus important que le TAP bloc[136].

En ce qui concerne la lombotomie pour néphrectomie, l'utilisation de l'ICC peut fournir des effets analgésiques importants et avoir des effets bénéfiques sur la récupération des fonctions au terme d'une longue période (1 mois et 3 mois)[137].

Comme indiqué précédemment, l'étude de Forastiere et al a montré l'intérêt de l'ICC dans cette chirurgie[138]. Après une cystectomie ouverte, par rapport au groupe témoin, l'ICC peut fournir des effets analgésiques importants et réduire les réactions inflammatoires postopératoires[139].

Dans la chirurgie thoracique, les blocs périduraux ou para-vertébraux sont les techniques analgésiques standards[140].Pourtant, plusieurs publications ont décrit les effets analgésiques de l'ICC[130, 141, 142].L'importance de l'ICC pendant la sternotomie en

chirurgie cardiaque a été bien démontrée[102]. Outre le soulagement de la douleur, un avantage se traduit également par des séjours plus courts à l'hôpital. Il semble que le cathéter s'est placé des deux côtés de la cicatrice et non pas directement dans la sternotomie, réalisant ainsi un bloc diffus continu para-sternal sans placer le cathéter directement sur le sternum. L'incidence des complications respiratoires ont été également réduite par cette technique[143].

Le débit de l'infiltration joue un rôle crucial dans l'efficacité de l'ICC, bien qu'aucune étude comparative rigoureuse n'ait été menée. La totalité de la cicatrice d'une laparotomie ne peut pas se couvrir par des débits inférieurs à 5 ml / h qui sont à l'origine d'échec de l'indication. L'augmentation de la concentration d'anesthésique local ne peut pas être éventuellement utile, et même une administration continue de 0,2% ou 0,1% de ropivacaïne s'est avérée avoir le même effet analgésique après une hystérectomie abdominale[144].

L'efficacité de l'ICC est également déterminée par les matériaux utilisés. Elle est limitée par l'utilisation d'un cathéter non perforé ou d'un cathéter multiperforé mesurant 2 cm (cathéters périduraux). Les cathéters multi-perforés sur une longueur proche de celle de la cicatrice permettant ainsi à l'anesthésique local de se diffuser uniformément et d'augmenter l'efficacité. Les cathéters multi-perforés actuels mesurent entre 7 à 30 cm de longueur. Le débit entre les orifices proximaux et distaux doit être le même, quelle que soit la longueur du cathéter et la vitesse de perfusion[145].

8. Complications et risques

Les effets secondaires des infiltrations cicatricielles continues se produisent rarement ou n'existent même pas. La caractéristique importante de ces techniques, est la non exigence d'une surveillance particulière et les patients peuvent retourner en toute sécurité au service hospitalier immédiatement après la chirurgie[102].

Les concentrations plasmatiques moyennes après administration pré-péritonéale de 20mg/h de ropivacaïne, étaient largement inférieures du seuil de toxicité. Les concentrations mesurées à 24h et à 48h après la chirurgie, étaient respectivement de 2,4 µg/ml et 1,6 µg/ml[132]. Des études ont montré que même la perfusion de longue durée de ropivacaine à 10mg/h pendant 96h, ne produise aucun effet secondaire[146].

Après une mastectomie, la sécurité de l'infiltration cicatricielle continue de 20mg/h de ropivacaïne a été confirmée par des études pharmacocinétiques récentes, avec une concentration maximale de 1,45 ± 0,80 µg/ml mesurée entre 39 et 45 heures d'infiltration[147].

En dehors de l’intoxication par l'utilisation d'anesthésiques locaux, la seule contre-indication se manifeste dans les infections adjacentes. L'infection des plaies, l'hématome postopératoire et les réactions au corps étranger sont les principaux risques appartenant au centre des intérêts des chirurgiens et des anesthésistes. Aucun d'entre eux n'a confirmé une corrélation positive significative entre l’ICC et ces effets indésirables cités[147].Aucune complication liée à l'infiltration de l'anesthésique local après la mise en place d'un cathéter intra-articulaire pendant 72 h ou un problème de cicatrisation n’ont été observé[148-150]. Une autre étude à propos des patients qui ont eu un bloc nerveux intercostal postopératoire et une analgésie à travers d’un cathéter post-thoracotomie mis en place pendant 72 h, n’a pas signalé aucune manifestation dans la survenue d'une infection du site opératoire, d'un hématome ou d'une pneumonie[151, 152].

9. Coût

Dans l'approche coût / gain, le coût de cette technique d'infiltration cicatricielle continue doit être associé aux bénéfices prévus[102]. Bien que les coûts d'acquisition soient très faibles par rapport aux coûts liés aux matériaux utilisés lors de la chirurgie, ils sont encore relativement élevés. Ce coût est presque négligeable en le comparant avec les bienfaits de l’infiltration continue de plaie qui se reflètent dans la réduction de l'incidence de certains effets indésirables et de la durée du séjour à l'hôpital. Des études ont montré que la durée de la gestion de la douleur dans les services hospitaliers après une chirurgie digestive est bien inférieure après l'infiltration cicatricielle qu’après une analgésie péridurale[153].

Une étude de Schurr a rapporté que les coûts supplémentaires associés à cette technique peuvent limiter son utilisation répandue dans la pratique clinique[154]. Au contraire, une autre étude de Forastiere a signalé que l'infiltration postopératoire des plaies améliorait le soulagement de la douleur, diminuait le séjour à l'hôpital et entraînait des économies globales d'environ 273 euros par patient[138]. Pour confirmer ou rejeter cette observation, des études coûts-avantages plus détaillées doivent être entreprises pour calculer les coûts réels de cette méthode par rapport à d'autres schémas analgésiques. Ces études devraient tenir compte non seulement des effets sur le contrôle de la douleur, mais également du coût des complications, du coût du séjour à l'hôpital et du rétablissement du patient[114].

V. Place de l'analgésie dans le processus de la réhabilitation péri ou post-opératoire : Modèle du "Fast Track Surgery"

Depuis son introduction dans les années 1990, le concept du Fast Track Surgery a été largement utilisé tout en le considérant comme une norme de soins. Il peut être définie comme une chirurgie après laquelle les patients sont mobilisés dans les premières heures post-opératoires et entièrement mobilisés au plus tard le jour suivant l'intervention chirurgicale, avec une sortie au plus tard le cinquième jour[157].

Le Fast Track Surgery, également appelé récupération améliorée après la chirurgie, a été mis en œuvre afin d'améliorer la récupération, de réduire les taux de morbidité et de mortalité, et de raccourcir l'hospitalisation après une intervention chirurgicale majeure. Le but de cette nouvelle approche de la prise en charge péri opératoire des patients est de diminuer la réponse au stress péri-opératoire, au traumatisme chirurgical et de conduire ainsi à une diminution des taux de complications en chirurgie[158]. Cette approche multidisciplinaire a été utilisée pour la première fois en chirurgie colo-réctale, elle a défini certains facteurs qui contribue à l'accélération ou au ralentissement de la convalescence des patients. (**Tableau10**).

Tableau 10: Facteurs modifiant le processus de réhabilitation post opératoire d'après[155]

Facteurs accélérant la réhabilitation	Facteurs retardant la réhabilitation
Information préopératoire et préparation psychologique Optimisation des dysfonctionnements physiologiques associés Réduction de la chaine inflammatoire Réduction du stress métabolique Correction des défauts nutritionnels Modification de l'abus d'alcool ou de tabac Analgésie optimale Normothermie Bloc neuraxial Prévention des nausées, des vomissements et iléus Alimentation précoce Maintien de la distribution d'oxygène Diminution des morphiniques Sommeil sans perturbation	Anxiété, peur Score ASA >2 Dysfonctionnement d'un organe préopératoire Réponse au stress chirurgical Hypothermie nausées, vomissements, iléus semi-affamé Hypoxie Perturbation du sommeil Drains, sondes nasogastriques, cathéters

1. Mise en œuvre de l'approche Fast Track Surgery

La réussite du modèle Fast Track Surgery repose essentiellement sur la constitution d'un comité multidisciplinaire, le financement nécessaire pour la formation des différents

acteurs et la réalisation des itinéraires cliniques ainsi des protocoles dédiés aux patients. Pour améliorer les résultats, une formation continue et un suivi attentif sont obligatoires.
La mise en œuvre de cette approche se base sur un chemin clinique constitué de trois phases : phase pré opératoire, phase per opératoire, et phase post opératoire.

- **Phase pré opératoire**

Au cours de cette phase, une information et préparation des patients sont essentielles pour promouvoir leur participation active au processus de la réhabilitation. Ainsi, des explications détaillées de la chirurgie et des procédures d'anesthésie sont menées à travers des entretiens et des consultations préopératoires. L'apport hydrique visant une normovolémie, la réduction ou l'arrêt de consommation de l'alcool/tabac et la consommation des compléments alimentaire chez les dénutris, sont souvent recommandés. Il est aussi conseillé de prendre des boissons glucidiques 2 heures avant la chirurgie pour réduire la résistance à l'insuline liée au stress chirurgical[156].

- **Phase per opératoire**

Durant la chirurgie, des méthodes mini-invasives doivent être privilégiées. Les taux d'atélectasie et de pneumonie sont augmentés par l'usage des sondes nasogastriques de ce fait elles doivent être retirées dès la fin de l'intervention chirurgicale. La réhabilitation est améliorée par le maintien de l'homéostasie liquidienne au cours des périodes per opératoire et postopératoire. Les complications (en particulier cardio-pulmonaires, les complications des fistules anastomotiques et des infections pariétales) sont considérablement diminuées par la réduction des apports liquidiens en favorisant la cicatrisation des tissus, sans amplifier le risque d'insuffisance rénale et d'instabilité hémodynamique[156].

- **Phase post opératoire**

Au cours de la période postopératoire, l'objectif du concept Fast Track Surgery est de restaurer rapidement la fonction digestive et l'autonomie du patient. Il est recommandé d'encourager les patients à boire à la quatrième heure post-opératoire afin d'enlever les perfusions le lendemain, de faire une analgésie post-opératoire efficace visant une épargne morphinique, de prévenir efficacement l'iléus (mastication de gommes), d'éviter les nausées et les vomissements postopératoires ainsi d'alimenter et mobiliser précocement le patient[156]. L'analgésie postopératoire repose essentiellement sur une analgésie multimodale privilégiant les agents antalgiques non morphiniques et/ou une technique d'analgésie locorégionale avec limitation de prescription des AINS. En laparotomie, il est recommandé

d'utiliser l'infiltration cicatricielle, l'analgésie péridurale thoracique, l'irrigation pariétale et l'administration intraveineuse continue de lidocaïne[157].

2. Coût et bénéfices du Fast Track Surgery

Le Fast Track Surgery est une approche multidisciplinaire qui nécessite le rassemblement et la formation d'une équipe spécifique constitué d'anesthésistes, chirurgiens, infirmiers et kinésithérapeutes, ce qui impose un financement en argent et en temps. Cet investissement est compensé par plusieurs bénéfices en particulier la réduction des complications postopératoires, et par la suite la réduction des durées de séjour et des coûts hospitaliers[156].Ainsi, dans une méta-analyse comprenant 16 études randomisées et plus de 2000 patients, l'application de la prise en charge traditionnelle et de Fast Track Surgery en chirurgie colorectale ont été comparé, les résultats ont montré que les complications postopératoires ont été réduites de près de moitié, ce qui a raccourci considérablement la durée du séjour à l'hôpital[158]. En chirurgie colorectale, le coût moyen d'hospitalisation par patient a été significativement réduit de 1 651 euros[159], tandis qu'en chirurgie pancréatique, il a été réduit de 7 000 euros[160]. Malgré la diminution du temps moyen de soin par jour, le Fast Track Surgery présente l'inconvénient d'augmenter la charge du travail du personnel soignant.

VI. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

- L'objectif principal de ce travail de doctorat est de caractériser la pharmacocinétique d'un anesthésique local (la bupivacaïne).

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude :

- Mettre au point et valider une méthode de dosage de la bupivacaine par HPLC.
- Evaluer la toxicité et l'efficacité de l'analgésie post opératoire par infiltration cicatricielle pré péritonéale continue après laparotomie pour cancer digestif.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX DE RECHERCHE

Deuxième Partie : Travaux De Recherche

I. Introduction

Dans cette partie pratique, nous allons exposer les résultats de nos travaux de recherche, concernant l'optimisation et la validation d'une méthode de dosage de la bupivacaine, ainsi que l'évaluation de la toxicité et l'efficacité de l'analgésie post opératoire par infiltration cicatricielle pré péritonéale continue après laparotomie pour cancer digestif, dans le but final de caractériser la pharmacocinétique de la bupivacaine dans un échantillon de la population marocaine. Notre projet de recherche est le premier de son genre à l'échelle nationale ayant à la fois validé une nouvelle technique de dosage de la bupivacaïne adapté à la population marocaine et évalué l'efficacité et la toxicité de cet anesthésique local utilisé dans les techniques d'anesthésie/analgésie loco- régionale.

Le premier travail vise à optimiser et valider une méthode de dosage de la bupivacaine par une chromatographie liquide à haute performance. Les résultats obtenus ont montré que la méthode est spécifique, sensible et précise pour la quantification de la bupivacaïne dans des échantillons de plasma dans le but de la surveillance thérapeutique et la réalisation des études pharmacocinétiques. Le domaine de linéarité s'étend entre 0.1 et 1.5 µg, de ce fait la méthode est capable de détecter des traces de la bupivacaine pour éviter l'accumulation du médicament dans le sang des patients et par la suite prévenir toute intoxication. Le temps d'analyse est très court et la technique de précipitation des protéines est très simple.

Le deuxième travail de recherche s'est accentué sur un suivi des patients présentant une néoplasie digestive et opérés de laparotomie abdominale pour évaluer l'efficacité et la toxicité de l'infiltration cicatricielle continue de la bupivacaine pour analgésie post-opératoire. En plus de l'infiltration cicatricielle de la bupivacaine, l'analgésie post-opératoire repose sur stratégie multimodale incluant le paracétamol, et la morphine si nécessaire. Ce travail a montré que l'infiltration cicatricielle continue est une technique analgésique simple, sûre et bien tolérée qui peut être fournie à tous les patients. Elle améliore le contrôle de la douleur, elle réduit aussi la consommation de dérivés de la morphine et leurs effets secondaires associés. L'utilisation de ce type d'analgésie accélère la récupération surtout après la chirurgie digestive par laparotomie avec un risque global de toxicité très limité.

II. Développement et validation d'une simple méthode chromatographique HPLC-UV pour la quantification de la bupivacaine dans le plasma humain

1. Matériels et méthodes

1.1. Appareillage et instruments de mesure

1.1.1. Appareils

La quantification de la bupivacaine sérique a été effectuée dans chaque échantillon par un système de chromatographie liquide type HPLC (Shimadzu, **Figure 11**).



Figure 11: Photo de l'appareil HPLC Shimadzu utilisée

- 1 : Réservoir des solvants de la phase mobile
- 2 : Dégazeur DGU-20A5
- 3 et 6 : Pompes quaternaire LC-20AD
- 4 : Injecteur automatique SIL-20AC
- 7 : Chambre de la colonne CTO-20AC
- 5 : Détecteur UV-Visible SPD-M20A
- 8 : Ordinateur de commande
- 9 : Chambre des échantillons

L'appareil HPLC Shimadzu (Kyoto, Japon) est composé d'un réservoir dédié aux solvants de la phase mobile, de pompes quaternaires LC-20AD exerçant une haute pression pour distribuer le solvant, d'un dégazeur DGU-20A5 permettant la désoxygénation des solvants pour éviter la dégradation de l'échantillon ou de la colonne, d'un détecteur UV-Visible SPD-M20A, d'un injecteur automatique SIL-20ACdont le rôle est d'injecter

l'échantillon dans le système, et d'un réchauffeur de colonne (chambre de la colonne CTO-20AC).

Les chromatogrammes sont enregistrés et les calculs des aires sont effectués à l'aide d'un intégrateur D-2500. Tous ces matériels ont été obtenus auprès la Société SCOMEDICA.

Le logiciel « LC solution » permet d'acquérir les données, de contrôler et de faire les commandes de l'instrument. Le pH de la solution tampon a été mesuré avec un pH-mètre (pH / ORP Meter de Hanna Instruments).Pour faire l'extraction liquide-liquide, les échantillons sont vortexés par un vortex IKA Genius 3 et puis centrifugés par une centrifugeuse Hettich Universal 320.Après injection de l'échantillon prétraité, la pression exercée par la pompe, entraine la phase mobile et l'échantillon le long de la colonne (phase stationnaire) **(Figure 12)**. L'anesthésique local recherché est définit par un temps de rétention spécifique, ainsi l'aire de pic est proportionnelle à la concentration de l'anesthésique local dans l'échantillon.

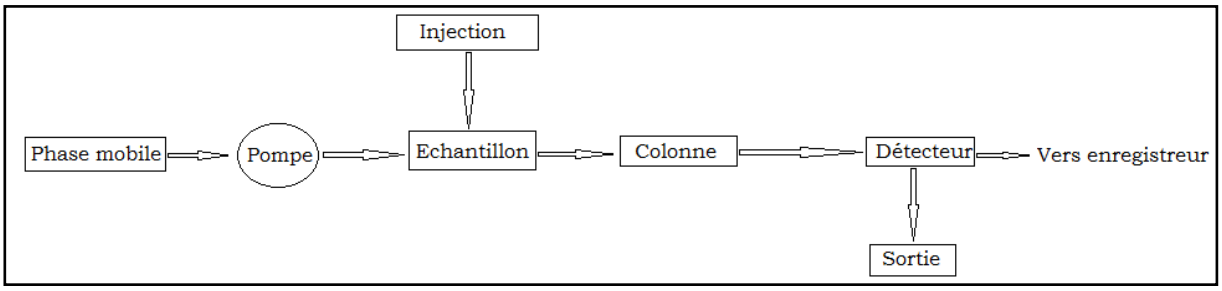


Figure 12: Schéma explicatif du principe de l'analyse HPLC

1.1.2. Conditions chromatographiques

Toutes les analyses ont été effectuées à température ambiante (25 °C) dans des conditions isocratiques. La séparation chromatographique a été effectuée en utilisant une colonne Waters Spherisorb S5W de symétrie C18 (250 mm x 4,6 mm; ID 5 µm 120 A) avec une pré-colonne Waters Spherisorb S5 W (30 mm x 4,6 mm). La phase mobile était un mélange de tampon dihydrogénophosphate de potassium (0,01 M, pH = 4) et d'acétonitrile (65:35; v / v).La détection UV était à 210 nm avec un débit de 0,7 ml / min. Le volume injecté est de 50 µl de chaque extrait plasmatique dont le volume effectif est de 100µl. Les temps de rétention étaient de 8,3 min pour la bupivacaïne et de 7,03 min pour la ropivacaïne (Standard interne).

1.2. Réactifs et échantillons sanguins

1.2.1. Produits chimiques et réactifs

La bupivacaïne (chlorhydrate de bupivacaïne $C_{18}H_{28}N_2O$, HCl Analytical Standard, pour l'analyse des médicaments) et la ropivacaïne (Standard interne, I.S) (**Figure13**), sous

forme de poudre, ont été obtenues auprès de Sigma-Aldrich (St.Louis, MO, USA). Le tampon de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4, M=136,09 g), acétonitrile et méthanol (MerckKGaA, Allemagne), hexane mélangé à 5% d'alcool isopropylique de qualité analytique (n-Hexan CHROMASOLV C_8H_{14}, alcool isopropylique pour HPLC Propane-2-ol, C_3H_8O), l'eau désionisée a été reçue aussi auprès de MerckKGaA (Qualité HPLC, pureté ≥99,9%, Allemagne). Tous les produits utilisés correspondent à usage HPLC (qualité HPLC).

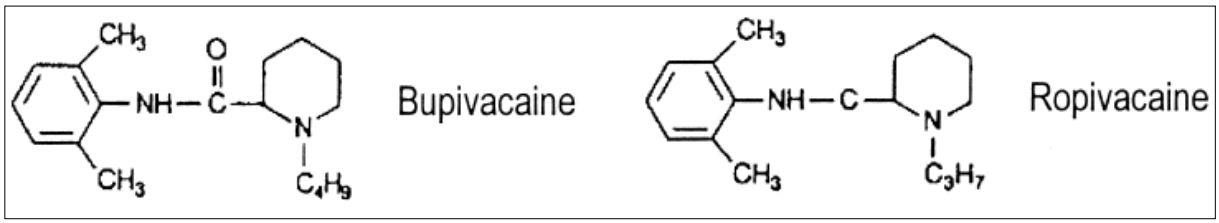


Figure 13: Structure chimique de la bupivacaine et de la ropivacaine (IS)

1.2.2. Echantillons sanguins et gamme d'étalonnage

Le plasma non contenant de la bupivacaïne, a été obtenu auprès du centre régional de transfusion sanguine de Fès, au Maroc. Ce plasma sera dopé par la suite par la bupivacaïne selon les concentrations choisies pour établir la gamme d'étalonnage.

Une solution mère de bupivacaïne HCl a été préparée en dissolvant 1 mg de bupivacaïne HCL dans de l'eau purifiée (1 mg / ml), puis cette solution a été diluée pour avoir un étalon de concentration de 10 µg / ml à partir duquel la plage de linéarité a été effectuée. De même, la ropivacaïne (IS), a également été préparée en dissolvant 1 mg dans 1 ml d'eau purifiée (1 mg / ml). A partir de la solution mère de bupivacaïne, une gamme standard a été préparée pour les concentrations 0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 0.7, 1, 1.5, 2µg / ml, les procédures de dilutions ont en fait été réalisées en utilisant du plasma à blanc. Ces concentrations ont été choisies car elles couvrent les concentrations plasmatiques réelles obtenues chez les patients traités par bupivacaïne à des fins thérapeutiques. Le modèle d'étalonnage choisi est le modèle linéaire, donc il était nécessaire de d'éliminer les points qui sort de la courbe d'étalonnage. Toutes les solutions précédemment citées ont été stockées à une température ne dépassant pas 4 ° C puis ramenées à température ambiante avant utilisation. La gamme d'étalonnage adoptée est bien détaillée dans le tableau ci-dessous. **(Tableau11).**

Tableau 11: Préparation de la gamme d'étalonnage

Concentration (µg/ml)	0,01	0,02	0,1	0,2	0,5	0,7	1	1,5	2
Sérum (ml)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Héxane+5%isopropyl alcool (ml)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
[Bupivacaine] à 10 µg/ml en (µl)	4,5	9	45	90	225	315	450	675	900
Phase mobile (µl)	995,5	991	955	910	775	685	550	325	100
Volume total (ml)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5

1.2.3. Phase mobile

Le tampon phosphate a été préparé en dissolvant 1,34 g de KH_2PO_4 dans un litre d'eau purifiée, le pH a été ajusté à 4 par de l'acide phosphorique pur. La phase mobile est un mélange de dihydrogénophosphate de potassium (0,01 M, pH = 4) et d'acétonitrile (65:35, v/v). Les principaux composants de la phase mobile ont été filtrés avant utilisation à travers un filtre à membrane de 0,45 µm. Par la suite, la phase mobile a été dégazée et pompée du réservoir de solvant vers la colonne à un débit de 0,7 ml / min.

1.3. Procédure d'extraction et dosage de la bupivacaïne

Un volume de 500 µl de plasma provenant d'individus ne recevant pas de bupivacaïne a été transféré dans des tubes de 15 ml en polypropylène, puis on a ajouté 50µl équivalent à 1 µg / ml de ropivacaïne (SI) dans tous les tubes. L'extraction a été effectuée par déprotéinisation en ajoutant 3 ml de l'hexane (contenant 5% d'alcool isopropylique) puis on agite pendant 2 minutes (agitateur IKA vortex Genius 3). Après centrifugation à 3500 g pendant 10 minutes (Centrifugeuse Universal 320 Hettich Zentrifugen), la couche organique supérieure est transférée quantitativement dans un tube en verre de 10 ml et évaporée à l'aide d'un évaporateur à 50 ° C sous un courant d'azote. Le résidu a été reconstitué dans 100 µl de la phase mobile et vortexé pendant 1 minute, 50µl du filtrat ont été injectés dans le système HPLC (**Figure 14)**. Après rétention sur colonne, la molécule est détectée à 220 nm ensuite les pics obtenus sont intégrés et la concentration de la bupivacaïne est calculée **(Figure 15)**. Le traitement statistique a été réalisé à l'aide du logiciel Excel.

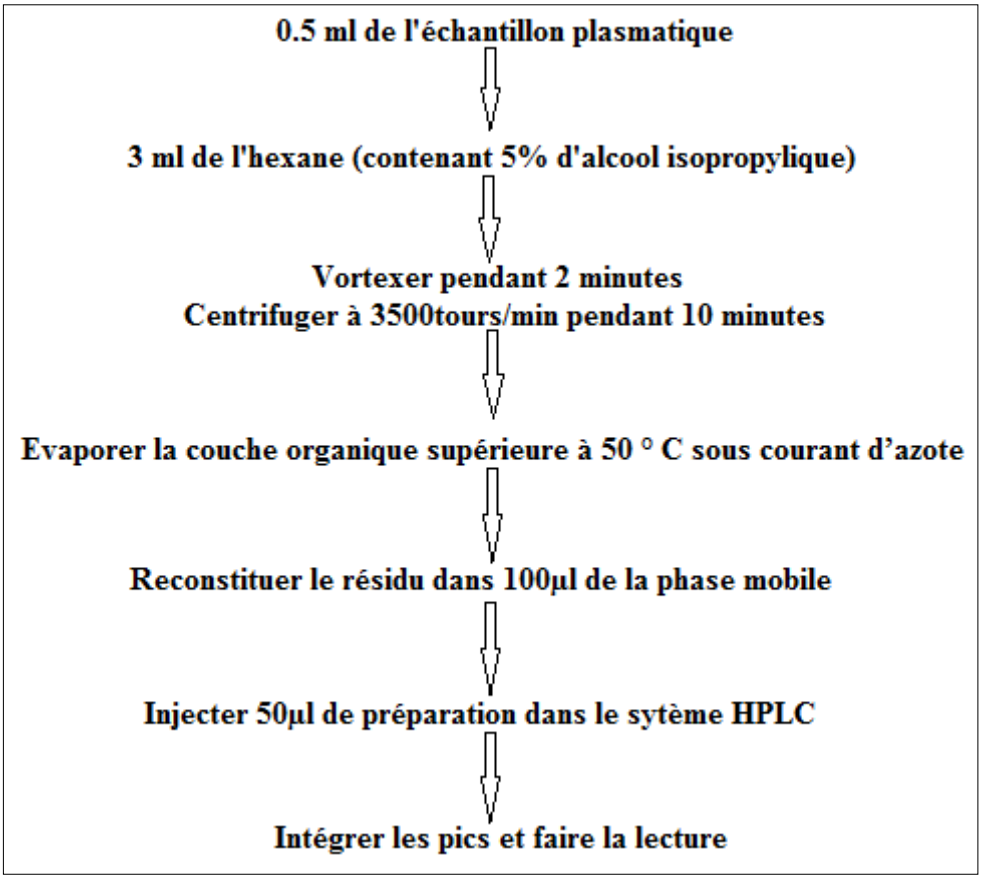


Figure 14: Schéma représentatif du protocole de dosage de la bupivacaine dans le système HPLC

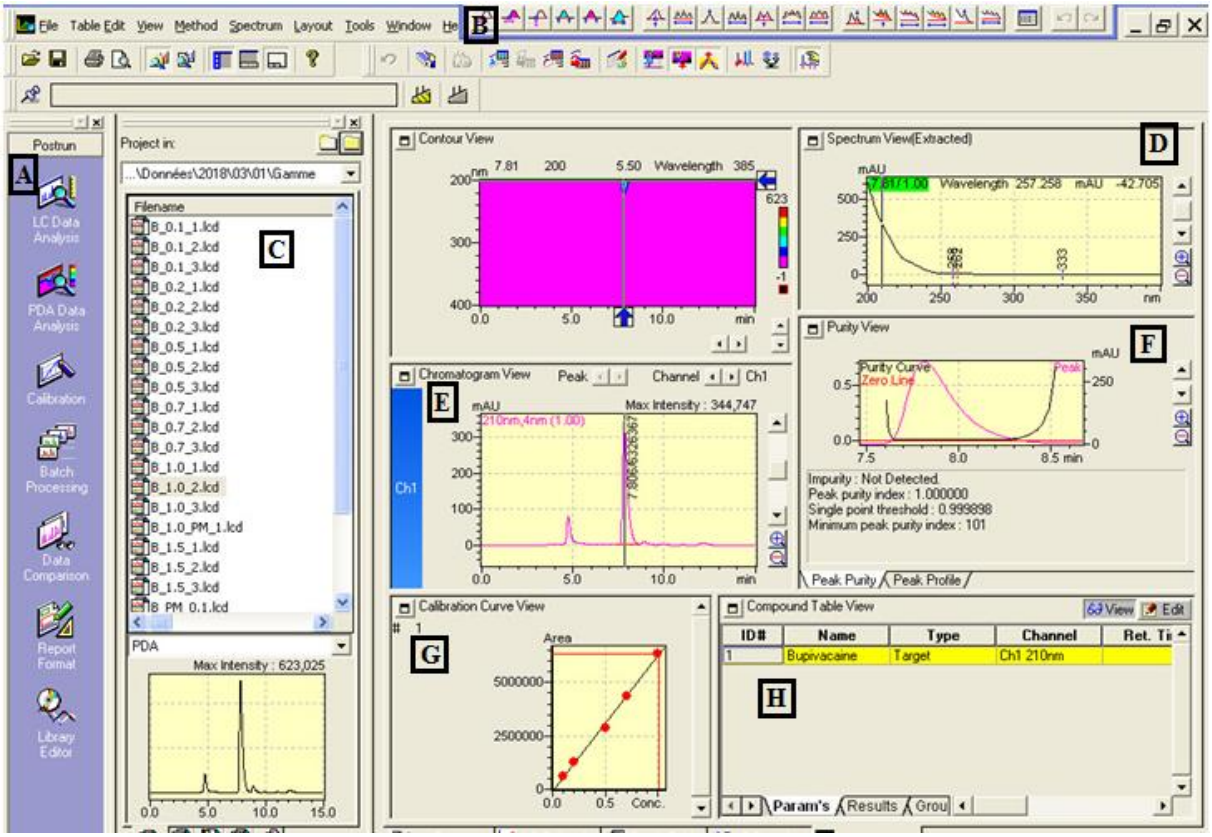


Figure 15: Surface de connexion entre le logiciel (LC solution) et le système HPLC pour le dosage de la bupivacaïne.

A : Barre de commande de l'appareil. B : Barre d'intégration des pics obtenus. C : Nom de l'échantillon ou du patient. D : Spectre d'absorption de la molécule. E : Chromatogramme d'analyse. F : Pic du degré de pureté. G : Courbe d'étalonnage. H : Résultat d'analyse.

2. Résultats

2.1. Mise au point de la méthode d'analyse

La mise au point d'une méthode convient à son développement. Autrement dit c'est l'optimisation des étapes de la procédure opératoire pour les adapter à la matrice (notre prélèvement : sang humain) et aux conditions réelles dans lesquelles elle sera employée. En principe, toutes les matrices auxquelles elle s'applique et la plage de concentration disponible doivent être spécifiées. En général, la mise au point d'une méthode est synonyme d'optimisation. Pour cette raison, la méthodologie de la surface de réponse est largement considérée comme la méthode la plus appropriée pour cet objectif (La méthode des plans d'expériences)[161].

Dans notre travail, nous avons étudié les conditions chromatographiques optimales pour le dosage de la bupivacaïne, c'est-à-dire : la préparation de l'échantillon, la longueur d'onde, la colonne, le pH, la température d'élution et la composition de la phase mobile.

2.1.1. Préparation de l'échantillon

La préparation des échantillons est une étape importante dans le développement des méthodes chromatographiques gazeuses et liquides qui visent à isoler les analytes d'intérêt et d'améliorer la sélectivité, la détectabilité, la fiabilité, la précision et la reproductibilité de l'analyse. Cela prend habituellement 75% du total temps d'analyse.

La préparation d'échantillon utilisée dans la plupart des méthodes pour extraire les anesthésiques locaux à partir des échantillons biologiques sont l'extraction liquide-liquide (LLE) et l'extraction en phase solide (SPE).

Dans cette étude, une méthode de déprotéinisation simple avec une solution étalon interne dans l'hexane a été utilisée pour la préparation des échantillons.

Initialement, un processus d'extraction liquide-liquide a été effectué en utilisant du méthanol ou de l'acétone. Cependant, la méthode n'était pas reproductible et la récupération par extraction était inférieure à 50%. Les résultats ont montré que la déprotéinisation par l'hexane (5% isopropyl alcool) donnait une bonne résolution et une récupération élevée (**Tableau 12**).

Tableau 12: Taux de récupération moyen (± écart type) de la bupivacaïne et de la ropivacaïne (IS) dans les échantillons (n=3)

Concentration ajoutée (µg/ml)	Taux de récupération (%) ± écart type	
	Bupivacaine	Ropivacaine
0,5	100,38±3,06	100,70±1,76
1	99,89±1,62	100,44±2,95
1,5	100,03±1,27	100,06±2,02

2.1.2. Choix de longueur d'onde

Nous avons opté une longueur d'onde de 210 nm dont le choix est basé sur l'analyse du spectre d'absorption UV montrant un maximum d'absorption et une absence d'impureté. L'intervalle de longueur d'onde étudié s'étalait entre 200 et 400 nm dans une solution d'une concentration de 1µg/ml de la bupivacaine (**Figure 16**).

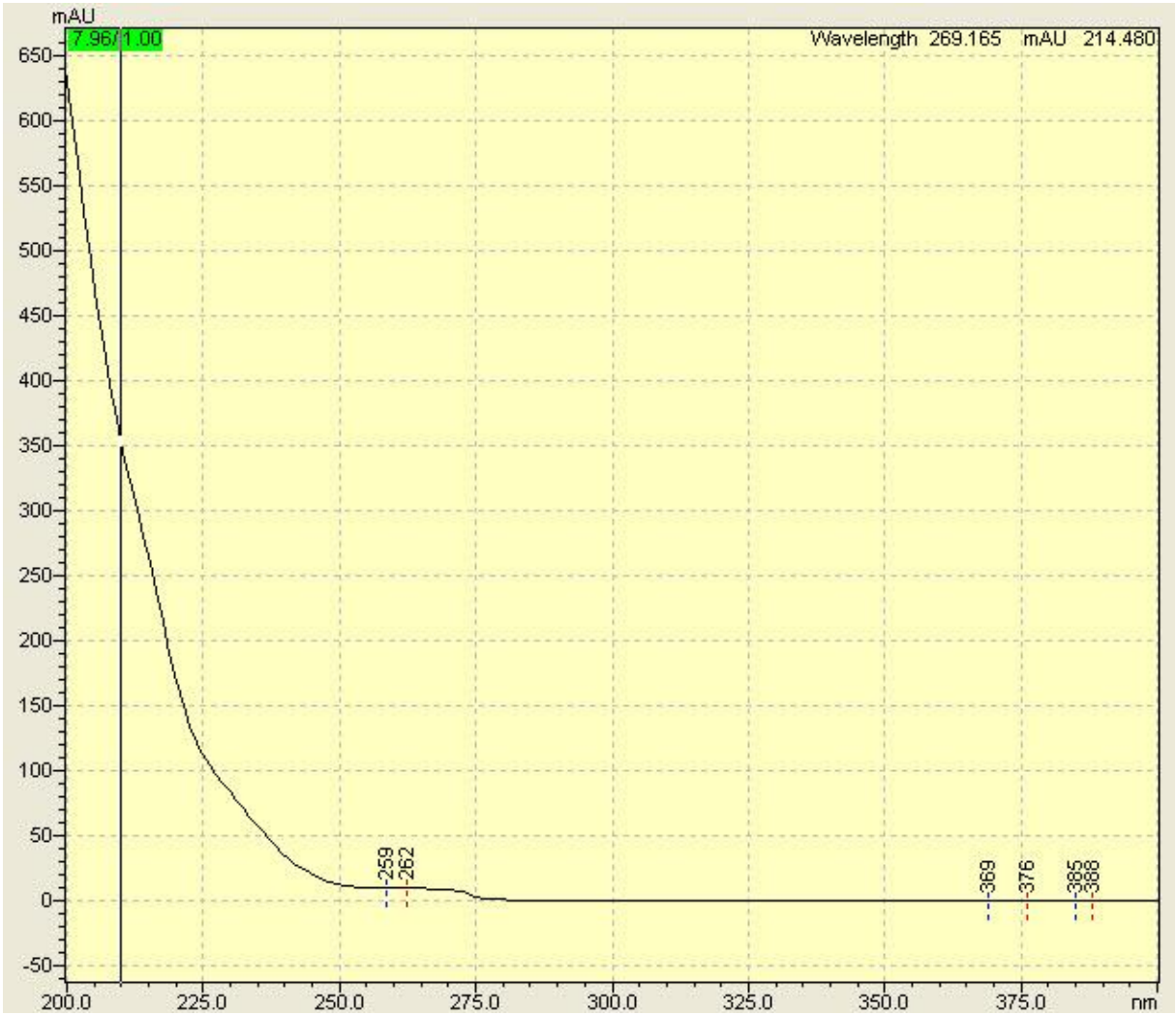


Figure 16: Spectre de bupivacaine à une concentration de 1µg/ml

2.1.3. Choix de la colonne

Actuellement, la plupart des colonnes employées en HPLC ne sont pas très hydrophobes ou très polaires ce qui signifie qu'ils sont en phase inverse. Parmi elles, nous avons utilisé les colonnes C18 et C8 dans notre étude sachant que C18 ou C8 correspond au nombre des chaines carbonées greffées sur le gel de silice. La séparation a été effectuée en utilisant une colonne Waters Spherisorb S5W de symétrie C18 (250 mm x 4,6 mm DI 5 µm 120 A).

2.1.4. Le pH

Dans les séparations de la chromatographie liquide, le pH de la phase mobile détermine l'état d'ionisation des analytes ionisables. Il peut donc être varié et utilisé comme un outil puissant pour contrôler la rétention des analytes, la forme des pics et la sélectivité.

Nous avons employé une phase mobile constituée d'un tampon dihydrogénophosphate de potassium en ajustant le pH à 4 et à 7,4 (pH physiologique) en raison d'évaluer l'effet du

pH sur la rétention de notre molécule. Nous avons remarqué que le temps de rétention s'allonge lorsque le pH augmente. Donc le pH=4 s'est avéré approprié pour notre séparation. Surtout le pourcentage de la forme acide ionisée (forme qui bloque essentiellement les canaux sodiques) diminue au fur et à mesure que le pH augmente.

Le pH doit être idéalement mesuré dans la phase mobile avec le pH-mètre étalonné avec deux solutions tampons étalons de pH connu dans un solvant de même composition.

2.1.5. La température d'élution

Généralement la viscosité de la phase mobile est affectée par la température et par la suite le temps d'élution de l'analyte est à son tour influencé. Parmi les températures testées, la température ambiante reste la plus convenable pour avoir une pression correcte et une rétention juste. Donc pour notre étude, la température de 25 °C, qui est proche de la température ambiante, a permis d'obtenir le temps de rétention optimal. Il convient de noter que la température de la chambre de la colonne doit être maintenue à 25 ° C lors de l'ajout de la solution de ropivacaïne (SI) aux échantillons de plasma, dans le but de prévenir tout changement possible du volume dû aux variations de température. La bupivacaïne s'est révélée stable pendant le stockage et à toutes les étapes de l'analyse.

2.1.6. La composition de la phase mobile

La composition de la phase mobile joue un rôle crucial dans l'élution des composés. Dans notre étude, la chromatographie est en phase inverse (la plus couramment utilisée) dont la phase mobile est assez polaire et la phase stationnaire est apolaire. Le mode de séparation est isocratique, car la composition de la phase mobile est le même durant toute l'analyse. En effet, on a utilisé deux couples de solvants polaires tampon phosphate / acétonitrile ou tampon phosphate / méthanol. L'élution avec l'acétonitrile était meilleure qu'avec le méthanol. La présence de l'acétonitrile dans la phase mobile permet d'obtenir une excellente efficacité et une rapide élution.

Donc après l'utilisation de plusieurs proportions de tampon phosphate et d'acétonitrile, nous avons sélectionné un mélange de dihydrogénophosphate de potassium (0,01 M, pH=4) et acétonitrile (65/35, v / v) comme phase mobile qui se caractérise par une force éluante importante, dans le but d'obtenir une excellente résolution, des pics bien séparés et une rétention rapide (**Figure 17**).

2.2. Validation de la méthode d'analyse pour détecter et quantifier la bupivacaïne

Selon la directive la plus largement acceptée pour la validation des méthodes (la directive ICH Q2 (R1)), la méthode a été validée pour la sélectivité, la linéarité, la limite de

quantification, la limite de détection, l'exactitude, la précision et la récupération.

2.2.1. Sélectivité

Il s'agit la capacité d'une méthode analytique de distinguer et de quantifier clairement l'analyte en présence d'autres composants dans l'échantillon. En fait, ce critère est basé sur la preuve dans la matrice à blanc (plasma, urine) qu'il n'y a pas de réponse au temps de rétention de l'analyte par rapport à la solution d'analyte pure. De ce fait, nous avons analysé des échantillons plasmatiques par notre méthode pour mesurer et vérifier les composants endogènes qui pourraient interférer avec le chlorhydrate de bupivacaïne. Les échantillons sont inoculés par une solution pure de chlorhydrate de bupivacaïne d'une façon d'avoir de différentes concentrations, une faible (0,1 µg / ml), une moyenne (0,7 µg / ml) et une élevée (1,5 µg / ml). Le pic de chlorhydrate de bupivacaïne n'a interféré avec aucun des composants endogènes ni avec le standard interne. Il y avait également une très bonne résolution entre les pics de médicament (**Figure 17**).

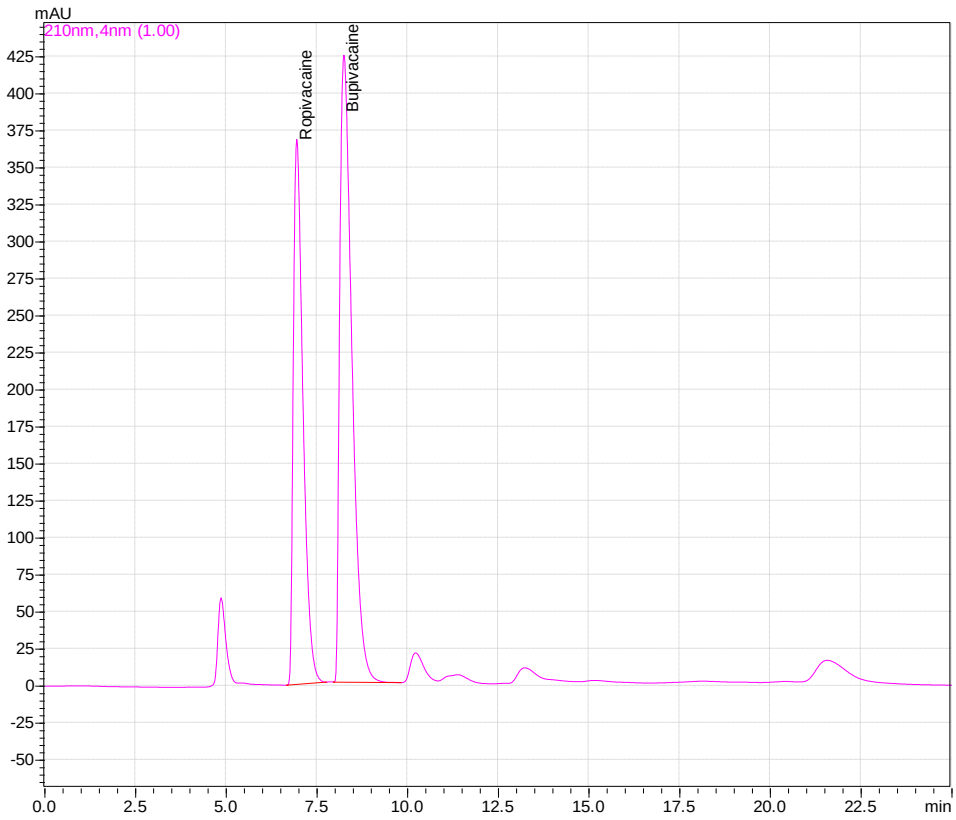


Figure 17 : Chromatogramme obtenu à partir d'un échantillon de plasma humain contenant la bupivacaïne (Tr =8,3 min) et la ropivacaine (IS, Tr=7,03 min)

2.2.2. Linéarité

L'étude du domaine de linéarité est généralement jugée par la qualité de la régression. Il définit les limites supérieure et inférieure de la relation linéaire entre la concentration

analytique observée et la dilution effectuée. En effet, elle a été réalisée en diluant une solution mère à 1 mg / ml dans la phase mobile, dont la concentration a été ajustée pour couvrir la plage d'étalonnage (0,1-1,5 µg / ml) (**Tableau 13**). Chaque dilution a été répétée trois fois par jour pendant cinq jours séparés, puis la moyenne a été calculée (**Tableau 14**).

Tableau 13:Gamme d'étalonnage

Concentration (µg/ml)	0,1	0,2	0,5	0,7	1	1,5
Sérum (ml)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Hexane+5%isopropyl alcool (ml)	3	3	3	3	3	3
[Bupivacaïne] à 10 µg/ml en (µl)	45	90	225	315	450	675
Phase mobile (µl)	955	910	775	685	550	325
Volume total (ml)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5

La détermination de l'intervalle de linéarité dépend de la qualité de la régression statistique en suivant la méthode des moindres carrés, et elle peut être évaluée à partir du coefficient de détermination R^2 qui représente le pouvoir explicatif du modèle de régression sélectionné. Le tableau suivant représente les résultats obtenus :

Tableau 14: Données brutes de l'étude de la méthode de dosage de la bupivacaine par HPLC dans le plasma humain.

Essai	**concentration introduite en µg/ml**	**Rapport des aires**	**Moyenne**
1	**0,1**	**632171,333**	**625904,133**
2	**0,1**	**609894,333**	
3	**0,1**	**647651,667**	
4	**0,1**	**610242,667**	
5	**0,1**	**629560,667**	
1	**0,2**	**1223402**	**1223313,6**
2	**0,2**	**1247146**	
3	**0,2**	**1196430**	
4	**0,2**	**1290211**	
5	**0,2**	**1159379**	
1	**0,5**	**2951224,67**	**2911595,87**

2	**0,5**	**2972503,33**	
3	**0,5**	**2813686**	
4	**0,5**	**3020768,33**	
5	**0,5**	**2799797**	
1	**0,7**	**3940820,33**	
2	**0,7**	**4050212**	
3	**0,7**	**4082851,67**	**4014696,67**
4	**0,7**	**3962734,33**	
5	**0,7**	**4036865**	
1	**1**	**5421455,33**	
2	**1**	**5726455**	
3	**1**	**5803797,33**	**5666434,6**
4	**1**	**5625781**	
5	**1**	**5754684,33**	
1	**1,5**	**8328795,67**	
2	**1,5**	**8077597,67**	
3	**1,5**	**9337651**	**8608332,8**
4	**1,5**	**8295124,67**	
5	**1,5**	**9002495**	

La linéarité a été déterminée séparément pour la bupivacaïne en traçant la surface du pic en fonction de la concentration. Sur la base de ces graphiques d'étalonnage, il était clair que la réponse était une fonction linéaire de la concentration sur la plage de 0,1 à 1,5 µg / ml pour le chlorhydrate de bupivacaïne, comme indiqué dans le graphique (**Figure 18**). Les équations de régression linéaire pour la bupivacaïne, Y = 6E + 06 * X + 62382, où X correspond à l'aire du pic et Y représente la concentration. Toutes les concentrations ont été injectées en quintuple pour obtenir une réponse reproductible. La courbe d'étalonnage a été tracée par la concentration du médicament en fonction la réponse à chaque niveau. Cette méthode particulière a été évaluée par son coefficient de corrélation et sa valeur d'interception calculés par étude statistique. Ils étaient en fait représentés par l'équation de régression linéaire. Un coefficient de détermination à 99%, satisfait largement nos attentes, et prouve que le modèle linéaire est le plus explicatif de la relation entre la concentration et la réponse (aire des pics).

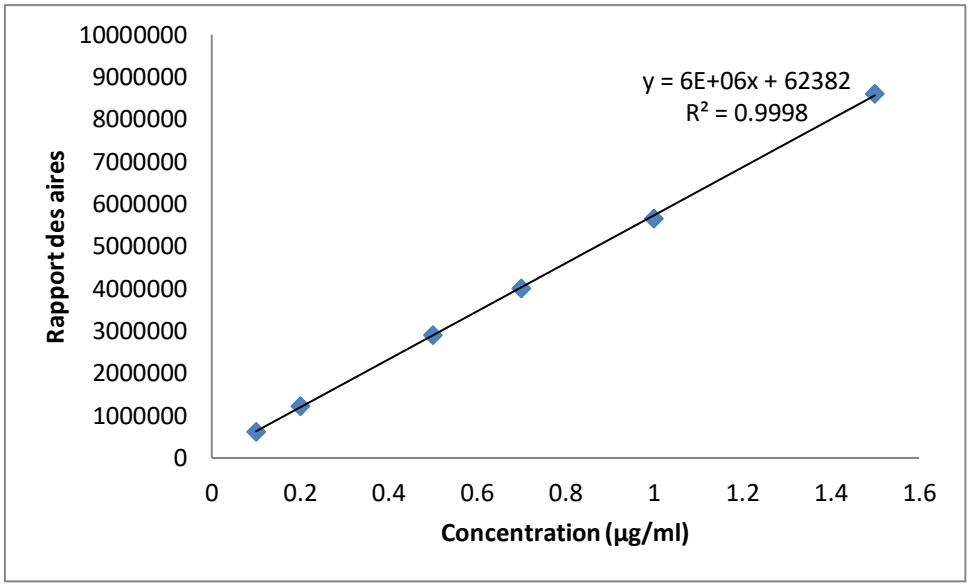


Figure 18: Courbe de linéarité d'une gamme s'étendant entre 0,1 et 1.5 µg/ml, R^2=0.99980

2.2.3. Limite inférieure de détection et de quantification LLOD, LLOQ

La limite inférieure de détection (LLOD) et la limite inférieure de quantification (LLOQ) de la méthode développée ont été déterminées en injectant progressivement des concentrations faibles des solutions étalons en utilisant la méthode RP-HPLC développée. Le LLOD est la plus petite concentration de l'analyte qui donne une réponse mesurable. La LLOD pour le chlorhydrate de bupivacaïne était de 0,05 µg / ml. La LLOQ est la plus petite concentration de l'analyte, qui fournit une réponse qui peut être quantifiée avec précision. La LLOQ était de 0,15 µg / ml pour le chlorhydrate de bupivacaïne.

2.2.4. Exactitude et précision

L'exactitude de la méthode analytique décrit la proximité des résultats moyens obtenus par la méthode par rapport à la valeur réelle de l'analyte, tandis que la précision est la proximité des mesures individuelles d'un analyte lorsque la procédure est appliquée de manière répétée et cohérente à de nombreuses aliquotes d'un analyte à un seul volume homogène de matrice biologique.

Afin d'atteindre un haut niveau d'exactitude, la valeur moyenne de trois concentrations doit se situer à moins de 15% de la valeur réelle tandis que la précision du coefficient de variation (CV) ne doit pas dépasser 15% à chaque niveau de concentration[162]. Le degré de précision et d'exactitude intra-journalière et inter-journalière de la méthode est exprimé sous forme de coefficient de variation et d'erreur relative comme il est présenté dans le **tableau 15**. Le coefficient de variation intra-jour et inter-jour était de 3,5% ou moins pour toutes les concentrations sélectionnées. Les erreurs relatives à toutes les concentrations étudiées étaient de 2,5% ou moins. Ces données indiquent un degré

considérable de précision et d'exactitude de la méthode à la fois pendant l'analyse et entre les différentes analyses. L'erreur relative montre que la méthode est remarquablement précise, ce qui garantit la fiabilité et la crédibilité des résultats obtenus.

Tableau 15: La moyenne et l'écart type, l'erreur relative, la précision inter-journalière et le coefficient de variation (CV) pour le dosage de la bupivacaïne dans le plasma humain (n = 3)

Concentration ajoutée (µg/ml)	**Concentration calculée (µg/ml)n=3**		**Ecart type**		**%CV**		**% Erreur relative**	
	Intra-jour	Inter-jour	Intra-jour	Inter-jour	Intra-jour	Inter-jour	Intra-jour	Inter-jour
0,1	0,100	0,097	0,011	0,003	10,740	3,452	-0,242	-2,572
0,2	0,204	0,202	0,004	0,004	2,004	2,221	1,954	1,200
0,5	0,499	0,502	0,013	0,015	2,654	3,044	-0,179	0,377
0,7	0,705	0,699	0,019	0,013	2,711	1,886	0,700	-0,150
1	1,000	0,999	0,020	0,016	2,012	1,624	0,036	-0,113
1,5	1,501	1,500	0,069	0,019	4,579	1,270	0,051	0,031

2.2.5. Fidélité

Le but de ce critère est de vérifier la proximité de la cohérence entre plusieurs résultats obtenus à partir du même échantillon homogène dans des conditions stipulées.

Les résultats de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire (calcul de fidélité) par niveau sont résumés dans le **tableau 16**ci-après.

Tableau 16: Critères de fidélité pour les six niveaux de concentration

Niveaux de concentration	**Concentration introduite (µg/ml)**	**Concentration calculée (µg/ml)**	**$S_{rép}$**	**$CV_{rép}$(%)**	**S_{FI}**	**CV_{FI} (%)**
Niveau1	0,1	0,100	0,006	6,294	0,006	6,294
Niveau2	0,2	0,205	0,012	5,668	0,012	5,668
Niveau3	0,5	0,503	0,027	5,336	0,027	5,336
Niveau4	0,7	0,699	0,039	5,605	0,039	5,605
Niveau5	1	0,986	0,031	3,152	0,044	4,439
Niveau6	1,5	1,503	0,042	2,809	0,079	5,282

Avec $CV\% = \frac{S}{\overline{x}} * 100$

Où S et $\overline{x}$ représentent respectivement la moyenne et de l'écart-type de la concentration de bupivacaïne à chaque niveau.

Ce coefficient mesure relativement de la dispersion des résultats obtenus autour de la

moyenne et son estimation permet de comparer le pourcentage de variation d'un échantillon à un autre.

La méthode est jugée fidèle si le coefficient de variation est inférieur à 15%. Les coefficients de variation de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire ne dépassent pas 6.294%, donc notre méthode est fidèle.

2.2.6. Récupération

Elle est mesurée par le pourcentage de l'analyte retrouvé après extraction de la matrice par rapport à la même concentration en solution pure[163]. La récupération est acceptable si elle est supérieure à 85%. Les temps de rétention étaient de 8,3 min pour la bupivacaïne et de 7,03 min pour la ropivacaine (IS), le R^2 moyen pour la courbe de linéarité était de0.99980, le CV des mesures intra et inter-journalières pour notre matrice étaient inférieurs à 3,5% (**Tableaux17 et 18**), l'erreur journalière moyenne dans le plasma humain était inférieure à 2,5% (**Tableau 15**).Ainsi, nous pouvons affirmer sans risque le fait que la récupération est fortement liée à l'efficacité d'extraction de la méthode analytique dans les limites de la variabilité.

Le volume minimal du solvant d'extraction ne dilue pas le médicament ce qui a finalement amélioré la sensibilité de cette technique. Cette méthode a donné une bonne récupération avec un temps minimal d'extraction **(tableau 17**). En fait, la bupivacaïne s'est avérée stable pendant le processus de stockage ainsi que pendant toutes les étapes de la méthode analytique. Par conséquent, l'augmentation du volume de solvant organique diluerait le médicament dans l'échantillon et aurait un effet négatif sur la sensibilité.

Tableau 17: Les récupérations moyennes et coefficients de variation de Bupivacaïne et Ropivacaïne (IS) à partir d'échantillons de plasma (n = 3)

Concentration (µg/ml)	**Récupération**		**CV%**	
	Bupivacaine	Ropivacaine	Bupivacaine	Ropivacaine
0,5	100,38	100,70	3,04	1,64
1	99,89	100,44	1,62	1,58
1,5	100,03	100,06	1,27	0,68
Moyenne	100,10	100,40		

Tableau 18: Récupération de la bupivacaïne à six concentrations (n = 3)

Concentration introduite (µg/ml)	Récupération moyenne	SD	%RSD
0,1	97,43	3,36	7,10
0,2	101,20	2,25	2,11
0,5	100,38	3,06	2,85
0,7	99,85	1,88	2,30
1	99,89	1,62	1,82
1,5	95,03	1,27	2,92

3. Discussion

Le dosage de la bupivacaïne dans les échantillons de plasma était fréquemment fait lors de son usage dans la gestion de la douleur et dans les blocs régionaux pour fournir une analgésie postopératoire[164, 165]**,** puisque les anesthésiques locaux sont toxiques, et peuvent provoquer des troubles cardiovasculaires et des troubles du système nerveux central, les concentrations plasmatiques thérapeutiques dans le sang ne doivent pas dépasser certaines limites. Les signes de toxicité peuvent apparaitre à des concentrations plasmatiques de 1,5 à 4 µg/ml[166]**.**Par ailleurs**,** la détermination des concentrations d'anesthésiques locaux à partir d'échantillons biologiques est nécessaire pour évaluer la pharmacocinétique, le métabolisme des médicaments et pour établir des schémas posologiques appropriés afin de minimiser les effets indésirables. L'analyse de la bupivacaïne dans le plasma humain a été rapportée par de nombreuses méthodes utilisant HPLC[167]. Dans ce travail de recherche, nous avons décrit le développement et la validation d'une méthode HPLC rapide, simple, précise et sensible pour la quantification de la bupivacaïne dans le plasma humain.

L'analyse a consisté en une simple extraction liquide-liquide, le plasma a été extrait à l'hexane, puis l'extrait organique a été évaporé et le résidu a été reconstitué dans la phase mobile. La méthode proposée convient à la quantification de la bupivacaïne dans des échantillons de plasma. La méthode est spécifique car la ropivacaïne (SI) et la bupivacaïne étaient bien résolus avec l'absence de pics interférents des composants endogènes. Les temps de rétention étaient de 8,3 min pour la bupivacaïne et de 7,03 min pour le standard interne.

Cependant, en ce qui concerne la préparation d'échantillons de plasma, il a été observé que cette procédure est simple, rapide, très sensible mais n'est pas efficace pour éliminer les substances endogènes.

La méthode discutée dans le présent travail fournit un moyen pratique et précis pour

l'analyse du chlorhydrate de bupivacaïne dans le plasma humain destinée à la surveillance thérapeutique des médicaments et aux études pharmacocinétiques ; toutefois, afin de réaliser le processus d'analyse avec des niveaux aussi élevés de précision et d'exactitude, l'absorbance maximale de la bupivacaïne était à 210 nm et du SI était à 230 nm.

Concernant la linéarité de la réponse du détecteur de la bupivacaïne a été observée dans la plage de concentration de 0,1 à 1,5 µg / ml. Quant à la composition de la phase mobile, l'acétonitrile et le tampon phosphate, étaient les composants communs dans la plupart des études rapportées[168-170]. Dans la méthode actuelle, le choix de la phase mobile avec l'acétonitrile et le tampon phosphate à pH = 4 était essentiel pour assurer la résolution de la ligne de base et protéger la bupivacaïne et la ropivacaïne contre les interférences d'autres médicaments tels que les anesthésiques locaux, mais aussi pour fournir un temps de rétention raisonnable pour la bupivacaïne.

Le temps de rétention de la bupivacaïne dans divers articles scientifiques variait de 3 à 14 minutes[171, 172], dans notre méthode, la bupivacaïne était retenue à 8.3 min, néanmoins, cette technique est très appropriée pour réduire le temps d'analyse.

De plus, les conditions alcalines de la phase mobile ont été utilisées pour forcer la bupivacaïne à prendre sa forme de base libre, ce qui favorise son extraction dans un solvant organique approprié[173]. Pour la procédure d'extraction de la bupivacaïne à partir de plasma humain, divers solvants ont été utilisés pour séparation par HPLC. Ceux-ci comprennent l'éther di-éthylique/acide[171], autres travaux ont employés l'hexane[174]. Pourtant, dans notre travail, nous avons utilisé une procédure d'extraction simple avec un mélange d'isopropyl-alcool et d'hexane, puis la couche organique a été évaporée et reconstituée en utilisant 100 µl de phase mobile.

Ces expériences incluses dans ce particulier travail de recherche ont décrit avec succès les performances et les caractéristiques d'une méthode HPLC qui est relativement simple et rapide pour la détermination des concentrations plasmatiques de bupivacaïne. Cette méthode montre clairement une excellente précision et récupération en raison de sa linéarité de 0,1 à 1,5 µg / ml. L'utilisation d'acétonitrile plutôt que d'utiliser du méthanol dans notre phase mobile représente une amélioration significative par rapport aux méthodes publiées précédemment. Au cours de notre travail de recherche, nous avons remarqué que le système utilisé est sensible, en particulier envers le méthanol qui interférait spectralement avec la détection de la bupivacaïne à 210 nm. En conséquence, on peut dire que l'utilisation d'acétonitrile a surmonté ce problème. Il a également permis un intervalle relativement court (10 min) entre les analyses d'échantillons successives. Par conséquent, nous pouvons affirmer

en toute sécurité que la solution chimique qui a été utilisée lors de l'extraction finale dans la phase mobile a contribué à une telle mesure à l'amélioration de la stabilité de l'échantillon pendant l'analyse.

La colonne utilisée est une phase inversée C_{18} largement disponible, le volume requis est inférieur à 2 ml et la simplicité de la technique analytique, rendent cette procédure utile pour la mesure des concentrations de bupivacaïne en routine dans le but de prévenir toute toxicité de cette molécule et pour fournir une anesthésie locale ou une analgésie postopératoire. Enfin, nous avons proposé ici dans ce particulier travail de recherche une technique plus facile et plus simple que les autres méthodes introduites au début[171, 175, 176]. C'est-à-dire qu'avec un temps de rétention plus court avec plus de sensibilité, la détection et la quantification de la bupivacaïne dans le plasma humain sont devenues plus faciles à réaliser grâce à cette méthode de dosage validée par notre laboratoire.

4. Conclusion

La méthode employée dans notre travail de recherche, s'est avérée simple, spécifique, sensible, précise et exacte ; elle est également extrêmement appropriée pour la quantification de la bupivacaïne dans le plasma humain dans l'intention de la surveillance thérapeutique des médicaments et des études pharmacocinétiques. Le temps d'exécution est très court et la technique de précipitation des protéines est très simple. Même pour un volume d'injection de 50 µl, la méthode est assez sensible. En conclusion, cette méthode convient parfaitement à la mesure de routine de la bupivacaïne dans le plasma humain.

III. Efficacité et sécurité de l'infiltration cicatricielle pré péritonéale continue à la bupivacaine pour analgésie postopératoire après laparotomie pour cancer digestif

1. Matériels et méthodes

1.1. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle basée sur l'analyse des données des patients qui ont bénéficiés d'une analgésie post-opératoire par infiltration cicatricielle de la bupivacaïne.

Ces patients ont été atteints de cancer digestif et ont été opéré pour laparotomie abdominale au bloc central du CHU Hassan II -Fès- pendant les années 2017-2018-2019.

1.2. Population d'étude

L'étude a concerné tout patient opéré de laparotomie abdominale programmée pour

cancer digestif quel que soit sa nature et a bénéficié d'une infiltration cicatricielle pré péritonéale continue à la bupivacaïne0,25% associée aux autres analgésiques dans le cadre d'un protocole d'analgésie postopératoire multimodale adopté par le service d'anesthésie-réanimation A4 dans la prise en charge de ce type de patients (**voir annexe**). Selon ce protocole de prise en charge, tous les patients qui ont bénéficiés de cette technique, ont séjourné au service de réanimation A4 au moins entre 24 et 48heures pour une meilleure gestion de la période postopératoire sauf complication.

- **Critères d'inclusion**
  - Seuls des adultes de plus de 15 ans seront exploités.
  - Tout patient opéré de laparotomie abdominale, atteint de cancer digestif et a bénéficié d'une analgésie post-opératoire par infiltration cicatricielle à la bupivacaïne.
- **Critères d'exclusion**

Dans notre étude, on a exclu :

- Les patients opérés par cœlioscopie.
- Un aller-retour chirurgical (laparotomie exploratrice)
- Les patients qui n'ont pas bénéficiés de cette technique analgésique pour les causes suivantes :
  - Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.
  - Allergie aux anesthésiques locaux.
  - Infection du site opératoire.
- Les patients qui ont bénéficié d'analgésie péridurale comme technique d'analgésie péri-opératoire.

- **Critères de jugement**

Le critère principal est l'étude de l'efficacité et la sécurité de la technique d'analgésie par infiltration cicatricielle pré péritonéale de la bupivacaïne.

Les critères secondaires sont :

- La durée d'hospitalisation
- Le confort des patients (délai de reprise du transit intestinal, premier levé)
- La satisfaction des patients

1.3. Matériel et méthodes

Pour notre étude, nous avons eu besoin :

- Du dossier médical du patient

- Du patient lui-même
- De la fiche d'exploitation

Cette fiche d'exploitation (voir Annexe) a servi comme de support de données. Elle est d'ordre médico-social, comprenant les grands axes suivants :

- Les informations sociodémographiques des patients.
- Données per opératoires liées à l'anesthésie et à la chirurgie.
- Données relatives aux anesthésiques locaux.
- Evaluation d'analgésie post-opératoire.
- Données relatives aux effets indésirables liés à l'analgésie loco-régionale.
- Surveillance post-opératoire.
- Données relatives à l'analyse au laboratoire de pharmaco-toxicologie.

Les principaux paramètres étudiés sont obtenus à partir des archives, des journaux cliniques et de journaux biologiques des patients ou des patients eux même :

- Caractéristiques démographiques, données cliniques, données liées à la technique analgésique.
- Efficacité de la technique analgésique par évaluation de l'intensité de la douleur selon l'échelle visuelle analogique (EVA).
- Toxicité aux anesthésiques locaux évaluée à l'aide de la détermination de la concentration de la bupivacaïne dans le sang des patients par HPLC, et aussi à l'aide de l'examen clinique des patients (recherche d'éventuels signes de toxicité).
- Recherche de complication de l'infiltration cicatricielle.
- Consommation de morphine en post-opératoire, avec précision de la dose cumulée si il ya eu une consommation.
- La durée d'hospitalisation au service de réanimation et au service de chirurgie.
- Le délai de transit intestinal.

1.4. Déroulement et procédure

Dans le cadre de la visite pré-anesthésique, le médecin anesthésiste- réanimateur explique les modalités de l'analgésie post-opératoire y compris la technique de l'infiltration cicatricielle prépéritonéale qui fait partie du protocole de service. Un interrogatoire était nécessaire pour remplir les caractéristiques générales dans la fiche d'exploitation à savoir : âge, sexe, poids, taille, IMC, origine, antécédents médicaux et chirurgicaux.

Notre étude a été menée sur 30 patients atteints de cancer qui ont subi une laparotomie abdominale, ayant bénéficié d'une analgésie par ICC pré péritonéale.

1.4.1. Technique d'infiltration continue pré-péritonéale, analgésie et surveillance post opératoire

A la fin de la chirurgie et avant la fermeture pariétale, entre le péritoine et la couche musculo-aponévrotique, le chirurgien place un cathéter d'une longueur de 70 cm avec une portion distale multi-perforée de 22 cm (InfiltraLong set Catheter 19G * 700mm, multi-perforated PajunkGmbHMedizintechnology Karl-Hall-Str.1.78187 Geisingen / Allemagne) permettant une perfusion continue de l'anesthésique local (**Figure19**). La fermeture des plans aponévrotique et cutané ne présente aucune particularité. La bupivacaïne (Bupivacaïne Aguettant 5 mg / ml solution injectable Laboratoire Aguettant, France) a été introduite de manière aseptique dans le réservoir de la pompe (Fuser Pump Set pour 001157-30C PajunkGmbHMedizintechnology Karl-Hall-Str.1.78187 Geisingen / Allemagne), dont la vidange est contrôlée par un tube avec un limiteur de débit. Le réservoir est rempli par 8 flacons de 20 ml de Bupivacaine 0,5% et par 160 ml du sérum salé. La perfusion de la bupivacaine 0,25% est poursuivie en permanence à un débit de 5ml / heure pendant 48 heures, puis le cathéter est retiré.

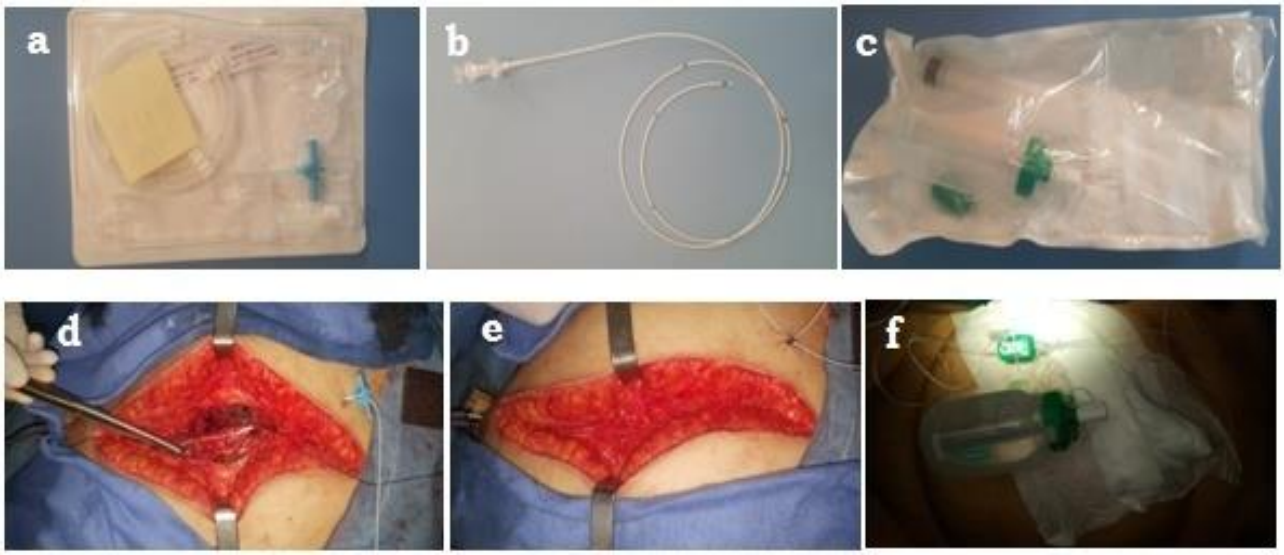


Figure 19: Kit d'infiltration et son placement dans la plaie après la chirurgie(Bloc opératoire A3 du CHU Hassan II, Fès)

a: Cathéter avec son aiguille introductrice pelable, b: Cathéter multi-perforé permettant une diffusion homogène de l'AL, c: La pompe élastomère et la seringue pour le remplissage, d: Cathéter multi-perforé placé en position pré péritonéale (entre la feuille pariétale du péritoine et la couche musculo-aponévrotique), e: fermeture du plan musculo-aponévrotique, f: ajustement du débit et début d'administration de la bupivacaïne après le pansement.

1.4.2. Protocole d'analgésie post-opératoire

Le service de la réanimation A4 de CHU Hassan II de Fès a adopté un protocole d'analgésie multimodale incluant la technique d'ICC pour les patients qui bénéficiaient d'une chirurgie carcinologique digestive lourde (Voir annexe). L'objectif de cette stratégie est d'assurer une analgésie efficace et un meilleur confort pour les patients opérés visant à écourter la durée de séjour hospitalier qui conditionne directement l'essor de ces patients. Le recours à cette technique d'analgésie est confronté à plusieurs contraintes essentiellement la disponibilité du dispositif et du réactif de dosage au laboratoire.

1.4.3. Principaux paramètres étudiés liés à la technique d'infiltration

Les données suivantes ont été recueillies :la longueur d'incision, la consommation per opératoire des morphinomimétiques, les incidents liés à la pose du cathéter d'infiltration, la durée d'intervention, la consommation post-opératoire de la morphine, l'évaluation de la douleur par l'EVA au repos et à la mobilisation, la récupération du transit intestinal, et la recherche de signes cliniques de toxicité systémique à la bupivacaine. De plus, pour évaluer la sécurité de la technique d'analgésie postopératoire, il était nécessaire de chercher une éventuelle complication d'infiltration cicatricielle comme le retrait prématuré, l'occlusion du cathéter, la gêne du perfuseur ou la douleur au retrait et les signes infectieux sur le trajet du cathéter ou la plaie opératoire.

La récupération du transit intestinal gazeux et solide ainsi le premier levé de la population étudiée a été évalué. Une fiche de suivi et d'évaluation, comprenant l'évaluation de la douleur par l'EVA et les signes cliniques de toxicité, a été remise aux infirmiers (voir annexe : fiche d'exploitation). La recherche des signes cliniques de toxicité et la mesure de l'intensité de douleurs à travers l'EVA au repos et de la mobilisation, ont été systématiquement réalisées toutes les six heures. La consommation de morphiniques en post-opératoire a été évalué chaque jour, essentiellement durant la période de perfusion de l'anesthésique local à travers le cathéter.

1.4.4. Dosage de la bupivacaïne plasmatique

Un protocole de dosage de la bupivacaïne a été discuté et validé par le laboratoire de pharmacotoxicologie et le service de réanimation A4selon une revue de littérature réalisée dans ce sens. Des échantillons de sang veineux de 3 ml ont été prélevés dans un tube EDTA (acide éthylène-diamine-tétra-acétique) à des moments précis : T0 (temps d'injection d'anesthésique local), T3h, T6h, T12h, T24h, T48h, T72h. Le plasma séparé par centrifugation (Centrifuge Universal 320 Hettich Zentrifugen) d'échantillons sanguins a été

analysé immédiatement ou conservé à -20 ° C jusqu'à utilisation. La concentration plasmatique (µg / ml) a été mesurée à chaque instant par HPLC-DAD Shimadzu (Kyoto, Japon) au laboratoire de pharmacotoxicologie, Centre Hospitalier Universitaire Hassan II Fès, Maroc.

1.5. Analyse des données

Les résultats sont exprimés en moyenne ± ET. Les données d'intervalle dont leur distribution suit la loi normale sont rapportées comme moyenne et écart-type. Les données, ordinales et d'intervalle non distribué normalement, sont rapportées comme la médiane ou la plage.

Les données étaient saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS, les diagrammes et les courbes ont été tracé à l'aide du Microsoft Excel 2010.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population étudiée

Notre étude a été menée sur 30 patients (**Tableau 19**) atteints de cancer et opérés par laparotomie abdominale (14 hommes, 16 femmes, sex-ratio 0,87 et âge médian 55 ± 12 ans).Vingt-six d'entre eux ont été classés comme ASA II, trois ASA III et un ASA IV.

Tableau 19: Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée (n = 30)

Caractéristique des patients	**Valeur**	**Pourcentage (%)**
Nombre de patients	30	100
Origine : Urbain	25	83.3
Rural	5	16.7
Sexe : Masculin	14	46.7
Féminin	16	53.3
Age : *⩽40 ans*	3	10
41-59 ans	13	43.3
⩾60 ans	14	46.7
IMC	24.5±4.2	
Score ASA : *ASA II*	26	86.7
ASA III	3	10
ASA IV	1	3.3
Antécédents : *Diabète*	2	6.7
Tabagisme	8	26.7
HTA	2	6.7
Tuberculose	2	6.7
Sigmoidostomie	1	3.3
Cancer du sein	1	3.3
RAS	14	46.7
Diagnostic : *Ampullome vaterian*	6	20
Tumeur de la tête du pancréas	5	16.7
Tumeur du colon	4	13.3
Tumeur gastrique	4	13.3

Tumeur vésicale	1	3.3
Tumeur de l'oesophage	1	3.3
Tumeur duodénale	1	3.3
Tumeur sigmoide et rectale	7	23.3
Tumeur de la vésicule biliaire	1	3.3

2.2. Données liées à la chirurgie, à la technique d'infiltration cicatricielle et à la période postopératoire

Le type d'intervention chirurgicale, sa durée, la longueur d'incisions ainsi le séjour dans les services de réanimation et de chirurgie sont indiqués dans le **tableau 20**. La durée des interventions chirurgicales varie entre 3 et 8 heures, la durée moyenne d'hospitalisation aux services de réanimation A4 et de chirurgie viscérale étaient respectivement de 1.3±0.7 et 8.2±4.1 jours. La durée d'hospitalisation au service de réanimation en postopératoire, était de 24h pour 23 patients et 48h pour 6 patients. Un seul patient a passé quatre jours en réanimation parce qu'il a présenté une hypoxémie postopératoire liée à une atélectasie. Aucun évènement hémodynamique, métabolique ou respiratoire significatif (en dehors du cas d'atélectasie) n'a été noté durant le séjour en réanimation. Aucun incident technique n'a été constaté lors de la pose du cathéter. En post-opératoire, uniquement deux retraits de cathéter ont été noté :

- Un retrait accidentel lors de la mise en position du patient dans son lit de réanimation
- Un retrait justifié par un mal positionnement et coupure du cathéter révélé par un blocage permanent à la perfusion de l'anesthésique local.

Les deux retraits ont été notés dans les premières six heures postopératoires.

Aucun patient n'avait rapporté une douleur au site d'implantation abdominale du cathéter lors de la perfusion ou au moment du retrait du cathéter d'infiltration. D'un autre côté, nous n'avons pas noté de signes infectieux cliniques ou locaux liés à cette technique d'infiltration continue.

Aucun signe de toxicité clinique (hémodynamique, neurologique, respiratoire) n'a été constaté durant la période de perfusion de la bupivacaine 0,25% à travers le cathéter d'infiltration. Aucun décès n'a été déploré dans notre série durant toute la période d'hospitalisation (réanimation et chirurgie).

Tableau 20: Données liées à la chirurgie et le séjour à l'hôpital

Patients	Type d'intervention	Durée d'intervention (h)	Longueur d'incision (cm)	Séjour service de réanimation (jr)	Séjour service de chirurgie (jr)
1	Dérivation hépatico-duodenale	4,5	13	1	5
2	Résection tumorale avec anastomose colorectal	5	12	1	3
3	Résection de la tumeur sigmoïdienne	6	13	1	6
4	Bi-segmentectomie	7	15	1	5
5	DPC	6,5	15	1	3
6	Colectomie droite élargie	4,5	18	1	7
7	DPC	5	15	2	6
8	DPC	6	15	2	12
9	Amputation abdomino-périnéale+colostomie iliaque gauche définitive	6,5	15	4	6
10	Résection segmentaire avec anastomose colo-sigmoïdienne	3	18	1	20
11	Gastrectomie totale	4	20	1	6
12	DPC	7	15	2	18
13	Résection moyen réctum	6	10	1	7
14	Résection sigmoïdienne	5	10	1	13
15	Cysto-prostatectomie totale	6	15	1	9
16	DPC	6	15	2	13
17	DPC	8	20	1	13
18	Gastrectomie totale	7	18	1	8
19	Gastrectomie totale	6	18	2	6
20	Hémi-colectomie droite (iliaque droite)	6	20	1	5
21	DPC	6	20	2	10
22	Laparotomie exploratrice et une jejunostomie	4	18	1	7
23	Oesophagectomie avec plastie gastrique	7	18	1	11
24	DPC	6	13	1	5
25	DPC	6,5	18	1	3
26	Colectomie droite élargie	4,5	15	1	6
27	Résection moyen réctum	6	13	1	9
28	DPC	6	12	1	8
29	Résection de la tumeur sigmoidienne	5	10	2	10
30	DPC	6	17	1	7

2.3. Données liées à la douleur post-opératoire

Evaluation de la douleur

L'EVA est considérée comme l'une des échelles d'intensité de la douleur les mieux étudiées en termes de validité, de fiabilité et de sensibilité.

Les résultats des valeurs quotidiennes de l'EVA sont donnés sur la **Figure 20**(à H6, H18, H24, H36, H48). Si l'on considère un chiffre inférieur à 3/10 cm de l'EVA au repos et un chiffre inférieur à 6/10 cm à la toux ou à la mobilisation comme seuil d'analgésie postopératoire satisfaisante, une majorité de patients ont été correctement soulagés au repos et à la mobilisation.

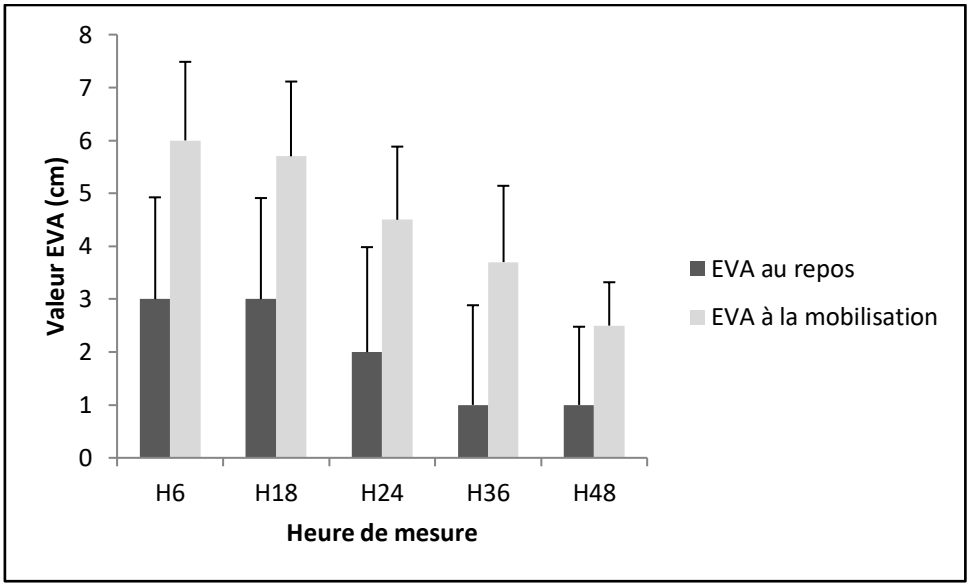


Figure 20: Les scores de douleur EVA au repos (barres noires) et à la mobilisation (barres grises) pendant les premières 48 heures, évalués par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique. (Valeurs exprimées en moyenne ± ET.)

Consommation des morphiniques

La consommation moyenne en morphinomimétiques (Fentanyl) en per opératoire chez les 30 patients était la suivante : 276.7±48.7µg

Tableau 21: Consommation des morphinomimétiques en per opératoire

Patients ayant nécessité de la morphine (Moyenne ±ET) (µg)	Patients n'ayant pas nécessité de la morphine (Moyenne ±ET) (µg)
277.3±46.7	276.3±51

L'administration de la morphine était seulement nécessaire pendant les premières 24 heures (J0 : jour de l'intervention).

Dix neuf patients n'ont eu besoin d'aucun dérivé de morphine pendant les premières 48 heures postopératoires. Sur les onze patients qui ont pris de la morphine par voie

parentérale en post-opératoire, la consommation totale en morphine était de 5 mg chez sept patients 13 mg chez deux patients, 15 mg chez 1 patient et28 mg chez un patient. (**Figure 21**). La majorité des patients (63%) n'ont pas eu besoin de la morphine le jour de l'intervention. La consommation en morphine chez les onze patients restants (37%) a varié entre 5 et 28 mg et ce uniquement le jour de la chirurgie. Selon les données recueillies, aucun patient n'a nécessité la morphine le lendemain de la chirurgie.

La majorité de nos patients ont pu participer activement aux séances de kinésithérapie respiratoire sans limitation fonctionnelle liée à la douleur. Un seul patient a présenté une hypoxémie sur atélectasie postopératoire ; jugulée par quelques séances de ventilation non invasive, une kinésithérapie respiratoire active et antibiothérapie parentérale avec une bonne évolution clinique.

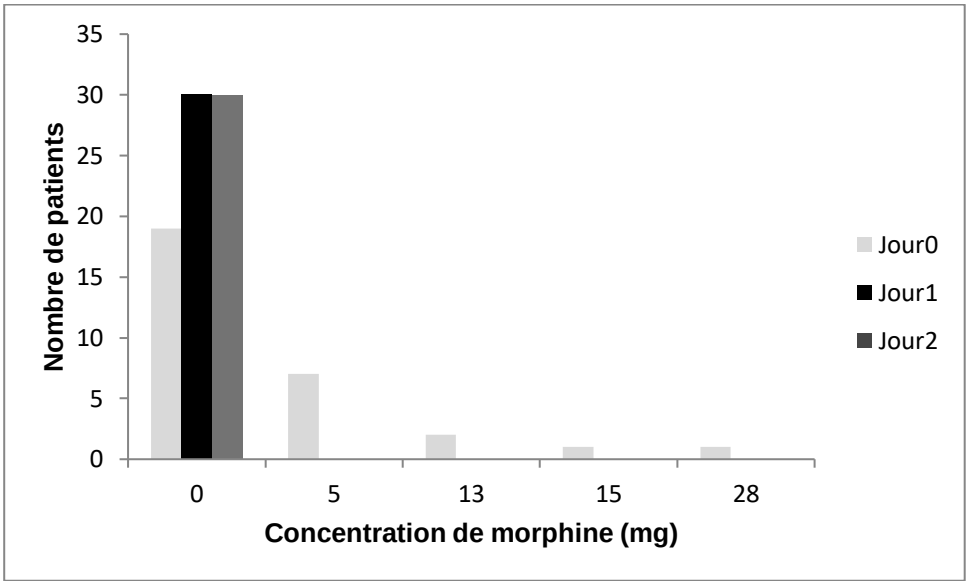


Figure 21: Consommation de morphine pendant les 48 premières heures postopératoires

2.4. Pharmacocinétique de la bupivacaïne

La dose de bupivacaïne administrée sur 48 heures était de 300 mg. Dans la plupart des cas de notre étude, la bupivacaïne était indétectable ou à des concentrations très faibles loin de la valeur de toxicité (1,6 µg / ml) (**Figure 22**). Nous avons constaté une tendance croissante des concentrations plasmatique à partir de la 6ème heure. La concentration maximale moyenne a été enregistrée à la quarante-huitième heure (temps de retrait du cathéter) avec Cmax=0.111±0.162 µg/ml. **(Figure 23**). La plus grande concentration (C=0.522 µg/ml) a été constaté chez deux patients. Dans La majorité des cas la concentration de la bupivacaïne baisse à partir des 48 heures.

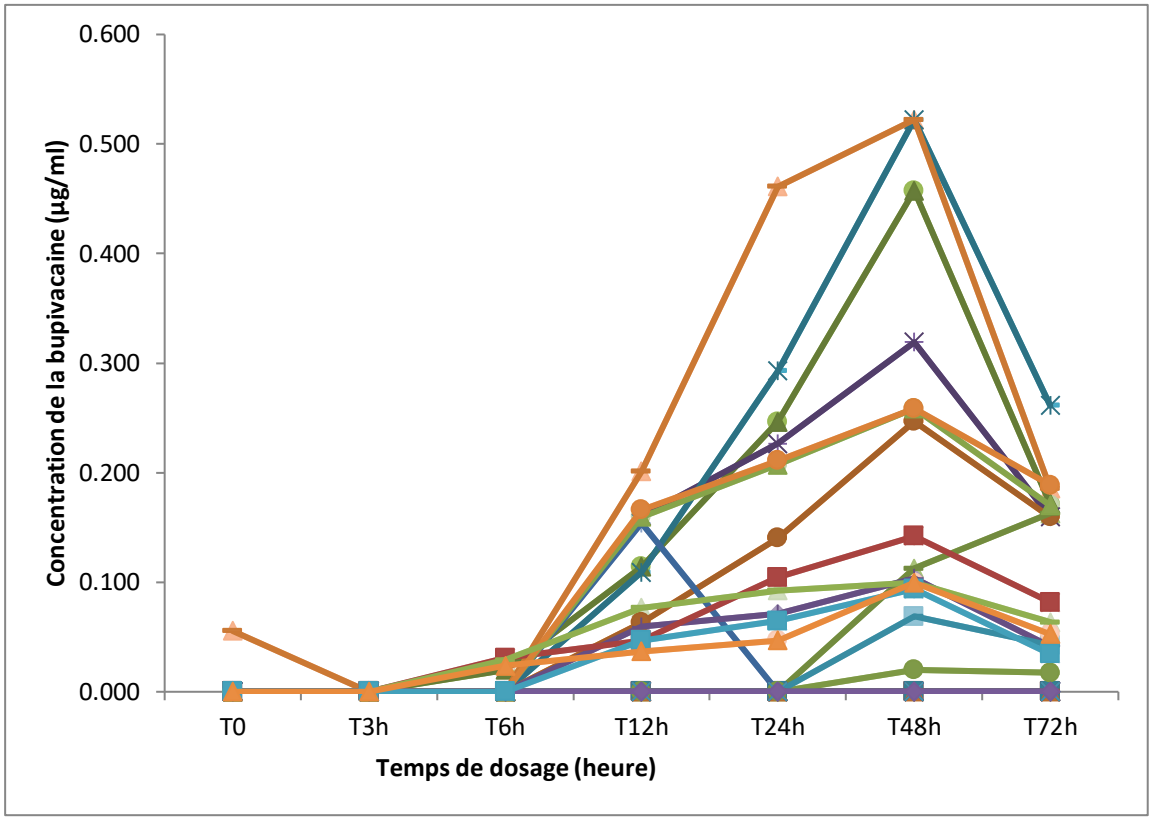


Figure 22: Courbes des concentrations plasmatiques veineuses de bupivacaïne en fonction du temps après infiltration dans la plaie de 5 ml/h de bupivacaïne pendant 48h chez trente patients (chaque courbe présente un patient).

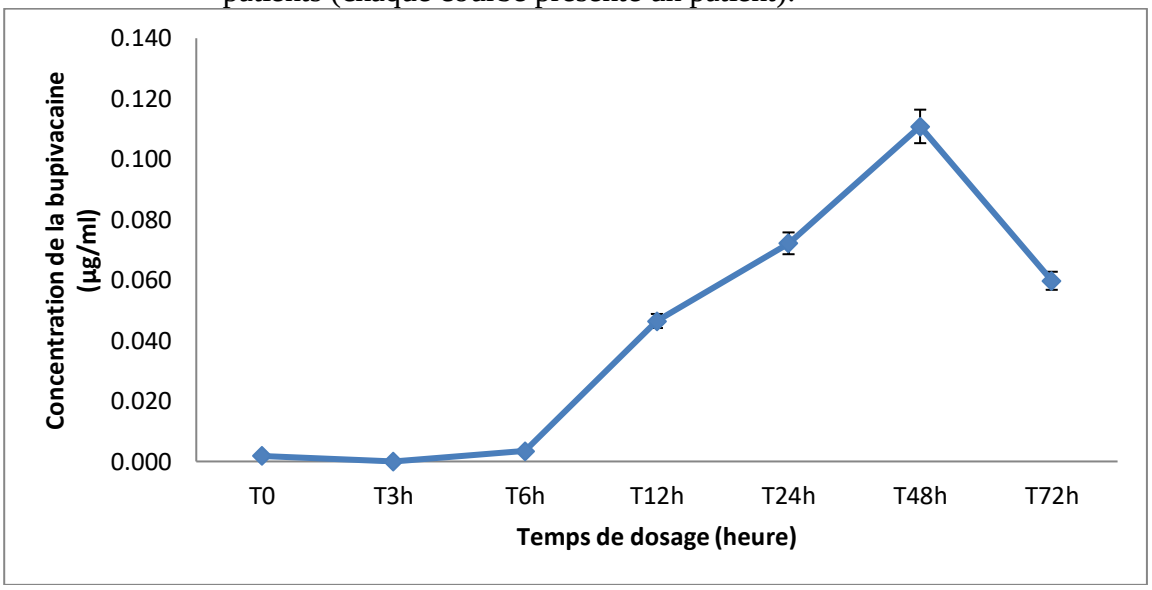


Figure 23: Profil de concentration plasmatique moyenne en fonction du temps de la bupivacaïne après administration par infiltration cicatricielle continue (moyenne ±ET).

2.5. Confort et satisfaction des patients

La récupération du transit intestinal gazeux a été observée au jour 2 chez 21 patients, au jour 3 chez sept patients et au jour 4 pour deux patients. Un patient a eu un transit solide le jour 1, 10 patients le jour 2, 14 patients le jour 3 et 2 patients le jour 4 et 3 patients le jour 5.

La majorité des patients (83,3%) étaient satisfaits de la stratégie analgésique à l'exception de trois patients. Deux de ces trois patients ont été victimes d'un retrait précoce du cathéter d'infiltration (Figure 24).

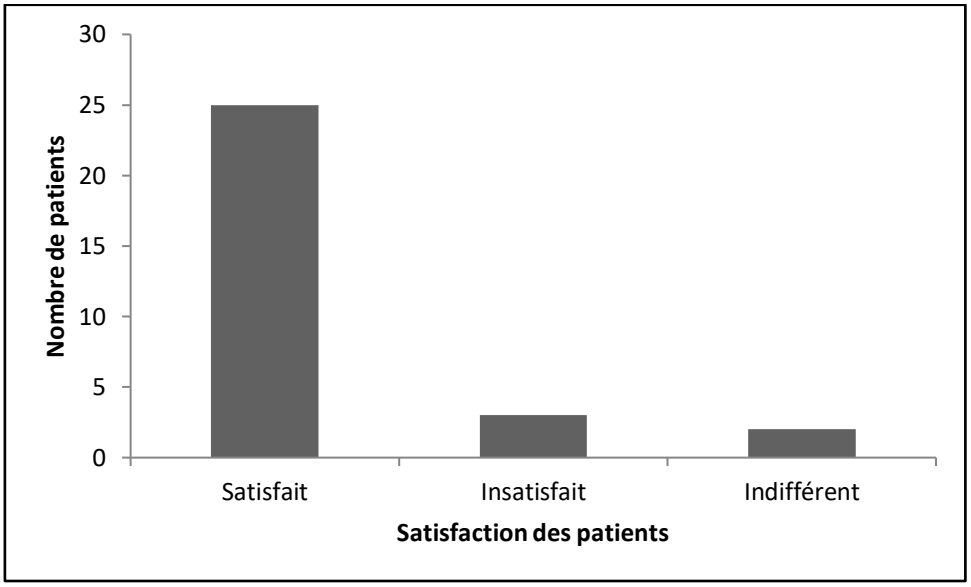


Figure 24: Satisfaction des patients concernant l'analgésie par infiltration cicatricielle.

3. Discussion

Le développement des techniques d'ALR a tendance à des méthodes qui ne gênent pas la réhabilitation et qui visent le site opératoire en éliminant la composante pariétale de la douleur post-opératoire. L'infiltration cicatricielle peut répondre à ces spécifications[102].La consommation des morphiniques a des effets secondaires importants, non seulement peut retarder la réhabilitation, mais aussi elle peut favoriser la prolifération tumorale[177].

Le fentanyl comme morphinomimétique, a une demi-vie contextuelle d'élimination, qui varie entre 3 et 4 heures. Il était utilisé dans notre étude uniquement en per opératoire pour des interventions chirurgicales des patients de notre étude, ayant comme durée moyenne de 5.7±1.1 heures, en assurant une analgésie jusqu'à fin d'intervention et en couvrant la période post-opératoire immédiate[178].

Dans notre étude, la majorité des patients (63%) n'ont pas eu besoin de la morphine. La consommation en morphine chez les 37% des patients était uniquement justifiée le jour de la chirurgie. Ce qui permet d'avantager notre technique analgésique utilisée.

L'infiltration cicatricielle a un effet bénéfique sur le rétablissement du patient, grâce à l'analgésie et à la réduction de la consommation de morphine[102].Cette répercussion favorable a été montrée par plusieurs études ; ainsi la durée d'hospitalisation a été réduite considérablement, grâce à l'injection continue de ropivacaïne 2 mg/ml durant 48 h dans la

cicatrice de sternotomie[179]. Dans une autre étude, l'infiltration de ropivacaïne 2 mg/ml durant 55h après chirurgie majeure du rachis a permis de conclure le même résultat[180]. Dans un autre travail, en chirurgie abdominale, l'infiltration pré-péritonéale continue de ropivacaïne à 2 mg/ml durant 48 h, a permis d'accélérer la reprise du transit intestinal, de raccourcir la durée d'hospitalisation, et d'améliorer la qualité de sommeil pour les deux premières nuits post-opératoire[132]. Pour ces bénéfices, l'infiltration cicatricielle peut être considérer comme une technique analgésique qui s'intègre dans l'approche du Fast Track Surgery[130].Ainsi dans notre étude, 83.3% des patients ont été satisfaits de cette méthode d'analgésie post-opératoire, 70% des patients ont repris le transit intestinal gazeux au deuxième jour post-opératoire, la quasi-totalité des patients ont fait leur premier levé le lendemain de l'intervention.

Tous ces bénéfices se sont répercutés sur la durée d'hospitalisation au service de réanimation qui a été écourtée (1.3±0.7jours) permettant un transfert rapide de nos patients au service de chirurgie. La durée moyenne d'hospitalisation au service de chirurgie était plus importante (8.2±4.1 jours). Nous n'avons pas pu collecter de façon précise les causes et motifs justifiant cette hospitalisation prolongée. Globalement, ce constat est lié à la spécificité de la prise en charge de chaque type de néoplasie, aux éventuelles complications et aux contraintes administratives et socio-économiques liées à la prise en charge de nos patients dans notre contexte. A l'issue de la prise en charge hospitalière, tous nos patients ont quitté le service de chirurgie.

A travers notre série, il parait clairement que la technique d'infiltration cicatricielle, en faisant partie d'un protocole multimodale d'analgésie, a permis une meilleure gestion de la période postopératoire initiale (premières 48heures) depuis le réveil jusqu'au séjour au service de réanimation. Ceci a été attesté par la qualité d'analgésie, la faible consommation en morphine, la récupération de la fonction respiratoire, le confort des patients (reprise du transit, lever précoce) et le degré de satisfaction des patients. Tous ces critères favorables ont facilité la tâche à l'équipe médicale du service de réanimation A4 et leur a permis de transférer rapidement les patients au service de chirurgie pour compléter la prise en charge en fonction de la pathologie néoplasique.

Malgré l'absence d'un groupe témoin, nos résultats montrent une bonne efficacité de la méthode analgésique, avec une intensité de douleur modérée et une faible consommation de morphine. Les deux idées principales à tirer de cette série d'observations sont d'une part l'intérêt analgésique de l'infiltration cicatricielle de la bupivacaine à travers un cathéter, et d'autre part la bonne tolérance de cette voie d'administration prouvée par les faibles

concentrations sériques de bupivacaïne lors de ce protocole d'analgésie et l'absence de complications locales liées à la technique analgésique.

L'infiltration cicatricielle continue comme analgésie postopératoire est souvent destinée à la chirurgie pariétale postopératoire légère à modérément sévère[181, 182].Bien qu'en chirurgie intra-abdominale, la valeur analgésique des infiltrations cicatricielles reste à débattre. Quelques études randomisées ont également démontré l'efficacité de la méthode d'infiltration continue des cicatrices, mais les techniques et les produits utilisés sont très variables[182, 183].Des résultats non significatifs ont été rapportés[115].Ils peuvent être dus à une mauvaise administration, à un mauvais choix de produit ou à des doses inappropriées[184]. Il existe diverses données concernant la meilleure place du cathéter dans les plans pariétaux et le type de chirurgie comme les études menées par de nombreux auteurs[115, 151, 185, 186]. En plus, le choix de la longueur du cathéter est très crucial, d'une manière que certains trous ne seront pas trouvés en dehors de la cicatrice, c'est la raison d'utiliser un cathéter dont la zone de diffusion est proche de la longueur de la cicatrice, ce qui améliore la diffusion homogène de l'anesthésique local et de la performance du traitement[187]. Dans notre étude, le cathéter choisi permet de couvrir toute la cicatrice grâce à sa partie multi-perforée mesurant 22 cm, couvrant ainsi la longueur de toutes les incisions chirurgicales effectuées pour nos patients qui est en moyenne de 15.5±3.0 cm.

La perfusion d'anesthésiques locaux à faible débit, non adapté à la taille de la cicatrice peut être l'origine d'échec de la technique (pour les cathéters multi-perforés de 10 cm ou plus, le débit ne doit pas être inférieur à 5 ml / h)[123]. Le débit choisit dans notre étude était de 5 ml/h pour ne pas atteindre une concentration toxique de l'AL.

Le positionnement du cathéter joue un rôle important dans l'efficacité de la technique. Par conséquent, en chirurgie abdominale, placer le cathéter profondément dans le plan péritonéal antérieur peut obtenir les meilleurs résultats[123]. Le cathéter a été déposé entre le plan musculo-aponévrotique et le péritoine pour nos patients, un endroit profond de la cicatrice qui est plus douloureux que la couche sous-cutanée.

Une étude n'a montré aucun intérêt pour cette administration pré-péritonéale [188], il s'agissait de chirurgie gynécologique, où la position des cathéters n'était pas bien décrite et l'anesthésique local était administré par bolus répétés, à très faible dose quotidienne, ce qui peut expliquer les résultats non significatifs.

Ainsi dans notre travail, le choix de la bupivacaïne était basé sur sa large utilisation clinique et sur ses données pharmacologiques. Actuellement, les anesthésiques locaux les plus couramment utilisés sont la bupivacaïne, la ropivacaïne et la levobupivacaïne[102].

Cependant, certaines études rapportent la toxicité cardiovasculaire sévère induite par la bupivacaïne[189]. Bien que la ropivacaïne et la levobupivacaïne puissent présenter une alternative plus fiable à la bupivacaïne, son emploi est encore largement répandu car elle procure un effet plus durable[190]. Par ailleurs, au Maroc, la bupivacaïne et la lidocaïne restent les seuls produits utilisés pour l'analgésie loco-régionale chez l'adulte, principalement pour des raisons financières. Cependant, la durée d'action très courte de la lidocaïne limite son utilisation, ce qui conduit à une utilisation fréquente de la bupivacaïne notamment dans les infiltrations cicatricielles. De plus, comme pour tous les agents de cette famille pharmacologique, il existe des risques neurologiques et cardiaques importants en cas de surdosage. La dose utilisée est inférieure à la dose totale la plus élevée à prescrire (400 mg en 24 h)[191].

Dans notre étude prospective, nous n'avons pas retrouvé d'incident de toxicité et les tests sanguins réalisés à J0, J1 et J2 chez des patients ayant reçu 300 mg de bupivacaïne au cours les premières 48heures après la chirurgie, ont montré un taux de bupivacaïne totale d'environ 0,5 µg/ml , c'est-à-dire en dessous de la limite supérieure de toxicité observée chez les patients en cas de perfusion péridurale postopératoire[192],et aussi en dessous de la limite de toxicité chez le patient opéré. Cette concentration généralement considérée, selon quelques travaux, comme seuil de toxicité lorsqu'elle est supérieure à 4 µg/ml[182, 193].

L'efficacité, la sécurité et les effets secondaires de l'infiltration de plaie chirurgicale avec un anesthésique local pour la gestion de la douleur postopératoire après césarienne ont été évalués dans plusieurs études et étaient globalement favorables pour cette technique analgésique [194, 195]. Dans une autre étude, l'auteur a comparé l'infiltration cicatricielle de la bupivacaïne à l'analgésie péridurale en utilisant des doses répétées de bolus d'anesthésique local dans les deux voies[195]. Ils ont conclu que l'infiltration cicatricielle avec un anesthésique local à l'aide d'un cathéter fournissait une analgésie comparable à l'analgésie péridurale, démontrant clairement le bénéfice, l'innocuité et le faible risque de la technique d'infiltration.

Les coûts liés à l'utilisation de l'ICC pour la gestion de la douleur après laparotomie abdominale sont en partie compensés par une réduction de la consommation de ressources. Comparé à l'analgésie épidurale, l'ICC est moins coûteuse avec une efficacité presque équivalente[153].

Une étude a comparé l'analgésie épidurale avec l'ICC avec la ropivacaine à 0.2%, dans le cadre de l'approche « Fast Track Surgery », et a permis de conclure que l'analgésie épidurale a fourni une récupération fonctionnelle plus rapide que l'ICC avec une durée

d'hospitalisation réduite après une chirurgie colorectale ouverte[196], cependant l'analgésie épidurale se caractérise aussi par ses contraintes techniques lors de la pose et ses effets secondaires [197].

Dans notre étude, aucun événement clinique de toxicité à la bupivacaïne administrée par infiltration cicatricielle continue n'a été noté. Ce constat est en grande partie lié à la concentration analgésique de la bupivacaïne utilisée (0,25%), à la dose de perfusion faible (5ml/h), au faible risque de passage vasculaire des anesthésiques locaux par cette voie d'administration ce qui rejoint les données de la littérature. La vérification du bon positionnement du cathéter par le chirurgien dans la plaie opératoire est un autre garant de l'efficacité et la sécurité de la technique.

Les effets indésirables liés aux techniques d'infiltration continus cicatricielle sont donc rares, voire inexistants. L'absence de bloc moteur permet une mobilisation rapide des patients permettant d'optimiser le processus de réhabilitation postopératoire et de réduire le taux de complications liées à la prise en charge péri opératoire chez une population de patients porteurs de néoplasie.

Ces techniques ne nécessitent aucune surveillance particulière et les patients peuvent être remis sans risque en secteur d'hospitalisation conventionnelle dès le post opératoire immédiat, ce qui est un atout important. Aucun problème de cicatrisation n'a été rapporté et l'incidence de l'infection du site opératoire ne parait pas augmentée par la mise en place des cathéters multi perforés. L'emploi de pompes élastomériques de grand volume doit être recommandé car cela diminue les manipulations de remplissage des seringues de perfusion et, par conséquent, le risque d'inoculation septique.

4. Limites et contraintes de l'étude

Notre étude est de type prospectif, observationnelle et non comparative : pas de comparaison avec un groupe sans infiltration. Nous n'avons pas voulu priver un groupe de patients des bénéfices de cette technique qui est utilisée par plusieurs équipes au niveau international et fait partie de la plupart des recommandations sur l'analgésie postopératoire moderne. Nous avons essayé, à travers le développement de la technique de dosage de la bupivacaine, de caractériser le profil pharmacocinétique de la bupivacaine dans un échantillon de population marocaine. Il est clair qu'un échantillonnage plus conséquent donnera plus d'informations et de conclusions quant à la sécurité d'utilisation des anesthésiques locaux par la voie d'infiltration cicatricielle et permettra d'extrapoler ces données pharmacocinétiques à d'autres voies d'administration des anesthésiques locaux.

Le faible échantillonnage de notre série, est lié aux points suivants :

- Problème de remplissage des données des fiches d'exploitation.
- Problème de non disponibilité du dispositif d'infiltration, de réactif du laboratoire.
- Problème de disponibilité de la bupivacaïne.
- Problème technique de l'appareil de dosage au laboratoire.
- Problème de non-respect des horaires de prélèvement ou de perte de flacons entre service et laboratoire.
- L'expérience de l'équipe avec cette nouvelle technique qui nécessite un certain temps pour sa maîtrise depuis l'installation par l'équipe chirurgicale jusqu'au retrait du cathéter.

Toutes ses contraintes ont fait rater un nombre important de patients dans notre série.

5. Conclusion

L'infiltration cicatricielle continue est une technique analgésique simple, sûre et bien tolérée qui peut être fournie à tous les patients. Elle améliore le contrôle de la douleur au repos et pendant la mobilisation, elle réduit aussi la consommation de dérivés de la morphine et leurs effets secondaires associés. L'utilisation de ce type d'analgésie accélère la récupération surtout après la chirurgie digestive par laparotomie répondant parfaitement au concept de réhabilitation péri opératoire rapide. Le respect de la dose recommandée des anesthésiques locaux et l'application des règles de bonne pratique permettent inéluctablement de réduire le risque de toxicité systémique et d'infection locale au niveau de la cicatrice opératoire.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Conclusions et Perspectives

Les anesthésiques locaux sont couramment utilisés dans le milieu périopératoire pour faciliter les interventions chirurgicales ou pour fournir une prise en charge postopératoire de la douleur chez les patients. Cependant, l'utilisation d'anesthésiques locaux introduit le risque de complications résultant d'une toxicité systémique, et les risques d'augmentation de la morbidité et de la mortalité du patient subissant un acte chirurgical. La toxicité systémique due à l'injection ou au surdosage d'anesthésiques locaux, est une complication rare mais potentiellement mortelle qui survient chez au moins de 1 patient sur 1000.

Une variété de facteurs influence la probabilité et la gravité de la toxicité systémique anesthésique locale (LAST), y compris les facteurs de risque individuels du patient, les médicaments concomitants, l'emplacement et la technique du bloc, l'anesthésique local, sa dose totale, la rapidité de détection et l'adéquation du traitement.

En effet, la détermination des concentrations sériques des anesthésiques locaux est vitale dans le diagnostic précoce de toute toxicité. Elle est également cruciale dans le suivi thérapeutique et dans les études pharmacocinétiques. Ce dosage sanguin utilise différents types de méthodes dont leurs spécificités, leurs simplicités et leurs coûts varient considérablement.

Par conséquent, le choix de la méthode mise au point (HPLC) est très approprié pour la détermination de la bupivacaïne en routine, avec une sélectivité élevée et une analyse rapide. Le temps de fonctionnement est court et la technique de précipitation des protéines est très simple.

La bupivacaïne est un anesthésique local largement utilisé. Elle est souvent administrée par injection rachidienne ou injectée dans les sites de plaies chirurgicales pour réduire la douleur post-opératoire. En comparaison avec d'autres anesthésiques locaux, il a une longue durée d'action, mais il est également le plus toxique pour le cœur lorsqu'il est administré à fortes doses. Ce problème nous a conduit à étudier son efficacité et sa toxicité au cours de son administration par infiltration cicatricielle pré-péritonéale continue chez des patients atteints du cancer digestif et subissant une laparotomie abdominale.

La prise en charge des douleurs postopératoires par l'infiltration cicatricielle continue à la bupivacaine était accompagnée par l'évaluation de la douleur en utilisant l'EVA, et par le dosage des concentrations plasmatiques de la bupivacaïne par la méthode HPLC développée et validée dans ce travail de thèse, à plusieurs moments après le début de l'injection.

Les patients étaient bien soulagés au repos et à la mobilisation, la majorité ayant des

scores inférieurs à 3/10 cm de l'EVA. Il n'y avait aucun signe clinique de toxicité ni aucune complication technique. Seuls onze patients ont eu besoin de médicaments à base de morphine.

La bupivacaïne plasmatique n'était pas détectable ou à de très faibles concentrations inférieures au niveau de toxicité. La concentration maximale a été enregistrée à la quarante-huitième heure (temps de retrait du cathéter) soit 0.522µg/ml. Ce qui prouve que l'infiltration cicatricielle continue pré péritonéale comme analgésie postopératoire est une technique simple, efficace et sûre.

Dans l'ensemble, la méthode chromatographique de dosage de la bupivacaine, développée dans ce travail, constituera sans doute un instrument utile dans la recherche future, et nous pousse à élargir la validation de la méthode pour les autres anesthésiques locaux utilisés dans les interventions chirurgicales pour analgésie post-opératoire. Les résultats de notre projet de thèse offrent une perspective intéressante pour poursuivre ce travail et le rendre cliniquement plus significatif en déterminant l'intervalle thérapeutique en fonction de la concentration trouvée.

En outre, l'infiltration de la cicatrice opératoire par un anesthésique local (bupivacaïne) est une technique de plus en plus recommandée en chirurgie digestive carcinologique grâce à son efficacité et sa toxicité négligeable. Son utilisation comme technique analgésique pour traiter la douleur post-opératoire est très bénéfique non seulement sur la douleur mais aussi sur la réduction de la durée d'hospitalisation et la diminution du taux de complications par rapport aux techniques classiques d'analgésie post-opératoire. L'étude pharmacocinétique détaillée nécessite encore l'adhération de beaucoup de patients ainsi la disponibilité de moyens nécessaires pour établir un modèle mathématique capable de prédire les concentrations plasmatiques des anesthésiques locaux chez la population marocaine. Ainsi, le cadre exact de cette recherche n'a pas encore été déterminé, il reste de le préciser en collaboration avec tous les intervenants dans les prestations du patient.

Le développement et la validation de la technique de dosage de la bupivacaïne par l'équipe du laboratoire du CHU Hassan II de Fès et sa calibration à un échantillon de population marocaine, va donner la possibilité aux équipes d'anesthésie-réanimation et de chirurgie d'utiliser, avec efficacité et sécurité, les différentes techniques d'anesthésie et d'analgésie locorégionale dans les différentes spécialités chirurgicales.

Notre étude a permis de formuler les recommandations suivantes :

- Elargir la validation de la méthode pour les autres anesthésiques locaux utilisés dans les interventions chirurgicales pour analgésie post-opératoire.

- Elargir l'utilisation de la technique d'infiltration de la cicatrice opératoire par un anesthésique local à toutes les chirurgies douloureuses d'intensité modérée à sévère.
- Dans les chirurgies lourdes, privilégier la perfusion continue de l'anesthésique local à travers la pose d'un cathéter multi perforé adapté à la longueur de l'incision chirurgicale, plutôt que les injections discontinues qui restent applicables pour les chirurgies moins douloureuses ou écourtées.
- Penser à évaluer l'efficacité et le risque de toxicité lors d'une perfusion continue d'un anesthésique local.

REFERENCES

Références

1. Hurley RW, Wu CL: **Acute postoperative pain**. *Miller's Anesthesia* 2010, **7**:2757-2787.
2. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA: **Postoperative pain—from mechanisms to treatment**. *Pain reports* 2017, **2**(2).
3. Keats AS: **Postoperative pain: research and treatment**. *Journal of chronic diseases* 1956, **4**(1):72-83.
4. Tobe M, Suto T, Saito S: **The history and progress of local anesthesia: multiple approaches to elongate the action**. *Journal of anesthesia* 2018, **32**(4):632-636.
5. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: **From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs**. *Current topics in medicinal chemistry* 2001, **1**(3):175-182.
6. Sayhan H, Beyaz SlG, Çeliktaş A: **The local anesthetic and pain relief activity of alkaloids**. *Alkaloids: alternatives in synthesis, modification and application Intechopen* 2017:57-65.
7. Beloeil H, Mazoit J: **Pharmacologie des anesthésiques locaux**. *Epub ahead of print* 2010:44745-44743.
8. Webster J, Clarke S, Paterson D, Hutton A, Van Dyk S, Gale C, Hopkins T: **Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement: randomised controlled trial**. *Bmj* 2008, **337**.
9. Edgcombe H, Hocking G: **Local Anaesthetic Pharmacology 11/07/05**. *World Anaesthetic Tutorial of the Week* 2005:1-7.
10. Sekimoto K, Tobe M, Saito S: **Local anesthetic toxicity: acute and chronic management**. *Acute Medicine & Surgery* 2017, **4**(2):152-160.
11. Elsharkawy H, Kolli S: **Pharmacology of Local and Neuraxial Anesthetics**. In: *Basic Sciences in Anesthesia.* Springer; 2018: 161-176.
12. Becker DE, Reed KL: **Local anesthetics: review of pharmacological considerations**. *Anesthesia progress* 2012, **59**(2):90-102.
13. Rebondy S: **Anesthésie locorégionale chez les carnivores domestiques, historique, actualités, perspectives**. 2006.
14. Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Carr DB, Horlocker TT: **Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine**: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
15. Dickey EJ, McKENZIE III H, Brown J, De Solis C: **Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses**. *Equine veterinary journal* 2008, **40**(4):348-352.
16. Tobin T, Blake J, Sturma L, Arnett S: **Pharmacology of procaine in the horse: procaine esterase properties of equine plasma and synovial fluid**. *American journal of veterinary research* 1976, **37**(10):1165.
17. Tetzlaff JE: **The pharmacology of local anesthetics**. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000, **18**(2):217-233.
18. Heavner J: **Pharmacology of local anesthetics**. *Anesthesiology Edited by Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM New York (NY), McGraw-Hill* 2008:954-973.
19. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: **Clinical anesthesiology**; 2002.
20. Covino B: **The pharmacology of local anesthetic agents**. In: *Anesthesiology 1986.* Springer; 1986: 6-10.
21. Culp Jr WC, Culp WC: **Practical application of local anesthetics**. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2011, **22**(2):111-118.
22. Piccinini F, Chiarra A, Villani F: **The active form of local anesthetic drugs**. *Experientia* 1972, **28**(2):140-141.
23. Suzuki S, Gerner P, Lirk P: **Local anesthetics**. In: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia.* Elsevier; 2019: 390-411.
24. Barletta M, Reed R: **Local anesthetics: pharmacology and special preparations**. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2019, **49**(6):1109-1125.

25. Catterall WA, Mackie K: **Local anesthetics**. In: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* McGraw-Hill, New York (NY); 2011: 565-582.
26. Rayan GM, Parizi M, Tomasek JJ: **Pharmacologic regulation of Dupuytren's fibroblast contraction in vitro**. *Journal of Hand Surgery* 1996, **21**(6):1065-1070.
27. Vickroy TW: **Local anesthetics**. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2018:369-386.
28. Valdivieso R: **Peripheral Nerve Blocks**. *Anesthesia Secrets* 2011:466.
29. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS: **Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review**. *PloS one* 2015, **10**(9):e0137312.
30. Chamaraux-Tran T-N: **Effets antitumoraux des anesthésiques locaux dans le cancer du sein**. 2019.
31. Liu H, Dilger JP, Lin J: **Effects of local anesthetics on cancer cells**. *Pharmacology & Therapeutics* 2020:107558.
32. Yang W, Cai J, Zhang H, Wang G, Jiang W: **Effects of lidocaine and ropivacaine on gastric cancer cells through down-regulation of ERK1/2 phosphorylation in vitro**. *Anticancer Research* 2018, **38**(12):6729-6735.
33. Yang Q, Zhang Z, Xu H, Ma C: **Lidocaine alleviates cytotoxicity-resistance in lung cancer A549/DDP cells via down-regulation of miR-21**. *Molecular and cellular biochemistry* 2019, **456**(1-2):63-72.
34. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF: **Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept**. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2004, **29**(6):564-575.
35. Christie LE, Picard J, Weinberg GL: **Local anaesthetic systemic toxicity**. *Bja Education* 2015, **15**(3):136-142.
36. Apfelbaum JL, Shaw LM, Gross JB, Caldwell CB, Spaulding BC: **Modification of lidocaine protein binding with CO 2**. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 1985, **32**(5):468-471.
37. Baselt R: **Disposition of toxic drugs and chemicals in man, Foster City (CA): Biomed**. In.: Publ; 2008.
38. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A: **Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics**. *Critical care* 2012, **16**(4):1-4.
39. Camboulives J, Couvely J, Alphonsi R, Unal D: **Dosages plasmatiques de lidocaïne et de bupivacaïne après anesthésie caudale chez l'enfant**. In: *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation: 1986*. Elsevier: 115-119.
40. Menace C, Sola C, Mathieu O, Saour AC, Capdevila X, Dadure C: **Profil pharmacocinétique de la lévobupivacaïne au cours du bloc du plan abdominal transverse (TAP) en pédiatrie: étude prospective randomisée**. *Anesthésie & Réanimation* 2015, **1**:A200-A201.
41. Tanoubi I, Vialles N, Cuvillon P, Ripart J: **Toxicité systémique à la mépivacaïne après un bloc axillaire chez un patient insuffisant rénal chronique**. In: *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation: 2006*. Elsevier: 33-35.
42. Pélissier E, Mazoit J-X, Beaussier M: **Infiltration continue prépéritonéale d'anesthésiques locaux pour l'analgésie après laparotomie. Données préliminaires**. In: *Annales de chirurgie: 2006*. Elsevier: 198-202.
43. Freysz M, Béal J, Timour Q, Bertrix L, Faucon G: **Toxicité systémique des anesthésiques locaux. Facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**. In: *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation: 1988*. Elsevier: 181-188.
44. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M: **Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients**. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2003, **91**(4):342-345.
45. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL: **ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity**. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2010, **35**(2):152-161-152-161.
46. Wolfe JW, Butterworth JF: **Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment**. *Current Opinion in Anesthesiology* 2011, **24**(5):561-566.

47. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL: **Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart**. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2006, **31**(4):296-303.
48. Barrington MJ, Kluger R: **Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade**. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2013, **38**(4):289-299.
49. Murtaza R, Jackman HL, Alexander B, Lleshi-Tali A, Winnie AP, Igic R: **Simultaneous determination of mepivacaine, tetracaine, and p-butylaminobenzoic acid by high-performance liquid chromatography**. *Journal of pharmacological and toxicological methods* 2001, **46**(3):131-136.
50. Scott D, Jebson P, Braid D, Ortengren B, Frisch P: **Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine**. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 1972, **44**(10):1040-1049.
51. Simundic A-M, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, Eker P, Erdeljanovic T, Grankvist K, Guimaraes JT: **Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling: v 1.1, June 2018**. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2018, **56**(12):2015-2038.
52. Caquet R: **Guide infirmier des examens de laboratoire**: Elsevier Masson; 2017.
53. Buszewski B, Dziubakiewicz E, Pomastowski P, Hrynkiewicz K, Płoszaj-Pyrek J: **Analytical Method Development and Validation: A Concise Review**. *JAnal Bioanal Tech* 2015, **6**(232):2.
54. Sonawane LV, Poul BN, Usnale SV, Waghmare PV, Surwase LH: **Bioanalytical method validation and its pharmaceutical application-a review**. *Pharm Anal Acta* 2014, **5**(288):2.
55. Raposo F, Ibelli-Bianco C: **Performance parameters for analytical method validation: Controversies and discrepancies among numerous guidelines**. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2020:115913.
56. Chandran S, Singh R: **Comparison of various international guidelines for analytical method validation**. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007, **62**(1):4-14.
57. González O, Alonso RM: **Validation of bioanalytical chromatographic methods for the quantification of drugs in biological fluids**. In: *Handbook of Analytical Separations.* vol. 7: Elsevier; 2020: 115-134.
58. Nicolas O, Farenc C, Bressolle F: **Stratégie de validation de méthodes de dosage en bioanalyse en vue d'études pharmacocinétiques et toxicologiques**. In: *annales de toxicologie analytique: 2004*. EDP Sciences: 118-127.
59. Dingeon B, Dreyfuss M-F, Gaillard Y, Le Bouil A, Lhermitte M, Mazzega S, Moulsma M, Pépin G, Perrin M, Plesse J: **Aide à la validation des méthodes en Toxicologie et Suivi Thérapeutique Pharmacologique**. In: *Annales de Toxicologie Analytique: 2005*. EDP Sciences: 1-20.
60. Tiwari G, Tiwari R: **Bioanalytical method validation: An updated review**. *Pharmaceutical methods* 2010, **1**(1):25-38.
61. Ravisankar P, Navya CN, Pravallika D, Sri DN: **A review on step-by-step analytical method validation**. *IOSR J Pharm* 2015, **5**(10):7-19.
62. Ramond B, Gaillandre A, Gibelin N, Maignan N, Michalski C: **Guide de validation des méthodes de dosage biologique**. *STP pharma pratiques* 2002, **12**(6):317-336.
63. Grouls R, Machielsen E, Korsten H, Hellebrekers L, Breimer D, Ackerman E: **Capillary gas chromatographic method for the determination of n-butyl-p-aminobenzoate and lidocaine in plasma samples**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1995, **673**(1):51-57.
64. Baniceru M, Croitoru O, Popescu S, Popescu A: **Analysis of mepivacaine in human serum by gas chromatography after solid-phase extraction**. *Chromatographia* 2004, **59**(5-6):351-354.
65. Kadioglu Y, Atila A: **GC determination of prilocaine HCl in human plasma: Analytical application to real samples**. *Chromatographia* 2008, **67**(9-10):755-759.

66. Escuder-Gilabert L, Sagrado S, Medina-Hernandez M, Villanueva-Camañas R: **Determination of procaine and tetracaine in plasma samples by micellar liquid chromatography and direct injection of sample**. *Chromatographia* 2001, **53**(5-6):256-260.
67. Hoizey G, Lamiable D, Gozalo C, Miric T, Thomas A, Binet L, Oget O, Millart H, Mauprivez C: **Determination of articaine in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry and its application in a preliminary pharmacokinetic study**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2009, **49**(4):1082-1087.
68. Lombardo-Agüí M, Cruces-Blanco C, Garcia-Campana A: **Capillary zone electrophoresis with diode-array detection for analysis of local anaesthetics and opium alkaloids in urine samples**. *Journal of Chromatography B* 2009, **877**(8-9):833-836.
69. Wei S, Guo H, Lin J-M: **Chiral separation of salbutamol and bupivacaine by capillary electrophoresis using dual neutral cyclodextrins as selectors and its application to pharmaceutical preparations and rat blood samples assay**. *Journal of Chromatography B* 2006, **832**(1):90-96.
70. Reif S, Le Corre P, Dollo G, Chevanne F, Le Verge R: **High-performance liquid chromatographic determination of ropivacaine, 3-hydroxy-ropivacaine, 4-hydroxy-ropivacaine and 2', 6'-pipecoloxylidide in plasma**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1998, **719**(1-2):239-244.
71. Dhananjeyan MR, Bykowski C, Trendel JA, Sarver JG, Ando H, Erhardt PW: **Simultaneous determination of procaine and para-aminobenzoic acid by LC–MS/MS method**. *Journal of Chromatography B* 2007, **847**(2):224-230.
72. Baniceru M, Croitoru O, Popescu S: **Determination of some local anesthetics in human serum by gas chromatography with solid-phase extraction**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2004, **35**(3):593-598.
73. Kau Y, Wong K, Shyr M, Lee Y, Tsai T: **Simultaneous determination of unbound ropivacaine in rat blood and brain using microdialysis**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 2001, **760**(1):107-112.
74. Woolf CJ, Ma Q: **Nociceptors—noxious stimulus detectors**. *Neuron* 2007, **55**(3):353-364.
75. D'Mello R, Dickenson AH: **Spinal cord mechanisms of pain**. *British journal of anaesthesia* 2008, **101**(1):8-16.
76. Butrick CW: **Persistent postoperative pain: pathophysiology, risk factors, and prevention**. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 2016, **22**(5):390-396.
77. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Křikava I, Mixa V: **Postoperative pain management**. *Prague, Czech Republic: Mladá fronta[Google Scholar]* 2017.
78. Kasouati J, Abouqal R: **L'évaluation de la douleur chez l'adulte: Objectifs et outils**. *Journal Marocain des Sciences Médicales* 2017, **21**(1).
79. Komann M, Weinmann C, Schwenkglenks M, Meissner W: **Non-pharmacological methods and post-operative pain relief: An observational study**. *Anesthesiology and pain medicine* 2019, **9**(2).
80. Liechti ME: **Pharmacologie des analgésiques pour la pratique–2e partie: opioïdes**. In: *Forum Médical Suisse: 2014*. EMH Media: 460-464.
81. Meylan N: **Le rôle de la morphine intrathécale dans le contrôle de la douleur postopératoire: une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés**. University of Geneva; 2009.
82. Sharma V, Dutt S, Kumar R, Sharma P, Javed A, Guleria R: **OPIOID Pharmacology: A Review**. 2015.
83. Smith HS: **Opioid metabolism**. In: *Mayo Clinic Proceedings: 2009*. Elsevier: 613-624.
84. Pruskowski J, Arnold RM: **Opioid Pharmacokinetics# 307**. *Journal of palliative medicine* 2016, **19**(6):668-670.
85. Garimella V, Cellini C: **Postoperative pain control**. *Clinics in colon and rectal surgery* 2013, **26**(3):191.
86. Hiotis M: **Morphine**. 2005.

87. Aubrun F, Mazoit J-X, Riou B: **Postoperative intravenous morphine titration**. *British journal of anaesthesia* 2012, **108**(2):193-201.
88. Massa H, Hubert S, Carles M, Raucoules-Aimé M: **Anesthésie du patient ambulatoire**. *EMC Anesthésie-Réanimation Paris: Elsevier Masson SAS* 2010:36-635.
89. Laval G, Sang B, Mallaret M, Villard M: **Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation mondiale de la santé**. *La revue de médecine interne* 2002, **23**(1):55-70.
90. Chapman JL, Lalkhen AG: **Postoperative analgesia**. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2016, **17**(3):144-150.
91. Wick EC, Grant MC, Wu CL: **Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review**. *JAMA surgery* 2017, **152**(7):691-697.
92. Alfonsi P, Chauvin M: **Néfopam: quelles limites d'utilisation**. *Mises Au Point En Anesth Réanimation* 2004.
93. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ: **Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative PainA meta-analysis of randomized controlled trials**. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2011, **115**(3):575-588.
94. Waldron N, Jones C, Gan T, Allen T, Habib A: **Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis**. *British journal of anaesthesia* 2013, **110**(2):191-200.
95. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M: **Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire**. *Anesth Reanim* 2016, **2**:421-430.
96. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E: **Management of Postoperative Pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council**. *The journal of pain* 2016, **17**(2):131-157.
97. Han C, Li X-d, Jiang H-q, Ma J-x, Ma X-l: **The use of gabapentin in the management of postoperative pain after total knee arthroplasty: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials**. *Medicine* 2016, **95**(23).
98. Beaussier M, Bouaziz H, Aubrun F, Belbachir A, Binhas M, Bloc S, Fuzier R, Jochum D, Nouette-Gaulain K, Paqueron X: **Infiltrations d'anesthésiques locaux pour l'analgésie postopératoire chez l'adulte. Résultats d'une enquête nationale de pratique**. In: *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation: 2012*. Elsevier: 120-125.
99. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Smith FG: **Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(2).
100. Pawa A, Wojcikiewicz T, Barron A, El-Boghdadly K: **Paravertebral blocks: anatomical, practical, and future concepts**. *Current Anesthesiology Reports* 2019, **9**(3):263-270.
101. Coudrais A: **COMPARAISON DE L'EFFICACITE ANALGESIQUE DU BLOC PARAVERTEBRAL VERSUS L'ANALGESIE PERIDURALE APRES UNE THORACOTOMIE**. 2015.
102. Beaussier M, Ades A, Dufour G, Beaussier PM: **Place des infiltrations en analgésie periopératoire en chirurgie thoraco-abdominale**. 2019.
103. Xu J, Brennan TJ: **Comparison of skin incision vs. skin plus deep tissue incision on ongoing pain and spontaneous activity in dorsal horn neurons**. *PAIN®* 2009, **144**(3):329-339.
104. Joshi GP, Janis JE, Haas EM, Ramshaw BJ, Nihira MA, Dunkin BJ: **Surgical site infiltration for abdominal surgery: a novel neuroanatomical-based approach**. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 2016, **4**(12).
105. Rawal N: **Current issues in postoperative pain management**. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2016, **33**(3):160-171.
106. Beaussier M: **Minimally invasive postoperative analgesia for pain relief after minimally invasive surgical procedures: the role of local anesthetic infusion**. In.: Springer; 2012.

107. Zhu Z, Chen B, Ye W, Wang S, Xu G, Pan Z, Zeng J, Luo Q, Jun Y, Huang Z: **Clinical significance of wound infiltration with ropivacaine for elderly patients in China underwent total laparoscopic radical gastrectomy: a retrospective cohort study**. *Medicine* 2019, **98**(14).
108. Aasbø V, Thuen A, Raeder J: **Improved long-lasting postoperative analgesia, recovery function and patient satisfaction after inguinal hernia repair with inguinal field block compared with general anesthesia**. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2002, **46**(6):674-678.
109. Strazisar B, Besic N, Ahcan U: **Does a continuous local anaesthetic pain treatment after immediate tissue expander reconstruction in breast carcinoma patients more efficiently reduce acute postoperative pain-a prospective randomised study**. *World journal of surgical oncology* 2014, **12**(1):16.
110. Grandhi RK, Perona B: **Mechanisms of action by which local anesthetics reduce cancer recurrence: a systematic review**. *Pain Medicine* 2020, **21**(2):401-414.
111. Le Gac G, Angenard G, Clément B, Laviolle B, Coulouarn C, Beloeil H: **Local anesthetics inhibit the growth of human hepatocellular carcinoma cells**. *Anesthesia & Analgesia* 2017, **125**(5):1600-1609.
112. LeBlanc KA, Bellanger D, Rhynes VK, Hausmann M: **Evaluation of continuous infusion of 0.5% bupivacaine by elastomeric pump for postoperative pain management after open inguinal hernia repair**. *Journal of the American College of Surgeons* 2005, **200**(2):198-202.
113. Sidiropoulou T, Buonomo O, Fabbi E, Silvi MB, Kostopanagiotou G, Sabato AF, Dauri M: **A prospective comparison of continuous wound infiltration with ropivacaine versus single-injection paravertebral block after modified radical mastectomy**. *Anesthesia & Analgesia* 2008, **106**(3):997-1001.
114. Kvolik S, Kristek J, Šakić K, Takač I, Gulam D: **A wound infiltration as a method of postoperative analgesia**. *Periodicum biologorum* 2009, **111**(2):241-246.
115. Fredman B, Zohar E, Tarabykin A, Shapiro A, Mayo A, Klein E, Jedeikin R: **Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery**. *Anesthesia & Analgesia* 2001, **92**(1):189-193.
116. Scott N: **Wound infiltration for surgery**. *Anaesthesia* 2010, **65**:67-75.
117. Ala-Kokko T, Karinen J, Ra E, Kiviluoma K, Alahuhta S: **Pharmacokinetics of 0.75% ropivacaine and 0.5% bupivacaine after ilioinguinal–iliohypogastric nerve block in children**. *British journal of anaesthesia* 2002, **89**(3):438-441.
118. Cederholm I, Evers H, Löfström J: **Effect of intradermal injection of saline or a local anaesthetic agent on skin blood flow–a methodological study in man**. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 1991, **35**(3):208-215.
119. Balocco AL, Van Zundert PG, Gan SS, Gan TJ, Hadzic A: **Extended release bupivacaine formulations for postoperative analgesia: an update**. *Current Opinion in Anesthesiology* 2018, **31**(5):636-642.
120. Candiotti KA, Sands LR, Lee E, Bergese SD, Harzman AE, Marcet J, Kumar AS, Haas E: **Liposome bupivacaine for postsurgical analgesia in adult patients undergoing laparoscopic colectomy: results from prospective phase IV sequential cohort studies assessing health economic outcomes**. *Current Therapeutic Research* 2014, **76**:1-6.
121. Barron KI, Lamvu GM, Schmidt RC, Fisk M, Blanton E, Patanwala I: **Wound infiltration with extended-release versus short-acting bupivacaine before laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial**. *Journal of minimally invasive gynecology* 2017, **24**(2):286-292.
122. Moffitt DL, De Berker DA, Kennedy CT, Shutt LE: **Assessment of ropivacaine as a local anesthetic for skin infiltration in skin surgery**. *Dermatologic surgery* 2001, **27**(5):437-440.
123. Leroy D, Beaussier M: **Infiltrations cicatricielles en chirurgie digestive: pourquoi, quand et comment?***Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2015, **19**(5):260-265.
124. Petersen PL, Mathiesen O, Stjernholm P, Kristiansen VB, Torup H, Hansen EG, Mitchell AU, Moeller A, Rosenberg J, Dahl JB: **The effect of transversus abdominis plane block or local**

anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: a randomised clinical trial. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2013, **30**(7):415-421.
125. Joshi G, Bonnet F, Kehlet H, collaboration P: **Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery**. *Colorectal Disease* 2013, **15**(2):146-155.
126. Rashid A, Gorissen K, Ris F, Gosselink M, Shorthouse J, Smith A, Pandit J, Lindsey I, Crabtree N: **No benefit of ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks over wound infiltration with local anaesthetic in elective laparoscopic colonic surgery: results of a double-blind randomized controlled trial**. *Colorectal Disease* 2017, **19**(7):681-689.
127. Barazanchi A, MacFater W, Rahiri J-L, Tutone S, Hill A, Joshi G, Kehlet H, Schug S, Van de Velde M, Vercauteren M: **Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update**. *British journal of anaesthesia* 2018, **121**(4):787-803.
128. Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR, Succar J, Xin X, Wang X: **Transversus abdominis-plane block versus local anesthetic wound infiltration in lower abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. *BMC anesthesiology* 2014, **14**(1):121.
129. Tawfik MM, Mohamed YM, Elbadrawi RE, Abdelkhalek M, Mogahed MM, Ezz HM: **Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial**. *Anesthesia & Analgesia* 2017, **124**(4):1291-1297.
130. Rao Z, Zhou H, Pan X, Chen J, Wang Y, Wang Z, Ding Z: **Ropivacaine wound infiltration: a fast-track approach in patients undergoing thoracotomy surgery**. *Journal of Surgical Research* 2017, **220**:379-384.
131. Kaushal-Deep SM, Anees A, Khan S, Khan MA, Lodhi M: **Randomized controlled study of intraincisional infiltration versus intraperitoneal instillation of standardized dose of ropivacaine 0.2% in post-laparoscopic cholecystectomy pain: Do we really need high doses of local anesthetics—time to rethink!***Surgical Endoscopy* 2018, **32**(7):3321-3341.
132. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit J-X, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C: **Continuous Preperitoneal Infusion of Ropivacaine Provides Effective Analgesia and Accelerates Recovery after Colorectal SurgeryA Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study**. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2007, **107**(3):461-468.
133. Li H, Chen R, Yang Z, Nie C, Yang S: **Comparison of the postoperative effect between epidural anesthesia and continuous wound infiltration on patients with open surgeries: A meta-analysis**. *Journal of clinical anesthesia* 2018, **51**:20-31.
134. Mungroop TH, Bond MJ, Lirk P, Busch OR, Hollmann MW, Veelo DP, Besselink MG: **Preperitoneal or subcutaneous wound catheters as alternative for epidural analgesia in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis**. *Annals of surgery* 2019, **269**(2):252-260.
135. Gavriilidis P, Roberts KJ, Sutcliffe RP: **Local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials**. *HPB* 2019, **21**(8):945-952.
136. Hotta K, Inoue S, Taira K, Sata N, Tamai K, Takeuchi M: **Comparison of the analgesic effect between continuous wound infiltration and single-injection transversus abdominis plane block after gynecologic laparotomy**. *Journal of anesthesia* 2016, **30**(1):31-38.
137. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, Peshaud J-L, Molinari N, Dadure C, Bringuier S: **Effectiveness of epidural analgesia, continuous surgical site analgesia, and patient-controlled analgesic morphine for postoperative pain management and hyperalgesia, rehabilitation, and health-related quality of life after open nephrectomy: a prospective, randomized, controlled study**. *Anesthesia & Analgesia* 2017, **124**(1):336-345.
138. Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D, Fabrizi L, Simone G: **Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy**. *British journal of anaesthesia* 2008, **101**(6):841-847.

139. Othman AH, Ahmed DG, Abd El-Rahman AM, El Sherif FA, Mansour S, Aboeleuon E: **Effect of preperitoneal versus epidural analgesia on postoperative inflammatory response and pain following radical cystectomy: A prospective, randomized trial**. *The Clinical journal of pain* 2019, **35**(4):328-334.
140. Comacchio GM, Monaci N, Verderi E, Schiavon M, Rea F: **Enhanced recovery after elective surgery for lung cancer patients: analysis of current pathways and perspectives**. *Journal of thoracic disease* 2019, **11**(Suppl 4):S515.
141. Gebhardt R, Mehran RJ, Soliz J, Cata JP, Smallwood AK, Feeley TW: **Epidural versus ON-Q local anesthetic-infiltrating catheter for post-thoracotomy pain control**. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013, **27**(3):423-426.
142. Fiorelli A, Izzo AC, Frongillo EM, Del Prete A, Liguori G, Di Costanzo E, Vicidomini G, Santini M: **Efficacy of wound analgesia for controlling post-thoracotomy pain: a randomized double-blind study**. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016, **49**(1):339-347.
143. Eljezi V, Imhoff E, Bourdeaux D, Pereira B, Farhat M, Schoeffler P, Azarnoush K, Dualé C: **Bilateral sternal infusion of ropivacaine and length of stay in ICU after cardiac surgery with increased respiratory risk: a randomised controlled trial**. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2017, **34**(2):56-65.
144. Zohar E, Shapiro A, Phillipov A, Hoppenstein D, Klein Z, Fredman B: **The postoperative analgesic efficacy of wound instillation with ropivacaine 0.1% versus ropivacaine 0.2%**. *Journal of clinical anesthesia* 2004, **16**(6):399-404.
145. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A: **Protocols to compare infusion distribution of wound catheters**. *Medical engineering & physics* 2012, **34**(3):326-332.
146. Corso OH, Morris RG, Hewett PJ, Karatassas A: **Safety of 96-hour incision-site continuous infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after bowel cancer resection**. *Therapeutic drug monitoring* 2007, **29**(1):57-63.
147. Riff C, Guilhaumou R, Marsot A, Beaussier M, Cohen M, Blin O, Francon D: **Ropivacaine wound infiltration for pain management after breast cancer mastectomy: a population pharmacokinetic analysis**. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2018, **7**(8):811-819.
148. Vendittoli P-A, Makinen P, Drolet P, Lavigne M, Fallaha M, Guertin M-C, Varin F: **A multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty: a randomized, controlled study**. *JBJS* 2006, **88**(2):282-289.
149. Gupta A, Favaios S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L: **A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management**. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2011, **55**(7):785-796.
150. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL: **Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials**. *Journal of the American College of Surgeons* 2006, **203**(6):914-932.
151. Kristek J, Kvolik S, Šakić K, Has B, Prlić L: **Intercostal catheter analgesia is more efficient vs. intercostal nerve blockade for post-thoracotomy pain relief**. *Collegium antropologicum* 2007, **31**(2):561-566.
152. Claroni C, Marcelli ME, Sofra MC, Covotta M, Torregiani G, Giannarelli D, Forastiere E: **Preperitoneal Continuous Infusion of Local Anesthetics: What Is the Impact on Surgical Wound Infections in Humans?***Pain Medicine* 2016, **17**(3):582-589.
153. Tilleul P, Aissou M, Bocquet F, Thiriat N, Le Grelle O, Burke M, Hutton J, Beaussier M: **Cost-effectiveness analysis comparing epidural, patient-controlled intravenous morphine, and continuous wound infiltration for postoperative pain management after open abdominal surgery**. *British journal of anaesthesia* 2012, **108**(6):998-1005.
154. Schurr MJ, Gordon DB, Pellino TA, Scanlon TA: **Continuous local anesthetic infusion for pain management after outpatient inguinal herniorrhaphy**. *Surgery* 2004, **136**(4):761-769.
155. Kehlet H, Wilmore DW: **Multimodal strategies to improve surgical outcome**. *The American journal of surgery* 2002, **183**(6):630-641.

156. Roulin D, Blanc C, Demartines N, Hübner M: **Réhabilitation améliorée après chirurgie--L'ere de la prise en charge optimale du patient chirurgical [Enhanced Recovery After Surgery--optimal management of the surgical patient]**. *Revue Médicale Suisse* 2014, **10**(435):1343-1347.
157. Billard V, Estebe J-P, de la Sfar CS, Ecoffey C: **Réhabilitation rapide après chirurgie**. In.: Elsevier Masson; 2015.
158. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M: **Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials**. *World journal of surgery* 2014, **38**(6):1531-1541.
159. Roulin D, Donadini A, Gander S, Griesser AC, Blanc C, Hübner M, Schäfer M, Demartines N: **Cost-effectiveness of the implementation of an enhanced recovery protocol for colorectal surgery**. *British Journal of Surgery* 2013, **100**(8):1108-1114.
160. Joliat GR, Labgaa I, Petermann D, Hübner M, Griesser AC, Demartines N, Schäfer M: **Cost–benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy**. *British Journal of Surgery* 2015, **102**(13):1676-1683.
161. Goupy J: **Design of Experiments Method**. *Dunod, Paris, France* 1988.
162. Nahler G: **coefficient of variation (CV)**. In: *Dictionary of Pharmaceutical Medicine.* Springer; 2009: 31-31.
163. Karnes HT, Shiu G, Shah VP: **Validation of bioanalytical methods**. *Pharmaceutical research* 1991, **8**(4):421-426.
164. Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K: **A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing wound infiltration of DepoFoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for postsurgical analgesia in total knee arthroplasty**. *The Knee* 2012, **19**(5):530-536.
165. Gorfine SR, Onel E, Patou G, Krivokapic ZV: **Bupivacaine extended-release liposome injection for prolonged postsurgical analgesia in patients undergoing hemorrhoidectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *Diseases of the colon & rectum* 2011, **54**(12):1552-1559.
166. Baniceru M, Manda CV, Popescu SM: **Chromatographic analysis of local anesthetics in biological samples**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2011, **54**(1):1-12.
167. Krisko RM, Schieferecke MA, Williams TD, Lunte CE: **Determination of bupivacaine and metabolites in rat urine using capillary electrophoresis with mass spectrometric detection**. *Electrophoresis* 2003, **24**(14):2340-2347.
168. Lindberg R, Pihlajamäki K: **High-performance liquid chromatographic determination of bupivacaine in human serum**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1984, **309**:369-374.
169. Piekarski M, Jelin'ska A, Szymczak K: **Development and validation of an HPLC method to determine the stability of fentanyl citrate and bupivacaine hydrochloride mixtures in infusion solutions**. *European journal of hospital pharmacy: science and practice* 2012, **19**(5):447-451.
170. Qin W-w, Jiao Z, Zhong M-k, Shi X-j, Zhang J, Li Z-d, Cui X-y: **Simultaneous determination of procaine, lidocaine, ropivacaine, tetracaine and bupivacaine in human plasma by high-performance liquid chromatography**. *Journal of Chromatography B* 2010, **878**(15-16):1185-1189.
171. Gross A, Nicolay A, Eschalier A: **Simultaneous analysis of ketamine and bupivacaine in plasma by high-performance liquid chromatography**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1999, **728**(1):107-115.
172. Hoizey G, Lamiable D, Robinet A, Ludot H, Malinovsky J-M, Kaltenbach ML, Binet L, Boulanger C, Millart H: **Sensitive bioassay of bupivacaine in human plasma by liquid-chromatography-ion trap mass spectrometry**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2005, **39**(3-4):587-592.

173. Rifai N, Hsin O, Hope T, Sakamoto M: **Simultaneous measurement of plasma ropivacaine and bupivacaine concentrations by HPLC with UV detection**. *Therapeutic drug monitoring* 2001, **23**(2):182-186.
174. Tahraoui A, Watson D, Skellern G, Hudson S, Petrie P, Faccenda K: **Comparative study of the determination of bupivacaine in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 1996, **15**(2):251-257.
175. Gu XQ, Fryirs B, Mather LE: **High-performance liquid chromatographic separation and nanogram quantitation of bupivacaine enantiomers in blood**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1998, **719**(1-2):135-140.
176. Louis PS, Das I, Rybczynski J, Bissonnette B, Hartley EJ: **Determination of bupivacaine in plasma by high-performance liquid chromatography. Levels after scalp infiltration in children**. *Clinical biochemistry* 1991, **24**(6):463-467.
177. Boland J, McWilliams K, Ahmedzai S, Pockley A: **Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review**. *British journal of cancer* 2014, **111**(5):866-873.
178. PERROT S, BANNWARTH B, BERTIN P, JAVIER R-M, Glowinski J: **Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges**. *Revue du rhumatisme (Ed française)* 1999, **66**(11):651-657.
179. Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, Barber D, Boice T, Dine A: **Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial**. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003, **126**(5):1271-1278.
180. Bianconi M, Ferraro L, Traina G, Zanoli G, Antonelli T, Guberti A, Ricci R, Massari L: **Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery**. *British journal of anaesthesia* 2003, **91**(6):830-835.
181. Zohar E, Shapiro A, Eidinov A, Fishman A, Fredman B: **Postcesarean analgesia: the efficacy of bupivacaine wound instillation with and without supplemental diclofenac**. *Journal of clinical anesthesia* 2006, **18**(6):415-421.
182. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A: **The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy**. *Anesthesia & Analgesia* 2001, **93**(2):482-487.
183. Givens VA, Lipscomb GH, Meyer NL: **A randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery**. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002, **186**(6):1188-1191.
184. Diarra MD: **Infiltration pariétale de bupivacaine 0, 5 p. 100 pour analgésie postopératoire**. 2013.
185. Talbot H, Hutchinson S, Edbrooke D, Wrench I, Kohlhardt S: **Evaluation of a local anaesthesia regimen following mastectomy**. *Anaesthesia* 2004, **59**(7):664-667.
186. Schell SR: **Patient outcomes after axillary lymph node dissection for breast cancer: use of postoperative continuous local anesthesia infusion**. *Journal of Surgical Research* 2006, **134**(1):124-132.
187. Meunier Y: **Analgésie postopératoire par infiltration continue cicatricielle: pour qui et comment?***Progrès en Urologie-FMC* 2013, **23**(4):F133-F138.
188. Kristensen BB, Christensen DS, Østergaard M, Skjelsager K, Nielsen D, Mogensen TS: **Lack of postoperative pain relief after hysterectomy using preperitoneally administered bupivacaine**. *Regional anesthesia and pain medicine* 1999, **24**(6):576-580.
189. Albright GA: **Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine**. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1979, **51**(4):285-287.
190. Eljebari H, Jebabli N, Salouage I, Gaies E, Lakhal M, Boussofara M, Klouz A: **Population pharmacokinetics of bupivacaine in combined lumbar and sciatic nerve block**. *Indian Journal of Pharmacology* 2014, **46**(2):201.

191. Whiteman A, Bajaj S, Hasan M: **Novel techniques of local anaesthetic infiltration**. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2011, **11**(5):167-171.
192. Veering BT, Burm AG, Feyen H-M, Olieman W, Souverijn JH, Van Kleef JW: **Pharmacokinetics of Bupivacaine during Postoperative Epidural InfusionEnantioselectivity and Role of Protein Binding**. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2002, **96**(5):1062-1069.
193. Kastrissios H, Triggs E, Sinclair F, Moran P, Smithers M: **Plasma concentrations of bupivacaine after wound infiltration of an 0.5% solution after inguinal herniorrhaphy: a preliminary study**. *European journal of clinical pharmacology* 1993, **44**(6):555-557.
194. ELShamaa HA, Ibrahim M: **Bupivacaine constant continuous surgical wound infusion versus continuous epidural infusion for post cesarean section pain, randomized placebo-controlled study**. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2016, **32**(4):541-547.
195. Ranta P, Ala-Kokko T, Kukkonen J, Ohtonen P, Raudaskoski T, Reponen P, Rawal N: **Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomised clinical study**. *International journal of obstetric anesthesia* 2006, **15**(3):189-194.
196. Jouve P, Bazin J-E, Petit A, Minville V, Gerard A, Buc E, Dupre A, Kwiatkowski F, Constantin J-M, Futier E: **Epidural versus Continuous Preperitoneal Analgesia during Fast-track Open Colorectal SurgeryA Randomized Controlled Trial**. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2013, **118**(3):622–630-622–630.
197. QAMOUSS Y, CHAFIK A, SERGHINI I, LALAOUI J, ZOUBIR M, BOUGHALEM M: **Comparaison de l'efficacité analgésique de trois techniques d'analgésie après thoracotomie**. *Médecine et armées* 2012, **40**(4):339-343.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

Date :……../……/…….

Médecin traitant :

Nom:……..

Service: ……**Tel. :** ……

Patient

IP :……

Nom: ……

Origine : urbain☐ rural☐

Age:…….. **Poids** :……Kg. **Taille :**……m

Sexe : ☐F ☐ M

Date d'hospitalisation /____/____/_____/

Niveau d'instruction analphabète ☐ primaire ☐ secondaire☐ supérieur☐

Motif d'hospitalisation :…….

Geste chirurgical :……..

Antécédents médicaux :

☐ Toxiques :

☐ Chirurgicaux :

☐ Gynéco-obstétriques :

☐ Cardio-vasculaires :

☐ Respiratoires :

☐ Neurologiques :

☐ Allergiques :

☐ Autres :

Traitements concomitants :

……

Prémédication : ☐ Oui ☐ Non

Types de médicaments :……

ATCD chirurgie abdominale oui ☐ non ☐

Score ASA I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐

Diagnostic (type de cancer) :……

Stade de la maladie I ☐ II A ☐ II B ☐ III A ☐ III B ☐ IV ☐

Données peropératoire

EVA préopératoire: ……

Extension tumorale (exploration chirurgicale) :

Pas d'extension ☐ Extension loco-régionale aux viscères ☐
Extension loco-régionale aux vaisseaux ☐ Extension loco-régionale aux nerfs ☐
Extension loco-régionale à la paroi abdominale ☐ Extension à distance au foie ☐
Extension à distance aux ovaires ☐
Extension à distance : autres ☐
Carcinose. ☐

Position du malade DD ☐ Double équipe ☐ DL ☐

Date intervention /___/___/_____/ heure de début d'intervention ……

Type incision

médiane sus ombilicale ☐ médiane sous ombilicale ☐ médiane à chevale sur l'ombilic ☐

xypho-pubienne ☐ sous costale droite ☐ sous costale gauche ☐

bi sous costale ☐ para rectale droite ☐ para rectale gauche ☐

Longueur incision (en cm)……

Contre- incision non ☐ pour drainage ☐ pour stomie ☐

Durée d'intervention ……minutes

Curage oui ☐ non ☐

Viscérolyse oui ☐ non ☐

Contamination péritonéale oui ☐ non ☐

Contamination pariétale oui ☐ non ☐

Incident per opératoire oui ☐ non ☐ **Si oui :**

Type d'incident

Hémorragie ☐ plaie vasculaire ☐ incident respiratoire ☐

Instabilité hémodynamique ☐ autre ☐……..

Quantité totale des morphiniques per opératoires (µg) :

Molécule	dose
……..	……..
……..	……..

Données relatives aux anesthésiques locaux :

Type d'anesthésiques locaux utilisés :

Bupivacaïne ☐ Lidocaïne ☐ Naropeine ☐ Autres AL : ☐

Association d'AL ☐ Produits associés :

Concentration de l'AL : ……

Dose administrée :……

Type d'administration

Injection unique initiale ☐ Dose (ml/mg) :

Injection à travers un cathéter : ☐

Discontinue ☐ Nombre d'injections: dose totale (ml/mg) :

Délais entre inject (min) (I1 – I2): / (I2 – I3): /(I3 – I4): /(I4 – I5):

Continue sans bolus initial ☐

Débit perfusion (ml/h) : Durée perfusion(h) :

Continue avec bolus initial : ☐

Bolus initial (ml/mg) : Débit perfusion (ml/h) :

Durée perfusion(h) :…….

Délai d'action (min) : ……

Durée d'action (heures) :……

Réussite de l'ALR : ☐ complète ☐ partielle ☐ non réussie

Evaluation d'analgésie

	H2	H6	H12	H18	H24	H36	H48
EVA repos							
EVA au cours de la spirométrie	X		X		X		X
Consommation morphine mg							
Nausées							
Vomissements							
prurit							
Rétention d'urine							
Dépression respiratoire							

Données relatives aux effets indésirables liés à l'ALR :

- ***Toxicité systémique des AL :***

Oui ☐ **Non** ☐

Si oui Moment de survenue : Per opératoire ☐ Post opératoire ☐

Signes cliniques de la toxicité systémique :

*****Cardiaques : ☐ Arrêt cardiaque

☐ Troubles de rythme

☐ Instabilité hémodynamique

*Respiratoires : ☐ Dyspnée

☐ Dysphonie

☐ Détresse respiratoire

☐ Nécessité de la ventilation mécanique :

☐ VNI

☐ Intubation trachéale

*Neurologiques : ☐ Agitation

☐ Convulsion

☐ Coma

Evolution : ☐ Favorable……

☐ Complication :……

☐ Décès……..

Surveillance post-opératoire

Sommeil perturbé par la douleur (1ère nuit après l'intervention)oui ☐ non ☐

Premier lever Date /___/___/_____/ heure _____

EVA au premier lever_____

Reprise transit gazeux Date /___/___/_____/ heure _____

Reprise transit solide Date /___/___/_____/ heure _____

Satisfaction du patient à H48 (analgésie) Excellente ☐ moyenne ☐ faible ☐

Complications respiratoire post opératoire oui ☐ non ☐

Si oui Atélectasie ☐ Pneumopathie ☐ hypoxémie ☐

Complication hémodynamique post opératoire oui ☐ non ☐

Si oui HypoTA ☐ poussée HTA ☐ tr rythme ☐ tr repolarisation ☐ hypovolemie ☐

Complications chirurgicales oui ☐ non ☐

Si oui Fistule ☐ abcès résiduel ☐ péritonite ☐

Hémorragie ☐ Ischémie intestinale ☐

Autres complications oui ☐ non ☐

Accident thrombo –embolique ☐ trouble Hydro électrolytique ☐
autre ☐……

Infection nosocomiale oui ☐ non ☐

Si oui **durée du traitement antibiotique** : …… jours

Complications de la technique analgésique

- Retrait prématuré oui ☐ non ☐
- Occlusion du cathéter oui ☐ non ☐
- Gêne du perfuseur oui ☐ non ☐
- Tolérance du cathétér oui ☐ non ☐
- Douleur au retrait oui ☐ non ☐
- Autre ☐ Préciser……

Date de sortie (du service) : **/___/___/_____/**

Type de sortie normal ☐

Transfert vers un autre service☐ motif……..

Douleur chronique :

1mois oui ☐ non ☐ nécessité de prise d'antalgiques oui ☐ non ☐

3mois oui ☐ non ☐ nécessité de prise d'antalgiques oui ☐ non ☐

Données relatives à l'analyse au laboratoire de pharmacologie :

Heures de prélèvement : (T0 = moment d'injection de l'AL)

T_0	T_{1h}	T_{3h}	T_{6h}	T_{12h}	T_{24h}	T_{48h}	T_{72h}

Dosage et lecture :

Heures de prélèvement	T_0	T_{1h}	T_{3h}	T_{6h}	T_{12h}	T_{24h}	T_{48h}	T_{72h}
Heures de lectures								
Types d'AL ou métabolites								
Aire de pic								
Concentration d'AL ou de métabolites								

LE PROTOCOLE D'ANALGESIE POST-OPERATOIRE :

Le protocole d'analgésie postopératoire adopté par le service d'anesthésie réanimation A4 pour la chirurgie digestive lourde:

1. Pro-paracétamol : en injection parentérale discontinue (1g/6h)
2. Titration en morphine en fonction du besoin antalgique du patient, suivie d'une PCA morphine (analgésie contrôlée par le patient) à travers une seringue électrique spécifique.

   NB: si non disponibilité de la morphine: Néfopam injectable en perfusion continue (Acupan R 5ampoules dans 50ml de SS 0,9%; 2ml/h).
3. Pose d'un cathéter pour infiltration cicatricielle continue au niveau de la plaie opératoire.

   NB: Si non disponibilité du cathéter d'infiltration cicatricielle: Anti-inflammatoire non stéroïdien type Parecoxib (Dynastat R)injectable 40mg/12h

Médecine palliative — Soins de support — Accompagnement — Éthique (2020) 19, 126—133



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Simple HPLC-UV method for the quantification of bupivacaine in human plasma with one step protein precipitation



Dosage de la bupivacaïne dans le plasma humain par une méthode HPLC-UV avec déproteinisation en une seule étape



Hayat Ben-Saghroune
Hicham Sbai
Mohammed Abdessadek
Ahmed El attari
Sanae Achour
Abderrahim El Bouazzaoui
Nabil Kanjaa

Hayat Ben-Saghroune[a,*], Hicham Sbai[a,b], Mohammed Abdessadek[c], Ahmed El attari[d], Sanae Achour[e], Abderrahim El Bouazzaoui[a,f], Nabil Kanjaa[a,f]

[a] *Laboratory of anesthesia-intensive care and emergency medicine, Medical Center for Biomedical and Translational Research, Faculty of Medicine and Pharmacy, University Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fez, Morocco*
[b] *Anaestesia and Critical Care in University Hospital of Tangier, Simulation Center Faculty of medicine, University Abdelmalek Essadi, Tangier, Morocco*
[c] *Laboratory of Neuroendocrinology and Nutritional and Climatic Environment, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fez, Morocco*
[d] *Central Laboratory for Medical Analyzes, Toxicology Unit, Hassan II University Hospital Center, Fez, Morocco*
[e] *Pharmaco-toxicology service, Biomedical and translational research laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy, University sidi mohammed ben abdellah, CHU HASSAN II, Fez, Morocco*
[f] *Department of Anesthesiology and Intensive Care A4, University Hospital Hassan II, Fez, Morocco*

Received 20 November 2019; received in revised form 15 December 2019; accepted 15 January 2020
Available online 20 March 2020

KEYWORDS
Bupivacaine;
Therapeutic monitoring;

Summary This research paper revolves around the process of the quantification of bupivacaine in human plasma through the selection of a sensitive high performance liquid chromatography method. The extraction of bupivacaine and ropivacaïne as an internal standard from plasma was performed through the use of hexane along with iso-propylalcohol. After

* Corresponding author.
E-mail address: hayat.bensaghroune@gmail.com (H. Ben-Saghroune).

https://doi.org/10.1016/j.medpal.2020.01.005
1636-6522/© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Plasma;
Chromatography;
Ultraviolet

liquid-liquid extraction we moved straightforward to the process of the mobile phase in which we had a combination of acetonitrile and potassium dihydrogen phosphate (65:35, v/v). The separation was carried out on a reversed phase C_{18} column with UV-detector at 210 nm for bupivacaine and 230 nm for the internal standard. This particular examination exhibited excellent linearity ($r^2 = 0.999$) in peak response over the concentration range of 0.1—1.5 μg/mL bupivacaine in human plasma. The mean absolute recoveries for 0.5 and 1.5 μg/mL of bupivacaine in plasma using the present extraction procedure were 97.43% and 95.03%, respectively. The intra- and inter-day coefficients of variation in the plasma were less than 12% at the lowest, and less than 10% at other concentrations, and the percent error values were less than 6%. The method displayed a high caliber of sensitivity and selectivity for therapeutic monitoring concentrations of bupivacaine in human plasma.
© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS
Bupivacaïne ;
Suivi thérapeutique ;
Plasma ;
Chromatographie ;
Ultraviolet

Résumé Cet article de recherche s'articule autour du processus de quantification de la bupivacaïne dans le plasma humain à l'aide d'une méthode chromatographie liquide à haute performance. L'extraction de la bupivacaïne et de la ropivacaïne comme étalon interne à partir du plasma a été réalisée en utilisant de l'hexane avec de l'alcool isopropylique. Après l'extraction liquide-liquide, nous sommes passés directement au processus de préparation de la phase mobile qui est constituée par un mélange d'acétonitrile et de dihydrogénophosphate de potassium (65/35, v/v). La séparation a été effectuée sur une colonne C18 en phase inversée avec un détecteur UV à 210 nm pour la bupivacaïne et 230 nm pour l'étalon interne. Cette mise au point particulier a montré une excellente linéarité ($r^2 = 0,999$) en réponse maximale sur la plage de concentration de 0,1—1,5 μg/mL de chlorhydrate de bupivacaïne dans le plasma humain. Les taux de récupération absolus moyens pour 0,5 et 1,5 μg/mL de chlorhydrate de bupivacaïne dans le plasma au moyen par le biais de mode d'extraction étaient respectivement de 97,43 % et 95,03 %. Les coefficients de variation dans le plasma intra et inter jours étaient inférieurs à 12 % aux valeurs les plus basses et inférieurs à 10 % aux autres concentrations, et les valeurs d'erreur en pourcentage étaient inférieures à 6 %. La méthode a montré une sensibilité et une sélectivité élevées pour le suivi thérapeutique des concentrations de bupivacaïne dans le plasma humain.
© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Local anesthetic agents are an important and fundamental element of modern anesthesiology. These agents are highly and widely used through epidural route for pain management and also for regional anesthesia [1,2]. The bupivacaine is in fact a local anesthetic that has demonstrated its ability to provide prolonged relief particularly in the case of acute pain during minor and major surgeries [3]. Most of the systems of toxic reactions of these drugs are correlated with high concentrations of this agent within the human system [4], furthermore the measurement of plasma levels of bupivacaine is therefore vitally important to detect and prevent serious side effects including central nervous system and cardiac toxicity in case of C_{max} greater than 1.4 μg/ml [5,6], this plasma concentration is directly proportional to the dose administered and inversely to infusion time. As a matter of fact, all this was possible and feasible through the use of this revolutionary simple method of high performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) [7—9] mass spectrometry (MS) detection [10,11], gas chromatography (GC) with [12,13] or without MS [14]. Thus, In this research paper we made an attempt to describe the development and validation of a simple reversed phase HPLC (RP-HPLC) method with UV detection requiring a small sample volume, using ropivacaine as an internal standard (I.S) and employing a one step liquid-liquid extraction and chromatographic separation of 10 min.

Materials and methods

Chemicals and reagents

Bupivacaine (Bupivacaine hydrochloride $C_{18}H_{28}N_2O$, HCl Analytical Standard, for drug analysis) and Ropivacaine (internal standard, I.S) (Fig. 1), in powder form were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Potassium dihydrogen phosphate buffer (analytical grade), acetonitrile, methanol, hexane mixed with 5% iso-propylalcohol analytical grade (n-Hexan Chromasolv C_8H_{14}, iso-propylalcohol for HPLC Propan-2-ol C_3H_8O), deionized water were purchased

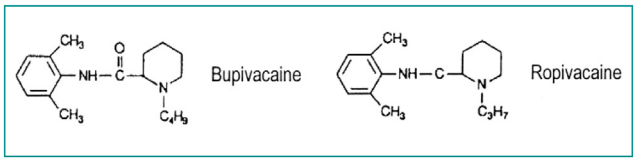


Figure 1. Chemical structure of bupivacaine and ropivacaine as an internal standard.
Structure chimique de la bupivacaïne et de la ropivacaïne comme étalon interne.

from Merck KGaA (HPLC grade, purity ≥ 99.9%, Germany). The blank plasma was collected from the Regional Blood Transfusion Center of Fez, Morocco.

Instrumentations

The analysis was performed on a Shimadzu chromatography system (Kyoto, Japan) equipped with an LC-20AD solvent delivery pump, SPD-M20A ultraviolet detector (operated at 210 nm), C-R8A integrator, a CTO-6A column heater and a DGU-20A5 degasser. The samples were applied by a reading 7725-loop injector SIL-20AC with an effective volume of 100 μl. The chromatographic separation was carried out using Waters Spherisorb S5W symmetry C_{18} column (250mm × 4.6 mm; ID 5 μm120 Å) with a Waters Spherisorb S5 W guard column (30mm × 4.6mmi.d.). Vortex-2 Genies and Mini spin plus (Eppendorf) were used to vortex and centrifuge plasma samples. The acquisition and integration of the results was carried out using the LC Solution software. The pH of the buffer solution was measured with a pH meter (pH/ORP Meter by Hanna Instruments).

Chromatographic conditions

All analyzes were performed at room temperature (25 °C) under isocratic conditions. Separation was carried out using a Waters Spherisorb S5 W symmetry C_{18} column (250 mm × 4.6 mm ID 5 μm120 Å). The mobile phase consisted of potassium dihydrogen phosphate buffer—acetonitrile (0.01 M, pH = 4) (65:35; v/v) and the UV detection was 210 nm at a flow rate of 0.7 mL/min. The volume injected was 50 μl of each plasma extract. The retention times were 8.3 min for bupivacaine and 7.03 min for ropivacaine.

Mobile phase preparation

The phosphate buffer was prepared by dissolving 1.34 g of KH_2PO_4 in 1 l of purified water, the pH was adjusted to 4 by pure phosphoric acid. The final composition of the mobile phase was a mixture of potassium dihydrogen phosphate (0.01 M, pH = 4) and acetonitrile (65:35, v/v). The main components of the mobile phase were filtered before the use through a 0.45 μm membrane filter. Subsequently, the mobile phase was degassed and pumped from the solvent reservoir to the HPLC column.

Standards preparation and calibration curve

Stock solution of bupivacaine was prepared by dissolving 1 mg of bupivacaine in purified water (1 mg/ml) and then this solution was diluted to have a concentration standard of

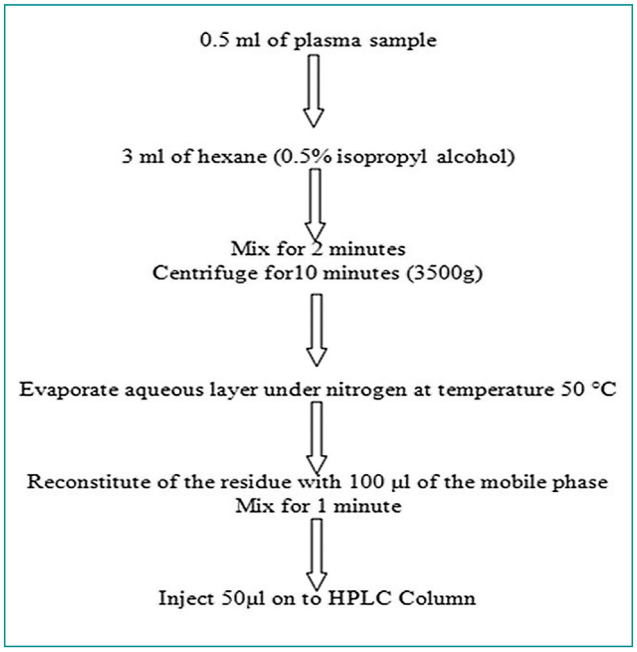


Figure 2. Flow chart of the plasma extraction technique.
Organigramme de la technique d'extraction du plasma.

15 μg/ml from which the range of linearity was carried out. Similarly ropivacaine, the I.S, was also prepared by dissolving 1 mg in 1 ml of purified water (1 mg/ml). From the stock solution of bupivacaïne, a standard range was prepared for concentrations 0.1, 0.2, 0.5, 0.7, 1, 1.5 μg/ml, the procedures of dilutions were in fact performed by using blank plasma. These concentrations were chosen as they cover the actual plasma concentrations obtained in patients receiving bupivacaine therapeutically. All the previously mentioned solutions were stored at a temperature level not exceeding 4 °C and then brought to room temperature before use.

Extraction procedure

A 500 μl volume of the plasma from individuals not receiving bupivacaine was transferred to 15 ml polypropylene micro centrifuge tube. Extraction was actually proceeded by adding a 50 μl equal to 1 μg/ml of internal standard in plasma samples and deproteinized with hexane (containing 5% iso-propylalcohol) 3 ml to the tube and shaking for 2 min (IKA vortex genius 3 shaker). After centrifugation at 3500 g for 10 min (Centrifuge Universal 320 Hettich Zentrifugen), the upper organic layer is transferred quantitatively into a 10 ml glass tube and evaporated using an evaporator at 50 °C under a stream of nitrogen. The residue was reconstituted in 100 μl of the mobile phase and mixed for 1 min (Fig. 2), a 50 μl of the filtrate was injected in the HPLC system.

Results

The developed HPLC technique was enhanced for the analysis of bupivacaine in human plasma. Various mobile phases were tested to find the best condition to quantify bupivacaine in plasma. Different ratios of acetonitrile, and

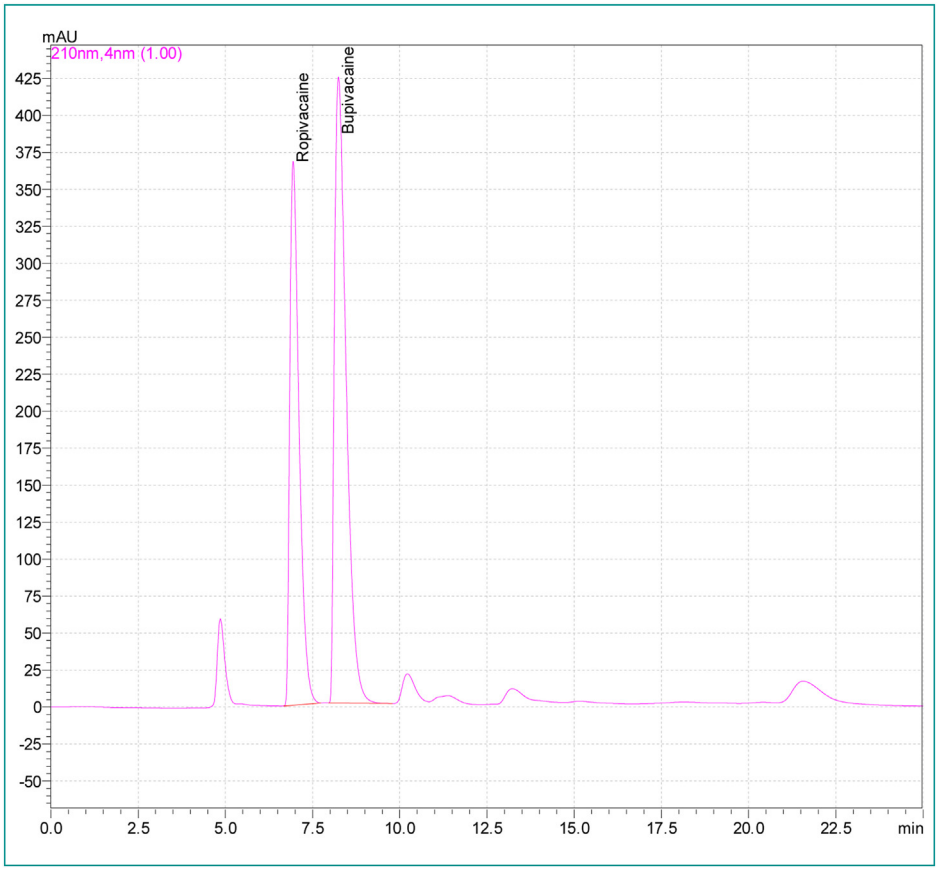


Figure 3. HPLC-UV chromatogram obtained from human plasma sample after bupivacaine administration (retention time 8.3 min), and HPLC-UV chromatogram obtained for internal standard (7.03 min).
Chromatogramme HPLC-UV obtenu à partir d'un échantillon de plasma humain après administration de bupivacaïne (temps de rétention 8,3 min), et chromatogramme HPLC-UV obtenu pour l'étalon interne (7,03 min).

potassium dihydrogen phosphate were tried and the optimum mobile phase was finalized. Then the method was validated for selectivity, linearity, limit of quantification, limit of detection, accuracy, precision and recovery. The method was validated according to the guideline of the International Conference on Harmonization [15].

Selectivity

Selectivity is the ability of an analytical method to distinguish and quantify the analyte in the presence of other components in the sample [16]. For plasma sample was chromatographed to actually measure and check for endogenous components, which might interfere with bupivacaine. Spiked plasma samples representing a low (0.1 μg/ml), medium (0.7 μg/ml) and high (1.5 μg/ml) bupivacaine concentration was analyzed to verify the selectivity of the method of analysis. The peak of bupivacaine observed on the chromatogram after an injection of sample analysis did not interfere with any endogenous components and also with the I.S (Fig. 3). There was also a very good resolution between the peaks of drug that the resolution factor was 2.54.

Linearity

The study of the linearity domain is generally evaluated by the quality of regression. It defines the upper and lower limits of the linear relationship between the concentration of the observed analysis and the performed dilution [17]. It was in fact carried out by diluting a stock solution of 1 mg/ml in the mobile phase, the concentration of which was adjusted to cover the calibration range (0.1—1.5 μg/ml). Each dilution was repeated three times a day over three separate days and then the average was calculated. Linearity was determined separately for bupivacaine by plotting peak area against concentration. Based on these calibration plots it was clear that the response was a linear function of concentration over the range 0.1—1.5 μg/ml for bupivacaine as it is indicated in graph (Fig. 4). The linear regression equations for bupivacaine, $Y = 5.669e + 006 \times X + 60730$, where X is corresponding (peak area) and Y representing the concentration. The response was determined to be linear over the range of 0.1 μg/ml to 1.5 μg/ml for bupivacaine. All of the concentrations were injected in triplicate to get reproducible response. The calibration curve was plotted as concentration of the respective drug versus the response at each level. This particular method was evaluated by its correlation coefficient and intercept value calculated by

Table 1 The average and standard deviation, relative standard deviation inter-day precision and coefficient of variance data for the measurement of bupivacaine in human plasma ($n = 3$).
La moyenne et l'écart-type, l'écart-type relatif, la précision inter-journalière et le coefficient de variance des données pour la mesure de la bupivacaïne dans le plasma humain ($n = 3$).

Concentration added (μg/ml)	Concentration calculated (μg/ml) $n = 3$		Standard deviation		% CV		% Relative error	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
0.1	0.1	0.097	0.011	0.003	10.74	3.45	−0.24	−2.57
0.2	0.204	0.202	0.004	0.004	2	2.22	1.95	1.2
0.5	0.499	0.502	0.013	0.015	2.65	3.04	−0.17	0.37
0.7	0.705	0.699	0.019	0.013	2.71	1.88	0.7	−0.15
1	1	0.999	0.02	0.016	2.01	1.62	0.03	−0.11
1.5	1.501	1.5	0.069	0.019	4.57	1.27	0.05	0.03

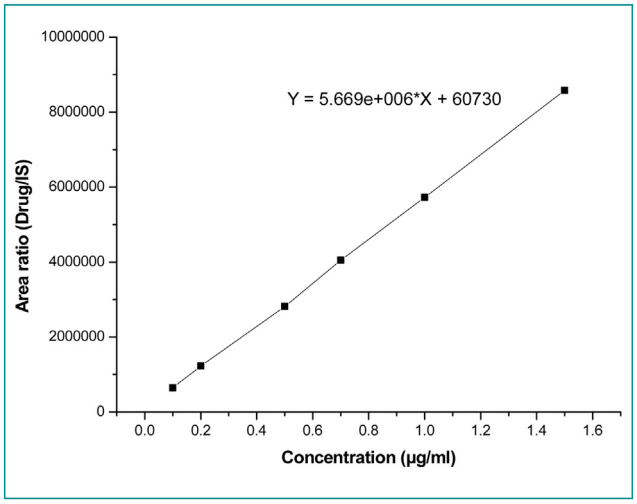


Figure 4. Plot of linearity of six calibration curves levels of bupivacaine against their analytical responses and regression equation ($r^2 = 0.99980$).
Graphique de la linéarité de six courbes d'étalonnage des niveaux de bupivacaïne en fonction de leurs réponses analytiques et équation de régression ($r^2 = 0,99980$).

statistical study. They were in fact represented by the linear regression equation.

Lower limit of detection (LLOD) and lower limit of quantification (LLOQ)

The lower limit of detection (LLOD) and lower limit of quantification (LLOQ) of the developed method was determined by injecting progressively low concentrations of the standard solutions using the developed RP-HPLC method. The LLOD is the smallest concentration of the analyte that gives a measurable response (signal to noise ratio of 3) [18]. The LLOD for bupivacaine was found to be 0.05 μg/ml. The LLOQ is the smallest concentration of the analyte, which provides a response that can be accurately quantified (signal to noise ratio of 10) [19]. The LLOQ was 0.15 μg/ml for bupivacaine.

Accuracy and precision

The accuracy of the analytical method describes the closeness of the mean test results obtained by the method to the true value of the analyte, whereas precision is the closeness of individual measures of an analyte when the procedure is applied repeatedly and consistently to numerous aliquots of a single homogeneous volume of biological matrix [20]. In order to attain a high level of accuracy, the mean value of three concentrations should be within 15% of the actual value while the precision of the coefficient of variation (CV) should not exceed 15% at each concentration level [21]. The intra-day and inter-day degree of precision and accuracy of the method is expressed as coefficient of variation and relative error as it is shown (Table 1). The intra-day and inter-day coefficient of variation was 3.5% or less for all the selected concentrations. The relative errors at all the studied concentrations were 2.5% or less. These data indicate a considerable degree of precision and accuracy of the method both during the analytical run and between different runs. The relative error shows that the method is remarkably accurate which ensures the reliability and the credibility of the obtained results.

Recovery

It is measured by the percentage of the analyte found after pretreatment of the matrix compared to the same concentration in pure solution [22]. The recovery is acceptable if it is greater than 85%. The chromatographic retention times were 8.3 min for bupivacaine and 7.03 min for I.S, the mean r^2 for plasma curve 0.999, the CV of intra and inter-day assessments for our matrix were less than 3.5% (Tables 2 and 3), the mean inter-day error in human plasma was less than 2.5% (Table 1). Thus, we can safely advocate the fact that recovery is highly related to the extraction efficiency of an analytical method within the limits of variability.

This minimal volume does not dilute the drug, which ultimately improved the sensitivity of this technique. This method gave a good recovery with a minimal time for extraction (Table 2). In fact, the bupivacaine was found to be stable during the storage process as well as throughout all

Table 2 Average recoveries and variation coefficient of Bupivacaïne and Ropivacaïne (internal standard) from plasma samples ($n = 3$).
Récupérations moyennes et coefficient de variation de Bupivacaïne et Ropivacaïne (étalon interne) à partir d'échantillons de plasma ($n = 3$).

Concentration (μg/ml)	Recovery		CV%	
	Bupivacaine	Ropivacaine	Bupivacaine	Ropivacaine
0.5	100.38	100.7	3.04	1.64
1	99.89	100.44	1.62	1.58
1.5	100.03	100.06	1.27	0.68
Average	100.1	100.4		

Table 3 Recovery of bupivacaine at six concentrations ($n = 3$).
Récupération de la bupivacaïne à six concentrations ($n = 3$).

Spiked concentration (μg/ml)	Mean recovery	SD	%RSD
0.1	97.43	3.36	7.1
0.2	101.2	2.25	2.11
0.5	100.38	3.06	2.85
0.7	99.85	1.88	2.3
1	99.89	1.62	1.82
1.5	95.03	1.27	2.92

steps of the analytical method. Therefore, increasing the volume of organic solvent would dilute the drug in the sample and adversely affect the sensitivity.

Discussion

Measurements of bupivacaine in plasma samples have been used frequently in pain management and regional blocks to provide postoperative analgesia [23,24], since they are toxic, causing cardiovascular and central-nervous disorders, the therapeutic blood plasma concentrations should not go beyond certain limits. The toxic effects are marked at plasma levels of 1.5—4 μg/ml [25]. Moreover, the measurement of local anaesthetics concentrations from biological samples is necessary to evaluate the pharmacokinetics, metabolism of drugs and to establish appropriate dosage schemes in order to minimise adverse effects. The analysis of bupivacaine in human plasma has been reported by numerous methods using HPLC [26—29]. In this research paper we are describing the development and validation of a rapid, simple and sensitive HPLC method for quantification and accurate measurement of bupivacaine in human plasma. The analysis involved a simple liquid-liquid extraction, plasma was extracted with hexane, then the organic extract was evaporated and the residue was reconstituted in mobile phase. The proposed method is suitable for bupivacaine quantification in plasma samples. It showed specificity, since I.S and bupivacaine were well resolved and there were no interfering peaks from endogenous components. The retention times were 8.3 min for bupivacaine and 7.03 min for I.S. However, as for plasma sample preparation, it has been commented that the use of this simple and rapid procedure is highly sensitive and is not also effective in removing endogenous substances. The methods discussed in the present work provide a convenient and accurate way for the analysis of bupivacaine in human plasma, which is intended for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. However, in order to carry out the process of analysis with such high levels of precision and accuracy, the maximal absorbance of bupivacaine was at 210 nm and I.S was at 230 nm. Concerning the linearity for detector response of bupivacaine was observed in the concentration range of 0.1-1.5 μg/ml. As for the mobile phase composition, acetonitrile and phosphate solution they were the common components in most of the reported studies [30—32]. In the current method the choice of mobile phase with acetonitrile/phosphate buffer at pH = 4 was critical to ensure baseline resolution and protect bupivacaine and ropivacaine from interference by other drugs such as anesthetics, but also to provide a reasonable retention time for bupivacaine. The retention time for the bupivacaine in various scientific reports ranged from 3 to 14 min [2,7], in this particular experiment the bupivacaine was in fact diluted at 7.25 min, however, this technique is appropriate for reducing the analysis time. In addition, the alkaline conditions of mobile phase were used to force bupivacaine into its free base form, which promotes its extraction into suitable organic solvent [9]. For the extraction procedure of bupivacaine from human plasma, various solvents have been used in HPLC examinations. These include the diethyl ether/acidic [7], and other employed hexane [12]; however, in our work we used a simple step extraction procedure with a mixture of alcohol and hexane then the organic solvent layer was reconstituted using 100 μl of mobile phase.

These experiments included in this particular research paper have successfully described the performance and characteristics of a relatively simple/rapid HPLC method for the determination of plasma levels of bupivacaine. This method clearly displays excellent precision and recovery

due to its linearity from 0.1 to 1.5 μg/ml. The use of acetonitrile rather than using methanol in our mobile phase represents a significant improvement compared to the previously published method. During the experiment, we noticed that the employed sensitive system especially methanol interfered spectrally with bupivacaine detection at 210 nm. As a result, we can say that the use of acetonitrile overcame this problem. It also allowed for a relatively short interval (10 min) between successive sample analyses. Therefore, we can safely advocate that the chemical solution that was used during the final extraction within the mobile phase contributed to such high extent in improving the sample stability during the analysis.

The used column is a widely available reversed phase C_{18}, and the volume required is less than 2 ml combined with the simplicity of the analytical technique makes this useful procedure for measurement of bupivacaine concentrations in routine of postoperative analgesia to prevent toxicity from this molecule and to provide local anaesthesia. Finally we have proposed here in this particular research paper an easier and a more simple technique than those other early introduced methods [7,33,34]. That it's to say, with a lower retention time and more sensitivity, the measuring and the quantification of bupivacaine in human plasma has become easier to be achieved through this widely used method.

Conclusion

The method has proven to be simple, specific, sensitive, precise and accurate; also it is extremely appropriate for the routine pharmacokinetic evaluation of bupivacaine to control postoperative pain at this range of concentrations. The run time is short and protein precipitation technique is very simple. Even for an injection volume of 50 μl the method is quite sensitive. Overall, this assay is suitable for the routine measurement of bupivacaine in human plasma.

Human and animal rights

This is an article about the development of an analytical method we have not worked on an animal model or Human. The sample plasma was collected from the Regional Blood Transfusion Center of Fez, Morocco. .

Informed consent and patient details

The authors have not submitted a declaration concerning informed consent and patient details.

None.

Funding

This work did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions

All authors attest that they meet the current International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for Authorship.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] Desparmet J, Meistelman C, Barre J, Saint-Maurice C. Continuous epidural infusion of bupivacaine for postoperative pain relief in children. Anesthesiology 1987;6:108—9.
[2] Hoizey G, Lamiable D, Robinet A, Ludot H, Malinovsky J-M, Kaltenbach ML, et al. Sensitive bioassay of bupivacaine in human plasma by liquid-chromatography-ion trap mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal 2005;39:587—92.
[3] Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesthesiology 1990;72:322—9.
[4] Liguori GA, Chimento GF, Borow L, Figgie M. Possible bupivacaine toxicity after intraarticular injection for postarthroscopic analgesia of the knee: implications of the surgical procedure. Anesth Analg 2002;94:1010—3.
[5] Ala-Kokko T, Karinen J, Ra E, Kiviluoma K, Alahuhta S. Pharmacokinetics of 0.75% ropivacaine and 0.5% bupivacaine after ilioinguinal—iliohypogastric nerve block in children. Br J Anaesth 2002;89:438—41.
[6] Knudsen K, Suurküla MB, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of iv infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. Br J Anaesth 1997;78:507—14.
[7] Gross A, Nicolay A, Eschalier A. Simultaneous analysis of ketamine and bupivacaine in plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B: Biomed Sci App 1999;728:107—15.
[8] Lotfi H, Debord J, Dreyfuss M, Marquet P, Ben MR, Feiss P, et al. Simultaneous determination of lidocaine and bupivacaine in human plasma: application to pharmacokinetics. Ther Drug Monit 1997;19:160—4.
[9] Rifai N, Hsin O, Hope T, Sakamoto M. Simultaneous measurement of plasma ropivacaine and bupivacaine concentrations by HPLC with UV detection. Ther Drug Monit 2001;23:182—6.
[10] Kawano S-i, Murakita H, Yamamoto E, Asakawa N. Direct analysis of drugs in plasma by column-switching liquid chromatography—mass spectrometry using a methylcellulose-immobilized reversed-phase pretreatment column. J Chromatogr B 2003;792:49—54.
[11] Dal Bo L, Mazzucchelli P, Marzo A. Highly sensitive bioassay of lidocaine in human plasma by high-performance liquid chromatography—tandem mass spectrometry. J Chromatogr A 1999;854:3—11.
[12] Tahraoui A, Watson D, Skellern G, Hudson S, Petrie P, Faccenda K. Comparative study of the determination of bupivacaine in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography. J Pharm Biomed Anal 1996;15:251—7.
[13] Watanabe T, Namera A, Yashiki M, Iwasaki Y, Kojima T. Simple analysis of local anaesthetics in human blood using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography—mass spectrometry—electron impact ionization selected ion

monitoring. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci Appl 1998;709:225—32.
[14] Baniceru M, Croitoru O, Popescu S. Determination of some local anesthetics in human serum by gas chromatography with solid-phase extraction. J Pharm Biomed Anal 2004;35:593—8.
[15] Q8 I: International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. In: Topic Q9: Quality Risk Management Geneva; 2005.
[16] Vessman J. Selectivity or specificity? Validation of analytical methods from the perspective of an analytical chemist in the pharmaceutical industry. J Pharm Biomed Anal 1996;14: 867—9.
[17] Boulanger B, Chiap P, Dewé W, Crommen J, Hubert P. An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progresses and limitations. J Pharm Biomed Anal 2003;32:753—65.
[18] Araujo P. Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation. J Chromatogr B 2009;877:2224—34.
[19] Walfish S. Analytical methods: a statistical perspective on the ICH Q2A and Q2B guidelines for validation of analytical methods. BioPharm Int 2006;19:1—6.
[20] Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis viewpoint and discussion. J Chromatogr B: Biomed SciAppl 1997;689:175—80.
[21] Nahler G. International Conference on Harmonisation (ICH). In: Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Springer; 2009. p. 96.
[22] Karnes HT, Shiu G, Shah VP. Validation of bioanalytical methods. Pharmac Res 1991;8:421—6.
[23] Gorfine SR, Onel E, Patou G, Krivokapic ZV. Bupivacaine extended-release liposome injection for prolonged postsurgical analgesia in patients undergoing hemorrhoidectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dis Colon Rectum 2011;54:1552—9.
[24] Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K. A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing wound infiltration of DepoFoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for postsurgical analgesia in total knee arthroplasty. Knee 2012;19:530—6.
[25] Baniceru M, Manda CV, Popescu SM. Chromatographic analysis of local anesthetics in biological samples. J Pharma Biomed Anal 2011;54:1—12.
[26] Lindberg R, Kanto J, Pihlajamäki K. Simultaneous determination of bupivacaine and its two metabolites, desbutyl-and 4′-hydroxybupivacaine, in human serum and urine. J Chromatogr B: Biomed Sci Appli 1986;383:357—64.
[27] Kastrissios H, Hung M-F, Triggs EJ. High-performance liquid chromatographic method for the quantitation of bupivacaine, 2, 6-pipecoloxylidide and 4′-hydroxybupivacaine in plasma and urine. J Chromatogr B: Biomed Sci Appli 1992;577:103—7.
[28] Drewe J, Rufer S, Huwyler J, Küsters E. High-performance liquid chromatographic method for an automated determination of local anaesthetics in human plasma. J Chromatogr B: Biomed Sci Appli 1997;691:105—10.
[29] Krisko RM, Schieferecke MA, Williams TD, Lunte CE. Determination of bupivacaine and metabolites in rat urine using capillary electrophoresis with mass spectrometric detection. Electrophoresis 2003;24:2340—7.
[30] Piekarski M, Jelin'ska A, Szymczak K. Development and validation of an HPLC method to determine the stability of fentanyl citrate and bupivacaine hydrochloride mixtures in infusion solutions. Eur J Hosp Pharm Sci Pract 2012;19:447—51.
[31] Lindberg R, Pihlajamäki K. High-performance liquid chromatographic determination of bupivacaine in human serum. J Chromatogr B: Biomed Sci Appl 1984;309:369—74.
[32] Qin W-W, Jiao Z, Zhong M-K, Shi X-J, Zhang J, Li Z-d, et al. Simultaneous determination of procaine, lidocaine, ropivacaine, tetracaine and bupivacaine in human plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B 2010;878:1185—9.
[33] Gu XQ, Fryirs B, Mather LE. High-performance liquid chromatographic separation and nanogram quantitation of bupivacaine enantiomers in blood. J Chromatogr B: Biomed Sci Appl 1998;719:135—40.
[34] Louis PS, Das I, Rybczynski J, Bissonnette B, Hartley EJ. Determination of bupivacaine in plasma by high-performance liquid chromatography. Levels after scalp infiltration in children. Clin Biochem 1991;24:463—7.

Résumé de la thèse

L'analgésie post-opératoire se base sur plusieurs approches thérapeutiques en utilisant un arsenal de classes médicamenteuses, administrées par voie orale ou parentérale, ainsi en employant différentes techniques pour prendre en charge la douleur post-opératoire.

Parmi les médicaments, on trouve les anesthésiques locaux qui jouent un rôle très important dans le contrôle de la douleur pendant et après les interventions chirurgicales. La bupivacaïne est l'anesthésique local le plus utilisé.

Notre projet de thèse vise à caractériser la pharmacocinétique de la bupivacaïne utilisée en analgésie post-opératoire en déterminant l'intervalle thérapeutique. La technique analgésique par laquelle la bupivacaïne est administrée, est l'infiltration cicatricielle continue, d'où la nécessité d'évaluer la toxicité et l'efficacité de l'analgésie post opératoire par cette méthode analgésique chez les patients opérés par laparotomie pour cancer digestif.

Le premier travail était pour but d'optimiser et valider une méthode de dosage de la bupivacaïne par une chromatographie liquide à haute performance. Les résultats obtenus ont montré que la méthode est spécifique, sensible et précise pour la quantification de la bupivacaïne dans des échantillons de plasma en vue de la surveillance thérapeutique et des études pharmacocinétiques. Le temps de fonctionnement est court et la technique de précipitation des protéines est très simple.

Le deuxième travail de recherche s'est accentué sur l'évaluation de l'efficacité et la toxicité d'une administration continue d'un anesthésique local type Bupivacaïne au niveau de la plaie opératoire dans le cadre de la prise en charge de la douleur post opératoire chez des patients bénéficiant d'une laparotomie abdominale pour néoplasie digestive. En plus de l'infiltration cicatricielle de la bupivacaïne, l'analgésie post-opératoire repose sur stratégie multimodale incluant le paracétamol, et la morphine si nécessaire. Notre étude montre que l'infiltration cicatricielle continue est une technique analgésique simple, sûre et bien tolérée qui peut être fournie à tous les patients. Elle améliore le contrôle de la douleur, réduit la consommation en morphine et leurs effets secondaires associés. En outre, cette technique a permis d'accélérer le processus de récupération de nos patients après une chirurgie digestive lourde et peut donc adhérer parfaitement le concept de réhabilitation péri opératoire rapide qui vise une prise en charge optimale avec une durée d'hospitalisation la plus courte possible.

Malgré le faible échantillonnage de notre série, l'analyse pharmacocinétique a plaidé en faveur de l'innocuité et le risque de toxicité faible de cette technique analgésique dans un modèle de population marocaine.

Mots clés : Bupivacaïne, Dosage, HPLC, Analgésie, Infiltration cicatricielle, Pharmacocinétique