

🕒 **VIIIème journée normande d'anesthésie-réanimation**

Impact des données pharmacologiques pour le choix en clinique d'un morphinique

*Marcel Chauvin
Service d'Anesthésie Réanimation
Hôpital Ambroise Paré
9 avenue Charles de Gaulle
Boulogne 92100*

Les morphiniques agonistes ont tous les mêmes propriétés pharmacologiques qui dépendantes de la dose et qui concernent notamment l'analgésie, la dépression respiratoire et les effets digestifs. Ils diffèrent entre eux principalement par la puissance et la cinétique d'action. La puissance d'action détermine la dose efficace analgésique, mais à dose équipotente, les morphiniques exercent les mêmes effets pharmacologiques. La pharmacocinétique des morphiniques est déterminante des délais et durées d'action, qui constituent des données importantes pour le choix du morphinique.

PERIODE OPERATOIRE

Les délais et durées d'action des morphiniques administrés par voie IV durant une anesthésie générale dépendent de deux paramètres pharmacocinétiques :

- la demi-vie d'équilibration au niveau du site d'action (t1/2 Keo)
- et la demi-vie rapportée au contexte clinique ("context-sensitive half time")

Demi-vie d'équilibration au niveau du site d'action

La t1/2 keo a été calculée égale à 5 min pour le fentanyl et le sufentanil et à 1 min pour l'alfentanil et le rémifentanil. La diffusion des morphiniques au niveau du site d'action dépend, comme pour toutes les molécules de leurs propriétés physicochimiques (tableau I).

	Morphine	Péthidine	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Pka	7,9	8,6	6,5	8,4	8,0
base (%)	23	7	89	9	20
fraction libre (%)	70	30	9	16	7
fraction diffusible (%)	16,1	2,1	8	1,4	1,4
V1 (l)	23	88	11	60	50
Coefficient octanol/eau (pH 7,40)	1,4	39	128	813	1 778
Index* de diffusion (pH 7,40)	1,1	1	100,0	20,4	53,5

* Valeurs rapportées à la péthidine prise comme référence.

Tableau I : Fraction diffusible et index de diffusion. Le tableau I exprime les valeurs d'index de diffusion de différents morphiniques rapportées à la péthidine prise comme référence (index de diffusion = 1).

La fraction diffusible est la fraction libre (non fixée aux protéines plasmatiques) et non ionisée. Elle dépend du degré de fixation aux protéines plasmatiques et du pKa (Tableau I). Les morphiniques sont tous des bases faibles. Le pKa de l'alfentanil étant le plus bas, sa fraction diffusible est importante malgré une fixation protéique élevée. Il en est de même du rémifentanil (1). Le pKa du sufentanil est légèrement inférieur à celui du fentanyl, mais étant donné que sa fixation protéique est plus forte, sa fraction diffusible est égale à celle du fentanyl. Les fractions diffusibles du fentanyl et du sufentanil varient significativement avec le pH plasmatique, compte tenu de leurs valeurs de pKa. Par contre, la fraction diffusible de l'alfentanil n'est pas modifiée pour des variations de pH entre 7,20 et 7,60 .

La diffusion de la base non liée aux protéines (fraction diffusible) dépend de deux facteurs : la liposolubilité et le volume du compartiment central (2). La diffusion des morphiniques de part et d'autre de la barrière hémato-

encéphalique est passive, elle répond au gradient de concentration transmembranaire et s'effectue d'autant plus rapidement que la molécule est plus liposoluble. Ainsi, quand l'agent est très liposoluble, la diffusion transmembranaire est importante et l'équilibre de concentration est rapidement atteint entre le plasma et les récepteurs morphiniques dans le SNC. Par contre, quand le morphinique est peu liposoluble, l'équilibre ne peut pas être atteint. Les morphiniques diffèrent par leur liposolubilité. La morphine est la moins liposoluble, les autres morphiniques sont beaucoup plus liposolubles (Tableau I). Le fentanyl et le sufentanil sont les plus liposolubles. La base est légèrement plus liposoluble pour le fentanyl que pour le sufentanil. Mais le pourcentage de base pour un pH de 7,40 étant plus élevé pour le sufentanil que pour le fentanyl, la liposolubilité du sufentanil dans l'organisme est supérieure à celle du fentanyl (Tableau.I). L'alfentanil se classe parmi les morphiniques à liposolubilité intermédiaire se plaçant entre morphine et fentanyl; la péthidine et le rémifentanil se situent dans ce groupe. Le volume du compartiment central (V1) est également déterminant de la quantité de molécules diffusant dans le SNC puisque cette diffusion est dépendante de la concentration. Plus V1 est réduit et plus la concentration initiale du médicament dans ce compartiment est élevée. L'alfentanil et le rémifentanil ont un V1 particulièrement petit, comparé au fentanyl et au sufentanil, si bien que les concentrations initiales équivalentes à une même dose injectée sont 7 fois plus importantes pour l'alfentanil que pour le fentanyl et le sufentanil.

L'index de diffusion répond, pour l'ensemble des raisons précitées, à l'équation suivante :

Index de diffusion = (F diffusible x liposolubilité) / V1

Demi-vie rapportée au contexte clinique ("context-sensitive half time)

La "context-sensitive half time" est une paramètre pharmacocinétique qui découle d'une simulation informatisée à partir des paramètres pharmacocinétiques connus et publiés : il s'agit du temps de décroissance de 50% de la concentration dans le compartiment central (V1) après des durées variables de perfusion continue (3). Il traduit l'accumulation du médicament dans l'organisme. L'état d'équilibre n'étant pas atteint, ce paramètre est indépendant de la demi-vie terminale pour les morphiniques pour des perfusions inférieures à 6 à 8 heures.

" Effet on "

" L'effet on " des morphiniques est particulièrement intéressant dans le contexte de la période opératoire. Il permet d'atteindre rapidement la concentration souhaitée au niveau du compartiment effet.

" Effet off "

Par contre, " l'effet off " d'un morphinique comme le rémifentanil, s'il est utile pour l'extubation immédiate des malades et l'absence de risque de dépression respiratoire tardive au réveil, ne permet pas de majorer la composante morphinique peropératoire. En effet, nous avons rapporté récemment qu'après une anesthésie utilisant du rémifentanil pour une chirurgie abdominale avec laparotomie, le niveau de douleur postopératoire et la consommation de morphine en PCA sur 24 h étaient d'autant plus importants que le débit moyen de perfusion du rémifentanil était élevé (4). La courbe cumulée de morphine consommée du groupe rémifentanil était progressivement divergente de celle du groupe desflurane et les niveaux de douleur étaient plus élevés sur les 24 heures, ce qui indiquait que l'état hyperalgique était prolongé. Cet état d'hyperalgie postopératoire n'est pas spécifique du rémifentanil, il a aussi été observé avec le fentanyl chez des patientes opérées d'hystérectomie par voie abdominale (5). Dans cette dernière étude, les patientes étaient plus algiques et consommaient 4 fois plus de morphinique en PCA dans le groupe fentanyl peropératoire fortes doses sur la période de l'étude entre 4 et 16 heures après la chirurgie. Néanmoins, cet état hyperalgique est d'autant plus aisément mis en évidence que le morphinique est de plus courte durée d'action. De nombreuses données expérimentales sont en faveur de l'installation d'un état de tolérance aiguë et d'hyperalgie acquis à la suite de l'administration pendant quelques heures d'un morphinique à dose forte. L'épuisement de l'effet antinociceptif d'un morphinique administré à débit constant ou à une même dose en bolus itératifs a été obtenu après quelques heures d'administration chez l'animal (5-13). Cette tolérance s'installe d'autant plus rapidement que le morphinique a une cinétique rapide (14). Cette tolérance aiguë s'associe à un état d'hyperalgie après l'arrêt du morphinique (9,15,16). Tolérance aiguë morphinique et hyperalgie sont deux phénomènes d'un même mécanisme (15,16). Ils sont dépendants de la dose. En effet, ils sont d'autant plus intenses et apparaissent d'autant plus rapidement que la dose administrée est élevée (15, 17-19). Cet état d'hyperalgie est prolongé, il peut persister 2 à 3 jours après l'arrêt du morphinique (15-19).

La conséquence clinique pour limiter les douleurs postopératoires et la consommation d'analgésiques après rémifentanil est d'administrer des doses modérées de rémifentanil, équivalentes à celles que l'on utilise avec les morphiniques plus anciens (fentanyl, sufentanil, alfentanil) quand une extubation précoce postopératoire est envisagée. Ainsi, au cours d'une anesthésie générale, la composante anesthésique demeure prépondérante, exerçant à la fois perte de conscience et effet antinociceptif, le rémifentanil étant administré à des débits ne dépassant pas $0.25\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (correspondant à 6ng/ml en concentration cible au site d'action). En fait, à ces débits, le rémifentanil permet déjà une réduction importante (de l'ordre de 50%) et optimale des besoins en anesthésiques. D'ailleurs dans des études récentes, le débit plafond utilisé pour le rémifentanil est de $0,25\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (20,21).

PERIODE POSTOPERATOIRE

PCA IV

De nombreux morphiniques ont été comparés en PCA. La qualité d'analgésie est équivalente. Les demandes sont plus fréquentes avec des morphiniques de plus courte durée d'action comme le fentanyl et l'alfentanil qu'avec la morphine. Les effets indésirables sont peu différents. Un travail récent (22) démontre l'intérêt de changer de morphiniques chez un patient quand les effets indésirables deviennent trop fréquent.

Voies périmédullaires

La liposolubilité est le déterminant principal de la diffusion et par suite de l'action pharmacologique des morphiniques par voie rachidienne. Les autres caractéristiques telles le poids et la taille de la molécule, le degré d'ionisation et l'affinité pour les récepteurs morphiniques interviennent à un degré moindre. Les morphiniques sont classés en trois groupes en fonction de leur liposolubilité (Tableau I) : liposolubilité faible (morphine), intermédiaire (péthidine, alfentanil), liposolubilité élevée (fentanyl, sufentanil). Or, une substance administrée dans l'espace péri-dural a plusieurs devenir possibles. Elle peut diffuser successivement à travers la dure-mère, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) puis se fixer au niveau de sites, les uns spécifiques : les récepteurs morphiniques, les autres non spécifiques : les lipides membranaires. Un accès direct vers la moelle épinière serait possible via les artères spinales. Les autres voies sont 1) la diffusion vers les structures sus-jacentes et au maximum supra-spinales au gré des mouvements du LCR, 2) la résorption vasculaire par les vaisseaux péri-duraux et 3) la fixation au niveau des graisses de l'espace péri-dural. L'importance relative de chacune de ces voies de diffusion dépend en grande partie de la liposolubilité. Tout d'abord, plus l'agent est liposoluble et plus la fixation dans les graisses est importante, par ailleurs plus il est liposoluble et plus rapide est la résorption vasculaire (23,24) Ces deux facteurs contribuent à diminuer la quantité du morphinique susceptible de traverser les feuillets des méninges pour agir au niveau médullaire. Un travail (25) a montré une relation biphasique entre la perméabilité des feuillets des méninges et la liposolubilité : jusqu'à une valeur de liposolubilité de 100, toute augmentation de liposolubilité s'accompagne d'un accroissement de perméabilité. Par contre, pour toute majoration de liposolubilité au-dessus de 100, la perméabilité diminue. Des résultats identiques ont été obtenus avec d'autres tissus (cornée, peau). Ils refléteraient la composante double de la barrière hémato-méningée : aqueuse (liquide extracellulaire) et lipidique (membrane cellulaire). Pour atteindre les neurones, la substance analgésique doit diffuser dans ces deux milieux. Les substances liposolubles ont un comportement inverse. Les produits à liposolubilité intermédiaire diffusent aussi bien dans un milieu aqueux que lipidique.

Ainsi, pour les morphiniques peu liposolubles les concentrations sont très élevées dans le LCR (26-32), par contre, elles sont faibles pour les morphiniques très liposolubles (33). La décroissance des concentrations dans le LCR est également plus rapide pour le sufentanil et le fentanyl que pour la péthidine et la morphine. La conséquence est une accumulation de la morphine et de la péthidine dans le LCR après plusieurs injections tandis que le fentanyl et le sufentanil s'accumulent principalement dans le plasma (34-36).

Ces variations dans les pics de concentration dans le LCR en fonction de la liposolubilité expliquent qu'il en est de même de la diffusion du morphinique vers les structures sus-jacentes par l'intermédiaire des mouvements du LCR. Les concentrations de morphine sont si élevées au niveau lombaire qu'elles vont permettre la diffusion, temps et dose dépendante, vers les structures supra-spinales. Chez l'animal, la morphine injectée au niveau lombaire atteint les structures du quatrième ventricule vers la 6ème heure. Chez l'homme le niveau trigéminale est atteint en moyenne à la 4-6ème heure et la dépression de la commande ventilatoire apparaît à partir de la 8ème heure.

Par opposition, les morphiniques liposolubles diffusent en quantité moindre vers les structures nerveuses sus-jacentes, par contre, ils atteignent l'encéphale via la circulation sanguine. Néanmoins, des ascensions des niveaux d'analgésie ont aussi été rapportées avec les morphiniques liposolubles et des concentrations de fentanyl élevées ont été mesurées dans le LCR cervical après une administration lombaire basse.

En conclusion

les données pharmacologiques sont déterminantes pour le choix en clinique d'un morphinique. Pour la voie IV et la période opératoire, les morphiniques liposolubles (fentanyl et dérivés) sont préférables du fait de leurs délais d'action courts. Le développement d'un morphinique à cinétique très rapide, comme le rémifentanyl, n'a cependant pas permis de majorer considérablement la composante morphinique peropératoire du fait de la survenue d'une hyperalgie postopératoire dose-dépendante. Par opposition, pour les voies périmédullaires, le choix s'oriente vers les morphiniques peu liposolubles comme la morphine. Seul pour ce morphinique, les voies périmédullaires ont permis d'augmenter de manière importante la puissance d'action par rapport aux voies générales.

RESUME

Les morphiniques exercent les mêmes effets pharmacologiques à dose équipotente. Ils diffèrent entre eux principalement par la puissance d'action qui définit les doses efficaces et les propriétés pharmacocinétiques qui déterminent les délais et durées d'action. Durant la période peropératoire, les morphiniques ayant une demi-vie d'équilibration au site d'action courte sont intéressants afin d'obtenir un effet rapide. Le fentanyl et ses dérivés

remplissent cette condition. La demi-vie contextuelle de 3 min du rémifentanil quelle que soit la durée de la perfusion, permet d'obtenir une réversibilité rapide et prévisible de la morphinisation et prévient le risque de survenue d'une apnée retardée. Cependant, en dépit du développement de ce nouveau morphinique à cinétique très rapide, il n'a pas été possible de majorer la composante morphinique peropératoire sans induire un état d'hyperalgie postopératoire prolongé à l'origine de niveaux de douleur élevés et d'une surconsommation d'analgésiques. Ainsi, même avec le rémifentanil il est nécessaire de limiter les doses pour obtenir un effet optimal qui permet une réduction de l'ordre de 50% des besoins en anesthésiques. A l'inverse du peropératoire, le morphinique de choix pour soulager la douleur postopératoire est la morphine qui par sa faible liposolubilité a une durée d'action de 2 à 4 h par voie IV ou sous cutanée et de 12 à 24 heures par voie périmédullaire. Seul pour ce morphinique, les voies périmédullaires ont permis d'augmenter de manière importante la puissance d'action si bien qu'il reste le seul morphinique réellement indiqué par voie péridurale ou intrathécale quand les durées d'administrations dépassent plusieurs heures.

REFERENCES

1. Rosow C. Remifentanil : a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 875-876.
2. Hug CC Jr. Lipid solubility, pharmacokinetics, and the EEG: are you better off today than you were four years ago ? *Anesthesiology*,1985; 62:221-226.
3. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 53-63.
4. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance. Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000,93:409-17.
5. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anesth* 1999,46:872-7.
6. Martin WR, Eades CG. Demonstration of tolerance and physical dependence in the dog following a short-term infusion of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1961,133:262-70.
7. Cox BM, Ginsburg M, Osman OH. Acute tolerance to narcotic analgesia drugs in rats. *Br J Pharmac Chemother* 1968,33:245-56.
8. Cheney DL, Goldstein A. Tolerance to opioid narcotics: time course and reversibility of physical dependence in mice. *Nature* 1971,232:477-8.
9. Askitopoulou H, Whitwam JG, Al-khudhairi D, Chakrabarti M, Bower S, Hull CJ. Acute tolerance to fentanyl during anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1985,63:255-61.
10. Ling GSF, Paul D, Simantov R, Parternak GW. Differential development of acute tolerance to analgesia, respiratory depression, gastrointestinal transit and hormone release in a morphine infusion model. *Life Sci* 1989,45:1627-36.
11. Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley EL. Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology* 1991,74:166-71.
12. Kissin I, Brown PT, Bradley EL. Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology* 1991,75:813-6.
13. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996,83:600-5.
14. Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia ? *Anesthesiology* 2000 ;92 :308-9.
15. Laulin JP, Célérier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 1999,89:631-6.
16. Kissin I, Bright CA, Bradley EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000,91:1483-8.
17. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associate with a single opiate administration : involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory. *Neuroscience* 1998, 84 :583-9.
18. Laulin JP, Larcher A, Célérier E, Le Moal M, Simonnet G. Long-lasting increased pain sensitivity in rat following exposure to heroin for the first time. *Eur J Neurosci* 1998,10:782-5.
19. Célérier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2000,92:465-72.
20. Casati A, Albertin A, Fanelli G, Deni F, Berti M, Danelli G, Grifoni F, Torri G. A comparison of remifentanil and sufentanil as adjuvants during sevoflurane anesthesia with epidural analgesia for upper abdominal surgery: effects on postoperative recovery and respiratory function. *Anesth Analg* 2000,91:1269-73.
21. Song D, Whitten CW, White PF. Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000;90:1111-3.
22. Woodhouse A, Ward ME, Mather LE. Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? *Pain* 1999,80:545-53.

23. Phillips DM, Moore RA, Bullingham RES, Allen MC, Baldwin D, Fisher A, Lloyd JW, McQuay HJ. Plasma morphine concentrations and clinical effects after thoracic extradural morphine or diamorphine. *Br. J. Anaesth.* 1984, 56 : 829-836.
24. Hasenbos MA, Gielen MJM, Bos J, Tielbeek E, D'A Stanton-Hicks M, Egmond JV. High thoracic epidural sufentanil for post-thoracotomy pain : influence of epinephrine as an adjuvant. *Anesthesiology*, 1988, 69: 1017-1022.
25. Bernards CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology*, 1990, 73:1214-1219.
26. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984, 61:276-310.
27. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B. Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia. *Anesthesiology*, 1983, 58:545-551.
28. Moore A, Phil D, Bullingham R, McQuay H, Allen M, Baldwin D, Cole A. Spinal fluid kinetics of morphine and heroin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 35:40-45.
29. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Borg L. Pharmacokinetics of epidural morphine in Man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984, 26:233-237.
30. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B. Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology*, 1984, 60:448-454.
31. Sjöström S, Tamsen A, Persson P, Hartvig P. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology*, 1987, 67:889-895.
32. Sjöström S, Hartvig P, Persson P, Tamsen A. Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology*, 1987, 67:877-888.
33. Hansdottir V, Hedner T, Woestenborghs R, Nordberg G. The CSF and plasma pharmacokinetics of sufentanil after intrathecal administration. *Anesthesiology*, 1991, 74:264-269.
34. Renaud B, Brichant JF, Clergue F, Chauvin M, Levron JC, Viars P. Ventilatory effects of continuous epidural infusion of fentanyl. *Anesth analg*, 1988, 67:971-975.
35. Boudreault D, Brasseur L, Samii K, Lemoing JP. Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural infusion or patient-controlled epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesth Analg*, 1991, 73:132-137.
36. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Levron JC, Chauvin M. More epidural than intravenous sufentanil is required to provide comparable postoperative pain relief. *Anesth Analg* 2001 (sous presse).