

IVème journée normande d'anesthésie-réanimation

QUEL MORPHINIQUE POUR L'ANESTHESIE D'UN PATIENT AMBULATOIRE ?

Christian CONSEILLER

Hopital Cochin 27 rue du Fbg St Jacques - 75679 Paris Cedex 14

Dans quelques mois les anesthésistes-réanimateurs français vont pouvoir disposer du rémifentanil (Ultiva®). Ce n'est peut-être pas pour autant que les morphiniques dont nous disposons actuellement n'auront plus de place dans cette indication. Il me semble donc logique de répondre à la question posée en deux temps : parmi les produits "classiques" (fentanyl, alfentanil et sufentanil) quel produit choisir ? En quoi l'arrivée du rémifentanil est-elle susceptible de modifier considérablement les choses ?

1. QUEL MORPHINIQUE "CLASSIQUE" ?

Dès lors que pour l'anesthésie il est pratiquement hors de question de choisir un morphinique qui ne soit pas un agoniste μ , le choix d'un morphinique ne dépend pas de ses propriétés pharmacodynamiques mais bien exclusivement de ses propriétés pharmacocinétiques. Pour l'anesthésie du patient ambulatoire on souhaite généralement des produits dont la fin de l'action est rapide, afin de permettre la sortie du patient de l'hôpital dans les meilleures conditions possibles. Pour cela, on s'est longtemps référé à la demi-vie d'élimination tardive des produits en supposant que le morphinique qui avait la plus courte demi-vie d'élimination serait celui qui répondrait le mieux à la question posée. De ce point de vue l'alfentanil était donc apparu comme le produit qui répondait le mieux à ce critère.

Malheureusement, ce critère n'est pas nécessairement le bon critère. En effet, ce qui compte le plus pour déterminer la fin de l'action d'un morphinique (notamment la fin de son effet dépresseur respiratoire) c'est que la concentration plasmatique du produit s'abaisse le plus rapidement possible au dessous de la valeur seuil de cet effet dépresseur qui est de l'ordre de 50 à 80 % plus faible que celle de la concentration analgésique utile pendant l'intervention. La décroissance de la concentration plasmatique dépend de plusieurs facteurs dont le principal est la **redistribution** du morphinique depuis le compartiment central vers les compartiments périphériques. Après une administration prolongée ou répétée les compartiments périphériques vont progressivement se saturer et ce n'est qu'à partir du moment où ces compartiments sont saturés que la décroissance plasmatique ne dépend plus que de la demi-vie d'élimination tardive. On peut donc légitimement dire que la vitesse de décroissance plasmatique pour un produit donné sera variable suivant la durée de son administration, donc suivant le contexte de cette administration. C'est la raison pour laquelle HUGHES et Coll. (1) on propose le concept de "context sensitive half time" pour mesurer la vitesse de décroissance à 50 % de la concentration plasmatique, que l'on pourrait appeler en français "la demi-vie contextuelle".

Si l'on considère les trois principaux morphiniques "classiques", on s'aperçoit que pour une administration visant à maintenir une concentration plasmatique efficace pendant moins de une heure, il n'y a pratiquement aucune différence quant à la vitesse de décroissance de la concentration plasmatique du fentanyl, de l'alfentanil et du sufentanil. Donc, si l'acte opératoire dure une heure ou moins, la fin de l'action de ces trois morphiniques sera sensiblement observée dans les mêmes délais. En revanche, si l'acte chirurgical dure plus d'une heure (et jusqu'à 6-7 heures) c'est pour le sufentanil que la vitesse de décroissance de la concentration plasmatique est la plus élevée. Ceci peut paraître paradoxal puisque, des trois produits, c'est le sufentanil qui a la demi-vie d'élimination tardive la plus élevée. Cela s'explique par le fait que des trois produits, c'est lui qui a le plus important volume de distribution périphérique. Tout se passe donc comme si ce secteur périphérique important "aspirait" le produit qui se trouve dans le compartiment central. En revanche, au bout de 6 heures de perfusion, les compartiments périphériques du

sufentanil sont saturés et ce produit ne s'élimine alors que très lentement (cela ne concerne bien évidemment plus l'anesthésie ambulatoire !).

Pour nous résumer, pour un acte dont la durée est de moins d'une heure, la durée d'action du fentanyl, de l'alfentanil et du sufentanil ne sont pas significativement différentes. Le seul intérêt qu'il pourrait y avoir à utiliser l'alfentanil tient au fait que de ces trois produits, il est celui dont le délai d'action est le plus court et dont l'action pharmacodynamique suit de plus près l'évolution de la concentration plasmatique, ce qui fait de lui le plus maniable des trois produits. Lorsque l'acte chirurgical dure plus d'une heure, c'est probablement le sufentanil qui peut être considéré comme le plus intéressant dans ce contexte ambulatoire.

2. EN QUOI LE REMIFENTANIL PEUT-IL CHANGER LES CHOSES ?

On sait que ce produit est métabolisé extrêmement rapidement par les cholinestérasas tissulaires. La décroissance de sa concentration plasmatique n'est pas dépendante de sa redistribution et est extrêmement rapide (2). Pour ces mêmes raisons elle est aussi pratiquement indépendante de la durée de perfusion (3). D'autre part, la constante de temps entre le sang et les sites actifs est aussi brève que l'est celle de l'alfentanil. De ce fait, l'anesthésiste peut faire varier très rapidement la concentration plasmatique du rémifentanil et il en résulte une variation très rapide de l'effet. Le rémifentanil est, de ce fait, un produit d'une maniabilité exceptionnelle. Il est donc, à priori, particulièrement bien adapté à l'anesthésie ambulatoire. Pour des actes douloureux, voire très douloureux, mais qui ne laissent pas nécessairement une douleur postopératoire importante le rémifentanil devrait apparaître comme le morphinique de choix pour ce type de chirurgie.

Toutefois, l'anesthésie du patient ambulatoire ne se résume pas à cette seule problématique du contrôle de la douleur postopératoire. Se posent aussi deux problèmes importants qui sont le contrôle de la douleur postopératoire et l'importance des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) qui par leur importance peuvent empêcher le retour du patient à son domicile.

Il est certain qu'avec le fentanyl, l'alfentanil et le sufentanil on pouvait compter sur l'existence d'un certain degré d'analgésie résiduelles qui empêchait notamment le réveil d'être trop "explosif". Ce n'est plus le cas avec le rémifentanil. Avec ce produit, il faudra donc prévoir une stratégie de l'analgésie postopératoire qui commence avant la fin de l'intervention. Ce sera soit par l'apport d'un AINS, comme le kétoprofène, administré per os en prémédication ou par voie intraveineuse 45 minutes avant la fin présumée de l'acte chirurgical, soit par un autre morphinique comme la morphine injectée à dose modérée (par exemple : 0,1 mg/kg) 30 minutes avant la fin de l'intervention dans les cas où l'on peut prévoir une douleur relativement importante au moment du réveil. Il faut bien garder à l'esprit que si cette douleur postopératoire devait être très importante et relativement durable, l'utilisation de l'un des trois morphiniques classiques n'aurait pas réglé non plus ce problème.

L'autre manifestation qui peut compromettre la sortie du patient est l'existence de NVPO. On aurait pu penser que l'élimination rapide de rémifentanil des centres aurait abouti à une moindre incidence des NVPO chez les patients ambulatoires. Pour l'instant cette hypothèse n'a pas été confirmée par les premières études cliniques. Peut être parce que les morphiniques n'apparaissent pas, contrairement à ce que l'on pense, comme une cause indépendante des NVPO (données personnelles à paraître prochainement dans le BJA).

3. CONCLUSION

Il est fort probable que le rémifentanil va prendre une place importante dans le cadre de l'anesthésie ambulatoire. C'est d'ailleurs dans cette optique que ce produit a été développé. Est-ce à dire que les autres produits seront totalement abandonnés ? Ce n'est pas évident, pour au moins deux raisons. Utilisés à faible dose, les morphiniques "classiques" potentialisent fortement les anesthésiques généraux, notamment le propofol (4), sans pour autant allonger beaucoup leur durée d'action. De plus, à ces faibles doses, ils bénéficient du fait de pouvoir être administrés par voie IV directe, ce qui est nettement plus simple que l'utilisation quasi-obligatoire du pousse-seringue électrique si l'on veut utiliser le rémifentanil sans entraîner une trop grande rigidité thoracique. Une autre raison est qu'il faudra apprendre à bien manier le rémifentanil pour en tirer le meilleur profit possible. Dans ces conditions, on peut prévoir que ce sera pour des actes ambulatoires relativement longs (> 30-45 minutes) que le rémifentanil s'imposera

d'abord parce que dans cette situation il sera alors "rentable", d'installer le pousse seringue et son prolongateur.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Hughes MC, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 334-341.
- 2 - Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et Coll. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 881-892.
- 3 - Kapila A, Glass PSA , Jacobs JR et Coll. Measured context-sensitive half-time of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1997 ; 84 : 865-872.
- 4 - Vuyk JLT, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 334-341.