

UTILISATION DU RÉMIFENTANIL EN PER-OPERATOIRE ET RELAIS ANALGESIQUE

Catherine PENOT, Isabelle POLINI, Cyrus MOTAMED, Valérie BILLARD,
Service d'Anesthésie ; Institut Gustave Roussy ; 94805 VILLEJUIF

Qu'est-ce que le rémifentanil ?

Le rémifentanil est un antalgique majeur, morphinique, agoniste des récepteurs μ . Il a été comparé à l'alfentanil et a été estimé 15 à 20 fois plus puissant, soit une puissance proche de celle du fentanyl¹.

Il a les mêmes propriétés pharmacologiques que les autres morphiniques agonistes μ , c'est-à-dire une analgésie dose-dépendante sans plateau et une action hypnotique faible mais il a aussi les mêmes effets secondaires : dépression respiratoire, rigidité musculaire, apnée, nausées-vomissements, prurit...

Alors que ses propriétés pharmacologiques n'ont aucune originalité par rapport aux autres agonistes μ , le rémifentanil apparaît unique par sa pharmacocinétique².

Son délai d'action est équivalent à celui de l'alfentanil avec un pic d'analgésie atteint après 1,5 à 2 minutes.

Mais sa spécificité vient de la décroissance très rapide de sa concentration, grâce à un petit volume de distribution et surtout à un métabolisme sanguin et tissulaire par des estérases non spécifiques. La demi-vie contextuelle du rémifentanil (= temps de décroissance de 50% de la concentration plasmatique à l'arrêt de l'administration) est de 2 à 4 minutes quelle que soit la durée de perfusion, la fonction hépatique et la fonction rénale, alors que tous les autres morphiniques, la demi-vie contextuelle est supérieure à 20 minutes et augmente avec la durée de perfusion (effet cumulatif).³

Quelles sont les indications du rémifentanil ?

Le rémifentanil peut être utilisé dans tous les types de chirurgie à la condition de disposer d'un pousse seringue électrique avec débits massiques ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) car la programmation en ml/h est mal adaptée à la perfusion de rémifentanil. Une administration en mode AIVOC a été récemment mise sur le marché.

L'utilisation du rémifentanil est particulièrement intéressante lorsque l'on souhaite une **analgésie** per-opératoire **intense** (= concentration élevée) mais **rapidement réversible** que ce soit au réveil ou en peropératoire. C'est le cas chez :

1. l'insuffisant respiratoire chronique ou le patient porteur d'une néoplasie ORL qui doivent récupérer rapidement commande ventilatoire et réflexes
2. l'obèse morbide chez qui l'absence d'accumulation est un facteur de sécurité
3. la chirurgie de durée longue ou inconnue ou nécessitant un réveil rapide pour évaluation clinique (neurochirurgie, traumatisés).

4. les patients à risque d'accident aigu nécessitant la levée rapide du bloc sympathique (chirurgie potentiellement hémorragique, sepsis)
5. le patient ambulatoire
6. les patients dont le niveau de stimulation douloureuse varie souvent ou rapidement au cours de la chirurgie (coeliochirurgie, chirurgie vasculaire)

Comment l'administrer ?

A cause de son élimination très rapide, le rémifentanil doit être utilisé en pousse-seringue électrique et non en bolus répétés, sauf pour des gestes extrêmement brefs (réduction de fracture).

La dilution conseillée est de 20 à 50 µg/ml, et doit être d'autant plus faible que les doses nécessaires seront faibles (chirurgie peu douloureuse) afin de ne pas retarder la détection d'une occlusion de la voie d'abord.

La tubulure du pousse-seringue de rémifentanil doit être raccordée le plus près possible du cathlon avec une valve antiretour, afin d'éviter une accumulation de rémifentanil le long de la ligne de perfusion ou un reflux en amont du branchement . Ce montage permettra d'éviter aussi le risque d'injection involontaire d'un bolus, par purge de la tubulure.

L'administration dans un flacon de perfusion n'est pas recommandée car elle est bien trop imprécise pour la marge thérapeutique relativement étroite de ce médicament.

Il est également déconseillé de mélanger le rémifentanil à un autre hypnotique (propofol) car il n'y a aucune raison que les vitesses de perfusion des 2 médicaments restent parallèles si l'intensité de la stimulation douloureuse varie. En revanche, l'adjonction de kétamine dans la seringue de rémifentanil (5 à 10 mg de kétamine / mg rémifentanil) a été proposée pour diminuer la consommation du morphinique et inhiber l'apparition d'une éventuelle tolérance.

Le démarrage d'une perfusion de rémifentanil doit être le plus souvent précédé d'un bolus initial car l'équilibration de la concentration avec la perfusion seule nécessite plus de 10 minutes. Ce bolus de rémifentanil doit être administré lentement ($< 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) afin d'éviter des effets secondaires tels la rigidité thoracique. Un bolus est également nécessaire en peropératoire lorsque la constatation d'une analgésie insuffisante conduit à augmenter la vitesse de perfusion.

Toute interruption de la perfusion (raccord déconnecté, arrêt du pousse-seringue, relais de seringue non préparé,...) provoque une disparition rapide de l'analgésie avec les conséquences potentielles habituelles (hypertension, tachycardie, troubles du rythme, mouvement...).

A l'arrêt de la perfusion, le rémifentanil disparaît de l'organisme en quelques minutes, et ne laisse aucune analgésie résiduelle, à l'inverse des autres morphiniques dont la concentration décroît lentement. Un relais analgésique efficace doit être anticipé (cf ci-dessous)

Doses initiales :

Le rémifentanil étant plus antalgique qu'hypnotique, la dose initiale doit être planifiée par rapport à l'intubation et non par rapport à la perte de conscience (i.e. injection du bolus après l'hypnotique et 1 à 2 minutes avant la laryngoscopie).

De même, avant l'incision, l'augmentation de vitesse doit être anticipée et éventuellement précédée d'un bolus.

Les doses usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau : vitesse de perfusion moyennes du rémifentanyl

	Vitesse ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	concentration cible (ng/ml)
induction / intubation	0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puis 0.1 - 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	4 - 6
Préparation	0.05 - 0.1	0 - 2
Incision	0.1 - 0.15	3 - 4
Chirurgie abdominale	0.15 - 0.4	5 - 10
Chirurgie ORL	0.08 - 0.2	2 - 5
chirurgie périphérique	0.1 - 0.15	3 - 4
reprise VS / extubation	0	< 1

Ajustement peropératoire :

Entre l'intubation et l'incision, les stimulations douloureuses sont le plus souvent faibles voire absentes et il faut alors diminuer la vitesse de perfusion voire l'arrêter complètement.

De même, lorsque la stimulation douloureuse diminue, le premier signe de surdosage est la baisse de fréquence cardiaque qui doit faire diminuer la vitesse d'administration.

L'adaptation précise des doses à la réactivité motrice ou surtout hémodynamique aux stimulations nociceptives peropératoires permet d'obtenir une excellente stabilité d'anesthésie.

L'utilisation de doses relativement plus fortes de rémifentanyl permet souvent de diminuer l'hypnotique associé. Toutefois, à forte dose, la stabilité hémodynamique ne garantit plus la perte de conscience, et les doses d'hypnotiques doivent rester au dessus des seuils d'endormissement (MAC awake $\sim 1/3$ MAC pour les halogénés, concentration au site d'action $> 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ pour le propofol), sauf lorsqu'un moniteur de la profondeur de l'anesthésie (BIS ou autre) est utilisé. ⁴

Par ailleurs, l'utilisation de fortes doses de rémifentanyl pendant une durée prolongée peut induire une tolérance aiguë avec augmentation des doses de morphine postopératoire nécessaires.

Pour les patients âgés, les doses initiales doivent de principe être diminuées de moitié et les perfusions d'entretien des deux-tiers, la sensibilité et la pharmacocinétique du rémifentanyl variant avec l'âge. ⁵

Quelle analgésie post-opératoire après rémifentanyl ?

L'analgésie postopératoire après rémifentanyl doit être à la fois anticipée afin d'obtenir le pic d'action antalgique au moment d'arrêter le rémifentanyl et adaptée à l'intensité attendue de la douleur à traiter. ⁶

En pratique la plupart des antalgiques (paracétamol, AINS, nefopam, morphine,...) doivent être débutés 30 à 45 minutes avant la fin de la chirurgie. Pour la chirurgie qui n'excède pas une heure et qui est modérément douloureuse, on peut même donner les antalgiques en prémédication une heure avant la chirurgie.

Ensuite, une évaluation de la douleur post-opératoire sera effectuée régulièrement, afin d'adapter les doses aux besoins de chaque patient.

1. **Chirurgie peu douloureuse** (chirurgie périphérique)

Une association de différents antalgiques non morphiniques (paracétamol, tramadol et néfopam) est le plus souvent suffisante et permet d'agir sur les différentes composantes de la douleur post-opératoire.

Le kétoprofène 50 ou 100 mg peut être associé à condition de bien respecter les contres indications. Le parécoxib (AINS spécifique antiCOX 2) peut avoir des conditions d'utilisations plus larges.

La titration de morphine sera débutée en SSPI si cela est nécessaire.

2. **Chirurgie douloureuse** (abdominale, thoracique, orthopédique,...)

Les traitements antalgiques en relais du rémifentanil doivent procurer une analgésie puissante et durable.

On utilise le plus souvent, en plus des antalgiques mineurs déjà cités, la morphine intraveineuse (bolus en per-opératoire suivi d'une titration complémentaire en SSPI puis d'une administration sous cutanée ou en PCA.⁷

Une alternative très efficace est représentée par l'association d'une anesthésie loco-régionale (péridurale ou bloc périphérique) qui peut être réalisée en bolus itératifs, perfusion continue ou PCEA.

Comme par voie systémique, l'injection initiale doit tenir compte du délai d'action des anesthésiques locaux utilisés (30-45 min. pour la ropivacaine péridurale par exemple)

Conclusion

Par ses propriétés pharmacocinétiques, le rémifentanil permet une prise en charge ajustable et rapidement réversible de l'analgésie peropératoire. Il peut être utilisé quel que soit le patient et le type de chirurgie moyennant des modalités et quelques précautions d'utilisation spécifiques.

L'analgésie postopératoire fait appel aux mêmes produits qu'avec les autres morphiniques mais doit impérativement être anticipée dès la période peropératoire.

¹ Glaxo Smith Kline. Brochure produit

² Chauvin, Conférence d'actualisation SFAR, 1998.

³ Billard & Jacqmin, Cahiers d'Anesthésiologie 2001.

⁴ Servin, Conférence d'actualisation SFAR 2001.

⁵ Billard & col. JEPU 2000.

⁶ Chauvin, JEPU 2001.

⁷ Jayr, JEPU 2002.