

Analgésie après rémifentanil : spécificités

B. NERVI, P. BRESSOLLETTE, C. CORNET

I. Caractéristiques du rémifentanil

I.1 Pharmacocinétique

Le chlorhydrate de rémifentanil (Ultiva®) est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs μ opioïdes. Il est métabolisé par des estérases non spécifiques du sang et des tissus. Le métabolisme du rémifentanil aboutit à la formation d'un métabolite moins actif. La décroissance des taux plasmatiques est extrêmement rapide.

La demi-vie d'équilibration entre les concentrations sanguines et cérébrales est environ de une minute à une minute et demie.

La dégradation extrahépatique du rémifentanil permet une absence d'accumulation quels que soient le terrain et la durée de la perfusion. Ainsi, l'analgésie peut être maintenue jusqu'à la fin de l'intervention, sans craindre une dépression respiratoire secondaire.

L'âge modifie peu les paramètres pharmacocinétiques. Mais le sujet âgé étant plus sensible au rémifentanil et autres morphiniques, il faut réduire de moitié la posologie initiale. Le rémifentanil diffuse à travers la barrière placentaire. La concentration dans le cordon ombilical est de l'ordre de la moitié de la concentration sanguine maternelle. Chez l'obèse, il faut calculer les posologies en fonction du poids idéal théorique et non du poids réel. L'élimination est indépendante du foie et du rein. La demi-vie d'élimination terminale est allongée de 20 % en cas de CEC et d'hypothermie (l'activité enzymatique est diminuée par l'hypothermie).

Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Professeur P.-M. Mertès, Hôpital central, CHU Nancy.

Correspondance : Docteur Claudine Cornet, service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO n° 34, 54035 Nancy cedex.

I.2 Effets pharmacologiques

I.2.1 Puissance analgésique

L'analgésie induite est intense, avec un délai d'installation rapide (1 à 2 min), sans accumulation, obtenue par titration permanente. La durée d'action est inférieure à 20 min après un bolus. La puissance analgésique est sensiblement identique à celle du fentanyl et équivaut à 20 à 30 fois celle de l'alfentanil.

I.2.2 Effets dépresseurs respiratoires

Comme tous les agonistes μ , le rémifentanil est un puissant dépresseur respiratoire. Des études ont fixé à 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ la dose susceptible d'entraîner une dépression respiratoire chez un sujet non stimulé.

I.2.3 Effets hémodynamiques

Les pressions artérielles systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque sont diminuées de 20 % pour des bolus compris entre 2 et 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ injectés en 1 minute.

I.2.4 Autres effets

Une rigidité musculaire peut être observée. L'effet émétisant est comparable aux autres morphiniques. Le rémifentanil entraîne une diminution importante de la sécrétion des hormones de stress. Il n'a pas été constaté d'augmentation des taux d'histamine plasmatique.

I.3 Préparation du produit

Le lyophilisat (flacons de 1 mg, 2 mg, 5 mg) est dissous dans un solvant : eau pour préparation injectable, sérum glucosé à 5 %, NaCl à 0,9 %. Il est incompatible avec le Ringer-Lactate. La dilution recommandée est de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2 mg dans 40 mL ou 1 mg dans 20 mL). La solution est stable pendant 24 h à température ambiante.

Il est recommandé d'injecter le rémifentanil le plus près possible du cathéter de perfusion afin d'éviter un espace mort dans la ligne de perfusion. L'utilisation d'un système antireflux est recommandée.

I.4 Induction de l'anesthésie

Le rémifentanil administré à des doses de 0,5 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, associé au propofol ou au thiopental, atténue la réponse à l'intubation mieux que le fentanyl et l'alfentanil.

La dose d'induction doit être administrée en plus de 30 secondes afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables. L'hypnotique est administré jusqu'à perte de conscience, puis le bolus de rémifentanil est perfusé.

I.5 Entretien de l'anesthésie

Associé au N₂O, à l'isoflurane, au desflurane, au propofol, le rémifentanil atténue la réponse aux stimuli chirurgicaux péroperatoires. Le profil pharmacologique du rémifentanil permet de moduler rapidement les concentrations sanguines en faisant varier la posologie afin de s'adapter aux besoins de chaque patient et au temps opératoire. Le rémifentanil permet de diminuer les doses d'hypnotiques en entretien de l'anesthésie.

I.6 Au total

Le rémifentanil est un agoniste des récepteurs opioïdes puissant. C'est une substance à cinétique d'action dite « *on-off* ». Le rémifentanil procure une analgésie profonde, d'installation rapide, modulable, de courte durée, quelles que soient la dose et la durée de perfusion. L'absence de risque d'accumulation permet l'administration de doses efficaces pendant l'intervention tout en diminuant les doses d'agents hypnotiques. Cela permet un réveil rapide.

Les avantages du produit sont :

- une grande prédictibilité du réveil et de l'extubation ;
- une grande sécurité d'utilisation (*pas de risque d'apnée secondaire*) ;
- la possibilité d'optimiser l'analgésie péroperatoire.

Toutefois, l'apparition d'une hyperalgésie et l'absence d'analgésie résiduelle imposent d'anticiper la prise en charge de la douleur postopératoire (DPO) avant l'arrêt du rémifentanil.

II. Spécificités de l'analgésie après rémifentanil

Le rémifentanil a amené une nouvelle pratique de prise en charge de la DPO et, dans la gestion de celle-ci, la nécessité **d'anticiper et d'intensifier sa prise en charge en postopératoire immédiat**. Dans cette perspective, différents régimes d'analgésie de transition ont été proposés. L'administration péroperatoire de morphine est recommandée.

Malgré cette précaution, les besoins en analgésie postopératoire peuvent être accrus, évoquant un processus induit de tolérance aiguë et d'hyperalgésie.

II.1 Qu'entend-on par « hyperalgésie » ?

La notion d'hyperalgésie, soit l'augmentation de la réponse à un stimulus douloureux, implique la notion de systèmes facilitateurs de la douleur. En situation d'« agression tissulaire » liée à la chirurgie, la douleur est la somme d'une composante nociceptive, servant de signal d'alarme, et d'une composante hyperalgique, qui va majorer la sensation

douloureuse, et qui se traduit en postopératoire par une « allodynie », douleur produite par un stimulus non nociceptif [1]. L'hyperalgie existe non seulement dans la zone de la plaie opératoire, mais elle s'étend également en zone saine, autour de la cicatrice. Au niveau de la lésion chirurgicale, l'hyperalgésie « primaire » est liée à la sensibilisation périphérique des nocicepteurs. Autour de la lésion, l'hyperalgie « secondaire » reflète une sensibilisation centrale, impliquant le glutamate et les récepteurs NMDA. Des stimulations nociceptives intenses et/ou répétées (*wind up*) accroissent la réponse des neurones de la corne postérieure et l'ouverture des récepteurs NMDA, favorisant une entrée massive de calcium dans la cellule, une augmentation du NO, et une cascade de réactions aboutissant à une hyperexcitabilité de ces neurones. L'hyperalgésie secondaire se traduit par une allodynie détectable par les fils de Von Frey, et explique la difficulté du traitement des douleurs provoquées par la mobilisation, en chirurgie articulaire particulièrement. Les antagonistes des récepteurs NMDA, comme la kétamine, sont capables de réduire ces phénomènes d'hyperalgésie.

II.2 Comment les morphiniques peuvent-ils induire une hyperalgésie ?

Les morphiniques peuvent, dès la première administration, activer non seulement les systèmes inhibiteurs de la nociception (analgésie), mais également, en activant les récepteurs NMDA, les systèmes facilitateurs de la nociception. L'activation de ces systèmes induit une hyperalgésie paradoxale, et réduit leur efficacité analgésique, c'est ce qu'on appelle la tolérance aiguë [2].

Tolérance aiguë et hyperalgie relèvent du même mécanisme. Elles dépendent surtout de la dose administrée, et peuvent s'observer avec le fentanyl et la morphine. Le développement rapide d'une tolérance aiguë est favorisé par l'utilisation des opioïdes d'action rapide comme l'alfentanil et le rémifentanil.

Dans une étude multicentrique européenne, 551 patients soumis à une chirurgie abdominale majeure sous anesthésie générale associant rémifentanil et propofol ou rémifentanil et isoflurane ont reçu 15 mg de morphine ou 0,15 mg de fentanyl 25 minutes avant la fin de la chirurgie, relayés par une seconde dose en SSPI selon le niveau de douleur. Malgré cela près d'un tiers des patients a manifesté une douleur sévère en phase de réveil [3].

Dans une étude prospective randomisée, 50 patients bénéficiaient d'une chirurgie viscérale majeure sous anesthésie générale, fondée sur une titration de rémifentanil (R) ou de desflurane (D). Malgré l'administration de morphine 0,15 mg.kg⁻¹ 30 min avant l'arrêt du rémifentanil, les patients du groupe R ont manifesté des scores de douleur plus élevés pendant les premières heures postopératoires, et une consommation

accrue de morphine en titration, puis en PCA, pendant les premières 24 heures [4].

L'administration d'une dose plus élevée de morphine en peropératoire ($0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$) n'améliore pas significativement l'analgésie et expose au risque de dépression respiratoire au réveil [5]. L'administration de fentanyl peropératoire n'améliore pas l'analgésie postopératoire [3].

Le « timing » de l'administration de la morphine est plus important à considérer : 120 patients bénéficiant d'une cholécystectomie sous laparoscopie avec une anesthésie générale au rémifentanyl et sévoflurane/protoxyde d'azote ont reçu $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de morphine à moins de 20 minutes, de 20 à 40 minutes, ou plus de 40 minutes avant la fin de l'intervention. Lorsque la morphine est administrée à plus de 40 minutes de la fin de la chirurgie, les besoins en morphine postopératoires sont réduits significativement [6].

Il est important de s'opposer d'emblée à cette boucle infernale de l'hyperalgésie induite par les opiacés et le rémifentanyl en particulier, pour augmenter leur efficacité et éviter le développement des phénomènes durables de sensibilisation, source de pérennisation de la douleur.

L'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA, comme la kétamine à faible dose, pendant l'anesthésie prévient l'apparition de ces phénomènes.

Ce bénéfice a été évalué chez 50 patients subissant une chirurgie abdominale sous anesthésie générale associant rémifentanyl et desflurane/protoxyde d'azote. Dès l'induction, la kétamine a été administrée à la dose de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$, suivie d'une perfusion de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, stoppée en fin d'intervention chez 25 patients. Tous les patients ont reçu $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de morphine plus de 20 minutes avant la fin. Les besoins en rémifentanyl peropératoires ont été réduits de 25% dans le groupe traité. Le délai d'administration de la morphine a été retardé et la quantité totale administrée sur 24 heures réduite de 33% dans le groupe traité par kétamine. Les scores de sédation ont été plus élevés dans les 15 premières minutes, ensuite le taux de nausées vomissements était comparable, et aucun effet dysléptique n'a été répertorié [7]. L'effet prolongé de la kétamine s'explique d'abord par une diminution des doses de rémifentanyl nécessaires, limitant les phénomènes de tolérance aiguë, et ensuite par un effet préventif sur le développement de la sensibilisation centrale.

III. Modalités de prescription de la morphine et des antalgiques non morphiniques chez les patients recevant du rémifentanyl

Les recommandations pour l'analgésie postopératoire insistent sur l'association des produits de cible différente, exerçant au minimum un effet additif ou synergique. Au cours de l'anesthésie générale au rémifen-

tanil, ces techniques seront utilisées le plus précocement possible. L'analgésie multimodale doit être mise en œuvre dès la phase peropératoire, voire préopératoire pour des interventions de courte durée.

Les anesthésiques locaux en infiltration ou les techniques d'ALR limitent les phénomènes de sensibilisation centrale, en bloquant très tôt les stimulations nociceptives périphériques. Leur utilisation est particulièrement recommandée en association avec le rémifentanil.

Les antalgiques du palier 1, dans ce contexte, ne se justifient que s'ils induisent une réduction des effets indésirables de la morphine : nausées, vomissements, dépression respiratoire. Le paracétamol entraîne une épargne morphinique pour des douleurs d'intensité modérée, sans réduction des effets indésirables [8]. Cet effet d'épargne n'est pas significatif pour des douleurs sévères. Le néfopam réduit ces effets indésirables, mais un mode d'administration inadéquat peut induire des effets désagréables propres (sueurs, malaise). Les AINS classiques induisent une épargne morphinique qui s'accompagne d'une réduction des effets indésirables [9]. Les premières études utilisant les anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs des Cox2 avec la morphine en postopératoire laissent espérer un bénéfice analogue, cependant leur utilisation conjointe avec le rémifentanil n'est pas documentée.

Différentes stratégies antalgiques ont été proposées [10]. Leur point commun est une approche thérapeutique combinée, destinée à inhiber la transmission nociceptive tout en induisant une épargne morphinique.

Pour les interventions modérément douloureuses, la démarche peut être la suivante :

- infiltration d'anesthésiques locaux dans la paroi, ou en intra-articulaire ;
- bloc périphérique, par exemple bloc ilio-inguinal pour les hernies ;
- antalgiques de palier 1 : paracétamol ou néfopam et/ou AINS en l'absence de contre-indication.

Pour la chirurgie douloureuse, en particulier si elle est suivie d'une kinésithérapie potentiellement douloureuse, l'approche sera plus incisive :

- analgésie locorégionale en orthopédie : bloc interscalénique « *single shot* » pour la chirurgie de l'épaule. Pour la chirurgie du genou, le cathéter fémoral périnerveux est mis en charge avant l'incision avec de la ropivacaïne à 0,75 %, pour couvrir l'intervention, et est relié à une pompe d'autoadministration contenant de la ropivacaïne à 0,2 %, pendant 5 jours environ ;
- analgésie péridurale postopératoire pour la chirurgie abdominale ;
- si l'analgésie locorégionale n'est pas réalisable :
 - injection dès l'induction de kétamine : 0,15 mg/kg ;

- administration de morphine (0,15 mg/kg) plus de 30 minutes avant l'arrêt du rémifentanyl, associée aux AINS, ou au néfopam s'ils sont contre-indiqués ;

- en postopératoire: titration de la morphine en salle de surveillance postinterventionnelle, suivie de PCA.

IV. Cas cliniques

Quelques exemples de protocoles analgésiques sont présentés dans les *tableaux I à III*.

Tableau I

Cas n° 1 : M. B., 61 ans, 72 kg, ablation de matériel, mobilisation genou sous AG.

J0	11 h 30	Bloc fémoral bolus Naropéine® 0,75 % 25 mL + cathéter périmerveux (KTPN)
	11 h 50	Induction Diprivan® en AIVOC + Ultiva® : 0,2 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
	12 h 45	Fin extubation → SSPI Pompe sur KTPN de Naropéine® 0,2 % : 5 mL.h ⁻¹
	14 h 15	Sortie de SSPI : EN = 2/10
J1 à J5		Kinétéc Analgésie par KTPN de Naropéine à 0,2 % : 5 à 10 mL.h ⁻¹ EN max. = 4/10

Tableau II

Cas n° 2 : Mme C., 61 ans, 72 kg, coiffe des rotateurs.

J0	8 h 10	Bloc interscalénique de Naropéine® 0,75 % 30 mL
	8 h 15	Induction avec Diprivan® en AIVOC + Ultiva® : 0,2 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
	8 h 50	Incision
	9 h 45	Fin extubation → SSPI
	10 h 15	Sortie de SSPI : EN = 0
	18 h	PCA : morphine IV
	20 h	Perfalgan® : 1 g/6 h + Acupan® : 20 mg/6 h
J2		Arrêt PCA à la 36 ^e heure (dose cumulée de morphine : 36 mg) car vomissements EN max. = 4/10

Tableau III

Cas n° 3 : M. A., 48 ans, 81 kg, décollement de rétine, cryothérapie+ indentation sclérale.

J0	8 h 10	AG : Diprivan® + Ultiva®
	8 h 50	Entretien : Diprivan® + Ultiva® (0,25 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹) Incision Perfalgan® : 1 g + 100 mg Profénid®
	9 h 30	Infiltration sous-ténonienne de Naropéine® à 0,75 % 5 mL
	9 h 40	Fin
	9 h 50	Extubation → SSPI Douleur EN = 0
	10 h 20	Sortie de SSPI : EN = 0 Poursuite Perfalgan® : 1 g × 4, puis relais oral dès réalimentation 50 mg Profénid® × 3
	20 h	EN = 0
J1		Sortie du service : EN = 0

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fletcher D. Mécanismes de l'hyperalgésie postopératoire. *In*: Conférences d'actualisation. Paris : Elsevier, 1997 : 145-53.
- [2] Simonnet G, Laulin JP. Tolérance aux effets analgésiques des substances opiacées : données fondamentales et perspectives thérapeutiques. *In* : 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation : Evaluation et traitement de la douleur. Paris : Elsevier, 2001 : 77-98.
- [3] Kochs E, Côté D, Deryck L, Rauhala V, Puig M, Polati E *et al.* and the Remifentanyl Study Group. Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 169-73.
- [4] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P *et al.* Acute opioid tolerance : intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17.
- [5] Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clytis N, Chauvin M. The efficacy of intravenous 0.15 *versus* 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanyl-based anaesthesia for major surgery. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 666-71.
- [6] Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V, Cortinez LI. Effect of timing of morphine administration during remifentanyl-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth* 2002 ; 88 : 814-8.
- [7] Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W *et al.* Supplementing desflurane-remifentanyl anaesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 103-8.
- [8] Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriat P *et al.* Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003 ; 90 : 314-9.
- [9] Kurdi O, Marret E, Lamonerie L, Langlade A, Bonnet F. Les AINS diminuent-ils l'incidence des effets indésirables de l'administration de morphine par ACP ? Une méta-analyse. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22 : 233s.
- [10] Chauvin M. Quelle analgésie postopératoire après rémifentanyl ? *In* : JEPu 1999. Paris : Arnette, 1999 : 217-31.