

LES NOUVEAUX MORPHINIQUES ONT-ILS UN AVENIR ?

M. Chauvin

*Service d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Ambroise Paré
9, Avenue Charles de Gaulle
92100 - Boulogne Billancourt*

L'adjonction de morphiniques au cours d'une anesthésie a plusieurs objectifs : atténuer la réponse hémodynamique de l'intubation et de la chirurgie, diminuer les doses anesthésiques des agents intraveineux et inhalatoires, prévenir le frisson postopératoire et assurer un réveil calme et sans douleur. La limitation à leur utilisation est le risque de dépression respiratoire postopératoire. Les nouveaux morphinomimétiques ont les mêmes propriétés pharmacologiques que les produits plus anciens puisqu'ils sont tous agonistes des récepteurs μ et produisent notamment une dépression respiratoire et une rigidité musculaire dose dépendante. Mais ils s'en distinguent par des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes qui permettent une meilleure optimisation de leur administration peropératoire.

1 - Actuellement : le sufentanil

La forte liposolubilité du sufentanil au pH 7,40 (2 et 14 fois supérieure respectivement au fentanyl et à l'alfentanil) lui confère une pharmacocinétique très semblable à celle du propofol et par suite particulièrement adaptée à l'administration continue par voie IV (1).

Initialement, certains (2) avaient envisagé la possibilité que l'alfentanil ait une pharmacocinétique beaucoup plus prédictive que le fentanyl du fait d'une $t_{1/2\beta}$ plus courte et moins susceptible de s'allonger en cas d'administration prolongée. Cette hypothèse a été démentie par de nombreuses études, qui ont montré que la demi-vie d'élimination de l'alfentanil peut, chez certains malades, être beaucoup plus longue que prévue. Ces retards d'élimination sont responsables d'accumulation de l'alfentanil en cas d'administration prolongée, ils correspondent à des diminutions de clairance plasmatique consécutives à des anomalies de l'activité métabolique des enzymes participant à la dégradation du morphinique. L'alfentanil est métabolisé au niveau du foie par des enzymes spécifiques du cytochrome p 450. Il est estimé que 10 % des malades n'ayant pas d'atteinte hépatique peuvent avoir des retards de métabolisation de l'alfentanil par suite d'un polymorphisme génétique dans la synthèse de ces enzymes. Le métabolisme hépatique de l'alfentanil est également altéré en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de diminution du débit cardiaque, d'interférences médicamenteuses avec la cimétidine et l'érythromycine contre-indiquant l'utilisation de l'alfentanil chez un malade traité avec cet antibiotique. Le processus de distribution étant très vite terminé du fait de son petit volume de distribution, les retards d'élimination de l'alfentanil sont responsables de prolongation de son action pour des doses à partir de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/30$ min.

A la suite des premières études pharmacocinétiques, le sufentanil était classé comme intermédiaire entre le fentanyl et l'alfentanil. Il apparaissait, en particulier, qu'il s'accumulait moins que le fentanyl. En fait, des travaux récents révèlent que le volume de distribution du sufentanil avait été sous-estimé et qu'au contraire son Vdss est même plus grand que celui du fentanyl. Cette distribution plus importante du sufentanil que celle du fentanyl rend compte d'une décroissance plasmatique plus rapide et plus profonde et par suite d'une demi-vie de décroissance des concentrations dans le compartiment central ("context sensitive half-life") particulièrement courte (1,3). Les concentrations plasmatiques deviennent rapidement inefficaces et les pics secondaires le long de la phase d'élimination ont moins d'importance clinique. Ainsi la durée d'action est plus courte que celle du fentanyl et, en cas de perfusion continue, une accumulation significative du sufentanil dans l'organisme, susceptible d'induire une prolongation de l'effet après l'arrêt, devrait apparaître pour des durées de perfusion plus longues qu'avec le fentanyl. Dans une simulation informatisée, Shafer et Varvel (3) démontrent qu'en cas de perfusion continue, le temps de décroissance de 50 % de la concentration dans V1 est toujours plus court pour le sufentanil que pour le fentanyl et il ne devient plus long pour le sufentanil que pour l'alfentanil qu'à partir d'une perfusion continue de plus de huit heures. Ainsi, le profil pharmacocinétique du sufentanil se rapproche de celui des agents à grande distribution comme le propofol, expliquant qu'il pourrait être mieux adapté qu'un morphinique comme l'alfentanil ou le fentanyl pour des perfusions continues.

2 - Dans un proche avenir : le remifentanil

Le remifentanil est un dérivé morphinique pipéridinique (classe du fentanyl) qui a un métabolisme très original pour ce type de substances : il est dégradé très rapidement par des estérases non spécifiques présentes dans le globule rouge et les tissus (différentes des butyrylcholinestérases plasmatiques) . La clairance plasmatique est de 250 à 300 l/heure et la demi-vie apparente ("context sensitive half life") de quelques minutes (4-7), ce qui lui confère une durée d'action extrêmement courte (10 minutes). Il s'agit d'un agoniste des récepteurs μ morphiniques, son affinité et sa puissance d'action sont peu différentes de celles du fentanyl.

Il présente plusieurs avantages pour le peropérateur par rapport aux morphinomimétiques existants : un délai d'action court (= alfentanil), l'obtention en 10 à 15 minutes d'une concentration plasmatique d'équilibre après le début d'une perfusion continue ce qui limite la dose de charge, une durée d'action courte quelle que soit la durée de perfusion mettant à l'abri d'une dépression postopératoire. Ses limites sont : la nécessité d'utiliser un pousse-seringue pour les interventions de plus de 15-30 minutes, et d'anticiper l'analgésie postopératoire pour ne pas s'exposer à un réveil brutal de la douleur postopératoire.

REFERENCES

1. Hughes M.A., Glass P.S.A., Jacobs J.R. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992, 76, 334-341.
2. Stanski D.R., Hug C.C. jr. Alfentanil. A kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology*, 1982, 57, 435-438.
3. Shafer S.L., Varvel J.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991, 74, 53-63.
4. Glass P.S.A., Hardman D., Kamiyama Y., Quill T.J., Marton G., Donn K.D., Grosse C.M., Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid : remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*; 1993, 77: 1031-1040.
5. Rosow C. Remifentanil : a unique opioid analgesic. *Anesthesiology*, 1993, 79: 875-876.
6. Egan T.D., Lemmens H.J.M., Fiset P., Hermann D.J., Muir K.T., Stanski D.R., Shafer S.L. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1993, 79: 881-892.
7. Westmoreland C.L., Hoke J.F., Sebel P.S., Hug C.C. jr., Muir K.T. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 1993, 79: 893-903.