



Utilisation du rémifentanil en mode AIVOC : nouveautés

Dr Valérie Billard (billard@igr.fr)

Service d'anesthésie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Décrite pour la première fois il y a près de quarante ans, l'Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC ou Target Controlled Infusion ou TCI) consiste à choisir la concentration d'un agent anesthésique intraveineux qu'on souhaite atteindre (concentration "cible") puis à injecter les doses correspondantes en s'aidant d'un modèle pharmacocinétique publié de ce médicament [1] pour atteindre cette concentration "cible" aussi vite que possible, sans la dépasser, et la maintenir jusqu'au prochain changement de cible [2].

Après 15 ans de développement de différents prototypes, l'AIVOC a d'abord été mise à la disposition des cliniciens en 1996 grâce à la mise au point du Diprifusor™ par Astra Zeneca et ses partenaires. En maintenant des paliers de concentration à peu près stable, le Diprifusor™ a contribué à l'expansion de l'anesthésie totale intraveineuse en particulier pour l'entretien de l'anesthésie [3]. Toutefois, il était limité à un seul produit (le Diprivan), ne permettait de cibler que le plasma et le modèle pharmacocinétique n'était ajusté que sur le poids, ce qui sous estimait les concentrations prédites chez le sujet âgé.

Depuis 2003, l'anesthésie intraveineuse dispose en plus de 2 autres systèmes : la base Priméa™ (Frésenius-Kabi) et l'Asena PK™ (Alaris –Cardinal Health). Les 2 systèmes permettent d'appliquer le concept de l'AIVOC aux 2 morphiniques dont les concentrations recommandées ont été ajoutées à la notice d'AMM à savoir le rémifentanil et le sufentanil. Les 2 permettent de cibler la concentration soit dans le sang soit dans le système nerveux central et de passer d'un mode à l'autre en cours de perfusion. Les 2 sont marqués CE, ce qui signifie qu'ils ont subi une analyse de risque qui a été soumise aux autorités européennes.

L'apparition de ces systèmes qui seront vraisemblablement suivis par d'autres conduit à réexaminer les indications, performances, et modalités d'utilisation de l'AIVOC en particulier avec le rémifentanil et dans le cadre de la chirurgie ORL.

Avantages démontrés de l'AIVOC par rapport à la perfusion classique

Alors qu'on peut recenser dans la littérature, plus de 40 articles originaux ayant administré le rémifentanil en AIVOC, un seul article publié à ce jour a eu le mérite de comparer cette modalité à une administration manuelle [4] et ses auteurs concluaient à une meilleure stabilité hémodynamique en AIVOC.



Ce même article retrouvait également une diminution des doses de rémifentanil administrées en mode AIVOC, résultat également retrouvé dans un abstract récent [5]. Mais ce résultat est extrêmement dépendant des doses ou des cibles initiales choisies et des critères d'ajustement peropératoires et ne peut être retenu.

Utilisation clinique

L'imprégnation morphinique doit être installée ou intensifiée

C'est le cas pour l'intubation, avant l'incision de la peau, du péritoine ou du sternum ou encore lorsque le patient réagit au cours de la chirurgie. Le rémifentanil s'accumule peu et s'élimine vite et un bolus unique ne fournit une analgésie suffisante que pour une courte période alors qu'une perfusion à vitesse constante met plus de dix minutes à s'équilibrer [6]. L'association d'un bolus et d'une perfusion est donc presque toujours nécessaire et l'AIVOC permet d'ajuster les deux de façon cohérente.

Dans un cas comme dans l'autre, on peut penser que l'AIVOC permet de réagir de façon plus rapide et plus adaptée à une augmentation des besoins en morphinique peropératoires, ce qui est concordant avec la diminution du nombre d'épisodes hypertensifs [4].

Les besoins en morphinique diminuent

Ceci se produit lorsque la stimulation douloureuse diminue ou que le patient montre des signes de surdosage ou encore lorsqu'un événement peropératoire imprévu (saignement, embolie, lâcher de garrot...) nécessite de lever rapidement le blocage sympathique lié au morphinique.

La façon la plus rapide d'atteindre un nouveau palier de concentration consiste à stopper toute administration de morphinique, à attendre la décroissance naturelle des concentrations puis à redémarrer la perfusion à plus faible vitesse. Cet arrêt complet de l'administration est particulièrement nécessaire lorsque le patient présente des signes de surdosage (hypotension, bradycardie, perte d'une ventilation spontanée). Avec le rémifentanil, un arrêt de deux minutes (en cas de surdosage modéré) à dix minutes (pour un surdosage massif) est en général suffisant. Mais cette pratique expose l'anesthésiste au risque d'être distrait par une autre tâche et d'oublier de redémarrer la seringue et le patient à un sevrage total d'analgésie peropératoire, surtout avec le rémifentanil.

Une autre possibilité consiste à ne pas stopper complètement la perfusion mais seulement à diminuer sa vitesse, ce qui revient à continuer à donner à un patient un médicament dont il est déjà surdosé !

L'AIVOC permet d'éviter ces deux écueils ce qui explique probablement la plus faible incidence d'hypotension observée avec ce mode d'administration. Les logiciels d'AIVOC offrent également un affichage du temps de décroissance entre la concentration ac-



tuelle et la concentration qu'on souhaite atteindre, indiquant à l'utilisateur le temps qu'il va mettre à atteindre l'objectif clinique choisi.

Toutefois, l'AIVOC ne fait qu'ajuster l'arrêt de la perfusion selon la vitesse de décroissance de la concentration. Cette vitesse dépend du médicament, de la durée d'administration et de la décroissance souhaitée. Avec ou sans AIVOC, la décroissance de la concentration après administration prolongée est notablement plus lente pour le sufentanil que pour le rémifentanil, justifiant l'emploi du rémifentanil dans toutes les situations où une réversibilité peropératoire du blocage sympathique peut être nécessaire (hémodynamique instable, stimulation chirurgicale intermittente...).

La bonne concentration a été trouvée : comment la maintenir ?

Il peut arriver que la fenêtre thérapeutique soit étroite entre la concentration de morphinique minimum nécessaire et la concentration de surdosage. Dans ce cas, l'AIVOC permet de titrer puis de maintenir la concentration souhaitée quelle que soit la durée de la procédure.

C'est le cas au cours de l'anesthésie ou de la sédation avec maintien de la ventilation spontanée.

Ce type de sédation a pu être réalisé sous rémifentanil dans plusieurs contextes comme :

- la lithotrypsie [7,8]
- l'endoscopie digestive [9]
- la neurochirurgie dans des zones critiques [10]
- la radio fréquence intracardiaque [11]
- la fibroscopie bronchique [12]
- l'intubation sous fibroscopie [13-19].

Trois de ces études étaient réalisées en AIVOC [8,10,19] et toutes ont permis un bon contrôle de la VS sans effets secondaires sévère alors que la dépression respiratoire a été fréquente dans les études réalisées sans AIVOC .

Gestion du réveil

Le "réveil" après administration de morphinique est, en fait, marqué par la reprise de la ventilation spontanée car les morphiniques ne sont que faiblement sédatifs. Celle-ci survient bien avant la disparition complète du morphinique de l'organisme lorsque la concentration au site d'action descend en dessous d'un seuil de l'ordre de 1 à 2 ng/ml pour le rémifentanil et permet l'extubation. Quelle que soit la durée de perfusion, la con-



centration de rémifentanil chute rapidement à l'arrêt de la perfusion, en AIVOC comme en mode classique ce qui oblige à anticiper l'administration des antalgiques postopératoires en tenant compte de leur délai d'action.

Par ailleurs, la synergie qui existe entre le morphinique et l'hypnotique permet de diminuer la concentration de l'un en augmentant la dose de l'autre en vue d'optimiser le délai de réveil. Ainsi, le propofol devra être administré à plus haute concentration (de l'ordre de 4,5 µg/ml) s'il est associé à du sufentanil que s'il est associé à du rémifentanil (2,8 à 3 µg/ml) et serait administré à encore plus haute concentration en association au fentanyl qui s'accumule plus.

Mais cette compensation reste limitée. En grand excès de morphinique, l'hémodynamique instable dès que l'intensité de la stimulation douloureuse décroît [20] et les besoins en antalgiques postopératoires risquent d'augmenter par induction d'une tolérance [21].

Anesthésie de populations particulières : le patient âgé ou obèse

Chez le sujet âgé, la pharmacocinétique du rémifentanil est extrêmement modifiée [22]. L'administration de doses identiques conduit donc à un surdosage chez le patient âgé alors que l'AIVOC, basée sur un modèle ajusté à l'âge, corrigera cette différence.

Chez l'obèse, la pharmacocinétique du rémifentanil dépend davantage de la masse maigre que du poids vrai [22] et une administration ajustée au poids va également provoquer un surdosage alors que l'AIVOC va rectifier la différence. Cette propriété de l'AIVOC peut expliquer l'excellente tolérance du rémifentanil en AIVOC chez des patients obèses [23].

Conclusion

L'administration des morphiniques en AIVOC offre avant tout un bénéfice conceptuel basé sur la visualisation simultanée des doses administrées et des concentrations qui en résultent et constitue à ce titre un outil de compréhension de la pharmacologie des morphiniques et d'apprentissage de leur administration.

Sur le plan clinique, elle permet le maintien de concentrations stables et la titration en cas de modification des besoins dans un délai minimum et pour une durée qui peut être prolongée.

Les bénéfices cliniques potentiels sont multiples même si très peu d'entre eux ont été à ce jour vérifiés avec rigueur et publiés.

Enfin, l'AIVOC permet d'ajuster les doses aux populations extrêmes en âge et en poids.

Références

1. Billard V, Mavoungou P, Shafer SL. Bases pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la perfusion à objectif de concentration. In : Coriat P, ed. Nouvelles techniques d'anesthésie générale. Paris : Arnette ; JEPU 1998.
2. Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Ann Fr Anesth Réanim 1997 ; 16 : 250-73
3. Ecoffey C, Viviani X, Billard V, Cazalaa JB, Molliex S, Servin F et al . AIVOC avec le propofol ; formations et pratiques au bloc opératoire : résultat d'une enquête prospective. Ann Fr Anesth Réanim 2001 ; 20 : 228-45
4. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. Anesth Analg 2003 ; 96 : 33-8, table
5. Richebé P, Pfeiff R, Vidal S, Calderon J, Pouquet O, Barandon L et al . Limitation des hyperalgésies après sternotomie pour chirurgie cardiaque : une nouvelles raison d'administrer le rémifentanyl en AIVOC ? [abstract]. SFAR 2006 ; R314
6. Billard V. L'AIVOC morphinique, pour quoi faire ? In : Coriat P, ed.. Paris : JEPU 2005.
7. Beloeil H, Corsia G, Coriat P, Riou B. Remifentanyl compared with sufentanyl during extra-corporeal shock wave lithotripsy with spontaneous ventilation: a double-blind, randomized study. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 567-70
8. Cortinez LI, Munoz HR, De la FR, Acuna D, Dagnino JA. Target-controlled infusion of remifentanyl or fentanyl during extra-corporeal shock-wave lithotripsy. Eur.J Anaesthesiol. 2005 ; 22 : 56-61
9. Rudner R, Jalowiecki P, Kawecki P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. Gastrointest.Endosc. 2003 ; 57 : 657-63
10. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens dN, Brichant JF, Dewandre PY. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. Anaesthesia 2000 ; 55 : 255-9
11. Lena P, Mariottini CJ, Balarac N, Arnulf JJ, Mihoubi A, Martin R. Remifentanyl versus propofol for radio frequency treatment of atrial flutter. Can.J Anaesth 2006 ; 53 : 357-62
12. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanyl-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. Paediatr.Anaesth 2004 ; 14 : 941-6
13. Machata AM, Gonano C, Holzer A, Andel D, Spiss CK, Zimpfer M et al . Awake nasotracheal fiberoptic intubation: patient comfort, intubating conditions, and hemodynamic stability during conscious sedation with remifentanyl. Anesth Analg 2003 ; 97 : 904-8
14. Neidhart G, Kovacs AF, Bremerich DH, Kessler P. [Remifentanyl-propofol for bronchoscopic fiber optic intubation under capnographic control]. Anaesthesist 2000 ; 49 : 523-6
15. Neidhart G, Bremerich DH, Kessler P. [Fiberoptic intubation during remifentanyl propofol sedation]. Anaesthesist 2001 ; 50 : 242-7
16. Puchner W, Egger P, Puhlinger F, Lockinger A, Obwegeser J, Gombotz H. Evaluation of remifentanyl as single drug for awake fiberoptic intubation. Acta Anaesthesiol.Scand. 2002 ; 46 : 350-4



17. Reusche MD, Egan TD. Remifentanil for conscious sedation and analgesia during awake fiberoptic tracheal intubation: a case report with pharmacokinetic simulations. *J Clin.Anesth* 1999 ; 11 : 64-8
18. Santiago MJ, Torres F, V, Munoz BF, Santiago Martin FM, Puente RA, Barranco AF. [Nasotracheal fiberoptic intubation under remifentanil for sedation and analgesia in a boy with a difficult airway due to giant gingival hypertrophy]. *Rev.Esp.Anesthesiol.Reanim* 2005 ; 52 : 363-6
19. Lallo A, Billard V, Bourgain JL, Serve E, Salvi N. Comparaison entre le propofol et le rémifentanil en AIVOC pour faciliter l'intubation nasotrachéale par fibroscopie [abstract]. *SFAR* 2006 ; R386
20. Godet G, Reina M, Raux M, Amour J, De C, V, Coriat P. Anaesthesia for carotid endarterectomy: comparison of hypnotic- and opioid-based techniques. *Br J Anaesth* 2004 ; 92 : 329-34
21. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P et al . Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17
22. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL et al . Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 10-23
23. De Baerdemaeker LE, Jacobs S, Den Blauwen NM, Pattyn P, Herregods LL, Mortier EP et al . Postoperative results after desflurane or sevoflurane combined with remifentanil in morbidly obese patients. *Obes.Surg.* 2006 ; 16 : 728-33