**Morphine**

1. ***PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES***

La morphine est le morphinomimétiques le moins liposoluble.

Il s'agit d'une base faible, la concentration est sous forme ionisée est de :

* 79 % à pH 7,40
* 85% à pH 7,20.

La morphine est principalement fixée à l'albumine, la fixation protéique est de 30 à 35 %.

1. ***METABOLISME ET ELIMINATION***

*Métabolisme*
La morphine est métabolisée selon trois modalités principales :

* glucuroconjugaison, (voie métabolique principale)
* sulfoconjugaison
* N-déméthylation.

C’est la conjugaison en 3 qui est la plus importante.

Le dérivé 3-glucuroconjugué a peu d'activité pharmacologique. Il aurait des propriétés antagonistes morphiniques et/ou stimulerait les récepteurs NMDA.
Le dérivé 6-glucuroconjugué a une activité agoniste morphinique plus puissante que la morphine.

La morphine est aussi dégradée en d'autres métabolites mineurs tels la normorphine et la codéine qui peuvent exercer également une activité analgésique.

La vitesse de métabolisation de la morphine est rapide comme en témoigne la valeur élevée de la clairance métabolique.

Le site principal de dégradation est hépatique, expliquant que la biodisponibilité de la morphine orale est faible de l'ordre de 20 à 40 %.

Néanmoins, la morphine a également un métabolisme extra-hépatique, (probablement rénal) car l'atteinte de la fonction hépatique modifie peu la demi-vie d'élimination de la morphine.

*Elimination*

Elimination urinaire sous forme glucuroconjuguée :

* 6 à 10 % de la dose = morphine libre,
* 60 % = métabolites glucuroconjugués
* 12 % = la normorphine .

Elle se fait par :

* Filtration glomérulaire
* Excrétion tubulaire.

Une partie est éliminée dans la bile mais la plus grande partie est réabsorbée selon un cycle entérohépatique si bien que la fraction glucuroconjuguée éliminée dans les selles est très faible.

1. ***PHARMACOCINETIQUE PLASMATIQUE***

*Voie intraveineuse*

Après injection intraveineuse, la concentration plasmatique artérielle est quasiment d'emblée maximale puisque le captage pulmonaire est négligeable.

La diffusion dans les tissus très rapide, (t½ α= 3 et 11 minutes).

t½ d'élimination entre 2 et 3 heures.

En IV cinétique tri exponentielle = modèle à trois compartiments.

Le VD élevé entre 3 et 4 l/kg

Clairance plasmatique élevé entre 23 et 33 ml/min/kg.

La conjonction de ces deux phénomènes explique la décroissance rapide des concentrations plasmatiques le long des phases de distribution.

1. ***FACTEURS DE VARIATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE***

***Age***

Volume compartiment centrale bas = [P une fois et demie plus élevées que les patients plus jeunes, à 2 et à 5 minutes après Inj IV. ⇒ Réduire les doses

Cinétique inchangé par rapport aux adultes pour enfants à partir de 1 an.

Au cours des premiers jours de la vie et chez le prématuré, la demi-vie d'élimination de la morphine est prolongée par diminution des capacités du foie à métaboliser la morphine.

***Modifications de l'équilibre acidobasique***

L'acidose et l'alcalose sont susceptibles de faire varier la diffusion de la morphine, particulièrement dans le SNC.

Elles augmentent, toutes les deux, les concentrations cérébrales de morphine

***Insuffisance hépatocellulaire***

Pas d’altération.

***Insuffisance rénale***

Chez des patients en insuffisance rénale terminale pas de modifications de la pharmacocinétique de la morphine intacte mais accumulation importante des métabolites.

1. ***ACTIONS PHARMACOLOGIQUES PROPRES A LA MORPHINE***

La morphine possède les actions pharmacologiques communes aux morphinomimétiques, décrites précédemment.

Ses actions propres concernent

* la puissance
* la cinétique d'action
* l'histaminolibération.

*Puissance et cinétique d'action*

Les délais d'apparition, la rapidité d'installation et les durées de l'analgésie maximale sont, pour la morphine, parmi les plus longs de tous les morphinomimétiques, respectivement 15 minutes et 4 heures.

*Histaminolibération*

La morphine provoque une histaminolibération, dépendante de la dose.

Elle apparaît à partir de 1 mg/kg et devient majeure à partir de 3 mg/kg.

Elle s'accompagne d'une vasodilation artériolaire et veineuse.

Réduction de l’effet hypotenseur par les antagonistes Une prémédication par des bloqueurs des récepteurs H1 et H2 minimise grandement cet effet hypotensif de la morphine, confirmant, ainsi, le rôle de l'histamine..

1. ***UTILISATION CLINIQUE, PRESENTATION***

Ampoule de 1 ml /10 mg de chlorhydrate de morphine.

Utilisée en : SC, IM, IV, sous-arachnoïdienne et péridurale.

Parfois utilisée en prémédication, mais surtout en période Post op.

Une titration initiale par des bolus IV de 3 à 5 mg toutes les 10 mn en salle de réveil, puis l'entretien est assuré par l'administration SC de doses unitaires de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures ou par le mode d'analgésie contrôlée par le patient (PCA : " patient controlled analgesia ") par IV habituellement avec des bolus de 1 mg et une période réfractaire de 7 ou 10 minutes.

Pour diminuer l'incidence des effets indésirables les doses de morphine par voie périmédullaire ont été réduites considérablement ces dernières années, (dépression respiratoire tardive, 6 à 18 h après adm+++).

Les doses pour couvrir le nycthémère :

* 0,03 à 0,04 mg/kg pour la voie péridurale
* 0,05 à 0,2 mg pour la voie intrathécale.

La morphine est prescrite dans les douleurs chroniques habituellement cancéreuses et préférentiellement par voie orale.

**Péthidine (DOLOSAL®)**

1. ***PHARMACOCINETIQUE***

La t½ d'élimination et le Vd sont intermédiaires entre ceux de la morphine et du fentanyl

Liaison aux protéines plasmatiques environ 40 %

Le Vd est rapide, entre 2,8 et 4,7 l/kg.

t½ d’élimination 3,6 h pour pethidine et 8 h pour Norpethidine .

Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les personnes âgées et la fixation plasmatique est inférieure.

1. ***METABOLISME***

La biotransformation de la péthidine se réalise au niveau hépatique (cytochrome P 450) et fait intervenir :

* une N-déméthylation en norpéthidine,
* une hydrolyse en acide péthidinique et norpéthidinique,
* des réactions de N-oxydation et de parahydroxylation, plus accessoires.

Les métabolites sont conjugués puis éliminés dans les urines.

Le métabolite principal est **la norpéthidine** qui crée une analgésie (la moitié de celle de la péthidine) et qui **est un puissant agent psychostimulant et convulsivant** (deux fois supérieur à la péthidine).

Une accumulation dangereuse de norpéthidine peut être obtenue après administration de doses fortes ou cumulées de péthidine et/ou en cas d'insuffisance rénale et/ou après prise orale (effet du premier passage hépatique) .

Très peu de péthidine non métabolisée est éliminé directement dans les urines ; pour les pH habituels, la fraction est estimée à 5 % de la péthidine administrée.

1. ***PHARMACODYNAMIE***

La puissance de la péthidine est faible et le rapport d'équianalgésie péthidine/morphine est de 1/10.

L'action se manifeste plus rapidement et dure moins longtemps que celle de la morphine.

Contrairement aux autres morphinomimétiques, la péthidine crée une dépression cardiovasculaire.

A doses équianalgésiques, l'hypotension artérielle de la péthidine est plus fréquente et plus profonde que celle de la morphine.

***CVX***

Dépression myocardique : Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette dépression, en dehors de la sympatholyse centrale présente comme pour tous les morphiniques :

* La péthidine est le seul morphinomimétique susceptible d'exercer un effet dépresseur myocardique pour les doses utilisées cliniquement ; (100 et 200 fois celui de la morphine).
* Cette dépression myocardique est due
	+ à un effet stabilisant de membrane
	+ et à une diminution de l'activité ATPasique.
* Réduction des résistances artérielles même en cas de diminution importante du débit cardiaque par histaminolibération.

bradycardie rare avec la péthidine , plutôt tachycardie qui peut être expliquée par l'effet atropinique de la péthidine et/ou par la sollicitation réflexe du système adrénergique par l'hypotension artérielle.

L'importance de ces effets hémodynamiques, dose-dépendants, limite considérablement l'utilisation de ce morphinique durant la période peropératoire et la marge thérapeutique est comprise entre 0,3 et 1,5 mg/kg.

L'activité atropinique rend compte de l'absence d'effet myotique et de la réduction des sécrétions salivaires et bronchiques.

Une étroite corrélation a été trouvée pour ce morphinique entre les concentrations plasmatiques et les effets pharmacologiques : l'analgésie apparaît pour des valeurs à partir de 400 ng/ml, la bradypnée à partir de 800 ng/ml

1. ***INTERACTIONS***

Des complications imprévisibles et difficilement explicables (délires, fièvres, agitation, catatonie, convulsions) ont été rapportées à la suite de l'administration de péthidine à des patients traités par les inhibiteurs des monoamines oxydases.

1. ***UTILISATION CLINIQUE ET PRESENTATION***

La péthidine n'est plus guère utilisée aussi bien en chirurgie générale qu'en obstétrique.

Les ampoules de 2 ml /100 mg.

0,5 et 1,5 mg/kg par voie IV, IM ou rectale par suppositoire.

Ne pas dépasser la dose unitaire de 300 mg per os (accumulation de norpéthidine: tremblements, agitations et convulsions ).

Plus courte durée d'action/morphine : réadministrations toutes les 2 à 3 h.

**Fentanyl**

1. ***PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUE***

Contrairement à la morphine, le fentanyl est une substance très liposoluble.

Le pKa et le poids moléculaire voisins de ceux de la morphine.

Le rapport fœto-maternel est de 0,7.

En IV à une posologie de 1 à 2 µg/kg,

* début d'action = en 2 à 3 mn et son effet
* persiste ≈30 minutes

Métabolisme rapide (hépatique), métabolites inactifs pas de risques en cas d’insuffisance rénale.

T½ d'élimination terminale longue, ≈ 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques environ 85%.

1. ***PHARMACOCINETIQUE PLASMATIQUE***

Après administration intraveineuse, la décroissance plasmatique du fentanyl est triphasique.

Les deux premières phases sont extrêmement courtes, et correspondent à la diffusion du médicament dans le sang et les tissus très vascularisés.

La dernière demi-vie, correspondant à celle de la phase d'élimination, est plus longue, de l'ordre de 3,7 heures.

1. ***METABOLISME***

Le fentanyl est métabolisé au niveau du foie par le système des mono-oxygénases.

Les réactions de N-déalkylation oxydative et d'hydrolyse aboutissent à la formation de divers métabolites inactifs :

* norfentanyl,
* despropionyl fentanyl,
* despropionyl norfentanyl,
* acide phénylacétique.
1. ***FACTEURS DE VARIATION DE LA CINETIQUE***

*Equilibre acidobasique*

* Idem morphine

*Age*

* Idem morphine

*Altération des fonctions hépatique et rénale*

* Aucune modification
1. ***PHARMACODYNAMIE***

Diffère de la morphine, par

* les chronologies de l'analgésie
* et la stabilité hémodynamique.

50 fois plus actif que la morphine.

A dose faible et unique en IV l’analgésie :

* Débute à la 30e seconde,
* Est maximale à la 3e minute e
* Persiste environ 20 à 30 minutes.

Effets cardiovasculaires discrets.

Même à fortes doses pas d'hypotension artérielle à l'induction.

Cette propriété est expliquée par l'absence d'histaminolibération quelle que soit la dose de fentanyl.

Rigidité musculaire fréquente (puissance d'action du produit).

Dépressions respiratoires II aire même 4 heures après l'administration d'une dose habituelle de fentanyl (à craindre même après administration de faibles doses).

Nausées, vomissements et augmentation du tonus bronchiolaire possibles comme avec la morphine.

Augmentation des pressions dans les voies biliaires : mais pour cette dernière action, une tachyphylaxie (Diminution rapide mais progressive) a été décrite.

1. ***UTILISATION CLINIQUE ET PRESENTATION***

Les ampoules de 10 ml sont dosées à 500 μg.

Le fentanyl peut être administré avant une intubation à la dose de 5 à 7 μg/kg chez le patient hypertendu pour éviter la réaction adrénergique secondaire à la stimulation nociceptive.

En peropératoire, une dose de 10 μg/kg /3 h est compatible avec une extubation postopératoire.

Au cours d'une anesthésie analgésique, la dose de fentanyl est de 50 à 100 μg/kg.

Par voie péridurale, la posologie chez l'adulte est de 50 à 200 μg.

Des dépressions respiratoires secondaires peuvent survenir jusqu'à 4 heures après administration péridurale.

* En anesthésie balancée, neuroleptanalgésie et diazanalgésie
	+ Induction : 1 à 7 mcg/kg en IV directe.
	+ Entretien : 1 à 3 mcg/kg en IV directe (en fonction des besoins).
	+ **Enfant :**
		- Induction : 1 à 3 mcg/kg en IV directe.
		- Entretien : 1 à 2 mcg/kg en IV directe (en fonction des besoins).
* En anesthésie-analgésie :
	+ Induction : 20 à 100 mcg/kg en IV directe lente.
	+ Entretien : 5 à 10 mcg/kg en IV directe ou 0,3 à 0,5 mcg/kg/minute en perfusion continue au pousse-seringue
* En réanimation :
	+ La sédation des patients est obtenue par administration IV de fentanyl au pousse-seringue électrique à la dose de 50 à 200 mcg/heure (soit 1 à 4 ml/heure).

***Rémifentanil (ULTIVA®)***

1. ***PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES***

Le Rémifentanil est commercialisé sous forme d’une poudre cristalline blanche.

Le pKa = 7,07

pH de la solution aqueuse à 1 % ≈ 4,5.

Liaison aux protéines plasmatiques ≈ 70 %.

Sous forme aqueuse stable 24 h à la température ambiante.

Contient de la glycine, ce qui contre-indique toute injection lors d’une anesthésie locorégionale.

Les propriétés physicochimiques du Rémifentanil sont proches de celles de l’alfentanil, si bien que son index de diffusion tissulaire est élevé comme pour l’alfentanil.

Cette diffusion tissulaire rapide du Rémifentanil explique que son délai d’action soit court et identique à celui de l’alfentanil.

|  |
| --- |
| **Paramètres pharmacocinétiques de différents morphinomimétiques** |
|  | **Rémifentanil** | **Alfentanil** | **Sufentanil** | **Fentanyl** |
| t 1/2 α (min) | 0,9 | 0,7 | 1,4 | 1 |
| t ½  γ (min) | 6,3 | 16,3 | 23 | 19 |
| t ½ β (min) | 35 | 95 | 562 | 475 |
| V1 (L) | 7,6 | 4,1 | 18 | 13 |
| VdSS (L) | 21,8 | 34,1 | 541 | 358 |
| Clairance (ml · kg-1 · min-1) | 41    | 5,1    | 17    | 9 |

1. ***METABOLISME***

Présence d’une liaison méthylester, accessible à l’action d’estérases tissulaires et sanguines non spécifiques d’où **métabolisme original**.

Il n’est modifié ni par l’âge, ni par des altérations des fonctions hépatiques et rénales.

Il est éliminé dans les urines.

La t1/2 terminale de ce métabolite est ≈ 90 et 130 mn.

Cette voie représente 95 % de la dégradation du Rémifentanil

1. ***PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES***

En IV la décroissance sanguine est très rapide /autres morphinomimétiques.

Elle se réalise selon une courbe bi- ou tri-exponentielle, avec une distribution initiale dont la T1/2 est aux environs de 1 mn et, pour les concentrations plus tardives, une T1/2 terminale de l’ordre de 30 mn

Petit Vd , proche de l’alfentanil et une Cl totale élevée.

Le volume du compartiment central est faible, de 5 à 7 L chez l’adulte,

Il représente la distribution initiale du médicament dans le sang et les tissus richement vascularisés, en particulier le système nerveux central.

Le Vdss est compris ≈ 20 et 40 L.

La clairance totale du Rémifentanil est très élevée, de 40 ml/kg/min, bien supérieure à celles des autres morphiniques connus.

La clairance rapide implique que, contrairement aux autres morphinomimétiques, la fin de son action est plus le résultat d’une destruction rapide que d’une redistribution.

Cette caractéristique évite tout risque d’effet rebond.

La pharmacocinétique du Rémifentanil est linéaire, les paramètres pharmacocinétiques, clairance totale et volume de distribution, étant indépendants des doses administrées, que ce soit en bolus ou en perfusion continue.

La t1/2 contextuelle courte= 3 mn, quelle que soit la durée de la perfusion, temps de décroissance de 80 % de la concentration plasmatique = 10 mn.

* Pour tous les autres morphiniques, la demi-vie contextuelle augmente avec la durée de la perfusion, traduisant un effet cumulatif, nécessitant d’arrêter la perfusion plusieurs minutes avant le dernier geste chirurgical douloureux, ce qui n’est pas le cas du Rémifentanil.
* En revanche, la diminution rapide de 80 % de la concentration plasmatique avec le Rémifentanil rend compte de l’absence d’analgésie résiduelle au réveil.
1. ***PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES***

À doses équipotentes, les effets pharmacodynamiques sont identiques à ceux des autre morphinomimétiques.

Puissant agoniste des récepteurs μ (effets analgésiques, respiratoires, digestifs, hémodynamiques…)

Tout comme le fentanyl et les autres dérivés, il ne crée pas d’histaminolibération, même à doses fortes.

**Analgésie**

Elle est puissante et dépendante de la dose.

Après un bolus de 1 à 2 μg/kg

* L’action maximale en 1 à 2 mn
* Dure 10 à 15 mn.

La concentration alvéolaire minimale (CAM) des halogénés diminue de manière identique aux autres morphiniques.

**Effets respiratoires**

Déprime la respiration et crée une rigidité musculaire et thoracique, (effets sont dépendants des concentrations sanguines).

Chez un patient non curarisé, il est indispensable d’injecter le Rémifentanil lentement et de manière fractionnée.

Le bolus de 1 μg/kg doit être administré par voie IV en 30 Sec.

La durée de la dépression respiratoire est aussi courte que celle de l’analgésie.

Le réveil est rapide et l’extubation a toujours été possible avant la 16e mn.

Ceci est vrai quelle que soit la dose.

Ainsi, pour une même chirurgie, le fait de doubler la dose ne prolonge pas les délais de réveil et d’extubation.

Il n’a d’ailleurs pas été relevé d’apnée secondaire quelles que soient la dose et la durée de la perfusion.

Par ailleurs, les effets respiratoires peuvent être antagoniser par la naloxone

**Effets cardiovasculaires**

Pas d’histaminolibération, même à doses fortes.

Les effets hémodynamiques sont identiques à ceux du fentanyl et de ses dérivés :

* Une bradycardie vagale, régressant après l’injection de 1 mg d’atropine,
* associée à une réduction de 15 à 20 % de la pression artérielle.

Une hypotension artérielle peut survenir en cas d’hypovolémie ou administré à des doses trop fortes en association avec des anesthésiques généraux, (++ chez les patients de plus 70 ans et/ou des patients ayant une pathologie CVX).

Injecté en bolus sa cinétique rapide limite les possibilités d’adaptation hémodynamique.

Il est important de respecter la dose de bolus de 1 μg à 0,5 μg/kg à injectée en 30 Sec, en cas de facteur de risque d’hypotension, pour éviter les retentissements hémodynamiques.

**Nausées et vomissements**

Leur fréquence après Rémifentanil est comparable à celle observée après d’autres morphiniques.

Ils peuvent survenir plus précocement et être de plus courte durée.

1. ***FORMES et PRÉSENTATIONS***

Poudre (lyophilisée ; stérile ; sans endotoxine ; sans conservateur ; blanc à blanc cassé) pour solution injectable ou pour perfusion à1 mg, à 2 mg et à 5 mg de Rémifentanil (DCI) chlorhydrate dans des flacons de, respectivement, 3 ml, 5 ml et 10 ml, boîtes de 5.

Excipients (communs) : glycine, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium.

Dilution de la solution avec l'une dans :

* eau pour préparations injectables,
* solution de glucose à 5 %,
* solution de chlorure de sodium à 0,9 %,
1. ***POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***

 ***Adulte***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indication** | **Injection IV   bolus (µg/kg)** | ***Perfusion continue (µg/kg/min)*** |
| **débit initial** | **intervalle posologique** |
| **Induction de l'anesthésie** | **1 (inj en plus de 30 secs)** | **0,5 à 1** |  |
| Entretien de l'anesthésie chez les patients ventilés : | 0,5 à 1 |  |  |
| protoxyde d'azote (66 %) | 0,5 à 1 | 0,40 | 0,10 à 2 |
| Isoflurane (dose initiale : 0,5 CAM) | 0,5 à 1 | 0,25 | 0,05 à 2 |
| Propofol (dose initiale : 100 µg/kg/min) | 0,5 à 1 | 0,25 | 0,05 à 2 |

***Induction de l'anesthésie :***

Le Rémifentanil peut être administré à un débit de perfusion de **0,5 à 1 µg/kg/min,** avec ou sans injection intraveineuse préalable d'un bolus lent de **1 µg/kg** administré en plus de **30 sec**.

Si l'intubation trachéale doit être réalisée plus de 8 à 10 min après le début de la perfusion de Rémifentanil, l'injection d'un bolus n'est pas nécessaire.

***Entretien de l'anesthésie chez les patients ventilés :***

Après l’intubation, le débit de perfusion doit être réduit.

Comme son délai d'action est court et sa durée d'action brève, le débit administré pendant l'anesthésie peut être **augmenté par paliers de 25 à 100 %,** ou **réduit par paliers de 25 à 50 %**, toutes les **2 à 5 min**, jusqu'à l'obtention du niveau désiré d'activité morphinique.

En cas d'anesthésie insuffisante, des bolus lents peuvent être injectés en complément toutes les 2 à 5 min.

***Enfant***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Agents anesthésiques associés\*** | ***Injection IV   bolus (µg/kg)*** | ***Perfusion continue (µg/kg/min)*** |
| **débit initial** | **intervalle posologique** |
| **Halothane (dose initiale 0,3 CAM)** | **1** | **0,25** | **0,05 à 1,3** |
| Sévoflurane (dose initiale 0,3 CAM) | 1 | 0,25 | 0,05 à 0,9 |
| Isoflurane (dose initiale 0,5 CAM) | 1 | 0,25 | 0,06 à 0,9 |

1. ***INDICATIONS***

Agent analgésique pendant l'induction et/ou l'entretien de l‘AG.

Analgésie des patients ventilés en USI

1. ***CONTRE-INDICATIONS***

Voie péridurale ou intrathécale (présence de glycine)

Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation ou à d'autres dérivés du fentanyl.

Utilisation de Rémifentanil en monothérapie durant l'induction de l'anesthésie.

***L'alfentanil (RAPIFEN®)***

1. **FORMES et PRÉSENTATIONS**

L'alfentanil se présente en ampoule de 2 et 10 ml contenant respectivement 1 et 5 mg sous forme de citrate.

1. ***PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES***

L'alfentanil a une liposolubilité proche de celle de la péthidine ; elle est intermédiaire entre celle de la morphine et du fentanyl.

La fixation aux protéines plasmatiques est élevée (92 %).

Le pKa de l'alfentanil est le plus faible de tous les morphinomimétiques utilisés : < 7,40, ce qui explique que la majorité des molécules d'alfentanil se trouve sous forme de base dans l'organisme, déterminant ainsi un index de diffusion élevé.

Avec ce faible pKa, les modifications de l'équilibre acidobasique n’influence pas la diffusion intracérébrale d'alfentanil

1. ***PHARMACOCINETIQUE***

Le faible degré d'ionisation (11 % à pH = 7,4) contribue significativement à la distribution rapide du produit.

La distribution tissulaire est limitée : le volume total de distribution varie entre 0,4 et 1 l/kg, soit environ ¼ à 1/10 de celui du fentanyl.

Comparé au fentanyl, le volume de distribution est limité du fait de sa moindre liposolubilité et de l'importance de sa liaison aux protéines plasmatiques (92 %).

Le petit volume de distribution de l'alfentanil explique que sa t1/2 terminale d'élimination (moyenne : 90 min, extrêmes : 60-150 min) soit beaucoup plus courte que celle du fentanyl et du Sufentanil, en dépit d'une extraction hépatique plus faible.

Il est à noter une t1/2 d'élimination plus rapide (45 min environ) chez l'enfant âgé de 1 an à 7 ans et plus longue (150 min environ) chez le nourrisson de moins de 1 mois.

1. ***METABOLISME***

L'alfentanil est principalement métabolisé dans le foie.

Les métabolites sont inactifs et 70 à 80 % de ces métabolites sont éliminés dans les urines.

Seul 1 % de la dose administrée est retrouvé sous forme inchangée dans l'urine. La clairance plasmatique est d'environ 5 ml/min/kg.

Elle représente donc sa clairance métabolique et son élimination est surtout dépendante de l'intégrité de la capacité métabolique hépatocytaire.

Le coefficient d'extraction hépatique de l'alfentanil, mesuré chez l'homme, est de 0,3 à 0,4.

1. ***FACTEURS DE VARIATION DE LA PHARMACOCINETIQUE***

Chez l'enfant de 4 à 8 ans, le Vd est diminué

Inversement la clairance plasmatique diminue chez le sujet âgé et la T1/2 d'élimination est prolongée.

Chez le sujet âgé, a été aussi démontrée une augmentation de la sensibilité à l'alfentanil.

L'altération de la fonction hépatique (cirrhose) augmente la t1/2 β, qui passe de 90 minutes à 219 minutes, alors que la clairance plasmatique diminue.

L'insuffisance rénale modifie peu la pharmacocinétique de l'alfentanil.

1. ***PHARMACODYNAMIE***

L'alfentanil est 7 à 10 fois moins puissant que le fentanyl.

Le délai d'action de l'alfentanil est très court, le tiers de celui du fentanyl.

L'effet maximal est obtenu en 1 min après l'administration IV.

La durée d'action est courte, le tiers de celle du fentanyl.

Elle augmente, comme pour le fentanyl, avec la dose administrée.

Les doses de 5 à 10 g/kg déterminent une durée d'analgésie chirurgicale de 8 à 10 min, celles de 20 à 40 g/kg une durée de 20 min.

Les effets indésirables de l'alfentanil sont identiques à ceux rapportés avec le fentanyl.

Le risque de dépression respiratoire postopératoire existe également avec l'alfentanil particulièrement en cas d'utilisation en perfusion continue, et justifie la même surveillance en unité de réveil que le fentanyl.

1. ***POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***

Compte tenu de ses propriétés, l'alfentanil paraît particulièrement indiqué pour les interventions de durée courte.

Dans le cadre des anesthésies de courte durée, l'alfentanil peut trouver sa place en anesthésie ambulatoire.

* **En ventilation spontanée**, la dose d'induction est de 5 à 10 μg/kg, suivie de réinjections de 2,5 à 10μg/kg toutes les 8 à 10 min.
* **En ventilation contrôlée**, la dose d'induction est de 20 à 40 μg/kg, suivie de réinjections de 20 μg/kg toutes les 15 à 20 min.
* **Anesthésie balancée** de moyenne et longue durée, > à 1 h, il est préférable de l’utiliser en perfusion continue de 0,5 à 2μg/kg/min.
* **Anesthésie analgésique** : les doses utilisées sont de 600 à 1 200 μg/kg. Elles nécessitent une administration à débit constant et une ventilation postopératoire

Ne pas utiliser ce produit chez le très jeune enfant car pas assez de recul.

1. ***INDICATIONS***

L’anesthésie ambulatoire ou de courte durée (action rapide et de courte durée).

Interventions de durée moyenne ou longue sous forme de réinjections à la demande ou en perfusion continue.

1. ***CONTRE-INDICATIONS***
* Hypersensibilité connue aux morphiniques.
* Dépression respiratoire non assistée.
* Pneumopathie chronique obstructive.
* Myasthénie contre-indiquant l'usage de myorelaxant.
* Agonistes-antagonistes morphiniques.

***Sufentanil (SUFENTA®)***

1. ***FORME ET PRESENTATION***

C'est le dernier dérivé du fentanyl

*Solution injectable (IV ou péridurale) à 10 µg/2 ml : Amp* de 2 ml, boîte de 5.

*Solution injectable (IV ou péridurale) à 50 µg/10 ml : Amp* de 10 ml, boîte de 10.

*Solution injectable (IV ou péridurale) à 250 µg/5 ml : Amp* de 5 ml, boîte de 10.

1. ***PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES***

Il est très liposoluble.

Le pKa est de 8,01 si bien que la fraction ionisée est de 80 % à pH 7,40.

La fixation du sufentanil aux protéines plasmatiques est de 92,5 %.

Elle varie avec le pH plasmatique dans des proportions moindres que le fentanyl puisque le pKa est plus faible.

1. ***METABOLISME***

Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation.

Environ 80 % de la dose administrée sont éliminés dans les 24 heures suivant l'administration, 2 % seulement sont éliminés sous forme inchangée.

Ces métabolites sont rapidement excrétés dans l'urine et la bile après glucuroconjugaison.

Un des deux métabolites, le desméthyl sufentanil, semble posséder une activité pharmacologique 10 fois plus faible que celle du sufentanil, mais identique à celle du fentanyl.

1. ***PHARMACOCINETIQUE***

Le sufentanil a une cinétique triphasique dont les T1/2 associées à chaque phase varient de 2,3 à 4,5 min et de 35 à 73 min pour les phases de distribution, et de 656 à 938 min (moyenne 784 min) pour la phase terminale.

Le volume du compartiment central (Vc) = 14,2 l,

Le volume à l'équilibre (Vdss) = 344 l

La clairance = 917 ml/minute.

La valeur de la t1/2 terminale d'élimination est de l'ordre de 10 à 16 h.

La liaison aux protéines plasmatiques est à pH 7,4 de 92,5 %.

Elle est sensible aux variations de pH.

La t1/2 terminale peut être allongée chez les nourrissons de moins de 1 mois, les sujets âgés de plus de 65 ans, les insuffisants hépatiques, les patients obèses pesant plus de 30 % du poids idéal normalisé.

1. ***FACTEURS DE VARIATION DE LA PHARMACOCINETIQUE***

Les concentrations plasmatiques initiales peuvent être plus élevées chez les sujets âgés probablement par réduction du volume du compartiment central

Durant le premier mois de la vie, la clairance plasmatique du Sufentanil est diminuée.

Par la suite, durant les deux premières années, la clairance du Sufentanil est plus élevée que chez l'adulte.

Après 2 ans, la clairance plasmatique est celle connue de l'adulte.

Le Vd est augmenté chez le jeune enfant, en rapport avec l'augmentation de la fraction libre secondaire à la diminution de la concentration d'α1-glycoprotéine acide.

Chez les patients rendus hypocapniques par une hyperventilation, le Vd s'accroît de 50 % et la T1/2 d'élimination de 60 %.

L'élévation du pH s'accompagne d'une augmentation de la fraction non ionisée et en conséquence de la liposolubilité du Sufentanil.

La pharmacocinétique plasmatique du Sufentanil ne semble pas modifiée par l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatocellulaire.

1. ***PHARMACODYNAMIE***

Le Sufentanil est 5 à 13 fois plus puissant que le fentanyl en IV.

Mais, à dose équiactive, il possède des propriétés pharmacodynamiques et des chronologies d'action peu différentes de celles du fentanyl.

Son délai d'action est un peu plus court que celui du fentanyl (1 à 2 min).

Il paraît particulièrement intéressant pour l'analgésie résiduelle qu'il procure.

Elle est un tiers plus longue que celle du fentanyl à dose équivalente.

La dépression respiratoire et l'incidence de la rigidité thoracique sont identiques à celles du fentanyl.

Des dépressions respiratoires secondaires sont également survenues durant la phase de réveil.

La redistribution rapide du Sufentanil après administration en bolus nécessite le recours à la perfusion continue en cas d'interventions chirurgicales de plus de 1 heure

1. ***Utilisation clinique***

Pour les interventions courtes, les doses sont obligatoirement faibles, de 5 à 10 μg, correspondant à des doses de 50 à 100 µg de fentanyl, néanmoins le risque de rigidité musculaire existe.

Au cours d'anesthésies chez des patients ventilés et curarisés, la dose d'induction est de 0,3 à 1,5 µg /kg IV.

L'entretien est assuré par des bolus IV répètes de 0,1 à 0,5 g /kg ou une perfusion continue de 0,3 à 2 µg /kg/h.

L'association d'halogénés permet de diminuer notablement les doses de Sufentanil.

La faible dilution du Sufentanil (50µg /ml) le rend particulièrement adapté pour les doses fortes des anesthésies n'utilisant ni N2O, ni halogénés (anesthésie analgésique) pour chirurgies majeures ou chirurgie cardiaque.

Comme d'autres morphiniques, il peut être associé à des anesthésiques locaux par voie péridurale durant la période peropératoire.

***Phénopéridine (R 1406®)***

1. ***PRESENTATION***

Amp de 2 ml: 2 mg

Amp de 10 ml: 10 mg

1. ***MODE D’ACTION PHARMACODYNAMIE***
* Effet analgésique 25 à 50 fois plus puissant que la morphine et sa liposolubilité proche de celle de fentanyl.
* Propriétés sédative, mais déprime fortement la respiration.
* Bradycardie
* Hypotension
* Rigidité musculaire
* Nausées et vomissements sont plus marqués qu’avec la morphine
1. ***UTILISATION CLINIQUE***
* Soit injection intraveineuse : 1 à 4 mg d'emblée puis 0,250 mg à 1 mg.
* soit perfusion lente d'une solution de 8 à 20 mg/l de sérum glucosé
* Posologie chez l'enfant :
Ne pas dépasser 50 µg/kg en respiration spontanée et 150 µg/kg en ventilation assistée.
1. ***PHARMACOCINETIQUE***

**Absorption**

* En IV action analgésique
* Apparait en 2 mn
* Est maximal en 15 mn
* Diminue fortement en 40 à 60 mn

**Distribution**

* Après 2 mg en IV, la [P initiale est de 21 ng/ml et diminue à 4,6 ng/ml en 40 mn.
* Présence de seconds pics plasmatiques comme pour fentanyl
* T ½ : 3,2 à 14,2 mn
* Vd: 5,5 l/kg

**Métabolisation**

* Hépatique
* Métabolites : péthidine et norpéthidine

**Elimination**

* Urinaire
* Forme inchangé faible 7 à 8% augmente légèrement si PH acide
* t1/2 d’élimination varie de 47,5 à 163,2 mn suivant l’état de la fonction hépatique

***AGONISTES-ANTAGONISTES (Les Antimorphiniques)***

Les antimorphiniques forment deux groupes distincts :

* ***Les agonistes-antagonistes*** (nalorphine, benzomorphanes, buprénorphine, nalbuphine...), ont un profil de courbe dose-réponse qui s'apparente à celui des agonistes partiels.

L'effet maximal de la relation dose-réponse est beaucoup plus faible que celui des agonistes purs pour la dépression respiratoire mais aussi pour l'analgésie.

En effet à dose équiactive, tous les morphiniques, agonistes ou agonistes-antagonistes exercent le même degré de dépression respiratoire.

Par ailleurs, administrées à la suite d'un agoniste, ces substances sont antagonistes ;

* ***les antagonistes purs*** : ces produits administrés isolément sont dénués, aux doses cliniques, d'effet agoniste.

Ils exercent à l'égard des morphinomimétiques un antagonisme compétitif.

Pour cette classe de morphiniques nous n'envisagerons que la naloxone (Narcan®).

1. ***AGONISTES-ANTAGONISTES***

La N-allyl-nor-morphine (Nalorphine®) n'est plus utilisée comme antagoniste car son pouvoir antagoniste est incomplet et limité par l'apparition d'effets dysphoriques.

La pentazocine (Fortal®) n'a plus sa place durant la période postopératoire.

Elle produit des manifestations psychoaffectives mal ressenties chez 10 à 50 % des malades à partir d'une dose de 60 à 80 mg de pentazocine, équivalente à 10 mg de morphine.

Elle possède aussi des effets hémodynamiques opposés à ceux de la morphine et mal tolérés chez les patients insuffisants coronariens et insuffisants cardiaques.

**Nalbuphine (NUBAIN®)**

1. ***PHARMACOCINETIQUE***

Agoniste-antagoniste

La nalbuphine a une liposolubilité élevée rendant compte d'une distribution tissulaire importante.

Les pics de concentration étant atteints en 30 minutes.

La clairance plasmatique est élevée, proche du débit sanguin hépatique si bien que la biodisponibilité de la voie orale est très faible et la demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures.

La diffusion transplacentaire de la nalbuphine est rapide et importante.

Le rapport fœto-maternel est proche de 1.

1. ***METABOLISME***

Le métabolisme de la nalbuphine est uniquement hépatique.

La plus grande partie est directement glucuroconjuguée puis éliminée dans les urines.

1. ***PHARMACODYNAMIE***

Les effets pharmacologiques de la nalbuphine sont caractérisés par ses propriétés agonistes des récepteurs κ et antagonistes des récepteurs μ

***Actions agonistes***

* Analgésie : l'effet plafond de la nalbuphine sur l'analgésie semble apparaître à partir d'une dose entre 0,3 et 0,5 mg/kg qui correspondent à un équivalent entre 0,15 et 0,25 mg/kg de morphine. Cet effet plafond limite considérablement l'efficacité analgésique de la nalbuphine sur les douleurs postopératoires intenses.
* Action sur le système respiratoire : l'action analgésique de la nalbuphine s'accompagne d'un certain degré de dépression respiratoire. Contrairement à ce qui a été noté avec la buprénorphine, la naloxone a la possibilité d'antagoniser l'action dépressive respiratoire de la nalbuphine.
* Action sur le système cardiovasculaire : la nalbuphine est caractérisée par l'absence de modification hémodynamique.
* Somnolence et vertiges : comme les autres agonistes-antagonistes, la nalbuphine crée une sédation plus marquée que les agonistes purs à dose équiactive. La fréquence de ces effets indésirables est très supérieure à celle rapportée avec les morphiniques agonistes purs.
* Actions digestives : les nausées et les vomissements sont aussi fréquents qu'avec la morphine. L'action de la nalbuphine sur les fibres musculaires lisses est moindre que celle des morphinomimétiques.
* Action toxicomanogène : la nalbuphine est peu toxicomanogène. Le syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal d'une intoxication chronique est modéré, avec peu d'assuétude.

***Actions antagonistes***

La nalbuphine est une substance à activité antagoniste quand elle est administrée à la suite d'une substance agoniste, comme tous les morphiniques de cette classe.

Cette activité antagoniste est 25 fois moindre que celle de la naloxone.

1. ***Utilisation clinique, présentation***

La nalbuphine est présentée en ampoule de 20 mg sous forme de chlorhydrate.

Les doses habituellement utilisées varient entre 0,20 et 0,40 mg/kg toutes les 4 à 6 heures. Au-delà de ces doses, l'activité analgésique n'augmente pas.

**Buprénorphine (TEMGESIC®)**

Agoniste-antagoniste

La buprénorphine est un morphinique semi-synthétique dérivé de la thébaïne.

Elle se caractérise par une activité agoniste partielle des récepteursμ.

1. ***Pharmacocinétique***

La buprénorphine est une substance extrêmement liposoluble qui diffuse rapidement dans l'organisme et en particulier à travers la barrière hématoencéphalique.

La durée d'action n'est pas corrélée avec la demi-vie d'élimination mais s'explique par la demi-vie de dissociation très longue de la buprénorphine des récepteurs morphiniques pour lesquels elle est très affine.

Elle est habituellement bien résorbée par voie sublinguale, 0,4 mg par voie sublinguale correspondant à 0,3 mg par voie intramusculaire.

1. ***Pharmacodynamique***

***Actions agonistes***

* La buprénorphine crée une analgésie dont la posologie optimale est de 4 à 6 g/kg, ce qui correspond à un équivalent entre 0,1 et 0,2 mg/kg de morphine.
* Le maximum de l'effet est atteint entre 30 et 60 minutes et l'analgésie persiste, durant 6 à 8 heures. L'utilisation de doses supérieures s'associe à une somnolence trop importante et à une forte incidence de nausées et de vomissements.
* La dépression respiratoire de la buprénorphine a été quantifiée par les études de la commande ventilatoire.
* Comme les autres agonistes-antagonistes la buprénorphine crée, à dose équiactive, le même degré de dépression respiratoire que la morphine. Ceci est d'autant plus important à connaître que la dépression respiratoire de la buprénorphine n'est pas antagonisée par la naloxone.
* Les effets hémodynamiques propres de la buprénorphine sont discrets.
* Le développement d'une toxicomanie après administration chronique est, en revanche, exceptionnel.

***Effets antagonistes***

* La buprénorphine est une substance à activité antagoniste.
* Chez l'animal, cet effet est équipotent à celui de la naloxone, la seule différence avec ce dernier produit réside dans la chronologie de l'effet : avec la buprénorphine, il est plus long à s'installer (1 h après administration intramusculaire) et persiste plus longtemps (la durée d'action est 9 fois supérieure à celle de la naloxone).
* La buprénorphine est une substance à activité antagoniste.
* Chez l'animal, cet effet est équipotent à celui de la naloxone, la seule différence avec ce dernier produit réside dans la chronologie de l'effet : avec la buprénorphine, il est plus long à s'installer (1 h après administration intramusculaire) et persiste plus longtemps (la durée d'action est 9 fois supérieure à celle de la naloxone).
1. ***UTILISATION CLINIQUE, PRESENTATION***

La buprénorphine est présentée en ampoule injectable de 0,3 mg et en glossettes sublinguales de 0,2 mg.

La posologie habituelle est de 0,3 mg par voie IM, SC ou IV et de 0,4 mg par voie sublinguale, toutes les 8 heures.

***Naloxone (NARCAN®)***

1. ***PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES***

La naloxone est très liposoluble.

Son poids moléculaire est de 363,83 et son pKa de 7,82.

1. ***METABOLISME***

La naloxone est métabolisée rapidement au niveau du foie principalement par une glucuroconjugaison.

1. ***PHARMACOCINETIQUE***

La décroissance de la concentration plasmatique de la naloxone est très rapide.

Après administration intraveineuse de 0,4 mg, la T1/2 de la phase initiale de distribution est de 4 min et celle de la phase d'élimination est de 64 min.

La diffusion tissulaire est aisée et les concentrations dans les structures cérébrales sont 10 à 15 fois plus élevées que celles de la morphine.

A l'inverse de la morphine, le rapport des concentrations cérébrales/plasma est très supérieur à 1 et la décroissance de la concentration cérébrale est parallèle à celle de la concentration plasmatique

1. ***PHARMACODYNAMIQUE***

***Propriétés propres***

La naloxone ne possède pas les effets propres des agonistes-antagonistes aux doses habituelles.

Mais elle peut, dans certaines conditions d'hyperstimulation d'endomorphines créer un effet antagoniste en dehors de toute administration exogène de morphiniques (acupuncture, stimulation électrique à basse fréquence, douleurs dentaires...).

***Propriétés antagonistes***

De faibles doses (0,1 à 0,4 mg) de naloxone, administrées par voie IV ou IM antagonisent rapidement les effets des morphinomimétiques.

L'action est maximale en 2 min après injection IV ; sa durée est courte, 45 min au plus après administration de 0,4 mg/70 kg par voie intraveineuse, 2 heures après administration intramusculaire.

Elle se traduit par : une régression de l'analgésie, un antagonisme de la dépression respiratoire, une inhibition des effets bradycardisants et hypotensifs, une diminution du myosis.

Cet antagonisme est souvent associé pour la naloxone, à un phénomène " d'overshoot ", qui se caractérise par un réveil brutal avec agitation, douleur, tachypnée, tachycardie et hypertension artérielle nécessitant de titrer la dose de naloxone en diluant une ampoule de 0,4 mg dans une seringue de 10 ml afin d'antagoniser la dépression respiratoire sans lever l'analgésie.

Les effets hémodynamiques s'accompagnent d'augmentation du débit cardiaque et des résistances artérielles systémiques, à l'origine d'un accroissement de la consommation d'oxygène myocardique.

Ainsi un tel médicament doit être évité chez l'insuffisant coronarien, l'insuffisant cardiaque et l'hypertendu.

1. ***UTILISATION CLINIQUE, PRESENTATION***

La naloxone est utilisée pour antagoniser la dépression respiratoire induite par les morphiniques.

Cette action s'associe inéluctablement à une régression de l'analgésie.

Afin de diminuer l'incidence des douleurs postopératoires, la dose initiale de naloxone est titrée : 0,4 mg est dilué dans une seringue de 10 ml et 1 ml de cette solution est administré par voie intraveineuse toutes les 3 minutes jusqu'à ce que la fréquence respiratoire soit supérieure à 14 par minute et la Feco 2 inférieure à 7 %.

La demi-vie d'élimination de la naloxone est très inférieure à celle de tous les morphinomimétiques précités ce qui expose au risque de voir réapparaître la dépression respiratoire.

Il est donc nécessaire après la dose initiale efficace (entre 0,05 mg et 0,3 mg) de renforcer cette action par l'injection intramusculaire d'une dose identique ou par une perfusion continue (3,3 μg/min) de naloxone.