

ALTERNATIVES À L'ANALGÉSIE PÉRIDURALE.

De la péthidine au rémifentanil,
avons nous réellement progressé ?

Hawa Keita-Meyer

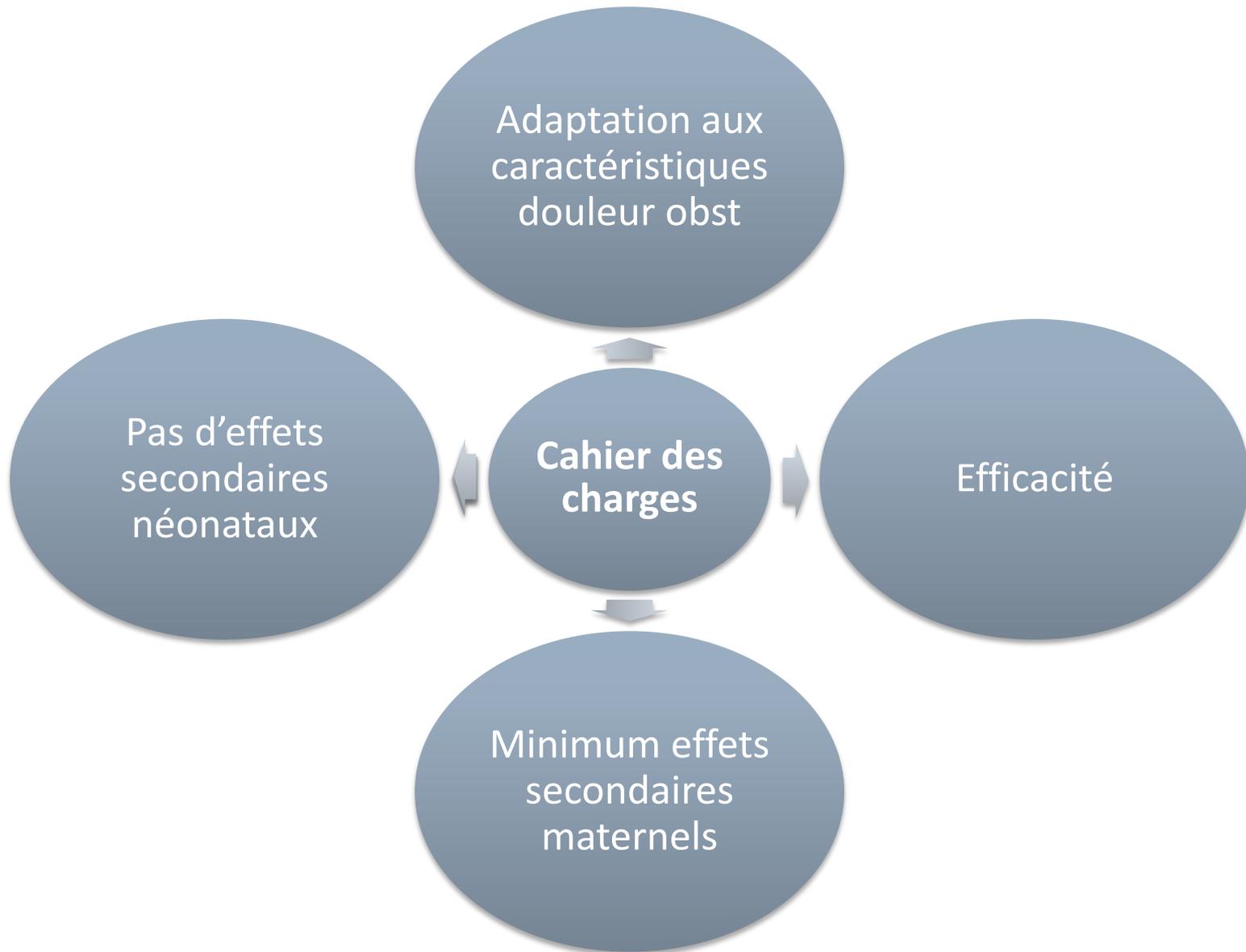


Service d'anesthésie – CHU Louis Mourier – Colombes

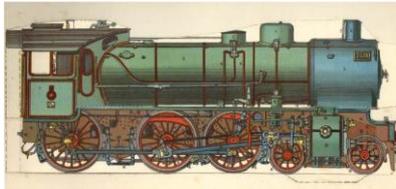


Oh! My God

Morphiniques en alternative à la péridurale



Un peu d'histoire...



Antiquité

Temps modernes

Epoque contemporaine

- 5000 ans
Opium

1817
(FW Sertüner)
Morphine

1930
(P Jansen)
Péthidine

1950
Fentanyl

1974 ...
Alfentanil
Sufentanil
Rémifentanil

Caractéristiques pharmacologiques communes

Péthidine
Fentanyl
Alfentanil
Sufentanil
Rémifentanil

- Opioides forts
- De synthèse
- Pura agonistes μ

- Analgésie dose-dépendante
- Effets secondaires dose-dépendants (dépression respiratoire, rigidité musculaire, nausées-vomissements, prurit, bradycardie)
- Antagonisation par naloxone

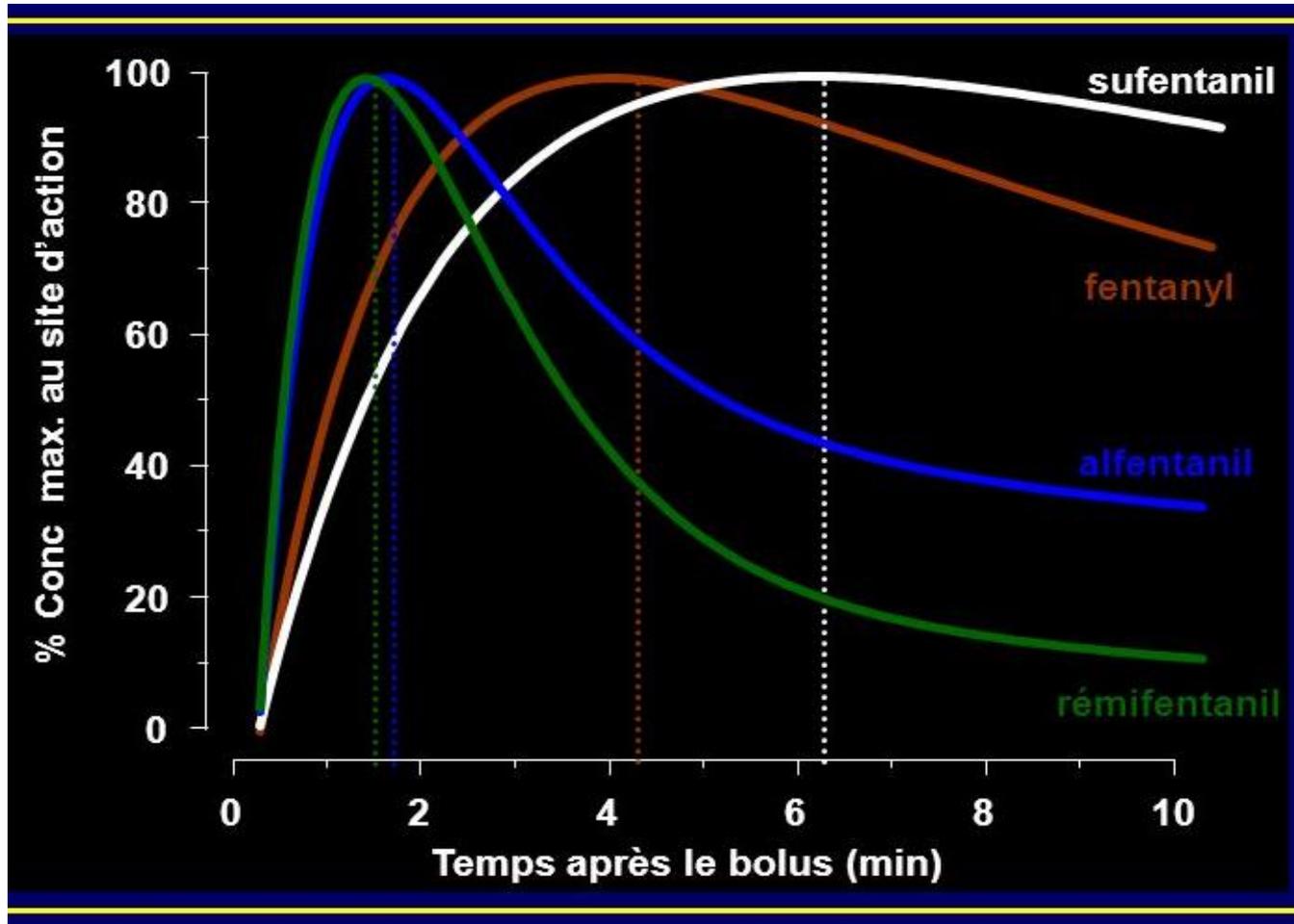
Différences pharmacologiques



Différences pharmacologiques

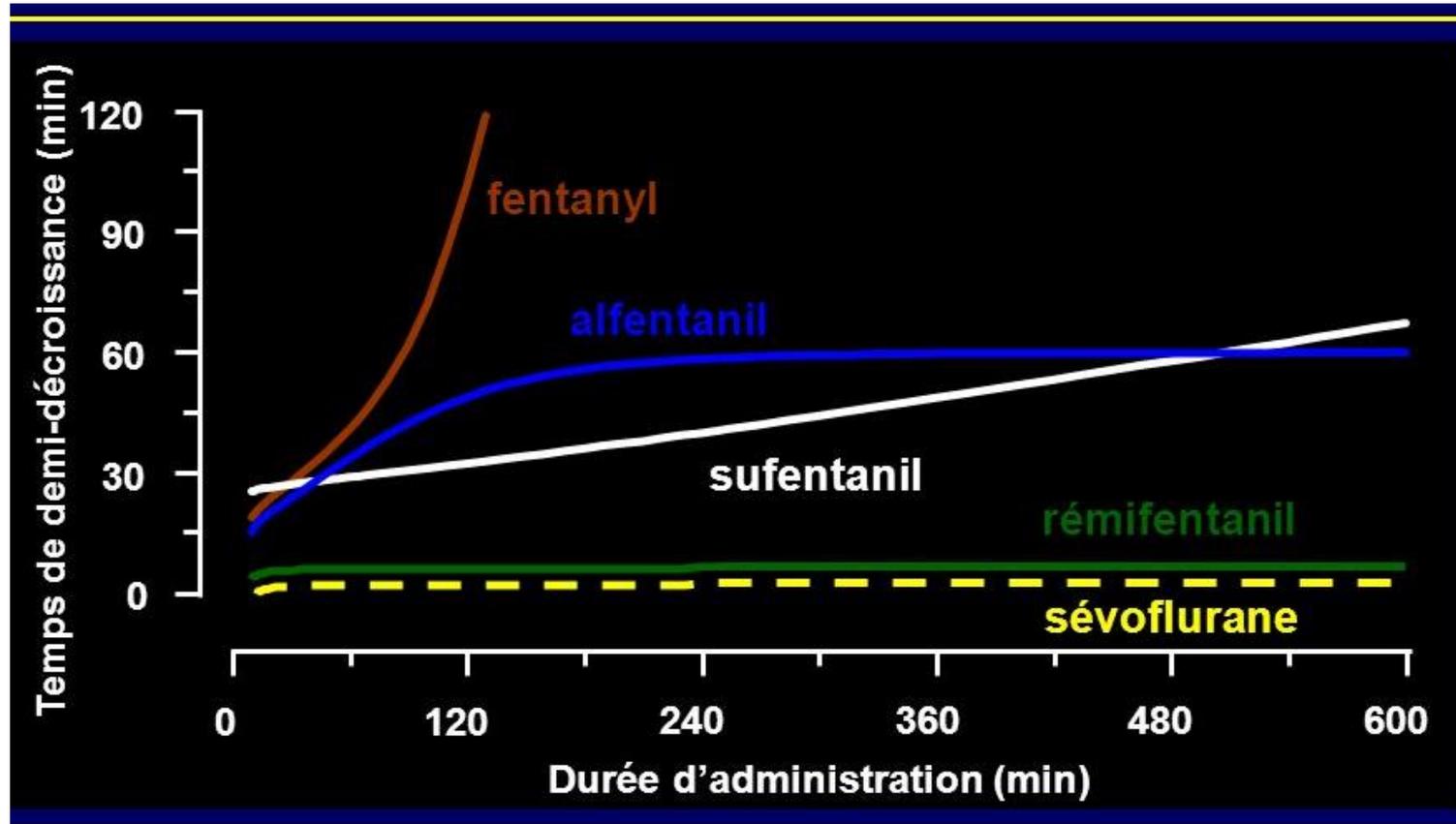
	Morphine	Péthidine	Fentanyl	Alfentanil	Remifentanil
pKa	8.0	8.5	8.4	6.5	7.1
Fraction non ionisée à PH 7.4 (%)	23	5	9	90	68
Liaison protéines plasmatiques (%)	30	40	84	90	70
Demi-vie terminale (hrs)	3	4	3.5	1.6	0.06
Clairance (ml/min/kg)	15-30	8-18	0.8-1.0	4-9	30-40
Volume de distribution (L/kg)	3-5	3-5	3-5	0.4-1.0	0.2-0.3
Liposolubilité relative	1	28	580	90	50

Délai d'action des morphiniques



Shafer et al. *Anesthesiology* 1991. Minto et al. *Anesthesiology* 1997.

Demi-vie contextuelle

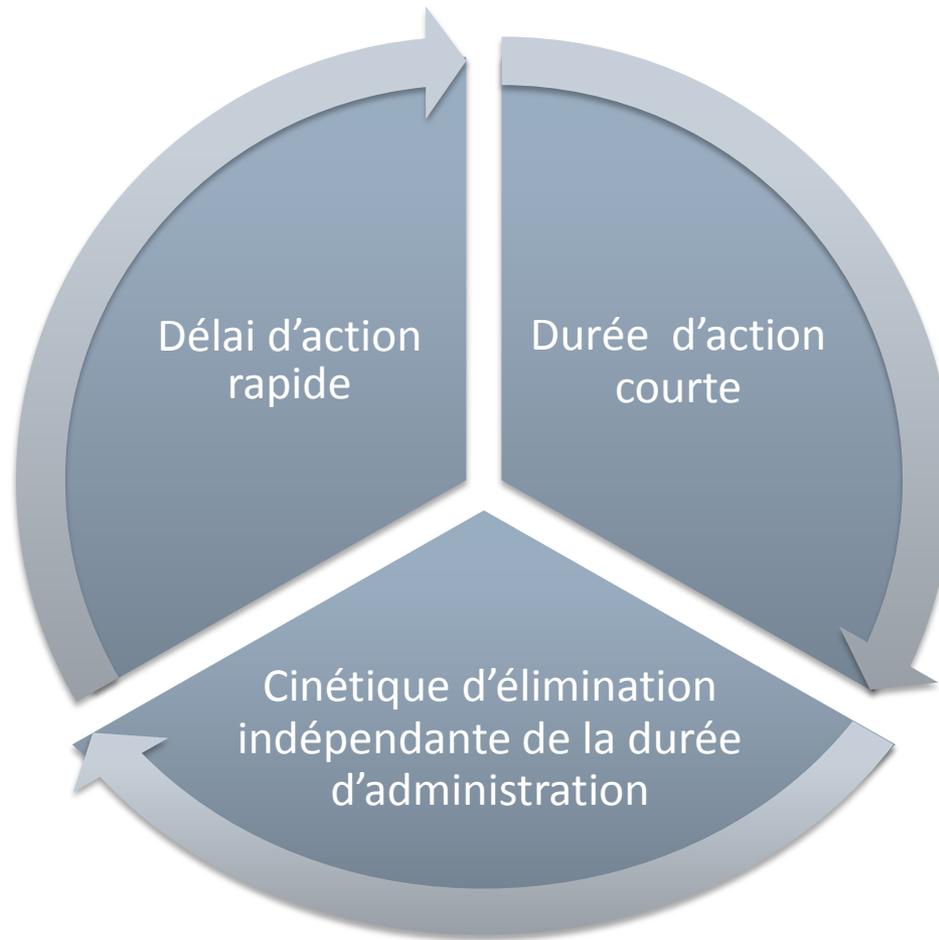


Hugues et al. *Anesthesiology* 1992. Bailey JM et al. *Anesth Analg* 1997.

Différences pharmacologiques

Morphinique	Métabolites actifs
Péthidine	Norpéthidine ($t_{1/2}$ vie = 60h chez le NN !!)
Fentanyl	aucun
Alfentanil	aucun
Sufentanil	aucun
Rémifentanil	aucun

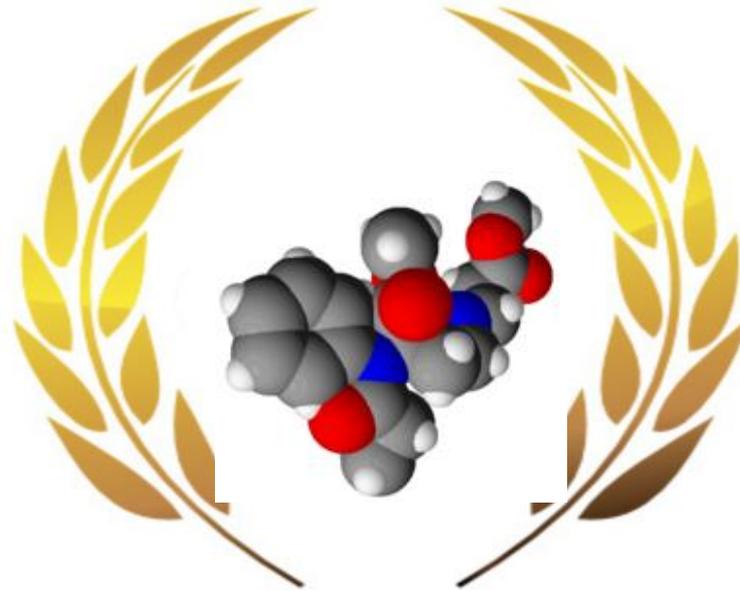
Profil du morphinique idéal pour l'analgésie obstétricale



Profil pharmacologique idéal pour l'analgésie obstétricale

The winner is...





Rémifentanyl !

- Délai d'analgésie rapide (environ 30-60s) avec un pic à 2,5 min
- Demi-vie analgésique de 6 min
- Métabolisé en métabolite inactif /estérases plasmatiques et tissulaires
- Demi-vie contextuelle = 3,5 min indépendant durée de perfusion

Alternative à la péridurale

Hanouz JL et al. AFAR 2012; 31: 682-86

Alternatives à l'analgésie péridurale citées par les 103 maternités.

Techniques citées	n (%)
Protoxyde d'azote	70 (68)
Nalbuphine IV	55 (53)
Rémifentanil ACP	54 (52)
Sufentanil ACP	47 (46)
Morphine ACP	5 (5)
Nalbuphine ACP	1 (1)
Acupuncture	3 (3)
Hypnose	4 (4)
Alfentanil IV	2 (2)
Kétamine IV	2 (2)
Rachianesthésie	2 (2)
Bloc pudental	1 (1)
Péthidine	1 (1)
Isoflurane	1 (1)

IV : bolus intraveineux ; ACP : analgésie contrôlée par la patiente.

La somme des pourcentages dépasse 100 % car plusieurs alternatives sont proposées pour 83 (81 %) des maternités.

Rémifentanil

Utilisation dans les unités d'obstétrique en Europe



En 2006

Rémi = 35%

(Saravanakumar K, IJOA 2007)



Entre 2005 et 2008,

Rémi = 2-8% Péthidine = 77%

(Tveit TO, AAS 2009)



En 2010

Rémi = 4%

(Schnabel A, Anaesthetist 2011)

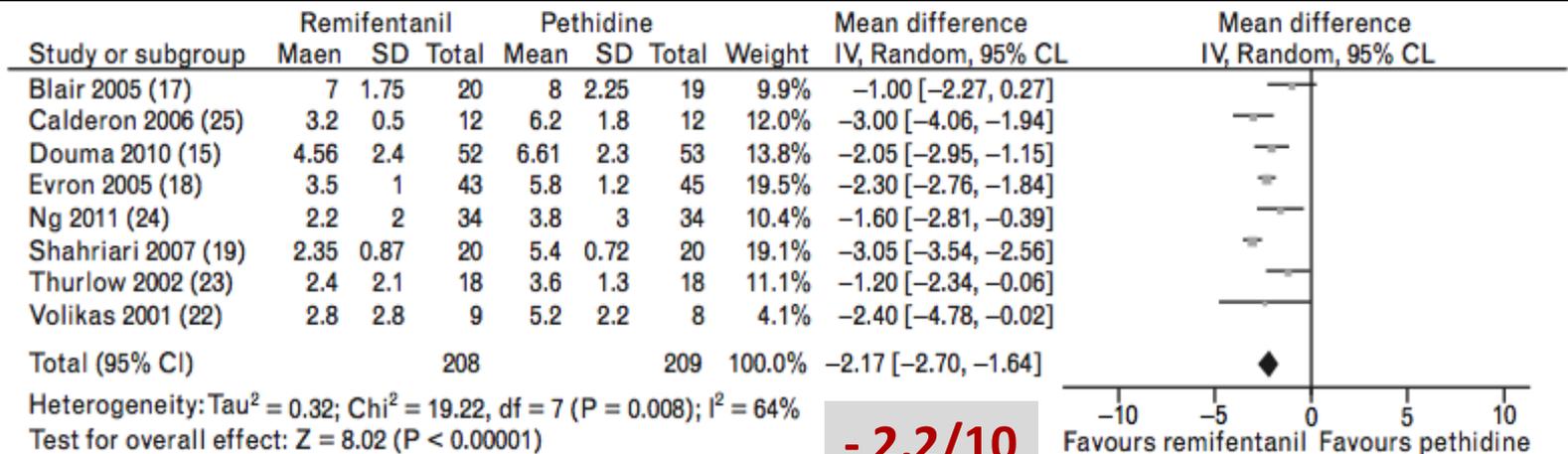


EFFICACITÉ ANALGÉSIQUE.

Efficacité analgésique

Schnabel A et al. EJA 2012; 29: 177-85

PCA rémifentanil vs Péthidine. Réduction des scores de douleur

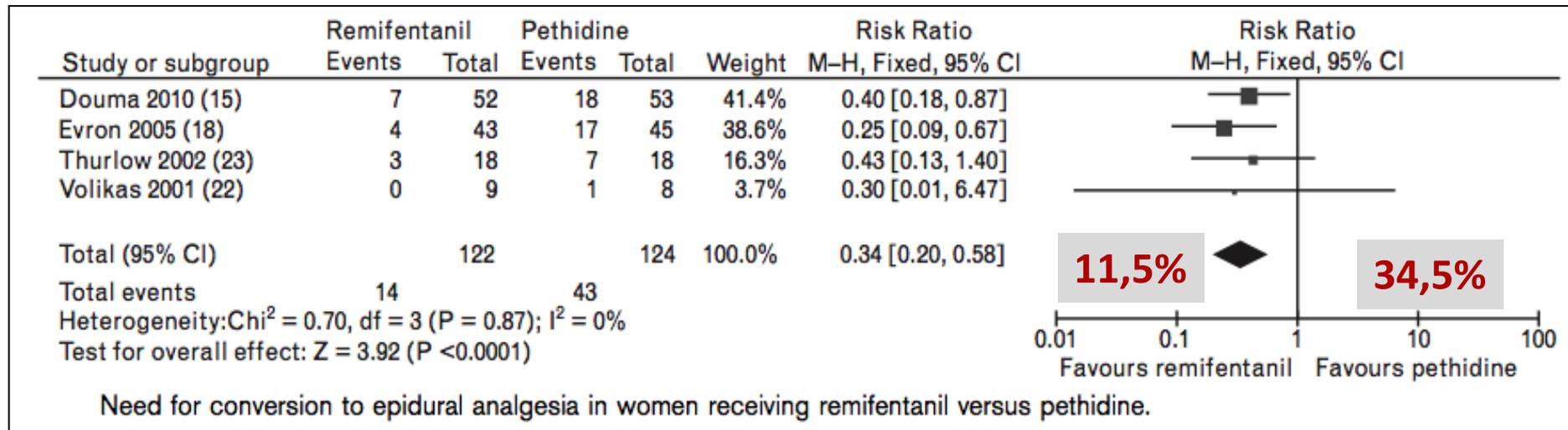


Pain scores (visual analogue scale, VAS 0–10 cm) after 1 h in women undergoing labour with remifentanil in comparison with pethidine.

Efficacité analgésique

Schnabel A et al. EJA 2012; 29: 177-85

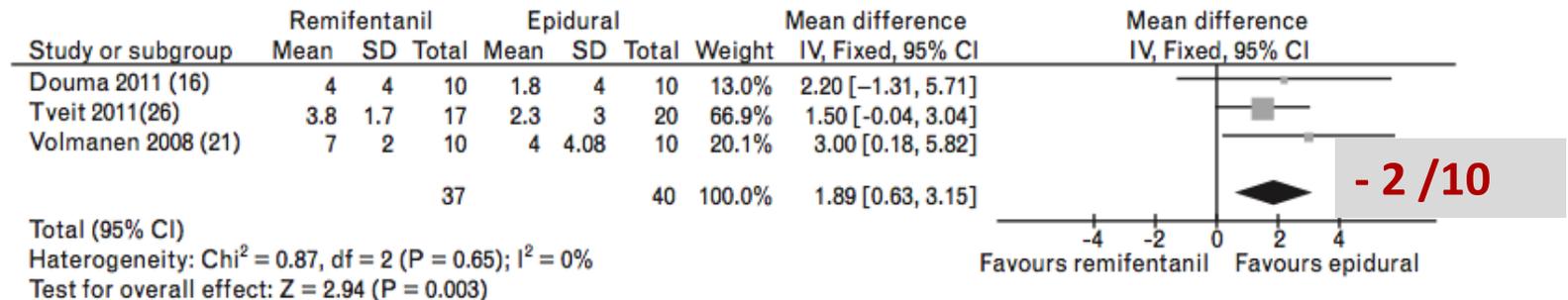
PCA rémifentanil vs Péthidine. Moins de conversion en APD



Efficacité analgésique

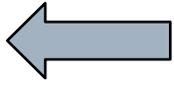
Schnabel A et al. EJA 2012; 29: 177-85

PCA rémifentanil vs APD: efficacité analgésique inférieure

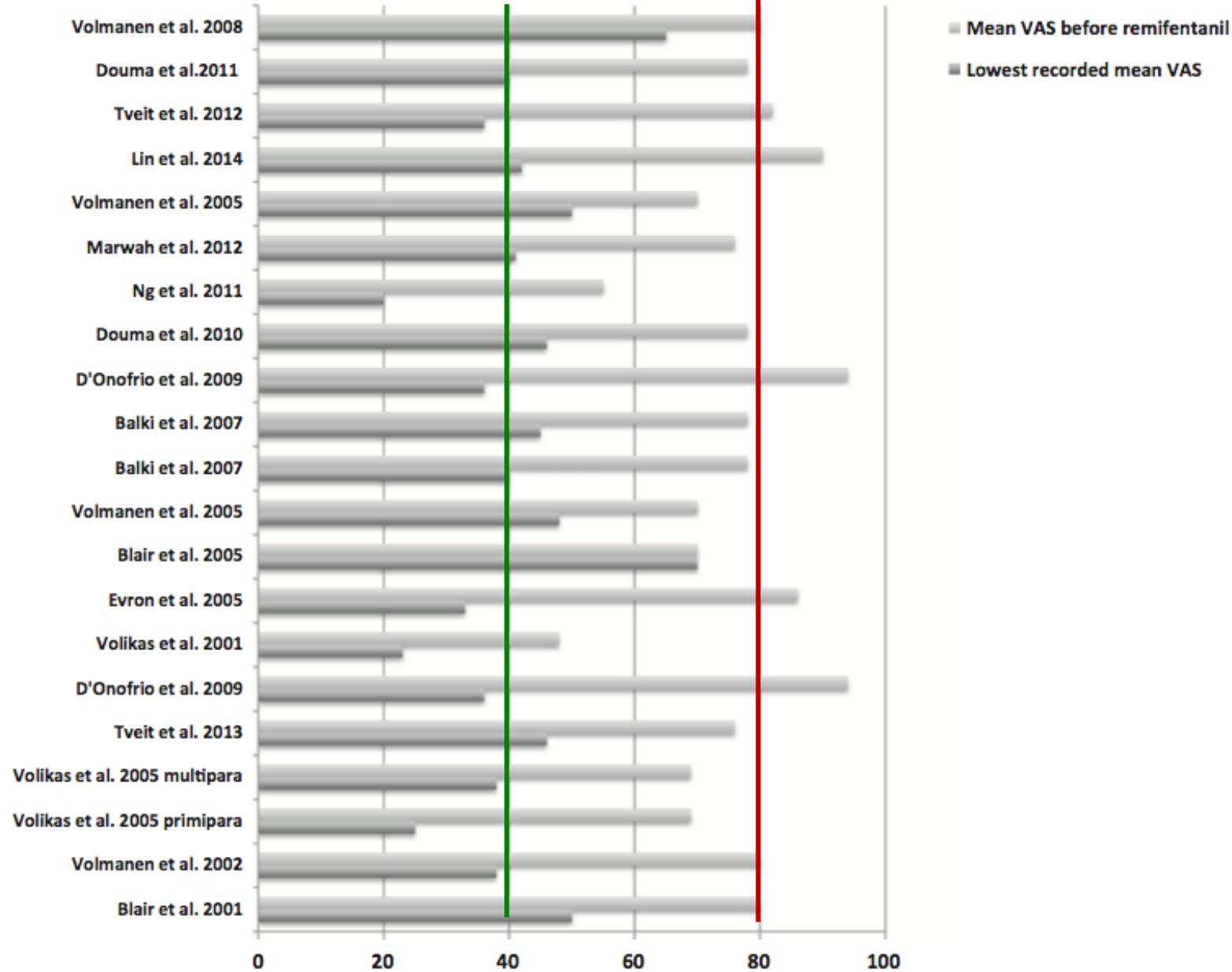


Pain scores (visual analogue scale, VAS 0–10 cm) after 1 h in women treated with remifentanil patient-controlled analgesia (PCA) in comparison with continuous epidural analgesia.

Douleur modérée



Douleur sévère



Efficacité analgésique

Volamen P et al. A&A 2002; 94: 913-7

PCA REMIFENTANIL: dose minimale efficace

- 20 parturientes, dilatation cervicale < 7 cm
- PCA Rémif: bolus 0,2 µg/kg, PI 1min, ↑ 0,2 µg/kg/10 min (dose max 0,8 µg/kg). Pas de débit cont
- Evaluation sur 1h

Efficacité analgésique

Volamen P et al. A&A 2002; 94: 913-7

PCA REMIFENTANIL: grande variabilité des besoins!

Délai médian pour dose minimale efficace (min)	21 (0 – 31)
Dose bolus médian efficace ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)	0,4
Dose de rémifentanil sur 1h ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,027 – 0,207

PCA REMIFENTANIL: efficacité variable et efficacité limitée!

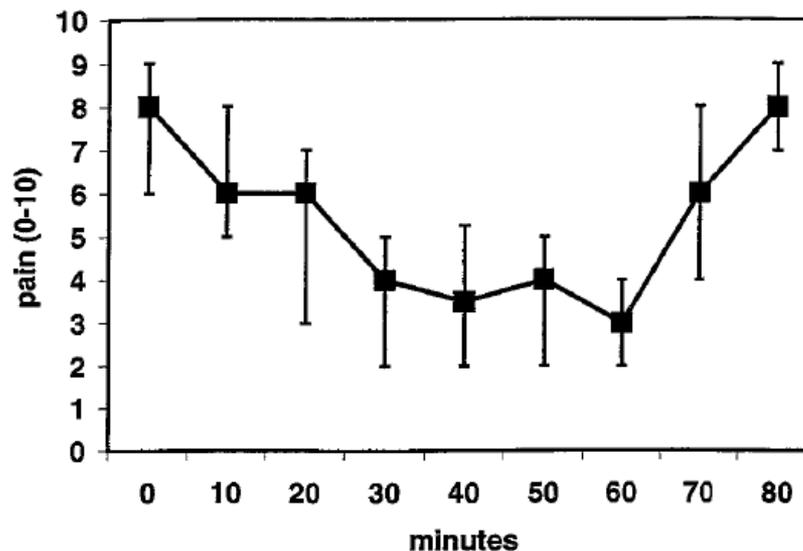


Figure 1. Median pain scores ($\pm 25^{\text{th}}$ and 75^{th} percentiles) during the 60 min when remifentanil was administered and the 20-min follow-up period when no analgesics were given.

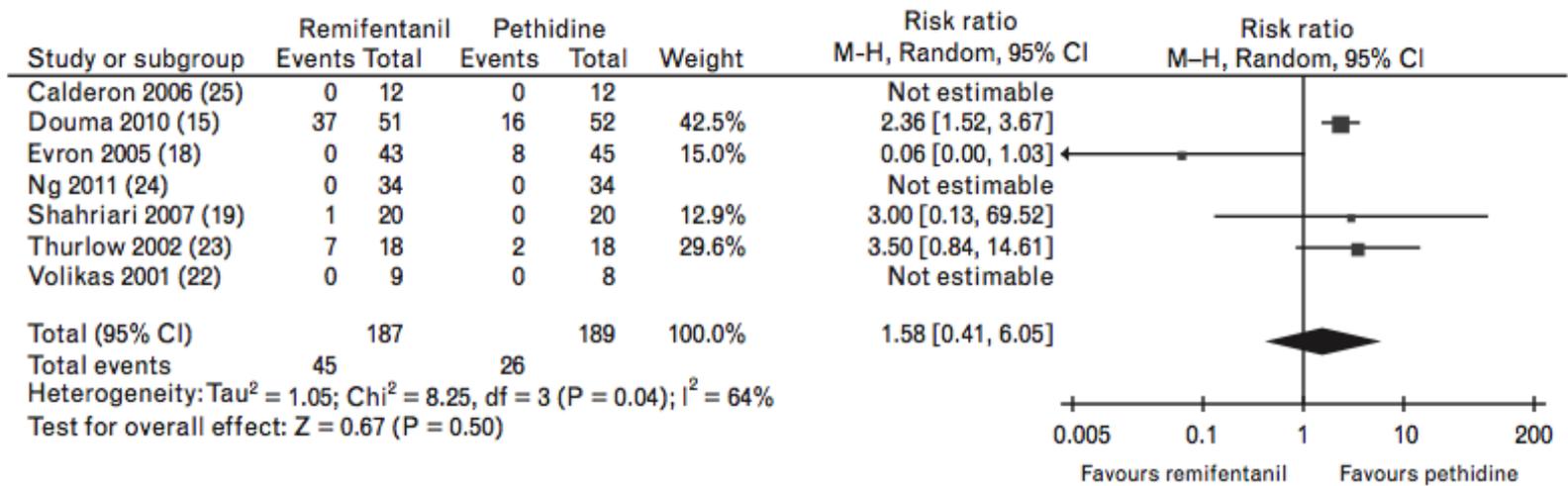


EFFETS SECONDAIRES MATERNELS.

Effets secondaires maternels

Schnabel A et al. EJA 2012; 29: 177-85

PCA rémifentanil vs Péthidine. Pas de différence désaturation maternelle



Number of patients with oxygen desaturation in labouring women treated with remifentanil in comparison with pethidine.

Effets secondaires maternels

Douma MR et al. IJOA 2011; 20: 118

Rémifentanil en PCA vs APD

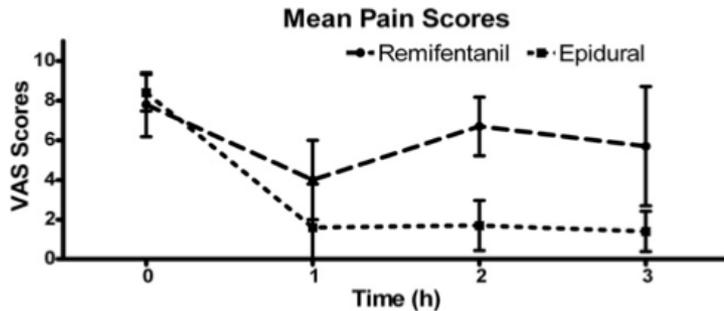


Fig. 2 Mean VAS pain scores as a function of time for remifentanil and epidural analgesia. Vertical bars represent SD.

Table 2 Maternal pain scores and side effects

	Remifentanil (n = 10)	Epidural (n = 10)	P value
VAS scores			
0 h	7.8 (1.6)	8.4 (0.9)	NS
1 h	4.0 (2.0)	1.6 (2.2)	<0.05
2 h	6.7 (1.5)	1.7 (1.3)	<0.01
3 h	5.7 (3.0)	1.4 (1.0)	<0.05
Maternal SaO₂			
0 h	98.0 (1.6)	98.7 (1.6)	NS
1 h	95.2 (2.4) [†]	99.0 (1.1)	<0.01
2 h	96.8 (1.7)	98.6 (1.3)	NS
3 h	95.5 (3.3)	99.1 (0.7)	<0.05
Maternal satisfaction scores			
1 h	8.6 (1.1)	8.3 (1.5)	NS
2 h	7.4 (1.8)	8.6 (0.9)	NS
3 h	7.3 (0.8)	7.3 (0.8)	NS
After delivery	8.0 (1.3)	8.3 (0.9)	NS
Sedation scores			
0 h	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	NS
1 h	1.4 (0.5)	1.3 (0.5)	NS
2 h	1.4 (0.5)	1.3 (0.5)	NS
3 h	1.7 (0.8)	1.3 (0.5)	NS
Maternal side effects			
Itching	2	3	NS
Nausea	5	2	NS
Vomiting	5	1	NS

Data are mean (SD).; NS: Not significant.

^{*} P < 0.01 compared to 0 h

[†] P < 0.05 compared to 0 h

Effets secondaires maternels

Plusieurs cas d'arrêt cardio-respiratoire

Arrêt cardiaque récupéré après césar

O Kinney MA. BMC res Notes 2012

- FRD: erreur dilution (dose X 10), bolus de 400 µg !

Arrêt cardiaque récupéré après césar

Marr R. Anaesthesia 2013

- FDR: codéine, 2h après diamorphine IM, <2h après PCA rémif – N₂O associé
- Contexte de MFIU

Arrêt respiratoire récupéré après ventil

Bonner J.C. Anaesthesia 2012

- Pas FDR retrouvé mais N₂O associé
- Contexte de MFIU

Effets secondaires maternels

Stocki D et al. *Anesth Analg* 2014; 118: 589 - 97

Rémifentanil en PCA

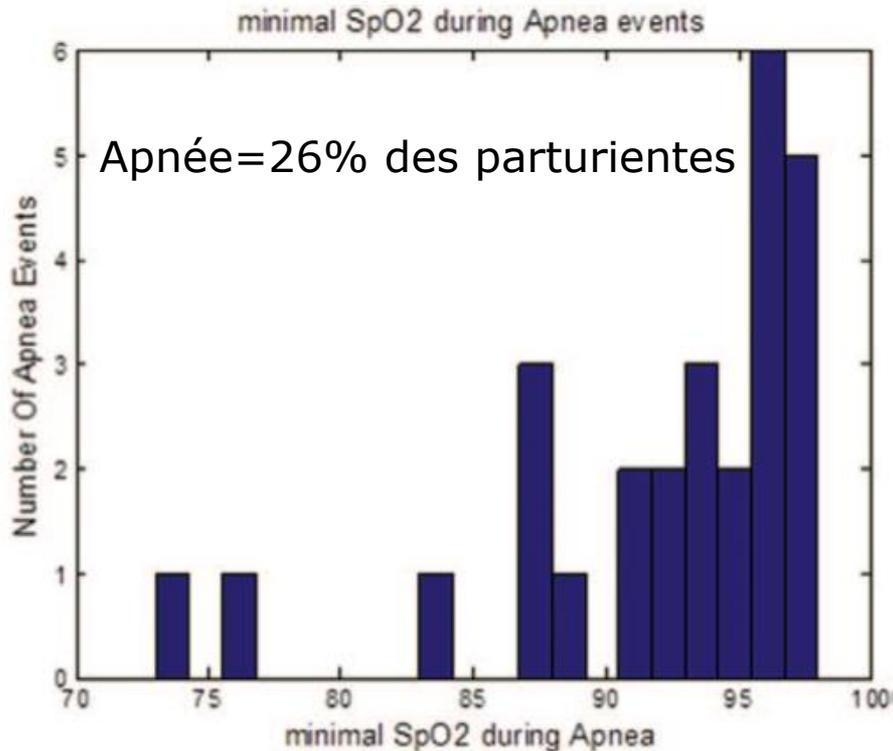


Figure 3. Twenty-seven apnea events were detected (no breath for at least 20 seconds) in the remifentanil patient-controlled IV analgesia (PCIA) group. The graph represents the lowest SpO₂ recorded during each apnea event. SpO₂ remained above 94% throughout 16/27 (59.3%) apnea events and above 92% throughout 18/27 (66.7%) apnea events.

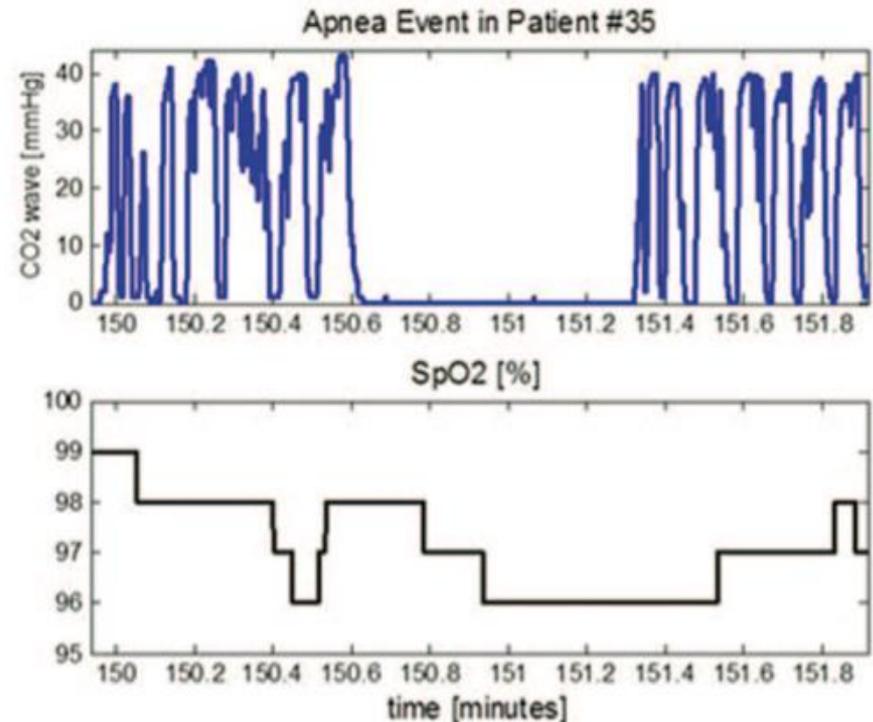


Figure 4. This figure presents an example of an ETCO₂ wave graph and saturation graph during an apnea event. The interval in which the ETCO₂ is zero represents respiratory rate of zero. The apnea event lasted over 30 seconds without a decrease in SpO₂. The SpO₂ does not alert the staff to a respiratory problem, whereas the respiratory rate monitoring would prompt a response.

Limiter les effets respiratoires maternels. Recommandations

1

- Pas de morphinique 4h avant le rémifentanil
- Voie IV dédiée au rémifentanil – Valve anti-reflux
- Supplémentation en O₂ ?
- Protocole service
- Equipe formée

2

- Monitoring SaO₂ maternelle (seuil alarme)
- Monitoring ventilation: apnée (FR) ou CO₂ (seuil alarme)
- Surveillance rapprochée ou continue par personnel dédié...



EFFETS SECONDAIRES NÉONATAUX.

Rémifentanil

Hinova A et al. Anesth Analg 2009; 109: 1925

AVANTAGES

- Concentration plasmatique divisée par 2 chez la femme enceinte
- $UV / MA \text{ rémi} = \mathbf{0,88} (\pm 0,78) \Rightarrow$ Transfert transplacentaire élevé
- $UA / UV \text{ rémi} = \mathbf{0,29} (\pm 0,07) \Rightarrow$ Métabolisme important et redistribution rapide chez le fœtus

Effets secondaires néonataux

Douma MR et al. IJOA 2011; 20: 118

Rémifentanil en PCA vs APD

	Remifentanil (<i>n</i> = 7)	Epidural (<i>n</i> = 8)	<i>P</i> value
Apgar scores			
1 min	8.3 (1.3)	7.5 (1.9)	NS
5 min	9.3 (1.0)	8.9 (1.7)	
<7 at 1 min	1	2	
<7 at 5 min	0	1	
Umbilical artery pH	7.14 (0.1)	7.19 (0.1)	NS
Umbilical artery base excess	-11.1 (4.6)	-8.8 (2.4)	NS

Data are mean (SD) or *n*.; NS: Not significant.
Data from women who required caesarean section or who crossed over to epidural analgesia were excluded.



LE PROTOCOLE IDÉAL.

Table 2 Studies of remifentanyl patient-controlled intravenous analgesia in labor

	Bolus	Lockout (min)	Infusion rate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Maximum hourly dose (μg)	Number of remifentanyl patients	Alternative analgesia required
Olufolabi 2000 ¹⁹	0.25–0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2–5	0	NR	4	NR
Blair 2001 ²⁰	0.25–1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0.0–0.05	NR	21	38% (epidural)
Volikas 2001 ³¹	0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0	NR	9	45% (nitrous oxide); 11% (epidural)
Volmanen 2002 ²¹	0.2–0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1	0	No limit	20	NR
Thurlow 2002 ³²	20 μg	3	0	NR	18	55% (nitrous oxide)
Blair 2005 ³³	40 μg	2	0	NR	20	90% (nitrous oxide)
Volmanen 2005 ²⁶	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1	0	No limit	20	NR
Evron 2005 ³⁴	20–70 μg	3	0	No limit	43	11% (epidural)
Volikas 2005 ²²	0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0	NR	50	14% (epidural)
Balki 2007 ⁷	0.25–1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0.075–0.1	NR	20	5% (epidural)
Volmanen 2008 ⁴⁰	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1	0	NR	27	NR
D'Onofrio 2009 ²⁴	0	0	0.025–0.15	NR	205	NR
Douma 2010 ³⁵	40 μg	2	0	1200	52	NR
Douma 2011 ⁴¹	40 μg	2	0	1200	10	10% (epidural)
Volmanen 2011 ⁵¹	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1	0	NR	45	NR
Ng 2011 ³⁶	25–30 μg	3.75–4.5	0	500	34	>40% (pethidine & nitrous oxide)
Marwah 2012 ³⁷	0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0.025–0.05	3000 over 4 h	47	6% (epidural)
Ismail 2012 ⁴²	0.1–0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1	0	NR	380	NR
Tveit 2012 ⁴³	0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0	NR	19	10% (epidural)
Stourac 2012 ⁴⁴	20 (10 μg increases)	3	0	NR	12	NR
Shen 2013 ^{49*}	0.1–0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0.05–0.2	NR	53	11% (epidural)
Stocki 2013 ⁴⁷	20–60 μg	2	0	NR	19	NR
Tveit 2013 ²³	0.15–1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	0	0	41	5% (epidural)
Lin 2014 ⁴⁶	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5	0.04–0.05	NR	170	NR
Freeman 2015 ⁴⁸	30–40 μg	3	0	NR	402	13% (epidural)

*Comparison of bolus only with continuous infusion. NR: not reported.

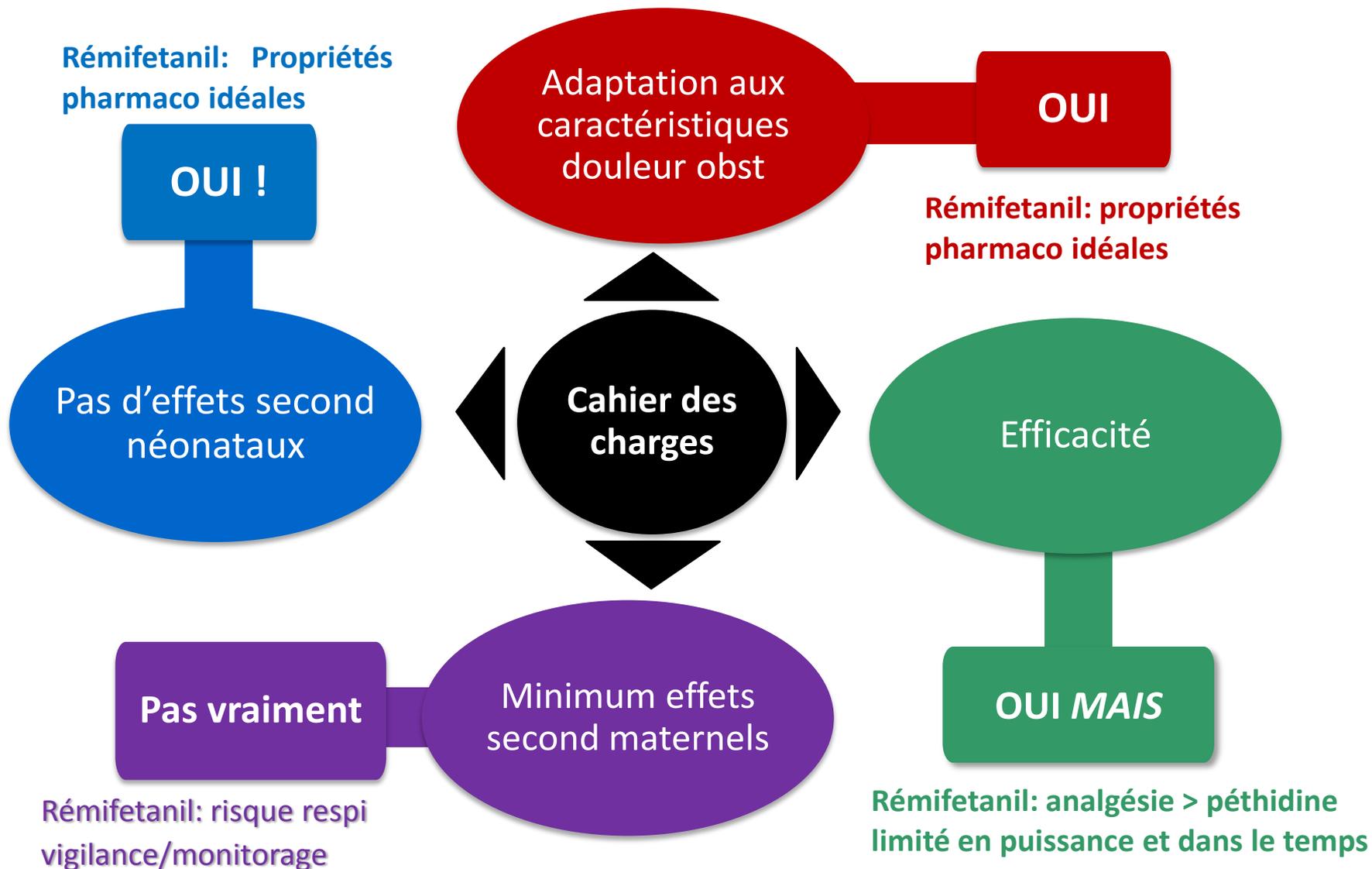
Protocole idéal à définir

Van de Velde M. IJOA 2016

Programmation PCA Rémifentanil

- **Bolus : 20 – 50 μg (0,25 – 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)**
- **Période réfractaire : 1 – 3 min**
- **\pm Débit continu: 0,02 – 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$**

De la péthidine au rémifentanil, avons nous progressé ? Alternative à l'APD.



Prochaine étape: PCA rémifentanil asservie aux paramètres vitaux?

Sia AT. IJOA 2014

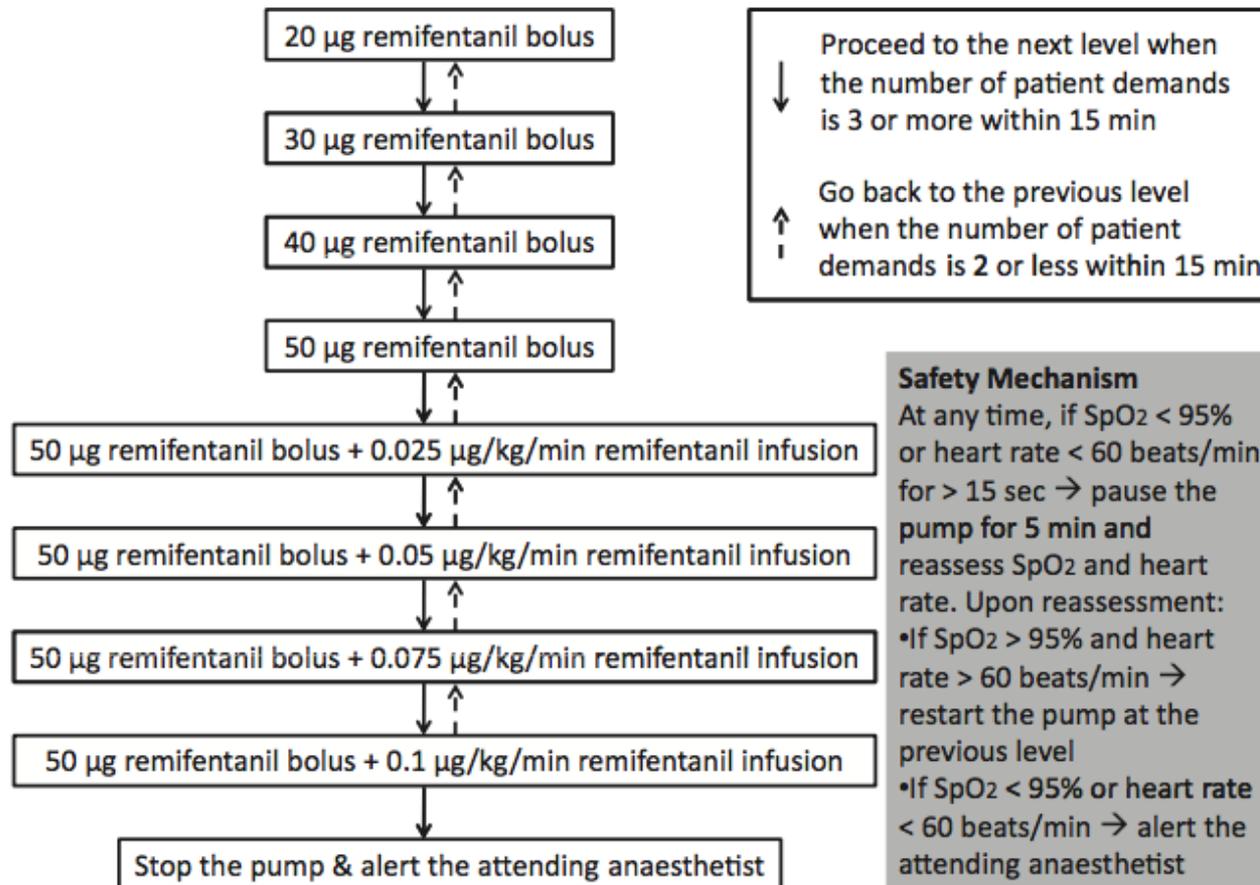


Fig. 1 Algorithm for vital signs-controlled, patient-assisted intravenous analgesia. SpO₂: maternal arterial oxygen saturation.



**Mais toujours à la poursuite
du morphinique idéal ...**