

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE  
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

# **Effets hémodynamiques d'une induction en séquence rapide au remifentanil en comparaison aux curares d'action rapide chez des patients adultes**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2021  
à 14h00 au pôle formation

**Par Adrien Kos**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Maître de Conférences des Universités Serge  
DALMAS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI



# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>ASA</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>HM</b>	Hyperthermie maligne
<b>ID</b>	Intubation difficile
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IgE</b>	Immunoglobuline E
<b>IVD</b>	Intra Veineux Direct
<b>ISR</b>	Induction en séquence rapide
<b>FIO2</b>	Fraction Inspirée en O2
<b>MAR</b>	Médecine Anesthésiste Réanimateur
<b>PAM</b>	Pression Artérielle Moyenne
<b>PEP</b>	Pression expiratoire positive
<b>RGO</b>	Reflux Gastro œsophagien
<b>SFAR</b>	Société Française d'Anesthésie Réanimation
<b>SPO2</b>	Saturation Pulsée en O2
<b>VDM</b>	Ventilation Difficile au Masque
<b>VPP</b>	Valeur Prédicative Positive
<b>VPN</b>	Valeur Prédicative Négative

# Sommaire

Avertissement.....	3
Sigles.....	4
Sommaire .....	5
Introduction.....	7
1 Introduction générale.....	7
2 L'intubation .....	7
2.1 Ventilation au masque et intubation difficile.....	8
2.2 La classification de Mallampati .....	9
2.3 La classification de Cormack et Lehane .....	10
2.4 L'inhalation de liquide gastrique .....	10
2.5 L'intubation en séquence rapide.....	11
3 Pharmacologie .....	12
3.1 Pharmacologie des curares.....	12
3.1.1 Succinylcholine (Célocurine ®) .....	12
3.1.2 Effet indésirable de l'utilisation de succinylcholine .....	12
3.2 Pharmacologie du rocuronium.....	14
3.2.1 Pharmacologie des curares non dépolarisants .....	14
3.2.2 Utilisation du rocuronium dans l'ISR .....	15
3.3 Pharmacologie du remifentanil .....	15
3.4 Place du remifentanil dans l'induction en séquence rapide. ....	16
4 Objectif de l'étude.....	18
Matériel et méthodes .....	19
1 Design de l'étude.....	19
2 Cadre réglementaire.....	19
3 Patients et données.....	20
3.1 Critères d'inclusion .....	20
3.2 Critères d'exclusion .....	20
3.3 Groupe curares.....	21
3.4 Groupe remifentanil .....	21
3.5 Autres traitements. ....	21
3.6 Traitements non autorisés .....	22
4 Séquence d'intubation .....	22

5	Données recueillies .....	24
5.1	Données recueillies avant intubation .....	24
5.2	Données recueillies en per et post intubation immédiate (10 minutes).....	25
6	Critère de jugement principal.....	25
7	Critères de jugement secondaires .....	26
8	Analyse statistique.....	26
8.1	Analyses univariées.....	26
8.2	Analyses bivariées.....	26
8.3	Analyses multivariées.....	27
8.4	Significativité .....	27
	Résultats.....	28
1.1	Diagramme des flux.....	28
2	Description des patients à l'inclusion.....	28
2.1	Critère de jugement principal.....	30
2.2	Critères de jugement secondaires .....	30
2.2.1	Utilisation des amines .....	30
2.2.2	Critères de qualité d'intubation.....	31
2.3	Autres résultats.....	32
2.4	Analyse bivariée .....	32
2.5	Analyse multivariée .....	33
	Discussion .....	35
	Conclusion.....	40
	Références .....	41
	Annexes.....	44

# Introduction

## 1 Introduction générale

L'induction en séquence rapide (ISR) est un aspect fondamental de l'anesthésie-réanimation. En effet, de nombreuses pathologies nécessitent un recours à la chirurgie sans délai, ne permettant pas d'attendre que le patient soit à jeun. Certains patients, même à jeun, seront considérés comme à risque d'inhalation du contenu gastrique du fait de pathologies aiguës ou chroniques sous-jacentes ou du fait de traitements ayant un effet spécifique sur le système digestif [1,2]. Enfin, l'ISR est également indiquée en dehors de l'anesthésie pour la chirurgie, pour les situations d'urgence requérant une intubation oro-trachéale chez un patient considéré estomac plein.

Dans le but de protéger rapidement les voies aériennes, l'ISR nécessite l'injection de médicaments d'action rapide. Ces derniers doivent avoir une demi-vie courte afin de permettre la reprise d'une ventilation spontanée en cas d'échec de l'intubation.

## 2 L'intubation

En anesthésie générale, l'intubation orotrachéale reste une procédure standard utilisée dans de nombreuses situations. Elle permet la ventilation et l'oxygénation du patient au cours de l'intervention et également la protection des voies aériennes du patient de l'inhalation de contenu gastrique.

La méthode d'intubation orotrachéale par laryngoscopie directe est la méthode la plus facile et la plus classiquement employée [3]. Chez un patient anesthésié et en apnée, elle consiste à insérer à l'aide d'un laryngoscope et d'une lame, une sonde semi rigide, munie d'un ballonnet basse pression, grand volume.

Après avoir inséré la lame du laryngoscope dans la bouche du patient, la technique consiste à refouler la langue et faire progresser la lame sous contrôle de la vue jusqu'à visualiser l'épiglotte.

Après avoir insérer la lame dans le repli glosso-épiglottique, il faut charger l'épiglotte pour dévoiler les cordes vocales puis introduire sous contrôle visuel la sonde d'intubation à travers les cordes vocales.

Le gonflage du ballonnet permet la protection des voies aériennes et l'occlusion de celles-ci afin de ventiler le patient pendant l'opération.

## **2.1 Ventilation au masque et intubation difficile.**

La conférence d'experts de 1996 [4] définit l'intubation difficile (ID) pour un anesthésiste expérimenté lorsqu'elle nécessite plus de dix minutes et/ou plus de deux laryngoscopies dans la position modifiée de Jackson avec ou sans manœuvre laryngée. Depuis, une étude a contesté la surélévation de la tête mais la définition n'a pas été modifiée. Sa caractérisation se heurte à l'absence de définition précise des positions d'intubation dans les études cliniques. Son incidence est estimée à 5% des intubations [3].

L'expertise collective de la SFAR recommande la recherche en consultation d'anesthésie des facteurs prédictifs d'ID suivants : classe de Mallampati (> 2) (Figure 1), distance thyro-mentale (< 65 mm) et ouverture de bouche (< 35 mm). La recherche de ces trois éléments doit être complétée par la recherche de la mobilité cervicale, la mobilité mandibulaire et la recherche d'antécédents d'intubation difficile.

La ventilation difficile au masque (VDM) est définie par la conférence d'experts de 1996 comme l'impossibilité de maintenir une  $SpO_2 > 90\%$  en ventilant avec une  $FiO_2$  à 1 chez un sujet aux poumons sains. Une autre définition retient l'impossibilité



d'obtenir une ampliation thoracique suffisante pour obtenir une courbe de capnographie satisfaisante dans des conditions optimales. Du fait de l'hétérogénéité de sa définition, son incidence varie selon les études [5].

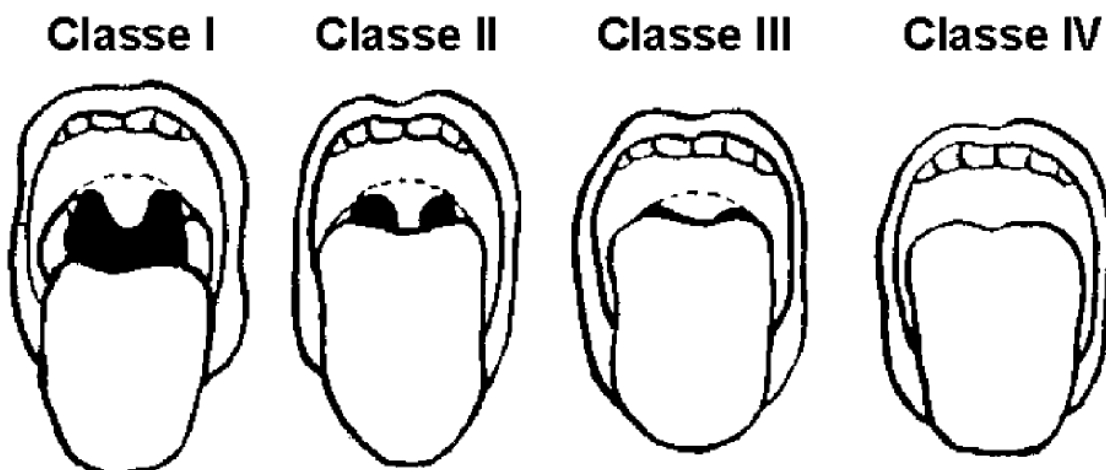
5 critères de prédiction de VDM ont été définis [5]: âge > 55 ans, index de masse corporelle. (IMC) > 26 kg.m<sup>-2</sup>, édentation, ronflements, barbe.

La valeur prédictive positive (VPP) de ces critères est faible, mais la valeur prédictive négative (VPN) est à 98%, permettant d'exclure avec quasi-certitude la VDM en leur absence.

## 2.2 La classification de Mallampati

La classification de Mallampati classe les patients en fonction des structures anatomiques visibles lors de l'ouverture de la bouche. (Figure 1)

- Classe I : visualisation de la luette en entier et des loges amygdaliennes.
- Classe II : visualisation partielle de la luette
- Classe III : visualisation du palais membraneux
- Classe IV : visualisation uniquement du palais osseux

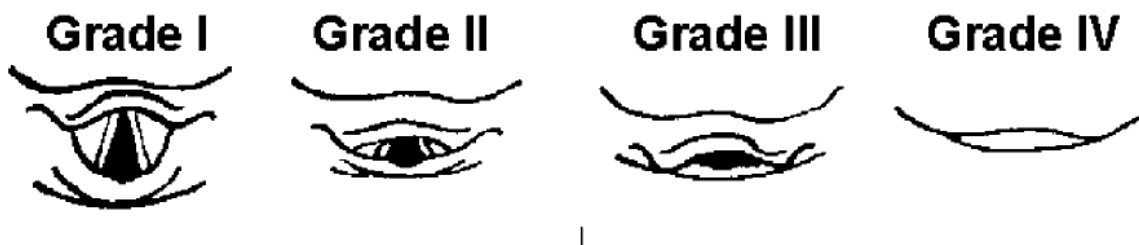


**Figure 1.** Classification de Mallampati

### 2.3 La classification de Cormack et Lehane

La classification de Cormack et Lehane classe les vues obtenues en laryngoscopie directe en fonction des structures observées. (Figure 2)

- Classe I : visualisation de la glotte dans son ensemble
- Classe II : visualisation du tiers postérieur de la glotte et de la commissure postérieure
- Classe III : visualisation de l'épiglotte uniquement
- Classe IV : aucune structure visualisée



**Figure 2.** Classification de Cormack et Lehane.

### 2.4 L'inhalation de liquide gastrique

Décrit pour la première fois en 1946 pour le Docteur CURTIS L. MENDELSON chez des femmes enceintes bénéficiant d'une anesthésie générale, le syndrome de Mendelson consiste en l'inhalation du contenu gastrique dans les poumons au cours de l'anesthésie générale [6].

Bien que les pratiques d'anesthésie aient beaucoup évolué depuis, l'inhalation du contenu gastrique au cours de l'anesthésie générale reste fréquente. En 1993, Warner et al. [7] rapportaient une incidence de l'inhalation du contenu gastrique de 67 cas sur 215 488 anesthésies réalisées entre 1985 et 1991, et plus récemment, Sakai et coll.[8] ont rapporté une incidence de 14 inhalations sur 99 441 anesthésies réalisées entre

2001 et 2004, soit une incidence comprise entre 1,5 et 3 pour 10 000 anesthésies chez l'adulte.

La morbi-mortalité de l'inhalation est non négligeable, elle représente selon une enquête SFAR de 2006, 15% des décès liés à l'anesthésie [9], et dans une récente étude [10] un risque de complications pulmonaires, estimé à un évènement toutes les 9753 anesthésies et un risque de décès lié à une inhalation toutes les 23406 anesthésies. Dans cette même étude, le risque d'inhalation est augmenté de 4,5 fois chez les patients non à jeun et dans la majorité des cas, l'inhalation du liquide gastrique a lieu au moment de l'induction de l'anesthésie générale, avant la sécurisation des voies aériennes par la sonde d'intubation trachéale. De plus, l'inhalation survient en majorité dans des situations où les recommandations sur l'induction en séquence rapide n'étaient pas appliquées [11].

## **2.5 L'intubation en séquence rapide**

L'intubation en séquence rapide correspond à une méthode d'intubation standardisée consistant en la mise en place d'une sonde à ballonnet en laryngoscopie directe après une pré-oxygénation permettant une apnée théorique de quelques minutes. L'administration d'un hypnotique et d'un curare d'action rapide sans la réalisation de ventilation du patient limite au maximum le risque d'inhalation pulmonaire. [12]

Elle nécessite également l'utilisation de molécules de demi-vie courte ou pouvant être antagonisées afin de permettre la récupération de la ventilation spontanée du patient en cas d'échec de l'intubation.

## 3 Pharmacologie

### 3.1 Pharmacologie des curares

Il existe deux types de bloqueurs neuromusculaires : Les curares dépolarisants et les non dépolarisants. [13]

#### 3.1.1 Succinylcholine (Célocurine ®)

La succinylcholine (ou suxamethonium) est un curare dépolarisant. Cette molécule est un agoniste non compétitif qui agit au niveau de deux sous-unités alpha des récepteurs nicotiques post synaptiques à la plaque motrice et n'est pas métabolisée par les acétylcholines estérases. Elle produit ainsi un potentiel d'action et une dépolarisation mais celle-ci est persistante, entraînant la paralysie. Son action au niveau des récepteurs présynaptiques produit un influx rétrograde et les fasciculations. Après seulement quelques millisecondes en présence de cet agoniste, le récepteur devient insensible à l'action de l'acétylcholine.

La succinylcholine agit rapidement (1-1,5 min après l'injection) et sa durée d'action est courte (8-12 min) [1]. Ses caractéristiques ne sont pas liées à son mécanisme d'action. Elles sont le résultat d'un métabolisme très rapide par les cholinestérases plasmatiques aussi appelées pseudocholinestérases.

La succinylcholine reste la molécule de référence dans cette indication du fait de ses caractéristiques pharmacologiques évoquées précédemment. De plus, l'intensité du bloc neuromusculaire qu'elle engendre procure des conditions d'exposition et d'intubation trachéale excellente à la dose de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de poids réel [14]

#### 3.1.2 Effet indésirable de l'utilisation de succinylcholine

Son utilisation expose cependant le patient à de graves complications.

### **3.1.2.1 Réactions allergiques et anaphylactiques :**

La complication la plus grave de l'utilisation de la succinylcholine est la réaction allergique qui bien que pouvant survenir avec tous les curares, est plus fréquente avec l'utilisation de succinylcholine. Celle-ci est responsable du plus haut taux de mortalité, avec des réactions pouvant aller de la simple réaction cutanée jusqu'à l'arrêt cardiorespiratoire.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont responsables de ces réactions d'hypersensibilité : Une réaction immunitaire immunoglobuline de type E (IgE) médiée responsable des réactions les plus sévères [15] et non IgE médiée.

Il existe des cas de réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) lors de la première exposition aux curares et dont l'hypothèse physiopathologique est l'exposition à des éléments environnementaux porteurs de similarités chimiques comme des ammoniums quaternaires ou des amines tertiaires, qui sont présents dans de nombreux produits chimiques et cosmétiques. Ces éléments rendent imprévisibles une réaction d'HSI aux curares.

Les réactions d'hypersensibilité impliquant spécifiquement la succinylcholine ont une fréquence de 1/6500 anesthésies en France [16].

Les dernières données épidémiologiques montrent que les curares sont les molécules les plus fréquemment incriminées dans les réactions anaphylactiques péri-anesthésiques, puisqu'ils sont responsables de 54% des allergies graves. La succinylcholine arrive en tête des causes d'accidents anaphylactiques d'origine médicamenteuse au bloc opératoire (fréquence de 37%.) De plus, le taux de réactions anaphylactiques de grade 3 et 4 (état de choc, arrêt cardio-respiratoire) est plus important avec cette molécule qu'avec les autres curares [17]. Ces réactions allergiques sont donc fréquentes, et potentiellement graves. Or, il est impossible de

prédire le risque allergique pour un patient donné, ce qui rend très difficile la mesure de la balance bénéfique/risque au niveau individuel.

### **3.1.2.2 *Hyperthermie maligne***

L'hyperthermie maligne (HM) est une pathologie d'origine génétique pouvant être déclenchée par la succinylcholine chez des patients prédisposés et dont les conséquences peuvent varier d'un patient à l'autre. Dans l'HM, le muscle squelettique augmente de façon rapide et imprévisible sa consommation d'oxygène ainsi que sa production de lactate. Tout ceci provoque une hyperthermie, une acidose métabolique et respiratoire avec une hypercapnie brutale et une rigidité musculaire avec augmentation de la perméabilité des cellules. [18]

### **3.1.2.3 *L'hyperkaliémie***

Des cas d'arrêts cardiaques en lien avec une hyperkaliémie provoquée par la succinylcholine ont été rapportés, en particulier chez des sujets prédisposés tels que les patients en rhabdomyolyse, les brûlés sévères, ou encore dans les maladies neuromusculaires chroniques.

Cette hyperkaliémie est liée à la fixation de la succinylcholine sur les récepteurs couplés à des canaux ioniques. Ceci permet l'entrée de sodium et de calcium et la sortie de potassium, initiant ainsi la dépolarisation de la cellule musculaire. [19]

Une partie du potassium libéré n'est pas recapturée par la cellule et est responsable de l'hyperkaliémie.

## **3.2 Pharmacologie du rocuronium**

### **3.2.1 Pharmacologie des curares non dépolarisants**

Le rocuronium fait partie de la famille des curares non dépolarisants de type stéroïdien.

Les curares non dépolarisants agissent comme antagonistes compétitifs des récepteurs à l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire. Ils se fixent sur les récepteurs post-synaptiques. Leur fixation va entraîner une fermeture du récepteur, interdisant la dépolarisation.

Ils se fixent également en partie sur les récepteurs pré-synaptiques qui vont perturber le phénomène de feedback positif empêchant la mobilisation des vésicules d'acétylcholine. Ceci explique le phénomène de fatigue au fur et à mesure des stimulations.

### **3.2.2 Utilisation du rocuronium dans l'ISR**

En cas de contre-indication à la succinylcholine, le bromure de rocuronium à la dose d' $1\text{mg.kg}^{-1}$  de poids idéal a été proposé comme une alternative satisfaisante pour l'ISR [20]. Néanmoins, cette molécule comporte un risque de réaction anaphylactique similaire à la succinylcholine [21]. Par ailleurs, cette molécule a une durée d'action prolongée justifiant de disposer d'un stock de sugammadex, molécule antagoniste spécifique du rocuronium, en cas d'éventuelles complications.

### **3.3 Pharmacologie du remifentanil**

Comme le fentanyl, l'alfentanil et le sufentanil, Le remifentanil est un agoniste  $\mu$  pur dont les effets sont antagonisés par la naloxone. L'effet analgésique est médié par un récepteur couplé à une protéine G.

Ses effets sont à la fois :

- i) une inhibition de la libération présynaptique de neurotransmetteurs excitateurs,
- ii) une inhibition des adénosines monophosphates cycliques post synaptiques,
- iii) le blocage de récepteurs calciques voltage dépendants,

- iv) l'hyperpolarisation des membranes post synaptiques via l'augmentation de la perméabilité au potassium.

Son pKa est inférieur au pH plasmatique, il circule dans le plasma en majorité sous sa forme non ionisée et pénètre rapidement la barrière hémato-encéphalique permettant un équilibre rapide entre les concentrations plasmatiques et cérébrales. De plus, son volume de distribution initial est faible, ce qui lui confère une grande rapidité d'action (délai d'action d'environ une minute) [22].

A la différence des autres membres de sa famille chimique, le remifentanil possède une modification de la structure anilidopiperidine de base par l'introduction d'un groupe méthyl ester sur la chaîne N-acyl de l'anneau piperidine. Cela confère à la molécule une susceptibilité accrue à la métabolisation hydrolytique par des estérases plasmatiques non spécifiques, ce qui permet son élimination rapide (demi-vie, 2 à 3 minutes).

Ces caractéristiques pharmacocinétiques sont peu altérées par l'âge, l'insuffisance rénale ou hépatique [23-25].

### **3.4 Place du remifentanil dans l'induction en séquence rapide.**

Les morphiniques étaient classiquement peu étudiés dans cette indication du fait de leur longue demi-vie et de leur long délai d'action. En raison des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques évoquées précédemment, le remifentanil apparaît comme une molécule répondant aux critères nécessaires à l'utilisation dans l'ISR.

En pratique clinique, à la dose de 4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , le délai de reprise de ventilation spontanée est de l'ordre de 8 minutes pour le remifentanil, contre 4 minutes avec la



succinylcholine [26]. En cas de complications, la naloxone peut être utilisée comme antidote [27].

De plus, plusieurs études ont démontré des conditions d'intubations excellentes lors de l'utilisation de remifentanil pour l'induction anesthésique sans agent myorelaxant. [28,29].

En anesthésie pédiatrique également où les curares sont peu utilisés du fait de leurs effets indésirables, le remifentanil est administré en adjuvant du sevoflurane et du propofol pour l'intubation avec une facilité identique aux gestes réalisés avec curares et une tolérance excellente. [30]. En anesthésie adulte, plusieurs études font état de conditions d'intubation excellentes avec des doses de remifentanil utilisées à l'induction allant de 2 à 5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  [28,31-34]. Enfin, deux études randomisées montraient des conditions d'intubation comparables en séquence rapide au remifentanil à 4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  par rapport à la succinylcholine [29,35].

Les principaux risques liés à l'utilisation de remifentanil dans l'ISR sont les risques hémodynamiques liés à son utilisation en bolus avec principalement une bradycardie dose dépendante et une hypotension dose dépendante qui sont temporaires et réversibles.

La plupart de ces études mettaient en évidence des effets hémodynamiques avec des hypotensions artérielles et des bradycardies modérées, et répondant à des traitements vagolytiques. Cependant, elles excluaient en majorité les patients présentant des comorbidités (> ASA II), ceux présentant des facteurs de risques d'inhalation, les patients obèses. De plus, certaines n'étaient pas réalisées dans des conditions d'induction en séquence rapide, ou présentaient de faibles effectifs de patients.

## **4 Objectif de l'étude**

Cette étude avait pour objectif de comparer la survenue de complications hémodynamiques lors d'une induction en séquence rapide au remifentanil en opposition aux curares d'action rapide et de mesurer le caractère réversible avec l'utilisation d'amines sur une population de patients adultes.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

L'étude a été réalisée, avec l'autorisation de l'investigateur principal, sur les patients inclus au CHU de Lille au sein de l'étude REMICRUSH qui était une étude expérimentale, prospective, multicentrique, randomisée, comparative, réalisée en ouvert chez des patients adultes devant subir une anesthésie générale avec intubation en séquence rapide au bloc opératoire ou en salle de déchocage. Notre étude portait sur des critères secondaires de l'étude REMICRUSH.

## 2 Cadre réglementaire

Nous avons obtenu l'autorisation de l'investigateur principal, le Dr Nicolas Grillot, pour l'exploitation des données des patients Lillois et la réalisation d'analyse concernant des critères secondaires de l'étude REMICRUSH.

Cette étude est financée par le ministère Français de la santé (PHRCI 2018, API18/N/015). L'étude a bénéficié d'une autorisation du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II (France) (version 1.1, July 4, 2019).

L'investigateur s'engageait à obtenir le consentement écrit libre et éclairé de la personne, lorsque cela était faisable. A défaut, et si aucun proche ne pouvait être informé, au vu de l'urgence de la situation, les patients pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients ayant récupéré une capacité à consentir suffisante étaient ensuite interrogés sur leur volonté à poursuivre leur participation à l'étude.

## 3 Patients et données

### 3.1 Critères d'inclusion

- L'étude était réalisée sur des patients âgés de 18 à 80 ans devant bénéficier d'une intervention nécessitant une anesthésie générale avec intubation oro-trachéale et une indication d'induction de l'anesthésie en séquence rapide et dont le risque d'inhalation est défini par au moins l'un des critères suivants :
  - Période de jeun < 6h,
  - occlusion digestive,
  - iléus fonctionnel,
  - vomissements < 12h00,
  - traumatisme orthopédique < 12h00
  - Antécédent de RGO sévère et/ou de hernie hiatale et/ou de gastroparésie et/ou de dysautonomie et/ou de chirurgie gastro-œsophagienne.

### 3.2 Critères d'exclusion

- Intubation impossible prévue
- Antécédents connus ou suspectés d'allergie aux curares et/ou au remifentanyl
- Antécédent de maladie neuromusculaire contre-indiquant l'utilisation de curares
- Antécédent de curarisation résiduelle
- Antécédent d'hyperthermie maligne
- Détresse respiratoire préopératoire ( $SpO_2 < 95\%$  en air ambiant)
- Etat de choc préopératoire (Pression Artérielle Moyenne (PAM)  $\leq 65$  mmHg ou sous amines vasopressives)
- Patient en arrêt cardiorespiratoire

- Femme en âge de procréer et présentant une grossesse évolutive et/ou présentant des signes cliniques évocateurs d'une grossesse évolutive et/ou ne disposant pas d'un moyen de contraception ou de contragestion et ayant eu des rapports sexuels non protégés dans les 15 jours suivant les dernières menstruations
- Patients sous tutelle ou curatelle
- Utilisation prévue d'ETOMIDATE pour l'induction en séquence rapide

### 3.3 Groupe curares

Le choix du curare d'action rapide était à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur (MAR) en charge du patient.

- **Chlorure de Succinylcholine** : injection en intraveineuse directe à la posologie de 1 mg.kg<sup>-1</sup> immédiatement après l'injection de l'hypnotique :
- **Bromure de rocuronium** : injection en intraveineuse directe à la posologie de 1 mg.kg<sup>-1</sup> immédiatement après l'injection de l'hypnotique,

### 3.4 Groupe remifentanil

- **Remifentanil** : injection en intraveineux directe à la posologie de 3 à 4 µg.kg<sup>-1</sup> immédiatement après l'injection de l'hypnotique :

### 3.5 Autres traitements.

L'administration de traitements auxiliaires était laissée à la discrétion du médecin en charge du patient. Tous les traitements habituellement utilisés pour la prise en charge d'un patient en pré, per et post-induction anesthésique étaient autorisés.

Tous les traitements étaient administrés par voie intraveineuse directe ou continue à l'exception des gaz halogénés.

L'ensemble des dispositifs médicaux nécessaires à la pratique de l'anesthésie seront utilisés conformément aux réglementations en vigueur et selon les habitudes locales.

### **3.6 Traitements non autorisés**

Aucun traitement n'était interdit dans le protocole.

En cas d'intubation difficile non prévue comme définie par le protocole, l'administration en sauvetage d'un curare d'action rapide dans le groupe sans curare ou de remifentanil dans le groupe avec curares était par ailleurs autorisée.

## **4 Séquence d'intubation**

La séquence d'induction en séquence rapide se référait aux recommandations SFAR 2003 sur la prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte à l'exception de l'intubation difficile et SFAR 2017 sur l'intubation difficile et extubation en anesthésie chez l'adulte.

Elle se composait des étapes suivantes :

- 1<sup>ère</sup> étape : Dénitrogénéation au masque facial à 100% de FiO<sub>2</sub> pendant 3 minutes et/ou jusqu'à obtention théorique d'une fraction expirée en oxygène FeO<sub>2</sub> > 90%. L'installation du patient était laissée au libre choix du MAR en charge du patient. En cas d'obésité, une dénitrogénéation en pression positive ou via un dispositif d'oxygénothérapie nasale à haut débit était laissée au libre choix du MAR en charge du patient.
- 2<sup>ème</sup> étape : Injection en IVD de l'hypnotique sur une voie veineuse périphérique ou centrale préalablement contrôlée. Le délai entre le début de la pré-oxygénation et l'administration de l'hypnotique était au libre choix du MAR.

Dans les deux groupes, la réalisation d'une manœuvre de Sellick était laissée à l'appréciation du MAR en charge du patient.

- 3<sup>ème</sup> étape : injection du curare (suxamethonium ou rocuronium) ou du remifentanil immédiatement après l'hypnotique selon le groupe de randomisation. Le délai entre l'administration de l'hypnotique et l'administration du curare ou du remifentanil devait être renseigné.
- 4<sup>ème</sup> étape : A la fin des fasciculations avec le succinylcholine (30 à 60 secondes en l'absence de fasciculation) ou après 30 à 60 secondes pour le rocuronium ou le remifentanil, début de l'exposition trachéale. La taille et le type de sonde utilisée pour l'intubation orotrachéale étaient laissés au libre choix du MAR en charge du patient. Le délai entre le début d'administration de l'hypnotique et l'intubation orotrachéale définie par la présence de 6 cycles d'EtCO<sub>2</sub> sur le scope devait être également renseigné.

Dans les deux groupes de randomisation, en cas de difficulté d'intubation non prévue accompagnée d'une désaturation ( $SpO_2 < 95\%$ ) et nécessité de ventilation au masque facial, une administration dite de sauvetage de suxamethonium (succinylcholine)  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  (poids réel si  $IMC \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ ), de rocuronium  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de (poids maigre si  $IMC \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ ) ou de remifentanil [ $3 \text{ à } 4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  (poids maigre si  $IMC \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ )] était laissée au libre choix du MAR en charge du patient. La suite de la procédure se référait aux recommandations de la SFAR en suivant l'algorithme d'intubation difficile non prévue.

Dans les deux groupes, il n'était pas permis par le protocole d'utiliser tout autre médicament à visée hypnotique, myorelaxante ou facilitatrice de l'intubation avant la première laryngoscopie. Ces médicaments pouvait être librement utilisés par le MAR en charge du patient au décours de cette première laryngoscopie, si elle était réussie,

ou au-delà de la seconde laryngoscopie en cas de survenue d'une intubation difficile non prévue. Après intubation, les patients étaient ventilés en ventilation assistée contrôlée avec un volume courant compris entre 6 et 8ml.kg<sup>-1</sup> de poids idéal avec une PEP au minimum de 5 cmH<sub>2</sub>O, une fréquence ventilatoire pour des objectifs d'EtCO<sub>2</sub> compris entre 35 et 45 mmHg et une FiO<sub>2</sub> pour des objectifs de SpO<sub>2</sub> compris entre 95 et 100%. Le succès de l'intubation était défini par six cycles de capnie et une auscultation pulmonaire bilatérale symétrique

## **5 Données recueillies**

### **5.1 Données recueillies avant intubation**

- Biométrie : Age, Sexe, Poids, Taille, IMC.
- Les critères d'intubation difficile suivants :
  - Score de Mallampati
  - Distance thyro-mentonnière <35mm
  - Limitation de la protrusion mandibulaire
  - Limitation de la mobilité cervicale <35mm
  - Ouverture buccale <35mm
  - Antécédents d'intubation difficile
- Les critères de ventilation au masque difficile suivants :
  - Patient ronfleur
  - Patient barbu
  - Patient édenté
- La classification ASA
- Le type de chirurgie réalisée
- Le degré d'urgence de la chirurgie



- Les facteurs de risque d'inhalation et indication d'ISR.
- La prémédication utilisée
- Les paramètres biométriques suivants :
  - Pression artérielle de départ,
  - Fréquence cardiaque de départ,
  - Saturation de départ.

## **5.2 Données recueillies en per et post intubation immédiate (10 minutes)**

- Dose des médicaments d'induction
- Le nombre de laryngoscopies pour l'intubation et le matériel utilisé
- Le délai entre l'injection de l'hypnotique et le succès de l'intubation
- Le score de Cormack visualisé
- L'utilisation d'amines, le type et la dose utilisée
- La survenue de manifestations allergiques et le Grade
- La survenue d'épisodes d'inhalation
- Les paramètres de ventilation mécanique après intubation
- La survenue d'épisodes d'hypotension, de bradycardie ou de troubles du rythme

## **6 Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était un critère composite défini comme l'apparition dans les 10 premières minutes post induction de :

- Un épisode d'hypotension artérielle défini comme une PAM <55mmHg ou une pression artérielle systolique (PAS) <80mmHg,
- Un épisode de bradycardie <45 battements par minute,

- Un trouble du rythme cardiaque et/ou de la conduction.

## **7 Critères de jugement secondaires**

- L'utilisation d'amines ainsi que la dose utilisée,
- Le score de Cormack,
- Le nombre de laryngoscopies réalisées pour réussir l'intubation,
- Le délai entre l'injection de l'hypnotique et la réussite de l'intubation.

## **8 Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel R version 4.1.1

### **8.1 Analyses univariées**

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités étaient exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart type (SD). Les intervalles de confiance à 95% des proportions (IC95) étaient calculés à l'aide d'une loi binomiale.

Les intervalles de confiance à 95% des moyennes (IC95) étaient calculés à l'aide d'une loi de Student.

### **8.2 Analyses bivariées**

L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée à l'aide d'un test du Khi<sup>2</sup>.

L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative était testée à l'aide d'un test de Student.

### **8.3 Analyses multivariées**

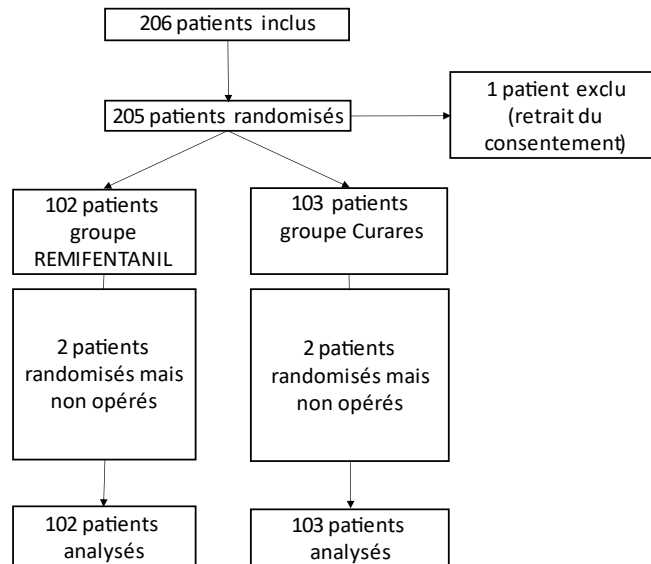
Les relations entre les covariables candidates et le critère de jugement principal étaient modélisées et testées à l'aide d'une régression logistique. Les résultats étaient exprimés en termes d'odds-ratio (OR), assorti d'un intervalle de confiance à 95%.

### **8.4 Significativité**

Les tests statistiques étaient bilatéraux. Les p valeurs étaient considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance étaient calculés à 95%.

# Résultats

## 1.1 Diagramme des flux



**Figure 3.** Diagramme des flux de l'étude

## 2 Description des patients à l'inclusion

Les analyses ont été réalisées sur les patients inclus à Lille au sein de l'étude REMICRUSH entre le 15 janvier 2020 et le 30 novembre 2020.

206 patients ont été inclus et répartis dans les deux groupes. Un patient a été exclu après avoir retiré son consentement en cours d'étude. Quatre patients ont été inclus et randomisés puis non opérés.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 54 ans (SD= 15,5).

Le poids médian était de 79 kg (SD=23,3) et l'IMC moyen de 27,7 (SD=8,3)

Les caractéristiques de base, les principaux antécédents sont présentés dans le tableau I. Les principaux critères d'intubation et de ventilation au masque difficile ainsi

que les paramètres hémodynamiques de départ des patients sont présentés en Annexe 1 et 2. Les interventions étaient programmées respectivement chez 94% et 96% des patients dans les groupes remifentanil et curares. Les types de chirurgies réalisées sont présentés dans le tableau II.

**Tableau I. Description de la population**

<b>Variable</b>	<b>Tous</b>	<b>Groupe remifenanil</b>	<b>Groupe curares</b>	<b>val. manquantes (%)</b>
<b>n</b>	205	102	103	
<b>Age (mean (SD))</b>	54 (15)	53 (16)	55(14)	0
<b>Sexe = Homme (%)</b>	99 (48)	52 (51)	47 (46)	0
<b>Poids (mean (SD))</b>	79 (23)	81 (25)	78 (21)	0
<b>IMC (mean (SD))</b>	27,7 (8,3)	28,1 (8,8)	27,4 (7,9)	0
<b>ASA (%)</b>				0,5
<b>1</b>	29 ( 14)	17 ( 16)	12 ( 12)	
<b>2</b>	109 ( 53)	47 ( 46)	62 ( 61)	
<b>≥ 3</b>	66 ( 32)	38 ( 37)	28 ( 27)	
<b>Insuffisance Cardiaque (%)</b>	4 ( 2)	1 ( 1)	3 ( 2)	0,5
<b>Cardiopathie Ischemique (%)</b>	9 ( 4)	4 ( 4)	5 ( 5)	1
<b>HTA (%)</b>	71 ( 34)	39 ( 38)	32 ( 31)	0,5
<b>Trouble du Rythme (%)</b>	10 ( 5)	3 ( 3)	7 ( 7)	1
<b>BPCO (%)</b>	11 ( 5)	6 ( 6)	5 ( 5)	0,5
<b>Apnee du Sommeil (%)</b>	30 ( 15)	18 ( 18)	12 ( 12)	0,5
<b>Asthme (%)</b>	18 ( 9)	11 ( 11)	7 ( 7)	0,5
<b>Tabac/Cigarette Electronique (%)</b>	31 ( 15)	18 ( 18)	13 ( 13)	1
<b>AVC/AIT (%)</b>	9 ( 4)	7 ( 7)	2 ( 2)	0,5
<b>Cirrhose (%)</b>	7 ( 3)	5 ( 5)	2 ( 2)	0,5
<b>Diabete (%)</b>	29 ( 14)	15 ( 15)	14 ( 14)	0,5
<b>IRC (%)</b>	10 ( 5)	6 ( 6)	4 ( 4)	0,5

Liste des abréviations. IMC : Indice de masse corporelle ; HTA : Hypertension artérielle ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; AVC : accident vasculaire cérébrale ; AIT : Accident ischémique transitoire ; IRC : Insuffisance rénale chronique DFG<50ml/min  
Unités âge : années

**Tableau II.** Degré d'urgence de l'intervention et type de chirurgie

Variable	tous	Groupe remifentanil	Groupe curare	p-valeur	val. manquantes (%)
n	205	102	103		
Degré d'Urgence (%)				0,562	1
Programmée	193 ( 95)	95 ( 94)	98 ( 96)		
Semi-Urgent	9 ( 4)	5 ( 5)	4 ( 4)		
Urgent	1 ( 0,5)	1 ( 1)	0 ( 0)		
Type de Chirurgie (%)				0,861	0,5
Bariatrique	20 ( 10)	9 ( 9)	11 ( 11)		
Digestive	72 ( 35)	36 ( 36)	36 ( 35)		
Endoscopie	93 ( 45)	45 ( 45)	48 ( 47)		
Radiologie Interventionnelle	19 ( 9)	11 ( 11)	8 ( 8)		

## 2.1 Critère de jugement principal

Concernant le critère de jugement principal, un collapsus est survenu chez 48 patients (soit 67%) dans le groupe remifentanil et chez 23 patients (soit 32%) dans le groupe curares ( $p < 0,001$ ). L'Odds-ratio (OR) était à 3,19 [IC 95% = 1,73 ; 5,87] dans le groupe remifentanil par rapport au groupe curares.

## 2.2 Critères de jugement secondaires

### 2.2.1 Utilisation des amines

On retrouvait une utilisation d'amines vasopressives significativement plus fréquente dans le groupe remifentanil, 48 patients (48%) versus 15 patients (15%) dans le groupe curares ( $p < 0,001$ ). (Tableau III)

L'éphédrine était la principale drogue vasoactive utilisée chez les patients ayant fait un collapsus. Nous retrouvons 42 (42%) occurrences de son utilisation dans le groupe

remifentanil contre 12 (12%) dans le groupe curares ( $p < 0,001$ ). La dose moyenne d'éphédrine utilisée était également significativement plus élevée : 13mg (SD=5,3) dans le groupe remifentanil versus 8mg (SD=1,9) dans le groupe curares ( $p = 0,008$ ). Aucun patient n'a nécessité de noradrénaline dans les 10 minutes post intubation. Un patient a nécessité une injection d'adrénaline dans le cadre d'une réaction allergique de grade III dans le groupe remifentanil.

**Tableau III. Utilisation d'amines vasopressives**

Variable	tous	Groupe remifentanil	Groupe curares	p-valeur	val. manquantes (%)
<b>n</b>	205	102	103		
<b>Amines 10 min post induction (%)</b>	63 ( 31)	48 ( 48)	15 ( 15)	<0,001	2
<b>Ephedrine (%)</b>	54 ( 27)	42 ( 42)	12 ( 12)	<0,001	2
<b>Dose Ephedrine (mean (SD))</b>	12 (5)	13 (5)	8 (2)	0,008	73,7
<b>Atropine (%)</b>	8 ( 4)	6 ( 6)	2 ( 2)	0,273	2
<b>Neosyneprine (%)</b>	5 ( 3)	4 ( 4)	1 ( 1)	0,359	2
<b>Noradrenaline (%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	2
<b>Adrenaline (%)</b>	1 ( 0,5)	1 ( 1)	0 ( 0)	0,996	2

Unités : Dose Ephedrine : mg

### 2.2.2 Critères de qualité d'intubation

Concernant les critères d'intubation, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative concernant le score de Cormack, le délai d'intubation ou le nombre de laryngoscopies (Tableau IV).

**Tableau IV. Critères d'intubation**

Variable	tous	Groupe remifentanil	Groupe curares	p-valeur	val. manquantes (%)
<b>n</b>	205	102	103		
<b>Cormack (%)</b>				0,17	3,9
<b>1</b>	162 ( 82)	80 ( 82)	82 ( 83)		
<b>2</b>	24 ( 12)	15 ( 15)	9 ( 9)		
<b>3</b>	8 ( 4)	3 ( 3)	5 ( 5)		
<b>4</b>	3 ( 1,5)	0 ( 0)	3 ( 3)		
<b>Nombre de Laryngoscopies = 1/≥ 2 (%)</b>	178/22 (89/11)	87/12 (88/12)	91/10 (90/10)	0,783	2,4
<b>Delais d'Intubation (mean (SD))</b>	154 (83)	149 (69)	159 (94)	0,38	4,9

### 2.3 Autres résultats

Sur les 205 patients de l'étude, un seul patient a présenté une réaction allergique grave (Grade III, groupe remifentanil) et aucun patient n'est décédé ou n'a présenté d'effet indésirable grave lié à l'anesthésie. Deux épisodes de régurgitation sont survenus au cours de l'induction anesthésique dans le groupe remifentanil, aucun dans le groupe curares. La dose moyenne de propofol utilisée pour l'induction était comparable, respectivement de 2,9 mg.kg<sup>-1</sup> (SD=1) et 2,8 mg.kg<sup>-1</sup> (SD=0,8) dans les groupes remifentanil et curares. (Annexe 3)

### 2.4 Analyse bivariée

Les résultats de l'analyse bivariée sont présentés dans le Tableau V. On retrouvait une association significative avec l'âge : l'âge moyen des patients ayant fait un collapsus était de 60 ans (SD = 14,0) versus 51 ans (SD=15,4) chez les patients n'ayant pas fait de collapsus ( $p < 0,001$ ).



**Tableau V. Analyse bivariée**

Variable	tous	pas de collapsus	collapsus	p-valeur	val. manquantes (%)
n	205	129	71		
Bras = remifentanil/curare (%)	102/103 (50/50)	51/78 (40/60)	48/23 (68/32)	<0,001	0
Age (mean (SD))	54 (16)	51 (15)	61 (14)	<0,001	0
ASA (%)				0,37	0,5
1	29 (14)	20 (16)	8 (11)		
2	109 (53)	71 (56)	36 (51)		
≥ 3	66 (32)	37 (29)	27 (38)		
Poids (mean (SD))	79(23)	81 (24)	75 (21)	0,073	0
HTA (%)	71 (35)	42 (33)	26 (37)	0,671	0,5
Cardiopathie Ischemique (%)	9 ( 4)	4 ( 3)	5 ( 7)	0,341	1
Trouble Du Rythme (%)	10 ( 5)	6 ( 5)	4 ( 6)	1	1
Ileus Occlusion (%)	3 ( 1,5)	2 ( 1,6)	1 ( 1,4)	1	3,4
Gastroparesie / Dysautonomie (%)	19 ( 10)	13 (10)	6 ( 9)	0,961	4,4
PAM de Depart (mean (SD))	104 (16)	107 (16)	99 (14)	0,002	3,9
Dose Poids de Propofol (mean (SD))	2,8 (0,9)	2,8 (0,9)	2,8 (0,8)	0,94	2,4
Delai Prise Alimentaire = <12h/>12h (%)	40/147 (21/79)	30/90 (25/75)	10/54 (16/84)	0,2	8,8
Type de Chirurgie (%)				0,111	0,5
Bariatrique	20 ( 10)	15 (12)	4 ( 6)		
Digestive	72 (35)	50 (38)	22 (31)		
Endoscopie	93 (46)	56 (43)	35 (49)		
Radio Interventionnelle	19 ( 9)	8 ( 6)	10 (14)		

Abréviations, HTA : Hypertension Artérielle ; PAM : Pression Artérielle Moyenne. Unités : PAM : mmHg ; Dose-poids propofol : mg.kg-1

## 2.5 Analyse multivariée

Les résultats du modèle de régression logistique réalisé avec les principaux facteurs confondants sont présentés dans le Tableau VI. On retrouvait l'association entre âge et collapsus avec un OR = 1,0.59 [IC : 1,032 ; 1,089] par année supplémentaire.

**Tableau VI.** analyse multivariée sur le CJP

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>p-valeur</b>	<b>IC limite inf 2,5 %</b>	<b>IC limite sup 97,5 %</b>
<b>Age</b>	1,059	2,99E-05	1,032	1,089
<b>Poids</b>	0,996	0,6897	0,979	1,014
<b>PAM de Depart</b>	0,962	0,001796	0,938	0,985
<b>Dose Poids de Propofol</b>	1,167	0,4661	0,768	1,775

# Discussion

Cette étude randomisée chez des patients adultes bénéficiant d'une anesthésie générale en séquence rapide a démontré la survenue plus fréquente de collapsus cardiovasculaire chez les patients bénéficiant d'une ISR avec du remifentanil à la dose de 3 à 4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  comparativement à des curares d'action rapide. Elle a démontré également une nécessité plus fréquente de recourir à des amines vasoactives de secours ainsi qu'une dose moyenne plus élevée de celles-ci.

Bien que non recommandé en pratique courante pour l'induction en séquence rapide, le remifentanil est utilisé depuis plusieurs années dans des situations d'induction pour ces propriétés pharmacocinétiques intéressantes et les conditions d'intubation qu'il procure. Néanmoins, aucune étude n'avait mesuré ses effets hémodynamiques dans le cadre d'une ISR en comparaison à des curares d'action rapide sur une population de patients devant bénéficier de chirurgies variées.

Plusieurs études comparant le remifentanil avec des curares d'action rapide ne montraient pas ou peu d'effets hémodynamiques cliniquement pertinents. Cependant, ces études excluaient les patients présentant des pathologies cardiovasculaires, les patients âgés, obèses ou avec un score ASA > II ou n'étaient pas réalisées dans des conditions d'induction en séquence rapide.

Dolsan et al [36] montraient, dans une population de patients adultes bénéficiant d'une chirurgie d'extraction de dents de sagesse, une diminution significative de la PAM (>20%) mais sans être inférieure 65mmHg, ainsi qu'une bradycardie modérée lors d'une injection d'un bolus de remifentanil en association à du propofol dans des conditions d'ISR, en comparaison à du sufentanil. Cependant, cette étude excluait les

patients âgés de plus de 60 ans, avec un âge moyen des patients inclus à 24 ans et une majorité de patients ASA I.

Hannah et al. [29] en 2010 retrouvaient également une diminution significative de la PAM (de 24 à 31% de la valeur de base) lors d'une induction en séquence rapide au remifentanil à la dose de  $4\mu\text{g.kg}^{-1}$ , en association avec du propofol, sans qu'aucun patient ne soit traité pour hypotension artérielle ou bradycardie. Leurs critères d'inclusion comprenaient des patients âgés jusqu'à 75 ans. Néanmoins, leur étude excluait les patients ASA III et l'âge moyen des patients dans le groupe remifentanil était de 43 ans contre 53 ans dans notre étude. Ceci explique peut-être la plus grande importance de la survenue de collapsus cardiovasculaire et la nécessité d'un traitement par amines de secours dans notre étude.

L'âge apparaissait comme un facteur significativement associé au collapsus cardiovasculaire, avec un âge moyen chez les patients ayant fait un collapsus à l'induction significativement plus élevé : 60 ans (SD = 14) contre 51 ans (SD = 15,2) chez les patients n'ayant pas fait de collapsus. On retrouvait dans notre modèle multivarié, un sur-risque de faire un collapsus à 1,059 avec l'âge, c'est-à-dire une augmentation de chance de collapsus de près de 6% par année supplémentaire. Ces effets étaient peut être liés à la susceptibilité accrue des sujets âgés aux opiacés ainsi qu'à l'effet synergique de l'association propofol-remifentanil et la modification du volume de distribution du remifentanil par le propofol. [37]

Goo et al. [38] démontraient dans une étude chez des patients âgés de plus de 65 ans, qu'une dose de remifentanil à  $1,4\mu\text{g.kg}^{-1}$ , en association à du propofol à l'induction permettait d'obtenir des conditions d'intubation satisfaisantes et diminuait les risques d'hypotension artérielle et de bradycardie dans cette population.

Notre étude va dans le sens d'une altération de tolérance hémodynamique à l'ISR au remifentanil chez les sujets les plus âgés et une dose de 3 à 4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  n'est probablement pas adaptée dans cette population.

L'hypothèse physiopathologique de l'hypotension artérielle et la bradycardie aux opiacés semble être un mécanisme vagal. Thompson et al. [39] en 1998 démontraient l'apparition d'une hypotension artérielle ainsi qu'une bradycardie associée à l'injection d'un bolus de remifentanil à l'induction anesthésique et un effet protecteur du traitement vagolytique, le glycopyrrolate. Ceci explique probablement la bonne réponse des patients de notre étude à un traitement par amines vasopressives. Plusieurs études utilisant le glycopyrrolate ou l'atropine en prémédication d'une induction au remifentanil retrouvent des effets hémodynamiques plus modérés [28] [29].

Concernant les conditions d'intubation, plusieurs études s'intéressant au remifentanil dans le cadre de l'induction anesthésique ont déjà démontré des conditions d'intubation très satisfaisantes pour des doses de remifentanil à partir de  $3\mu\text{g.kg}^{-1}$  [28,29,32]. Les critères de jugement secondaires utilisés dans notre étude ne mettaient pas en évidence d'altération significative des conditions d'intubation chez les patients ayant bénéficié d'une ISR avec le remifentanil. Un seul patient de l'étude a fait une réaction allergique grave (grade III) sans différence significative, ceci étant probablement lié à l'effectif insuffisant de l'étude pour mettre en évidence plus d'évènements allergiques.

Notre étude avait plusieurs limites. Nous avons inclus en majorité des patients de chirurgie programmée. En effet, seuls 4,9% des patients inclus dans l'étude bénéficiaient de chirurgie urgente ou semi-urgente. Nous retrouvons donc une faible proportion de patients non à jeun et aucun patient victime d'un traumatisme

orthopédique récent comme indication à une ISR, ce qui limite la généralisation des résultats à ce type de patients.

En revanche une importante part des patients inclus dans l'étude avait un antécédent de chirurgie œsophagienne, de RGO ou de hernie hiatale. Nous pouvons expliquer cette disparité dans les indications d'ISR par le plateau technique de l'hôpital ayant réalisé la majorité des inclusions, qui reçoit en grande partie des patients de chirurgie digestive et d'endoscopie.

Les résultats sont également difficilement interprétables chez les patients aux antécédents cardiovasculaires du fait du faible effectif de ces patients dans l'étude.

La PAM de départ dans l'analyse multivariée semble corrélée à une survenue moins importante du critère de jugement principal (OR = 0,962 [ IC : 0,938 ; 0,985 ] ). Cependant la définition de l'hypotension artérielle dans notre étude ne prenait pas en compte les variations par rapport à la valeur de départ.

Enfin, dans cette étude nous avons exclu les femmes enceintes chez qui une ISR au remifentanil pourrait s'avérer intéressante en cas de contre-indication aux curares car bien que le remifentanil traverse rapidement le placenta, celui-ci est rapidement métabolisé et n'a pas de conséquences sur l'enfant. [40,41]

Cette étude montre que l'induction en séquence rapide par un bolus de remifentanil 3 à 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$  peut être une alternative à l'utilisation de curares d'action rapide chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie programmée avec indication à une ISR. Il semble que les altérations hémodynamiques soient facilement réversibles avec des amines de première ligne. Une certaine prudence quant à l'utilisation chez des sujets âgés semble indiquée. En cas d'utilisation chez ces patients, une diminution de la dose pourrait être nécessaire. Les patients présentant une contre-indication aux curares

pourraient également bénéficier d'une ISR au remifentanyl, en particulier les femmes enceintes allergiques aux curares qui sont des patientes à risque d'inhalation important. Il apparaît nécessaire d'étudier les effets hémodynamiques plus spécifiquement chez des patients de chirurgie urgente ou des patients traumatisés chez qui la tolérance du médicament pourrait être différente.

# Conclusion

Cette étude montre qu'une ISR au remifentanil est responsable de collapsus hémodynamiques réversibles avec l'utilisation d'amines de première ligne. Dans ce travail, nous avons également montré que l'âge favorisait la survenue de ces collapsus cardiovasculaires.



# Références

- [1] Great Britain, Department of Health. Why mothers die? 6th report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: RCOG; 2004.
- [2] Langeron O, Birenbaum A. Airway management in obese patient. *MINERVA Anesthesiol* 2014;80:11.
- [3] Colin C. Prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte à l'exception de l'intubation difficile. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2003;22:3–17.
- [4] Réactualisation de la conférence d'experts sur l'intubation difficile - La SFAR. Société Fr D'Anesthésie Réanimation 2015.
- [5] Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, et al. Prediction of Difficult Mask Ventilation. *Anesthesiology* 2000;92:1229–36.
- [6] Mendelson CL. The Aspiration of Stomach Contents into the Lungs During Obstetric Anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946;52:191–205.
- [7] Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical Significance of Pulmonary Aspiration during the Perioperative Period. *Anesthesiology* 1993;78:56–62.
- [8] Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, Handley LJ, Kim T-Y, Hilmi IA. The Incidence and Outcome of Perioperative Pulmonary Aspiration in a University Hospital: A 4-Year Retrospective Analysis. *Anesth Analg* 2006;103:941–7.
- [9] Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of Anesthesia-related Mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105:1087–97.
- [10] Landreau B, Odin I, Nathan N. Inhalation gastrique : épidémiologie et facteurs de risque. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2009;28:206–10.
- [11] Kluger MT, Short TG. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS): Aspiration during anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54:19–26.
- [12] Adnet F, De La Coussaye J-E, Jabre P. Intubation en séquence rapide : quels médicaments utiliser en préhospitalier ? *Réanimation* 2010;19:622–6.
- [13] Gulenay M, Mathai JK. Depolarizing Neuromuscular Blocking Drugs. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
- [14] Reynolds SF, Heffner J. Airway Management of the Critically Ill Patient. *Chest* 2005;127:1397–412.
- [15] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky J-M, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290–9.
- [16] Mort TC. Complications of Emergency Tracheal Intubation: Hemodynamic Alterations - Part I. *J Intensive Care Med* 2007;22:157–65.

- [17] Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994–décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanimation* 1999;18:796–809.
- [18] Naguib M, Magboul MMA. Adverse Effects of Neuromuscular Blockers and Their Antagonists: *Drug Saf* 1998;18:99–116.
- [19] Gronert GA, Theye RA. Pathophysiology of Hyperkalemia Induced by Succinylcholine. *Anesthesiology* 1975;43:89–98.
- [20] Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD002788.
- [21] Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis Is More Common with Rocuronium and Succinylcholine than with Atracurium. *Anesthesiology* 2015;122:39–45.
- [22] Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil Versus Alfentanil. *Anesthesiology* 1996;84:821-833.
- [23] Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Initial Clinical Experience with Remifentanil, a New Opioid Metabolized by Esterases: *Anesth Analg* 1995;81:619–23.
- [24] Beers R, Camporesi E. Remifentanil Update: Clinical Science and Utility. *CNS Drugs* 2004;18:1085–104.
- [25] Fotopoulou G, Theocharis S, Vasileiou I, Kouskouni E, Xanthos T. Management of the airway without the use of neuromuscular blocking agents: the use of remifentanil: Remifentanil: an opioid instead of neuromuscular blockage? *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:72–85.
- [26] Stevens JB, Wheatley L. Tracheal Intubation in Ambulatory Surgery Patients: Using Remifentanil and Propofol Without Muscle Relaxants. *Anesth Analg* 1998;86:45–9.
- [27] James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:712–8.
- [28] Erhan E, Ugur G, Alper I, Gunusen I, Ozyar B. Tracheal intubation without muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2005;20:37–43.
- [29] Hanna SF, Ahmad F, Pappas ALS, Mikat-Stevens M, Jellish WS, Kleinman B, et al. The effect of propofol/remifentanil rapid-induction technique without muscle relaxants on intraocular pressure. *J Clin Anesth* 2010;22:437–42.
- [30] Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Mallat CE, Ezzo JJ, Siddik-Sayyid SM, Kaddoum RN. The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: a systematic review of randomized trials: Adjuvants for tracheal intubation in children. *Pediatr Anesth* 2012;22:616–26.
- [31] Bouvet L, Stoian A, Rimmelé T, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E. Optimal remifentanil dosage for providing excellent intubating conditions when co-administered with a single standard dose of propofol. *Anaesthesia* 2009;64:719–26.

- [32] Alexander R, Olufolabi AJ, Booth J, El-Moalem HE, Glass PS. Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants: Remifentanil intubation dose. *Anaesthesia* 1999;54:1037–40.
- [33] Goo E-K, Lee JS, Koh JC. The optimal exhaled concentration of sevoflurane for intubation without neuromuscular blockade using clinical bolus doses of remifentanil: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6235.
- [34] Mohammadreza S, Azim H. Tracheal intubation without muscle relaxants: a randomized study of remifentanil or alfentanil in combination with thiopental. *Ann Saudi Med* 2008;28:89–95.
- [35] McNeil IA, Culbert B, Russell I. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2  $\mu\text{g kg}^{-1}$  or 4  $\mu\text{g kg}^{-1}$ . *Br J Anaesth* 2000;85:623–5.
- [36] Dolsan A, Bruneteau L, Roche C, Ferré F, Labaste F, Sommet A, et al. Comparison of intubating conditions after induction with propofol and remifentanil or sufentanil: Randomized controlled REMIDENT trial for surgical tooth extraction. *Anaesthesist* 2020;69:262–9.
- [37] Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady State Analysis of the Pharmacokinetic Interaction between Propofol and Remifentanil. *Anesthesiology* 2002;97:1350–62.
- [38] Goo E-K, Oh A-Y, Cho S-J, Seo K-S, Jeon Y-T. Optimal Remifentanil Dosage for Intubation without Muscle Relaxants in Elderly Patients. *Drugs Aging* 2012;29:905–9.
- [39] Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998;80:467–9.
- [40] Zhang Q, Kan H-L, Wang D-X, Fu D-M. Neonatal effect of remifentanil in cesarean section with general anesthesia: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20212.
- [41] Ross AK, Davis PJ, Dear G deL., Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, et al. Pharmacokinetics of Remifentanil in Anesthetized Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery or Diagnostic Procedures: *Anesth Analg* 2001;93:1393–401.

# Annexes

## Annexe 1. Critères d'intubation et de ventilation difficile

Variable	tous	Groupe remifentanil	Groupe curares	val. manquantes (%)
<b>n</b>	205	102	103	
<b>Edenté (%)</b>	42 ( 20)	19 ( 19)	23 ( 23)	1,5
<b>Ronfleur (%)</b>	82 ( 43)	43 ( 47)	39 ( 40)	7,8
<b>Barbu (%)</b>	16 ( 8)	8 ( 8)	8 ( 8)	1
<b>LPM (%)</b>	3 ( 1)	1 ( 1)	2 ( 2)	2,9
<b>Mallampati (%)</b>				2,4
<b>1</b>	132 ( 66)	65 ( 65)	67 ( 67)	
<b>2</b>	53 ( 26)	27 ( 27)	26 ( 26)	
<b>3</b>	14 ( 7)	7 ( 7)	7 ( 7)	
<b>4</b>	1 ( 0,5)	1 ( 1)	0 ( 0)	
<b>DTM&gt;65 (%)</b>	198 ( 98)	97 ( 97)	101 ( 99)	1,5
<b>Ouverture Buccale &gt;35 (%)</b>	196 ( 97)	95 ( 96)	101 ( 99)	2
<b>Mobilite Cervicale &gt;35 (%)</b>	190 ( 94,1)	90 ( 90)	100 ( 98)	1,5

Abréviations, LPM : Limite Protrusion Mandibulaire ; DTM : Distance thyro-mentonnière Unités : mm

## Annexe 2. Paramètres hémodynamiques de départ et paramètres ventilatoires

Variable	tous	remifentanil	curares	val. manquantes (%)
<b>n</b>	205	102	103	
<b>PAS de Départ (mean (SD))</b>	142 (25)	140 (24)	144 (26)	3,9
<b>PAD de Départ (mean (SD))</b>	79 (13)	77 (12)	80 (13)	3,9
<b>PAM de Départ (mean (SD))</b>	104 (16)	102 (14)	106 (17)	3,9
<b>FC de Départ (mean (SD))</b>	79 (15)	79 (13)	79 (16)	2,9
<b>Volume Courant Max (mean (SD))</b>	490 (97)	490 (98)	490 (97)	4,9
<b>PEP Max (mean (SD))</b>	6 (3)	6 (3)	6 (2)	3,9
<b>Recrutement Alveolaire (%)</b>	59 ( 30)	29 ( 30)	30 ( 30)	3,4

Abréviations : PAS : Pression artérielle systolique ; PAM : Pression artérielle Moyenne ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; FC : Fréquence Cardique ; PEP : Pression Expiratoire Positive. Unités : PAS,PAD,PAM : mmHg ; Volume courant : mL ; PEP : cmH2O

### Annexe 3. Médicaments d'induction

<b>Variable</b>	<b>tous</b>	<b>Groupe remifentanil</b>	<b>Groupe curares</b>	<b>val. manquantes (%)</b>
<b>n</b>	205	102	103	
<b>Induction Hypnotiques = propofol/propofol + kétamine (%)</b>	167/34 (83/17)	84/16 (84/16)	83/18 (82/18)	2
<b>Dose Propofol (mean (SD))</b>	218 (70)	225 (75)	211 (64)	2,4
<b>Dose Poids Propofol (mean (SD))</b>	2,8 (0,9)	2,9 (1,0)	2,8 (0,8)	2,4
<b>Dose Ketamine (mean (SD))</b>	34 (9)	35 (7)	33 (10)	83,4
<b>Dose Remifentanil (mean (SD))</b>	229 (60)	228 (60)	300 (NA)	54,1
<b>Dose Suxamethonium (mean (SD))</b>	70 (13)	NaN (NA)	70 (13)	74,6
<b>Dose Rocuronium (mean (SD))</b>	72 (17)	NaN (NA)	72 (17)	80

Unités : Dose propofol : mg ; Dose KETAMINE : mg ; Dose remifentanil : µg ; Dose SUXAMETHONIUM : mg ; Dose rocuronium : mg ; Dose Poids propofol : mg/kg

**AUTEUR : Nom :** KOS

**Prénom :** Adrien

**Date de Soutenance :** 21/09/2021

**Titre de la Thèse :** Effets hémodynamiques d'une induction en séquence rapide au remifentanil en comparaison aux curares d'action rapide chez des patients adultes

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Doctorat de Médecine

**DES + spécialité :** DES Anesthésie Réanimation

**Mots-clés :** Induction, séquence rapide, remifentanil, hémodynamique, curares

**Introduction :** Le remifentanil utilisé dans le cadre de l'intubation permet des conditions d'exposition satisfaisantes et pourrait être une alternative intéressante aux curares d'action rapide dans le cadre de l'intubation en séquence rapide (ISR) dont l'utilisation expose à des risques non négligeables. Cependant, son utilisation a des conséquences hémodynamiques. Le but de cette étude était de comparer les effets hémodynamiques et la survenue de collapsus lors de l'utilisation du remifentanil en ISR en comparaison aux curares.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en ouvert réalisée chez des patients adultes Lillois devant subir une anesthésie générale avec induction en séquence rapide.

**Résultats :** Un collapsus survenait chez 67,6% des patients dans le groupe remifentanil contre 32,4% des patients dans le groupe curares ( $p < 0,001$ ). Avec un OR de collapsus à 3,19 [ IC 95% = 1,73 ; 5,87 ] dans le groupe remifentanil par rapport au groupe curares. L'utilisation d'amines est plus fréquente et la dose utilisée plus importante chez les patients du groupe remifentanil.

**Conclusion :** L'ISR au remifentanil favorise le collapsus hémodynamique mais ses effets sont réversibles avec des amines de première ligne.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Eric KIPNIS  
Monsieur le Docteur Serge DALMAS  
Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI