

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Anesthésie-Réanimation Chirurgicale

par

Valérie VEYRUNES – LE FEVRE

Née le 19 Mars 1974 à Montpellier

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2003

ETUDE COMPARATIVE DU REVEIL APRES UTILISATION DU SUFENTANIL VERSUS REMIFENTANIL CHEZ LE PATIENT OBESE

Président : Monsieur le Professeur Michel PINAUD
Directeur de Thèse : Madame le Docteur Pascale NAULEAU

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur PINAUD,

Qui nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse,
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement,
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

Au Docteur Pascale NAULEAU,

Pour la confiance que vous m'avez témoignée, pour la réalisation de cette étude,
Pour votre enthousiasme et l'aide constante tant dans l'élaboration que dans la réalisation de cette étude,
Pour votre écoute attentive et votre soutien permanent,
Recevez l'assurance de toute ma gratitude et de mon amitié.

A monsieur le Professeur BLANLOEIL,

Pour votre savoir encyclopédique et vos conseils tout au long de notre internat,
Pour votre implication dans l'enseignement de cette spécialité que l'on découvre entièrement à la fin du 2^o cycle,
Pour l'honneur que vous me faites par votre présence au sein de ce jury,
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Au Docteur Eric LETESSIER,

Pour la confiance que vous m'avez témoignée pour la réalisation de cette étude,
Pour votre enthousiasme et votre collaboration,
Pour l'honneur que vous me faites par votre présence au sein de ce jury,
Recevez ma très significative reconnaissance.

Au Docteur Corinne LEJUS,

Pour l'écoute et l'aide attentive que vous apportez aux internes et à leur formation,
Pour la confiance que vous m'avez témoignée pour la réalisation de cette étude,
Pour vos conseils précieux et votre aide attentive
Recevez l'assurance de toute ma gratitude et de mon amitié.

Au Docteur Sylvie VRIGNAUD,

Pour votre aide bienveillante dans la réalisation de cette étude,
Pour votre enthousiasme,
Recevez l'expression de toute mon amitié.

Au Docteur Olivier COURTIN,

Pour votre aide précieuse à la réalisation de cette étude,
Pour votre soutien,
Recevez l'expression de toute mon amitié.

Au Docteur Annie COURMONT,

Pour votre enthousiasme,
Pour votre aide précieuse à la réalisation de cette étude,
Recevez l'expression de toute mon amitié.

Au Docteur Modesto FERNANDEZ,

Pour votre aide précieuse à l'analyse de cette étude, et le temps passé à
m'expliquer des notions de statistiques supposées simples ,
Recevez l'assurance de ma gratitude et de mon amitié.

Au Docteur Philippe BIZOUARN,

Pour votre aide précieuse à l'analyse de cette étude,
Recevez ma très significative reconnaissance.

Aux Médecins et infirmiers du service de REANIMATION CHIRURGICALE,

Pour votre aide dans la réalisation de ce travail, votre patience et
l'amitié que vous m'avez témoignée,
Recevez ma très significative reconnaissance.

**Aux infirmières Anesthésistes et aux Panseuses du service de CHIRURGIE
DIGESTIVE,**

Pour votre aide dans la réalisation de cette étude

Aux Internes d'Anesthésie-Réanimation,

Pour votre aide précieuse à la réalisation de cette étude,
Recevez l'expression de toute mon amitié.

Je dédie ce travail,

A mes parents et à ma sœur, pour leur soutien constant dans ces longues études,
A mon mari, pour son soutien et son aide précieuse dans la réalisation de ce travail.
A ma famille et mes amis,
Puisse leur philosophie nous accompagner au cours de notre exercice.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE.....	4
2. OBESITE.....	5
2.1. DEFINITION.....	5
2.2. PHARMACOCINETIQUE ET OBESITE.....	6
2.3. CONSEQUENCE RESPIRATOIRE DE L'OBESITE.....	7
2.4. CONSEQUENCE CARDIOVASCULAIRE DE L'OBESITE.....	9
2.5. METABOLISME ET OBESITE.....	11
2.6. OBESITE ET ANESTHESIE.....	12
3. CHOIX DU MORPHINIQUE.....	15
3.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	16
3.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.....	17
3.3. TERRAIN PARTICULIER.....	20
4. LE REVEIL	22
4.1. DEFINITION.....	22
4.2. EVALUATION DE LA QUALITE DU REVEIL.....	23
4.3. COMPLICATIONS DU REVEIL	24

5. ETUDE	25
5.1. HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIF DE L'ETUDE	25
5.2. PATIENTS ET METHODES	26
5.2.1. Patients	26
5.2.2 Méthodologie	27
5.2.2.1 Préparation	27
5.2.2.2. Prise en charge anesthésique.....	28
5.2.2.3. Surveillance postopératoire dans le service de réanimation chirurgicale	33
5.2.3. Paramètres analysés.....	36
5.3. ANALYSE STATISTIQUE.....	38
6. RESULTATS	39
6.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES.....	39
6.2. L'INDUCTION.....	41
6.3. PERIODE PEROPERATOIRE.....	47
6.4. LE REVEIL.....	53
6.5. PERIODE POSTOPERATOIRE.....	61
7. DISCUSSION	67
8. CONCLUSION	79
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80

ABBREVIATIONS

BIS	index bispectral
BMI	Body mass index
CF	Capacité de fermeture
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FC	fréquence cardiaque
FR	fréquence respiratoire
FetCo2	Fraction expirée en CO2(%)
FetSevo	Fraction expirée en sévoflurane(%)
IMC	Indice de masse corporel
IV	Intra veineux
mg	Milligramme
mmHg	Millimètre de mercure
min	Minutes(s)
MAC	Concentration alvéolaire minimale
PAD	Pression Artérielle Diastolique (mmHg)
PAM	Pression Artérielle Moyenne (mmHg)
PaO2	Pression artérielle en oxygène
PAS	Pression Artérielle Systolique (mmHg)
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SpO2	Saturation percutanée en oxygène
TOF	Le « Train-De-4 » (train of for)
VF	Volume de fermeture
VO2	Consommation en oxygène
VMM	Ventilation maximale minute
VRE	Volume de réserve expiratoire

1. INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (poids/taille²) supérieur à 30 et est considérée comme morbide pour des valeurs supérieures à 40. La prévalence de l'obésité est en augmentation constante, avec une augmentation de 70% au cours des dix dernières années en France et s'associe à l'émergence de nombreux problèmes médicaux et chirurgicaux spécifiques. Elle attendrait actuellement 8 à 15% de la population. Par conséquent, les anesthésistes se trouvent de plus en plus fréquemment confrontés au véritable défi que représente la prise en charge périopératoire des patients obèses. En effet, le risque périopératoire en terme de morbidité et de mortalité, est significativement plus élevé chez l'obèse que chez le sujet sain. Une compréhension de la physiopathologie de ce groupe particulier de patients permet une anesthésie adaptée aux problèmes spécifiques présentés par le sujet obèse. Notamment, l'utilisation des morphiniques chez l'obèse doit prendre en compte les caractéristiques de ces patients. Notre étude se propose de comparer le réveil après utilisation de deux morphiniques de pharmacocinétiques différentes.

2. OBESITE

2.1. DEFINITION

L'obésité est définie à une présence excessive de graisse dans l'organisme. La distinction entre l'obésité et la normalité est arbitraire ; on peut considérer que, pour un individu donné, l'obésité correspond à une augmentation de sa masse adipeuse suffisante pour affecter son état de santé physique et mental et pour réduire son espérance de vie [1]. En clinique, l'obésité est quantifiée par le calcul de l'indice de masse corporel (IMC) ou indice de Quételet. L'IMC ou BMI (body mass index) est un indice simple à utiliser. Un BMI inférieur à 25 kg.m^{-2} est considéré comme normal ; un BMI compris entre 25 et 30 kg.m^{-2} correspond à un excès de poids (pré-obésité) qui ne s'accompagne pas de complications médicales graves, un BMI supérieur à 30 kg.m^{-2} correspond à une obésité, enfin l'obésité morbide se définit comme un BMI supérieur à 40 kg.m^{-2} . De même, on définit deux types d'obésités, selon la répartition du tissu adipeux, on parle d'obésité androïde quand le tissu adipeux se répartit préférentiellement au niveau de la partie supérieure du corps et des organes intra-abdominaux ou gynoïde si la masse adipeuse est située en périphérie (hanche, cuisse, fesse). Chez les patients obèses, il est classique de définir le poids idéal corrigé, utile pour l'administration des médicaments. Plusieurs formules existent actuellement, celle choisie pour notre étude est [2]:

- Poids idéal corrigé = $(0,4 \times \text{excès de poids}) + \text{poids idéal}$
- Poids idéal :
 - Chez la femme: poids idéal = $50 + [(\text{taille} - 150) \times 0,6]$
 - Chez l'homme: poids idéal = $50 + [(\text{taille} - 150) \times 0,7]$

2.2. PHARMACOCINETIQUE ET OBESITE

L'obésité s'associe à des modifications anatomiques et physiologiques qui influent sur les propriétés pharmacocinétiques des agents anesthésiques. Ceux-ci sont administrés sur la base d'une dose massique par unité de poids, partant du principe que la clairance est proportionnelle au poids du corps et que le volume de distribution par unité de poids reste constant. Chez l'obèse, la proportion du tissu adipeux augmente au détriment du compartiment extra-cellulaire et de la masse cellulaire active (figure 1) et donc toute substance lipophile aura chez l'obèse un volume de distribution plus grand, qu'on l'exprime en volume total ou qu'on le rapporte au kilo de poids corporel. De plus le volume du compartiment central est souvent majoré du fait de l'augmentation du volume sanguin et de la taille des principaux organes. Ceci nécessite d'administrer des doses initiales plus importantes pour obtenir la même concentration plasmatique.

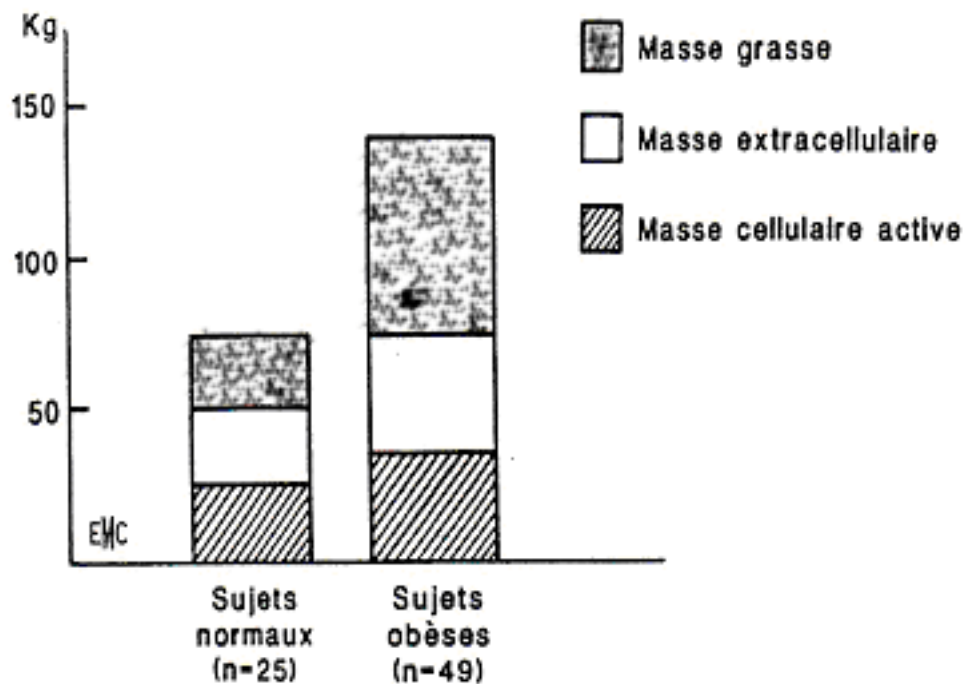


Figure 1. Composition corporelle chez des volontaires sains et des obèses.

Il existe par ailleurs des modifications protéiques ; la fixation protéique peut être diminuée pour certains médicaments majorant leur fraction libre.

La fonction hépatique et rénale peut être altérée et donc les constantes d'élimination sont modifiées. La clairance rénale des drogues est augmentée chez l'obèse du fait de l'augmentation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire [3]. L'augmentation du volume de distribution étant proportionnellement plus importante que celle du poids du corps, une distribution accrue d'un médicament prolonge sa demi-vie d'élimination et ceci malgré une clairance augmentée. Ces données, traduisent un retard d'élimination des agents liposolubles avec un risque cumulatif et de redistribution secondaire.

Au total, d'un point de vue clinique, après administration de morphiniques, ces modifications pharmacocinétiques conduisent à une absence de prédictibilité du délai de réveil et d'extubation et exposent les patients au risque de dépression respiratoire, secondaire à l'effet résiduel du morphinique.

2.3. CONSEQUENCE RESPIRATOIRE DE L'OBESITE

La surcharge adipeuse thoracique et abdominale crée chez les patients obèses, une altération de la fonction respiratoire par modification des volumes pulmonaires, de la compliance pulmonaire et des rapports ventilation/perfusion.

Les anomalies les plus importantes concernent les volumes pulmonaires. Le volume de réserve expiratoire (VRE) est très diminué, de manière proportionnelle à la surcharge pondérale [4 ; 5]. Chez les grands obèses, le VRE peut être diminué de plus de 60%. En revanche, le volume résiduel est normal ou légèrement augmenté [6]. En conséquence, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est diminuée (d'environ 20% quand le BMI est supérieur à 30). Ces anomalies des volumes sont associées à une réduction de la compliance thoracopulmonaire secondaire à une infiltration adipeuse pariétale et parenchymateuse. Il en résulte une augmentation du travail respiratoire.

La ventilation maximale minute (VMM), reflet des capacités du patient à répondre à un accroissement de la demande ventilatoire, est diminuée chez le grand obèse.

La diminution de la CRF et l'augmentation du volume sanguin intra-thoracique favorisent le collapsus alvéolaire et donc la création de zones pulmonaires perfusées en excès [zones à bas rapport ventilation/perfusion (VA/Q ou effet shunt)]. D'autre part, les anomalies circulatoires liées à l'obésité et la vasoconstriction pulmonaire hypoxique créent des zones à haut rapport VA/Q (ou effet espace mort). Il en résulte des anomalies de l'oxygénation du sang veineux pulmonaire. La conséquence de ces différentes modifications est une hypoxémie constante chez le grand obèse. A l'état basal, la PaO₂ du sujet obèse est en moyenne de 70 mmHg [7]. Chez 10% d'entre eux la PaO₂ au repos est inférieure à 60 mmHg.

Enfin, 5% des obèses présentent un syndrome d'apnée obstructive du sommeil [8].

Les effets liés à la posture (décubitus) aggravent cette altération de la fonction respiratoire (figure 2). Le passage en position couchée entraîne une diminution supplémentaire de la CRF liée au déplacement céphalique du diaphragme par les viscères abdominaux ; les volumes pulmonaires sont en permanence ou sur une partie du cycle respiratoire inférieurs au volume de fermeture (volume pulmonaire à partir duquel on commence à observer une fermeture des petites voies aériennes). Ceci entraîne l'exclusion des territoires alvéolaires de certaines régions pulmonaires et favorise la constitution d'atélectasies. Les rapports entre CRF et capacité de fermeture (CF) sont importants à considérer car la diminution de la différence CRF-CF est proportionnelle à l'augmentation de la différence alvéolo-artérielle en oxygène qui détermine le risque d'hypoxémie. De plus, le passage en décubitus s'accompagne d'un afflux sanguin dans le compartiment thoracique. Cette surcharge vasculaire pulmonaire crée une diminution de la compliance pulmonaire et une aggravation de l'inhomogénéité des rapports ventilation/perfusion. Le travail respiratoire augmente, ce qui est probablement la cause de l'augmentation de la consommation d'oxygène

lors du décubitus [9], cette augmentation n'est pas retrouvée chez le sujet sain. L'ensemble de ces modifications contribue à aggraver l'hypoxémie du sujet obèse lors du passage à la position couchée.

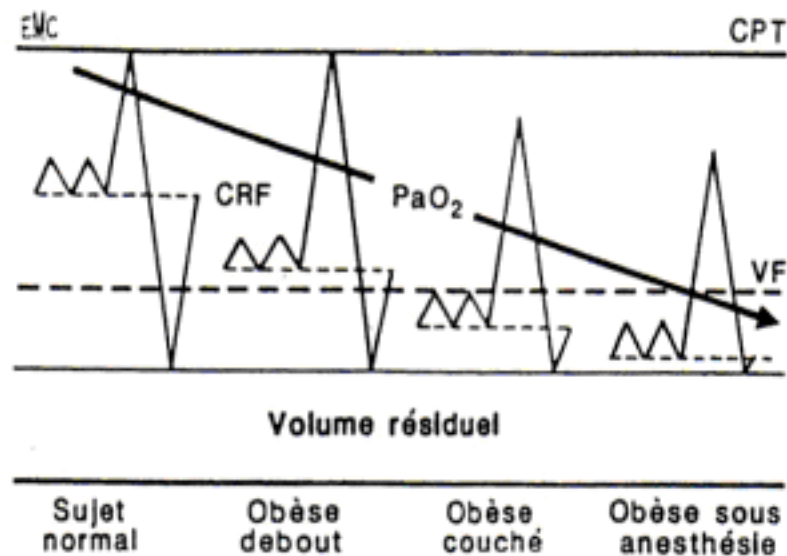


Figure 2.

Evolution des rapports entre la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et le volume de fermeture (VF) chez l'obèse debout, en décubitus puis lors d'une anesthésie par rapport au sujet non obèse.

2.4. CONSEQUENCE CARDIOVASCULAIRE DE L'OBESITE

L'obésité représente un facteur de risque cardiovasculaire dont le caractère indépendant semble maintenant bien démontré [10]. La plupart des pathologies cardiaques liées à l'obésité résultent de l'adaptation cardiovasculaire à l'excès de

masse corporelle et à l'augmentation de la demande métabolique [11]. Ces pathologies conditionnent le pronostic vital de l'obèse.

La coronaropathie et l'insuffisance cardiaque sont plus fréquentes et le risque de mort subite croît avec le poids. Ceci aboutit à 30% de surmortalité d'origine cardiovasculaire comparée à la population générale. Une étude récente a montré que la prévalence de toutes les pathologies cardiaques confondues étaient de 37% chez les adultes présentant un BMI supérieur à 30, de 21% pour un BMI compris entre 25 et 30, et seulement de 10% si le BMI était inférieur à 25 [12]. Dans la plupart des études, l'obésité est retrouvée comme un facteur de risque majeur et indépendant de risque coronarien et de mort subite [10 ; 13]. Cette complication peut s'observer même en l'absence de facteurs de risques cardiovasculaires. Il a été démontré une relation significative entre obésité et mort subite, infarctus du myocarde ou insuffisance coronaire [14].

Parallèlement, l'obésité favorise la survenue d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète). De nombreux facteurs physiopathologiques sont à l'origine de ces troubles : l'augmentation de la masse corporelle, des tissus adipeux et musculaires, s'accompagne à l'état basal d'une augmentation de la consommation en oxygène (VO_2) qui s'associe à une augmentation du volume sanguin total par accroissement du lit vasculaire. Cet accroissement est proportionnel au poids. L'organisme répond à cette demande accrue en oxygène par une élévation du débit cardiaque à fréquence constante, c'est à dire une augmentation du volume systolique : le débit cardiaque doit croître de $0,1 \text{ l.min}^{-1}$ pour perfuser 1 kg supplémentaire de tissu graisseux. L'élévation des pressions de remplissage et des pressions télédiastoliques du ventricule gauche chez les obèses, augmente la précharge, ce qui conduit initialement à une dilatation du ventricule, elle-même responsable de l'élévation de la postcharge. Ultérieurement, se développe une hypertrophie ventriculaire gauche de type excentrique [15]. Cette hypertrophie ventriculaire se retrouve chez 50 % des obèses dont le poids est égal ou supérieur à 1,5 fois le poids idéal [15].

L'association obésité et hypertension artérielle est fréquente. Cette hypertension artérielle est en partie secondaire à l'augmentation du volume sanguin circulant et du débit cardiaque, mais son mécanisme physiopathologique exact reste incertain et fait probablement intervenir des facteurs génétiques, hormonaux, rénaux et hémodynamiques. L'hypertension artérielle va entraîner une hypertrophie ventriculaire et une insuffisance cardiaque gauche [16] .

Ce risque coronarien est majoré chez les sujets porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil [17]. De plus, l'association entre obésité et coronaropathie est beaucoup plus fréquente en cas d'obésité de type androïde.

Enfin, l'obésité s'associe à une fréquence élevée de troubles du rythme cardiaque secondaire à l'hypertrophie myocardique et à une infiltration graisseuse des voies de conduction intracardiaque. L'arythmie et les troubles de la conduction peuvent être à l'origine d'une mort subite chez les patients obèses [18].

2.5. METABOLISME ET OBESITE

L'obésité s'associe à des troubles métaboliques qui peuvent interférer avec le comportement pharmacocinétique des agents anesthésiques. Théoriquement, ces modifications concernent la biotransformation et/ou l'excrétion.

La plupart des patients obèses présentent des anomalies de la fonction hépatique. Au cours d'une étude prospective chez 127 patients obèses, il a été mis en évidence un taux de 75% de stéatose hépatique dont 20% d'atteintes diffuses et sévères [19]. Lors de biopsies peropératoires réalisées au décours d'une chirurgie bariatrique, il a été mis en évidence un taux de 84% de stéatose hépatique dont 20% présentaient une inflammation et une fibrose modérée [20]. En dépit de ces lésions histologiques et de ces modifications enzymatiques (20 à 30% des patients obèses ont des enzymes hépatiques élevées), il n'existe pas à l'heure actuelle de corrélation établie entre la fonction hépatique et les capacités à métaboliser les drogues anesthésiques [21] et il semble que le métabolisme hépatique des médicaments soit peu

modifié au cours de l'obésité. Les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse sont généralement normales chez le sujet obèse.

Les modifications cardiocirculatoires s'accompagnent de changement du volume sanguin et du flux sanguin hépatique, qui affectent à leur tour la clairance des médicaments dont le métabolisme est dépendant du débit hépatique. La clairance hépatique des agents conjugués s'accroît de façon corrélée à l'augmentation du poids du corps. Le débit hépatique étant modérément augmenté, l'élimination des médicaments débit-dépendants n'est pas modifiée. En cas d'insuffisance cardiaque, l'élimination de ces médicaments par diminution du flux sanguin hépatique peut être altérée.

L'excrétion rénale des médicaments et de leurs métabolites peut être affectée par les modifications du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, conséquences de l'augmentation de la volémie et du débit cardiaque.

Enfin, la fréquence élevée chez l'obèse des hyperlipoprotéïnémies peut diminuer la fraction libre des substances, seule disponible pour l'extraction et le métabolisme hépatique ainsi que pour l'élimination rénale.

2.6. ANESTHESIE ET OBESITE

L'induction anesthésique chez l'obèse, comporte un risque respiratoire en raison d'une incidence plus élevée d'intubation difficile (13%) et de la mauvaise tolérance aux apnées du fait de la diminution de la CRF. Les désaturations artérielles en oxygène sont trois fois plus rapide chez le sujet obèse que chez le sujet de poids normal lors de l'apnée qui suit l'induction [22]. Les troubles de la motricité gastrique exposent le patient obèse à un risque augmenté d'inhalation de liquide gastrique. En effet, il existe chez ces patients : une augmentation de la pression intra-abdominale, un volume gastrique résiduel augmenté, un pH gastrique abaissé [23], une vidange gastrique retardée, une incidence élevée des hernies hiatales et des reflux gastro-œsophagiens.

Ces notions sont discutées à l'heure actuelle [24]. Toutefois, il paraît indiqué de prendre des précautions vis-à-vis du risque d'inhalation. Un contrôle rapide des voies aériennes supérieures doit être assuré. Ces précautions associent : la prise d'anti-H2 lors de la prémédication, une induction rapide et une extubation trachéale chez un patient parfaitement réveillé. En peropératoire, l'ascension du diaphragme entraîne une diminution supplémentaire de la CRF. Chez l'obèse, la CRF peut diminuer jusqu'à 50% au cours de l'anesthésie contrairement à une réduction seulement de 20% chez le sujet non obèse [25]. Cette diminution des volumes pulmonaires s'accompagne d'une diminution du calibre des voies aériennes et donc d'une augmentation des résistances de celles-ci. Lors de la ventilation mécanique, la ventilation se répartit préférentiellement dans les zones supérieures du poumon alors que la perfusion est maximale dans les zones déclives. Ceci aggrave les anomalies des rapports ventilation/perfusion déjà présentes chez le sujet obèse éveillé ; chez les patients obèses anesthésiés, le shunt intrapulmonaire est de 10 à 25% contre seulement 2 à 5% chez le sujet normal.

La période du réveil de l'anesthésie représente une phase à haut risque de complications respiratoires [26]. Trois complications respiratoires principales vont être observées au réveil : la dépression respiratoire liée à l'effet résiduel potentiel des agents anesthésiques, les modifications de la mécanique ventilatoire aboutissant à la formation d'atélectasies et l'inhalation de liquide gastrique favorisée par les troubles de la déglutition et de fermeture de glotte. Ces complications restent associées à une surmorbidity et à une surmortalité importantes (20 à 40%). Cette surmorbidity est encore plus marquée chez le patient obèse qui présente un risque élevé d'inhalation du liquide gastrique et d'obstruction aiguë des voies aériennes supérieures lors de l'extubation trachéale [27]. Un réveil rapide est souhaité chez ces patients afin de garantir une toux efficace précocement et de diminuer le taux de complications respiratoires postopératoires. L'utilisation d'agents anesthésiques à durée d'action de plus en plus courte dont les effets résiduels sur la vigilance et la respiration sont moins importants et moins prolongés améliore la qualité du réveil.

La période postopératoire altère la qualité de l'oxygénation pulmonaire, par le biais de troubles ventilatoires segmentaires. L'incidence des atélectasies postopératoires est de 45% chez le sujet obèse après une chirurgie abdominale haute [28]. L'hypoxémie postopératoire majore les conséquences hypoxiques des apnées chez les patients atteints d'un syndrome obstructif du sommeil [29]. Ces patients présentent un risque supplémentaire de complications respiratoires peranesthésiques.

Enfin, l'anesthésie peut altérer la fonction cardiovasculaire par l'effet inotrope négatif de la plupart des agents anesthésiques et la vasoplégie induite, elle peut entraîner une instabilité hémodynamique en modifiant la précharge et la postcharge du cœur.

3. CHOIX DU MORPHINIQUE

Il existe des justifications à vouloir utiliser un morphinique au cours de l'anesthésie. Ceci relève de l'interaction entre anesthésiques généraux et morphiniques [30]. Les morphiniques bloquent le message nociceptif au niveau médullaire soit par une action directe sur les cordons postérieurs de la moelle soit par la mise en jeu des contrôles inhibiteurs descendants. L'interaction entre hypnotiques et morphiniques s'observe essentiellement quand il existe une stimulation nociceptive. D'ailleurs les morphiniques réduisent de manière marquée la MAC (concentration alvéolaire minimale d'un anesthésique sous forme de gaz ou de vapeur, mesurée à pression atmosphérique, qui supprime les réflexes motrices chez 50% des individus subissant un stimulus douloureux, tel qu'une incision cutanée) [31], la MAC BAR des halogénés (concentration alvéolaire qui empêche la réaction motrice au stimulus chirurgical chez 95% des individus) et la concentration plasmatique des hypnotiques intraveineux. Les réductions des stimulations nociceptives peropératoires et des doses d'agents hypnotiques par les morphiniques ont l'intérêt d'assurer une stabilité hémodynamique. Néanmoins, l'utilisation des morphiniques chez le patient obèse expose au risque de retard à l'extubation et aux apnées postopératoires (liées aux phénomènes de redistribution). Les limites à l'utilisation de fortes doses peropératoires sont représentées par les risques de retard à l'extubation et d'apnées secondaires expliquées par les valeurs des demi-vies contextuelles et par les recirculations. Des redistributions avec apnées secondaires ont été rapportées avec le sufentanil à partir de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ durant les 2 heures suivant son arrêt. D'où l'intérêt de l'étude d'utilisation du rémifentanil : morphinique à métabolisme original entraînant une élimination rapide.

3.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

L'originalité du rémifentanyl est pharmacocinétique. En effet, les effets pharmacodynamiques sont identiques à doses équipotentes à ceux des autres morphiniques. Il s'agit d'un agoniste opioïde, puissant et sélectif des récepteurs μ , qui fait partie de la famille des 4 anilopipéridines, et à ce titre il exerce des effets analgésiques, respiratoires, digestifs, hémodynamiques..... Il présente des parentés structurales avec le fentanyl et ses dérivés et comme ceux-ci, ne crée pas d'histaminolibération, même à fortes doses [32]. L'introduction d'un groupe méthyl-ester est à l'origine de sa dégradation par des estérases non spécifiques.

Le rémifentanyl se caractérise par une faible liposolubilité (cf. tableau I) contrairement au sufentanyl. La fixation du rémifentanyl aux protéines plasmatiques est de 72% chez l'homme (essentiellement sur l'alpha 1-glycoprotéine acide), alors que la fixation protéique du sufentanyl est de 92%. Sa puissance est environ 10 fois inférieure à celle du sufentanyl [33].

	REMIFENTANIL	SUFENTANIL
Pka	7,1	8
Coefficient octanol/eau (pH 7,40)	17,9	1778
Index de diffusion (Ph 7,40)	100	53,5

Tableau I. Propriétés physicochimiques.

3.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Après une administration en bolus, le pic de concentration du rémifentanyl au site d'action est atteint en 1 minute 30, contrairement au sufentanyl pour lequel le pic de concentration au site d'action est obtenu en 3 à 6 minutes. Ce délai augmente avec l'âge, il est de 2 minutes 30 à partir de 80 ans [34]. Ce transfert rapide du rémifentanyl au niveau du site effecteur (3 à 6 fois plus court que le sufentanyl) permet l'obtention de l'effet souhaité immédiatement après modification du débit de perfusion et donc une adaptation rapide du niveau d'analgésie souhaitée. Cette diffusion aussi rapide s'explique par un index de diffusion tissulaire très élevé et supérieure à celui du sufentanyl.

Le rémifentanyl se caractérise par un compartiment central (volume de distribution dans le sang et les tissus richement vascularisés) dont le volume est environ 2,4 fois plus faible que celui du sufentanyl. De plus, le volume total apparent de distribution à l'équilibre du rémifentanyl est 10 fois plus faible que celui du sufentanyl et non augmenté chez le patient obèse [35], ce qui lui confère sa rapidité d'action et sa très grande maniabilité. En effet, les conséquences d'un grand volume total apparent de distribution à l'équilibre sont une accumulation du morphinique dans l'organisme et une redistribution secondaire à partir des compartiments périphériques. Ce qui explique, après utilisation en perfusion continue, le contraste entre le métabolisme rapide du sufentanyl (clairance plasmatique élevée) et son élimination lente dont le facteur limitant est le relargage tissulaire à partir des compartiments périphériques (cf. tableau II).

	REMIFENTANIL	SUFENTANIL
T1/2 α (min)	0,9	1,4
T1/2 γ (min)	6,3	23
T1/2 β (min)	35	562
V1 (L)	7,6	18
VdSS (L)	21,8	541
Clairance (ml. kg ⁻¹ . min ⁻¹)	41	17

Tableau II. Propriétés pharmacocinétiques.

La durée d'action du rémifentanil est courte, sa demi-vie contextuelle de l'ordre de 4 minutes [36 ; 37]. La demi-vie contextuelle ou apparente traduit la demi-vie de décroissance des concentrations plasmatiques en fonction de la durée de la perfusion. Elle rend compte des phénomènes de distribution du compartiment central vers les compartiments périphériques et son augmentation témoigne de l'accumulation d'un médicament dans les tissus pauvrement vascularisés (par exemple le tissu adipeux). La demi-vie du rémifentanil est brève et constante dans le temps contrairement à la demi-vie apparente du sufentanil. Il n'existe pas de phénomène de redistribution.

Il n'a d'ailleurs pas été relevé d'apnées secondaires quelles que soient la dose et la durée de perfusion. Contrairement au rémifentanyl, les simulations pharmacocinétiques montrent une décroissance des concentrations plasmatiques du sufentanyl au niveau du site effet de 20% seulement 10 minutes après administration d'un bolus intra-veineux.

REMIFENTANIL	3,7 min
SUFENTANIL	33,9 min
ALFENTANIL	58,5 min
FENTANYL	262 min

Tableau III. Demi-vie rapportée au contexte clinique pour des durées de 4 heures. D'après Egan et Coll.

La décroissance rapide du rémifentanyl est liée à l'élimination. Le comportement pharmacocinétique du remifentanyl est indépendant des fonctions hépatique [38] et rénale [39], et semble avoir une variabilité interindividuelle résiduelle moindre que celle des autres morphinomimétiques. En effet, son mode de dégradation par les estérases varie peu d'un patient à un autre. Ces estérases plasmatiques et tissulaires, sont présentes en quantité importante dans l'organisme quels que soient l'âge et les conditions physiopathologiques. Ce métabolisme est très rapide puisqu'en 10 à 15 minutes, il est dégradé en un métabolite principal inactif (GR-0291), agoniste μ dont la puissance est environ 1000 à 3000 fois plus faible que celle du remifentanyl et en un métabolite secondaire (G1-90291), produit par

déalkylation, représentant moins de 2 % de la dose administrée. Les études chez l'homme, montrent que l'ensemble de l'activité pharmacologique est liée à la molécule mère. L'activité de ces métabolites n'a donc pas de conséquences cliniques. Chez l'adulte sain, la demi-vie du métabolite est de 2 heures. Contrairement, au rémifentanil, le sufentanil présente un métabolisme hépatique par oxydation en un métabolite actif : le desméthyl, dont l'activité est comparable à celle du fentanyl.

Au total, le rémifentanil apparaît comme un morphinomimétique d'action et de durée très brève avec un « effet on-off » sans aucun risque d'accumulation dans l'organisme.

3.3. TERRAIN PARTICULIER

Une seule étude dans la littérature, s'est intéressée à la pharmacocinétique du rémifentanil chez le patient obèse. Elle a démontré dans un premier temps, que les paramètres pharmacocinétiques du rémifentanil (volume de distribution central, périphérique et la clairance plasmatique) exprimés en valeurs absolues (c'est à dire non rapportés au poids) étaient similaires chez le sujet obèse versus le sujet non obèse. De plus ces paramètres pharmacocinétiques rapportés à la masse maigre ne diffèrent pas des paramètres pharmacocinétiques du rémifentanil chez le sujet normal, alors qu'ils retrouvaient une différence entre les deux groupes si ces paramètres étaient rapportés au poids réel du sujet. Après simulation informatique, la demi-vie contextuelle et la demi-vie de décroissance de 80% de la concentration plasmatique ont été étudiées, il retrouvait une modeste augmentation de ces demi-vies dans le groupe de sujets obèses si les posologies étaient calculées par rapport à la masse maigre. Par contre, la concentration plasmatique de rémifentanil en fonction du temps était nettement plus élevée si l'on adaptait les doses au poids réel par rapport au poids maigre, ce qui entraînait un surdosage chez les patients obèses.

Donc, la posologie du rémifentanyl doit être réduite et rapportée au poids idéal corrigé du patient car la clairance et le volume de distribution sont mieux corrélés au poids idéal corrigé qu'au poids réel.

4. LE REVEIL

4.1. DEFINITION

Le réveil est défini par des éléments cliniques

- le délai de reprise d'une ventilation spontanée
- le délai d'ouverture des yeux à la demande
- le délai d'extubation
- le délai d'orientation correcte(date, nom, lieu)

Il peut être monitoré par un élément paraclinique l'index bispectral (BIS A 2000 TM). Il s'agit d'un paramètre obtenu de manière non invasive par le traitement du signal EEG des lobes frontaux. L'analyse bispectrale étudie la relation de phase entre les composantes de l'EEG et quantifie son degré de synchronisation, qui varie quand l'état hypnotique change. C'est le premier indicateur de profondeur d'anesthésie utilisable en pratique quotidienne [40]. Le capteur BIS se compose de quatre électrodes disposées en position fronto-temporale. L'index varie de 0 (aucune activité cérébrale) à 100 (patient totalement éveillé). Une valeur du BIS entre 60 et 70 traduit une sédation profonde avec une faible probabilité de mémorisation explicite. Une valeur entre 40 et 60 correspond à une anesthésie générale avec une faible probabilité de mémorisation d'évènements peropératoires. Une valeur de BIS inférieure à 40 correspond à une anesthésie profonde [41].

L'intérêt clinique du BIS est l'estimation permanente non invasive, et facilement reproductible de la composante hypnotique anesthésique éventuellement associée à l'estimation de la composante analgésique par la réactivité du BIS aux stimulations douloureuses. Le BIS complète donc la surveillance clinique (PNI, FC, mouvements) en y ajoutant un type d'information supplémentaire. Au cours de l'entretien de l'anesthésie, il permet de guider l'administration des anesthésiques

halogénés. Le BIS permet d'optimiser les doses d'hypnotiques en évitant un surdosage. Pour des temps chirurgicaux de durée intermédiaire (45 à 120 min), pour des patients ASA 2, l'ajustement du BIS permet de diminuer de 20 à 40 % la consommation de propofol, de desflurane et de sevoflurane [42 ;43]. Les délais d'extubation, de réveil et de sortie de salle de surveillance post-interventionnelle sont diminués lorsque l'anesthésie est guidée par le BIS. Une proportion plus grande de patients arrive en salle de surveillance post-interventionnelle sans sédation résiduelle [44] , ce qui peut être considéré comme un facteur de sécurité. Donc l'utilisation du BIS permet de standardiser le niveau d'anesthésie au cours des études cliniques.

En conclusion, l'analyse de l'index bispectral permet un monitoring continu de la profondeur de l'anesthésie et une maîtrise du délai de réveil.

4.2. EVALUATION DE LA QUALITE DU REVEIL

La qualité du réveil était déterminée par des critères cliniques et par la satisfaction personnelle du patient. Les critères cliniques de qualité de réveil étaient définis par :

- la qualité de l'analgésie postopératoire déterminée par une échelle visuelle analogique (EVA) et par la consommation d'analgésiques postopératoires,
- la présence d'effets adverses.

4.3. LES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

Les complications respiratoires étaient divisées en 2 groupes selon leur gravité

- Les complications mineures
 - Hypoxémie avec une saturation percutanée en oxygène inférieure à 90 % sans sédation associée.
 - Apnée (fréquence)
 - Bradypnée isolée avec une fréquence respiratoire inférieure à 10 cycles par minute
- Les complications majeures
 - Nécessité de réintubation
 - Obstruction aiguë des voies aériennes supérieures
 - Bradypnée associée à une hypoxémie $SpO_2 < 90 \%$ pendant une durée supérieure à 3 minutes associée à une sédation résiduelle non résolutive après stimulation verbale.

5. ETUDE

5.1. HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIF DE L'ETUDE

L'hypothèse de ce travail est que la réalisation d'une anesthésie générale avec le remifentanyl, par son profil pharmacocinétique unique, permet dans le cadre de l'obésité une meilleure prédictibilité du réveil avec un délai d'extubation plus rapide, ainsi qu'une diminution de l'incidence des complications respiratoires post-opératoires. Cette étude préliminaire prospective non randomisée à inclusion séquentielle, a été réalisée dans le service de chirurgie digestive du CHU de NANTES et dans le service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale du P^r Pinaud.

L'objectif principal de cette étude a été d'étudier le délai du réveil et principalement le délai d'extubation dans les différents groupes : délai reflétant de façon indirecte l'élimination des morphiniques. Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- de rechercher une différence d'analgésie postopératoire entre les deux groupes : échelle EVA, consommation de morphine, satisfaction personnelle du patient,
- d'évaluer la tolérance hémodynamique peropératoire des deux morphiniques,
- de décrire les effets adverses de chacun des deux morphiniques :
 - Survenue de complications respiratoires
 - Nausées, vomissements
 - Score de sédation : Echelle de Ramsay.

5.2. PATIENTS ET METHODES

5.2.1. PATIENTS

Critères d'inclusion

Etaient inclus dans l'étude les patients:

- ❖ Ayant un statut ASA 2 ou 3
- ❖ Ayant un BMI supérieur à 30
- ❖ Des 2 sexes
- ❖ Devant subir une chirurgie coelioscopique de façon exclusive

Ils devaient bénéficier d'une chirurgie bariatrique sous coelioscopie. Les patients étaient informés d'une surveillance postopératoire en réanimation chirurgicale d'une durée de 18 heures lors de la consultation préanesthésique. Tout les patients étaient évalués en consultation d'anesthésie (en particulier détermination de la présence d'un SAS ou non). Ces patients étaient inclus de façon séquentielle dans 2 groupes distincts non appareillés : groupe sufentanil ou groupe rémifentanil

Critères de non inclusion

Etaient exclus de l'étude les patients :

- ❖ Présentant une insuffisance respiratoire sévère ou une insuffisance cardiaque
- ❖ Présentant des antécédents d'alcoolisme ou de prise de stupéfiants
- ❖ Ayant une altération des fonctions hépatique et/ou rénale
- ❖ Présentant une hypersensibilité ou une intolérance aux morphiniques
- ❖ Ayant une contre-indication à l'utilisation du sévoflurane

- ✓ Une maladie neuromusculaire contre-indiquant l'utilisation d'halogénés (notamment les patients à risque suspecté ou avéré d'hyperthermie maligne).
- ❖ Ayant déjà subi une gastroplastie coelioscopique

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude étaient :

- ❖ Présence de complications chirurgicales per et/ou postopératoires
- ❖ Présence de complications anesthésiques
- ❖ Présence d'une instabilité hémodynamique peropératoire majeure ne répondant pas à un remplissage, ni à l'utilisation d'un vasoconstricteur phényléphrine (Ephédrine®)

5.2.2 METHODOLOGIE

5.2.2.1. PREPARATION

Tous les patients ont reçu une prémédication par hydroxizine (Atarax® : 100 mg par voie orale une heure avant l'induction) et cimétidine (Tagamet® : 200 mg par voie orale une heure avant l'induction). Toutes les inductions ont été réalisées sous le contrôle direct des deux investigateurs principaux (Dr Nauleau.P, Veyrunes.V). Après mise en place des éléments de surveillance anesthésique habituels prévus par les recommandations de la SFAR et d'un capteur de BIS (modèle BISTM). Chaque patient était inclus dans un groupe non appareillé de morphinique : soit le groupe rémifentanyl (Ultiva®) ou le groupe sufentanyl.

5.2.2.2 PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE

Morphiniques testés :

Tous les patients étaient alloués soit dans le groupe sufentanil, soit dans le groupe rémifentanil (Ultiva®) de façon non appareillée.

Les deux morphiniques étaient administrés à des concentrations équipotentes (concentration rémifentanil : $50 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et concentration sufentanil : $5 \mu\text{g.ml}^{-1}$). Leur administration était réalisée par une injection en bolus intraveineux lors de la phase d'induction, puis par une perfusion continue au cours de la phase d'entretien.

Le rémifentanil était dilué à une concentration de $50 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et administré par une injection en bolus puis en perfusion continue au cours de la phase d'entretien . Une tubulure réservée au rémifentanil était utilisée, raccordée directement ou au plus proche du cathéter veineux avec mise en place d'une valve anti-reflux.

Le sufentanil était dilué à une concentration de $5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et administré par une injection en bolus puis en perfusion continue. Une tubulure était réservée au sufentanil. La dose de morphinique à administrer était calculée selon le poids idéal corrigé défini par une formule empirique [2] :

- *poids idéal corrigé* = $(0,4 \times \text{excès de poids}) + \text{poids idéal}$

- *poids idéal* :

- Chez la femme : *poids idéal* = $50 + [(taille - 150) \times 0,6]$

- Chez l'homme : *poids idéal* = $50 + [(taille - 150) \times 0,7]$

Induction

Après mise en place des éléments de surveillance et réalisation d'une préoxygénation pendant 5 minutes jusqu'à obtention d'une $FetO_2 > 95\%$, l'induction était réalisée par :

- *Un morphinique*
 - ✓ Groupe rémifentanyl (Ultiva®) : initialisation par une injection en bolus de $1\ \mu\text{g.kg}^{-1}$ en 60 secondes réalisé 1 minute avant l'injection de l'hypnotique, puis utilisation d'une perfusion continue à une posologie de $0,5\ \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ maintenue jusqu'à l'intubation.
 - ✓ Groupe sufentanyl : initialisation par une injection en bolus de $0,1\ \mu\text{g.kg}^{-1}$ en 60 secondes 3 minutes avant l'injection de l'hypnotique, puis utilisation d'une perfusion continue à une posologie de $0,05\ \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ jusqu'à l'intubation.
 - ✓ La dose de morphinique administrée était calculée selon le poids idéal corrigé du patient
- *Un hypnotique* : propofol (Diprivan®) : 2 à $3\ \text{mg.kg}^{-1}$ (posologie nécessaire pour entraîner une perte de conscience)
- *Un curare* : atracrium (Tracrium®) : $0,5\ \text{mg.kg}^{-1}$ (après avoir vérifié la possibilité d'une ventilation manuelle à l'aide d'un masque facial).

L'intubation orotrachéale était réalisée après obtention d'une valeur de BIS comprise entre 40 et 60 et après un délai de 3 minutes (délai d'action de l'atracrium).

Entretien

L'entretien de l'anesthésie est assuré par :

- *Un anesthésique halogéné* : sevoflurane (Sevorane®) dont la fraction expirée était variable entre 0,4 et 4 % (valeurs adaptées en fonction du BIS).
- *Un curare* : atracurium (Tracrium®) administré en perfusion continue de façon à obtenir une curarisation profonde, objectivée par un monitoring continu de la curarisation au niveau du nerf facial afin d'obtenir un nombre de réponses ≤ 1 (chirurgie sus-mésocolique) au TOF au niveau du muscle de l'orbiculaire de l'œil.
- *Un morphinique* :
 - ✓ Soit rémifentanyl (Ultiva®) administré en perfusion continue à une posologie initiale de $0,25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$
 - ✓ Soit sufentanyl administré en perfusion continue à une posologie initiale de $0,01 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$

Les variations de posologies des morphiniques étaient réalisées de façon à maintenir une stabilité hémodynamique peropératoire, objectivée sur les variations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ; en considérant comme normales des variations de $\pm 30 \%$ de la tension artérielle et/ou de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs de base. Toutes valeurs en dehors de ces limites étaient traitées :

- En cas hypotension ($\text{PAM} < 30 \%$ des valeurs de base) : réduction des doses de morphiniques administrés (diminution du débit de la perfusion par paliers de 25% par rapport au débit administré) $\pm$ associée à un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou l'utilisation d'un vasoconstricteur : phényléphrine (Ephédrine®) en cas d'hypotension réfractaire.
- En cas d'analgésie insuffisante (hypertension ou tachycardie avec des valeurs $>30 \%$ des valeurs de base), une augmentation du débit de perfusion du morphinique, par paliers de 25% par rapport au débit en cours était réalisée.

Une anticipation de l'analgésie postopératoire était réalisée au début de la phase d'entretien par :

- ✓ Propacétamol (Perfalgan®) : 1g. IVL administré 1heure avant l'arrêt du rémifentanil (Ultiva®) ou du sufentanil.
- ✓ Néfopam (Acupan®) : 20 mg. IVL administré 20 à 30 minutes avant l'arrêt du rémifentanil (Ultiva®) ou du sufentanil.
- ✓ Kétoprofène (Profenid®) : 100 mg. IVL administré 1 heure avant l'arrêt du rémifentanil (Ultiva®) ou du sufentanil.

Ces médicaments étaient administrés en l'absence de toute contre-indication à leur emploi.

La ventilation était assurée, sur le circuit principal d'un respirateur KionTM Siemens, selon un mode en volume contrôlé utilisant comme paramètres de base : un volume courant de 8 à 10 ml.kg⁻¹, une fréquence respiratoire réglée à 12 cycles.min⁻¹, une ventilation en circuit fermé avec un mélange de N₂O à 60% et d'O₂ à 40 %. Ces paramètres étaient réévalués en peropératoire de façon à maintenir une $P_{et}CO_2 \leq 45$ mmHg et des pressions de ventilation pulmonaire de plateau < 30 cmH₂O.

En fin d'intervention

- *Une heure avant la fin de la chirurgie :*
 - ✓ Dans les 2 groupes, l'analgésie postopératoire était anticipée par une injection de morphine de 100 µg.kg⁻¹ basé selon le poids idéal corrigé.
 - ✓ L'administration d'atracrium (Tracrium®) était stoppée afin d'obtenir 4 réponses au TOF après stimulation du nerf ulnaire (décurarisation). Une antagonisation de la curarisation par Atropine® et Néostigmine® était systématiquement réalisée à l'obtention de 2 réponses au TOF.

- ✓ Dans le groupe sufentanil, la perfusion continue était arrêtée 30 minutes avant la fin de la chirurgie.
- *Au moment du pansement :*
 - ✓ Dans le groupe rémifentanyl : la perfusion continue était arrêtée lors du dernier point.
 - ✓ Les anesthésiques halogénés étaient arrêtés et le patient était ventilé en circuit ouvert avec un débit de gaz frais = 6 l.min^{-1} (oxygène pur).

Extubation

L'extubation était réalisée en salle d'intervention, chez un patient normotherme, stable sur le plan hémodynamique et ne présentant aucune curarisation résiduelle. Le patient bénéficiait des éléments habituels de surveillance prévus par les recommandations de la SFAR.

L'extubation était réalisée selon des critères cliniques définis au début de l'étude :

- *Des critères respiratoires*
 - ✓ Respiration régulière sans tirage
 - ✓ Fréquence respiratoire comprise entre 12 à 15 cycles.min⁻¹
 - ✓ un volume courant ≥ 5 à 8 ml.kg^{-1}
 - ✓ une $\text{PetCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$
- *Des critères hémodynamiques*
 - ✓ Stabilité hémodynamique
 - ✓ Normovolémie
 - ✓ Normothermie

- *Des critères du bloc neuromusculaire*
 - ✓ Possibilité de maintenir la tête soulevée pendant 5 secondes
 - ✓ Un rapport T4/T1 > 90 %
- *Une récupération du réflexe de déglutition*
- *Patient conscient et orienté*

5.2.2.3 SURVEILLANCE POSTOPERATOIRE DANS LE SERVICE DE REANIMATION CHIRURGICALE

Tous les patients inclus dans cette étude, ont bénéficié d'une surveillance postopératoire d'une durée de 18 heures en réanimation chirurgicale. Ils ont été transférés en réanimation après avoir été extubés en salle d'intervention.

L'analgésie postopératoire administrée était identique dans les 2 groupes et consistait en une analgésie multi-modale :

- Propacétamol (Perfalgan®) : $1\text{ g} * 4.24\text{ h}^{-1}.\text{IVL}$
- Néfopam (Acupan®) : administré en perfusion continue à des doses de $100\text{ mg}.24\text{ h}^{-1}$
- Kétoprofène (Profenid®) : $100\text{ mg}.24\text{ h}^{-1}.\text{IVL}$

L'évaluation de l'analgésie était basée sur une échelle visuelle analogique (EVA), mesurée toutes les heures. Une EVA $\leq 30\text{ mm}$ était considérée comme satisfaisante. Dans le cas contraire, le patient bénéficiait de bolus de morphine : 2 à 3 mg répétés toutes les 10 minutes afin d'obtenir une EVA $\leq 30\text{ mm}$. L'administration de morphine était stoppée en cas d'EVA satisfaisante ou d'effets adverses (bradypnée, sédation, vomissements). Dans le cas, de besoin en morphine $>10\text{ mg}$ avec une EVA $> 40\text{ mm}$, le patient bénéficiait d'une analgésie morphinique auto-controlée (bolus : 1 mg, période réfractaire : 7 min).

Les paramètres de surveillance étaient recueillis toutes les heures pendant les 18 heures postopératoires :

- *Des paramètres hémodynamiques :*
 - ✓ Tension artérielle (PAM, PAD, PAS)
 - ✓ Fréquence cardiaque
- *Des paramètres respiratoires :*
 - ✓ Saturation percutanée en oxygène
 - ✓ Fréquence respiratoire continue
- *Un score de sédation :* l'échelle de Ramsay (cf. tableau III).
- *L'analgésie postopératoire :*
 - ✓ EVA de repos
 - ✓ Satisfaction personnelle du patient évaluée lors de sa sortie.
 - ✓ Quantification et qualification des produits analgésiques administrés durant cette période.

Les effets adverses :

- ✓ Présence de nausées ou vomissements
- ✓ Complications respiratoires

1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense.
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponse aux stimulations nociceptives

Tableau III. Echelle de sédation de Ramsay

5.2.3 PARAMETRES ANALYSES

- 1. *Le délai et la qualité de l'induction* :
 - Délais de perte de conscience
 - Délais d'intubation oro-trachéale et qualité de l'exposition glottique
 - Tolérance hémodynamique à l'induction

- 2. *Tolérance hémodynamique et respiratoire peropératoire* :

La tolérance hémodynamique a été jugée sur la FC, la PAD, la PAS, la PAM, mesurées de façon non invasive avant l'induction puis toutes les 5 minutes pendant l'intervention. La tolérance respiratoire a été évaluée à l'aide de la mesure de la saturation percutanée en oxygène (SpO₂), de la fraction expirée en CO₂, ainsi que par la surveillance des pressions de ventilation pulmonaire.

Les complications étaient classées en 2 groupes :

- ✓ Les complications respiratoires :
 - Désaturation artérielle avec une saturation percutanée en oxygène < 90 %
 - Difficultés d'intubation
 - Rigidité thoracique compliquée d'une difficulté de ventilation manuelle à l'aide d'un masque facial
 - Fraction expirée en CO₂ > 50 mmHg
- ✓ Les complications hémodynamiques :
 - Hypotension artérielle (PA ≤ 30 % des valeurs de base)
 - Nécessité d'administrer un vasoconstricteur
 - Bradycardie nécessitant l'utilisation d'Atropine®

- 3. *Le réveil :*

- ✓ Des critères cliniques : le délai d'extubation
- ✓ Un critère paraclinique : l'index bispectral ≥ 60 .

- 4. *Analgesie postopératoire :*

La qualité de l'analgesie postopératoire était évaluée par :

- ✓ EVA de repos
- ✓ Satisfaction personnelle du patient
- ✓ Consommation de morphine durant la période postopératoire

- 5. *Complications respiratoires postopératoires*

Ces complications se divisaient en 2 groupes :

- ✓ Mineures :
 - Désaturation artérielle avec une $SpO_2 \leq 90\%$ pour une durée supérieure à une minute
 - Apnée
 - Bradypnée isolée avec une $Fr < 10$ cycles.min-1
- ✓ Majeures :
 - Nécessité de réintubation trachéale
 - Obstruction aiguë des voies aériennes supérieures
 - Bradypnée associée à une $Spo_2 < 90\%$ pendant une durée supérieure à 3 minutes.

- 6. *Effets adverses postopératoires*

- ✓ Nausées et vomissements
- ✓ Score de sédation : Echelle de Ramsay

5.3. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 1998 (Microsoft Corporation). L'analyse statistique a été réalisée sur les logiciels Excel 1998 (Microsoft Corporation) et Statview 4.5© (Abacus concept Inc. Berkeley CA).

Pour l'analyse statistique descriptive, les variables continues ont été exprimées en médiane, interquartiles 25-75% et extrêmes, à l'exception : des EVA, des paramètres physiologiques postopératoires (PAS, PAD, PAM, SpO₂, FR) et des variables hémodynamiques à l'induction dont les distributions ont été considérées comme gaussienne pour les besoins de l'analyse en ANOVA. Elles ont été exprimées en moyenne $\pm$ déviation standard.

Pour les données hémodynamiques peropératoires (FC, PAS, PAD, PAM), l'analyse de variance pour mesures répétées (ANOVA) n'a pas pu être utilisée en raison de la grande variabilité des temps chirurgicaux entre les patients. De nouvelles variables quantitatives continues (tachycardie, bradycardie, hypotension, hypertension) ont été définies pour les besoins de l'analyse statistique.

L'analyse statistique comparative des variables entre les deux groupes a été réalisée par une analyse univariée à l'aide d'un test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives continues. Pour les facteurs prédictifs des délais de réveil, une corrélation entre les variables quantitatives a été recherchée à l'aide d'un test de Spearman (ρ).

Le seuil de significativité retenu a été $p < 0,05$.

6. RESULTATS :

6.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Dix huit patients ont été inclus du 11 septembre 2002 au 24 juillet 2003. Onze patients ont été inclus dans le groupe sufentanil (2 hommes et 9 femmes) et sept patients ont été inclus dans le groupe rémifentanil (2 hommes et 5 femmes). Trois patients ont été exclus de l'étude en raison d'une modification de la technique chirurgicale pour deux d'entre eux et d'une intubation difficile prévue nécessitant une intubation sous contrôle fibroscopique (une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration). L'âge médian était de 41 ans avec des extrêmes de 26 à 58 ans.

Dans la population étudiée, 38% des patients présentaient un syndrome d'apnées du sommeil (SAOS). Trois cas de SAOS avaient été diagnostiqués dans le groupe rémifentanil (dont 1 appareillé) et 4 cas de SAOS dans le groupe sufentanil (dont 1 appareillé). Tous les patients inclus dans notre étude présentaient à la consultation d'anesthésie un score ASA 2 ou 3 et un score Mallampati 2 ou 3. Tous les patients inclus avaient un indice de masse corporelle (BMI) compris entre 37 et 54 kg.m⁻². Neuf d'entre eux présentaient une obésité morbide avec un BMI supérieur à 40 kg.m⁻² (4 patients dans le groupe rémifentanil et 5 patients dans le groupe sufentanil).

La médiane de la durée d'anesthésie était de 136 minutes avec des extrêmes allant de 88 à 292 minutes. Les deux groupes étaient comparables en terme de durée d'anesthésie ($p > 0,99$). Tous les patients inclus dans notre étude étaient opérés par le même chirurgien. Tous les patients étaient opérés d'une chirurgie bariatrique (réduction gastrique par mise en place d'un anneau) réalisée sous coelioscopie.

Les données démographiques des deux groupes étaient comparables. Elles sont représentées dans le tableau IV.

	GROUPE SUFENTANIL			GROUPE REMIFENTANIL		
	médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes
Age	38	33-45	26-57	43	28-56	26-58
BMI	39	39-44	37-53	44	41-48	37-52
Poids réel	107	100-120	94 -149	122	114-123	103-175
Poids idéal corrigé	53	52-59	46-68	58	54-64	46-77

TABLEAU IV. Données démographiques.

6.2. L'INDUCTION

- *Délai et qualité de l'intubation*

Le délai de perte de conscience était obtenue en 217 secondes chez 50% des patients, avec des extrêmes allant de 57 et 330 secondes. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les délais de perte de conscience des deux groupes ($p=0,2$).

Le délai de l'intubation orotrachéale était de 450 secondes chez 50% des patients avec des extrêmes de 180 et 720 secondes ; le délai d'intubation survenait plus vite dans le groupe rémifentanil ($p=0,01$). Les résultats de ces délais ont été regroupés dans le tableau VI. La qualité et la facilité de l'intubation ont été considérées comme satisfaisantes chez tous les patients, à l'exception d'un patient du groupe sufentanil qui a présenté une difficulté d'exposition glottique et qui a été intubé sans curarisation.

	GROUPE SUFENTANIL			GROUPE REMIFENTANIL			p
	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes	
Perte de conscience	180	112-190	57-330	90	89-115	60-240	0,2
Délai d'intubation	420	325-480	240-720	300	270-300	180-320	0,01*

TABLERAU V. Délais à l'induction (secondes).

- ***Tolérance hémodynamique***

Afin de décrire la tolérance hémodynamique, les paramètres physiologiques ont été enregistrés avant l'induction puis toutes les 5 minutes. Les valeurs des trente premières minutes dans les 2 groupes ont été comparées. L'ANOVA a mis en évidence ($p = 0,001$) dans chacun des groupes (rémifentanil et sufentanil) une diminution de la pression artérielle (PAS, PAM, PAD) au cours de l'induction. Cette hypotension survenait précocement dès la cinquième minute dans le groupe rémifentanil, à partir de la dixième minute dans le groupe sufentanil. Une diminution de 20 à 40% de la pression artérielle (rapportée aux valeurs de base) a été constatée dans chacun des 2 groupes.

Il n'existait pas d'interaction entre les groupes (rémifentanil et sufentanil) et les mesures des différentes pressions artérielles répétées dans le temps (interaction groupe* période). La tolérance hémodynamique à l'induction était comparable dans les deux groupes ($p = 0,33$). Aucune bradycardie n'a été constatée dans notre étude. L'évolution des tensions artérielles au cours de l'induction est représentée sur les figures 3, 4, 5.

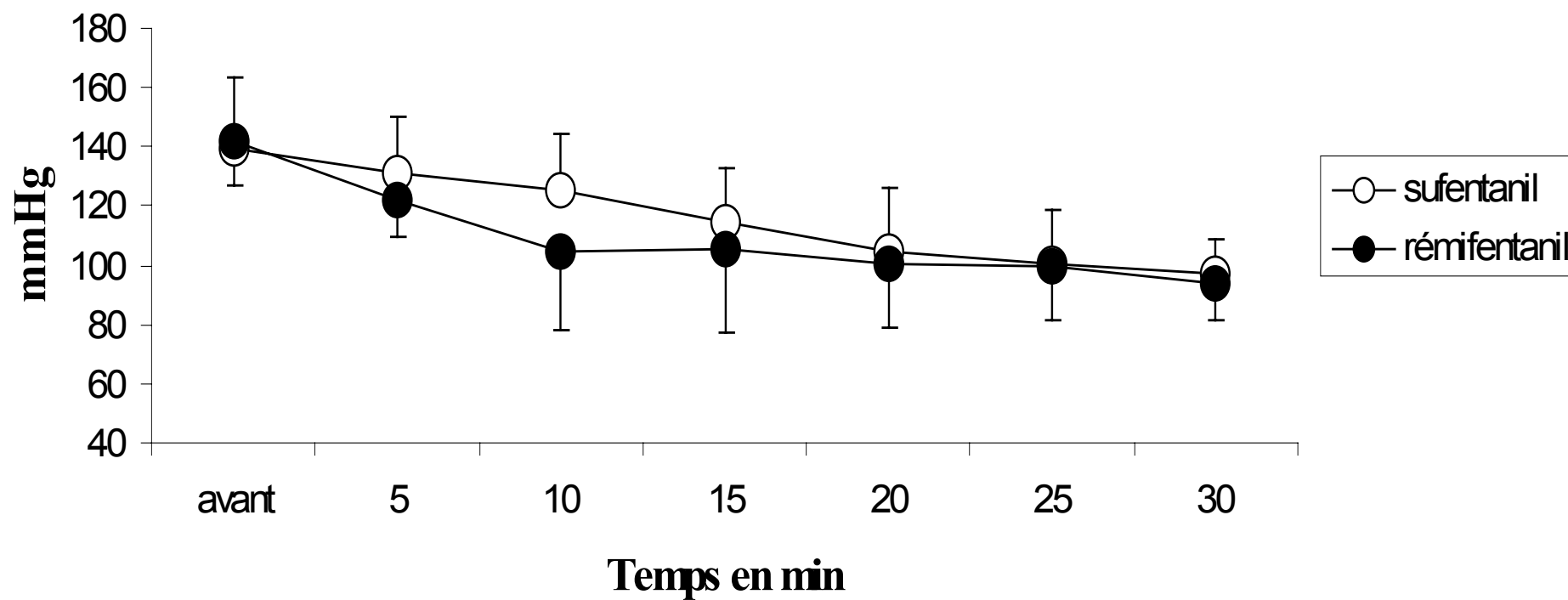


Figure 3. Evolution de la pression artérielle systolique au cours des trente premières minutes de l'induction
(moyenne+/-DS)

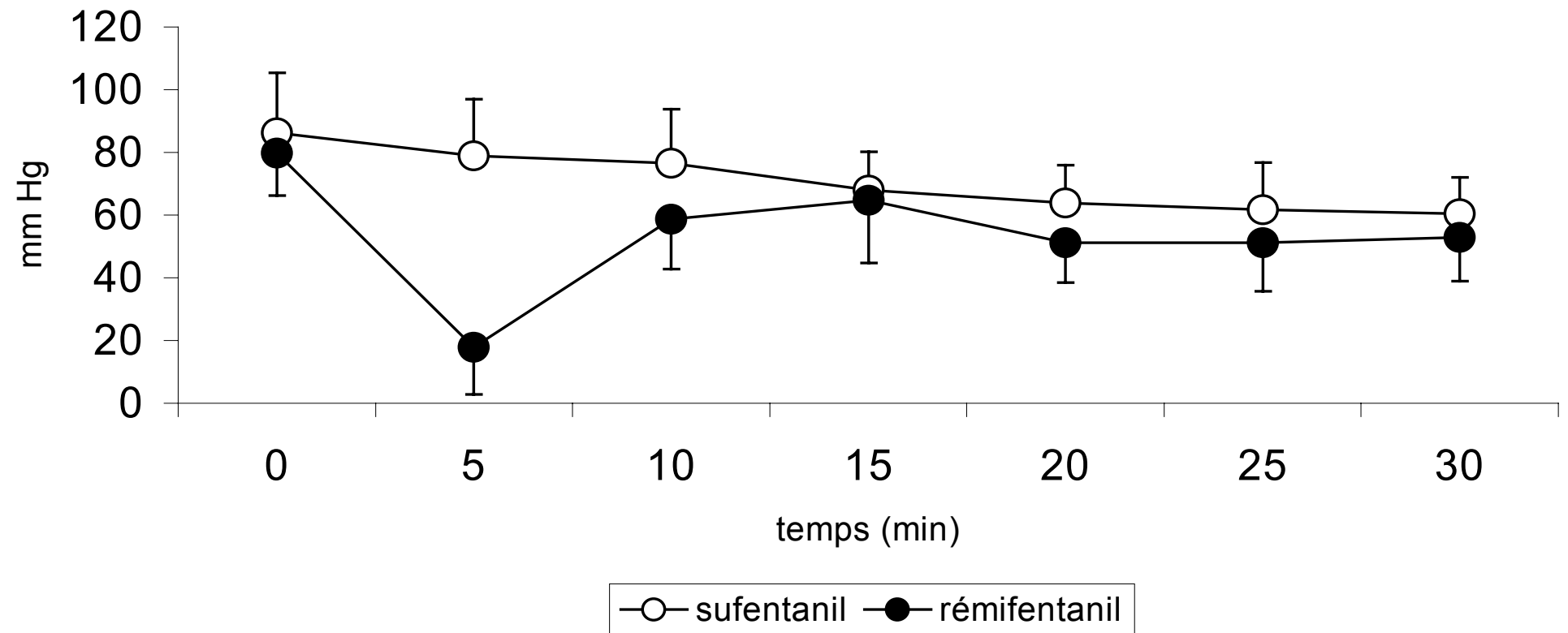


Figure 4. Evolution de la pression artérielle diastolique au cours des trente premières minutes de l'induction
(moyenne $\pm$ DS)

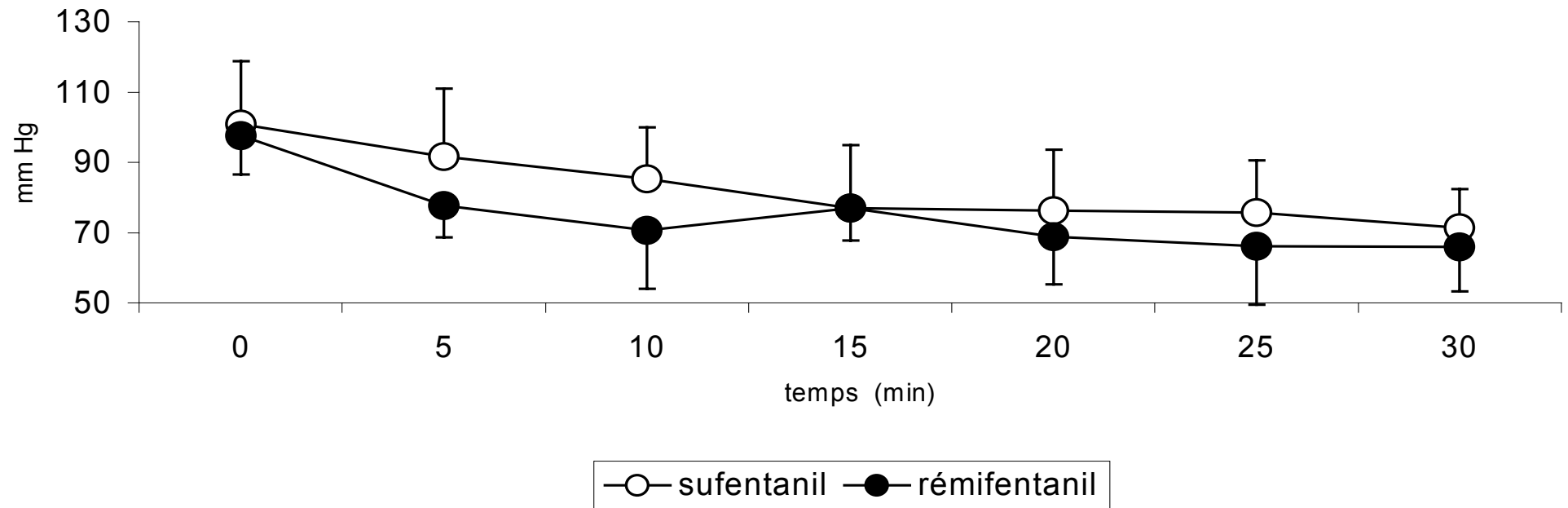


Figure 5. Evolution de la pression artérielle moyenne au cours des trente premières minutes de l'induction (moyenne+/-DS)

6.3. PERIODE PEROPERATOIRE

- ***Tolérance hémodynamique et respiratoire***

Les paramètres hémodynamiques peropératoires (PAS, PAD, PAM) étaient comparables entre les deux groupes. L'utilisation d'un vasoconstricteur phényléphrine (Ephédrine®) a été nécessaire pour corriger les hypotensions, la consommation était comparable entre les deux groupes ($p = 0,08$). Aucune hypotension réfractaire au remplissage vasculaire et/ou au traitement vasoconstricteur n'a été observée.

De même, il n'a pas été constaté de différence entre les données respiratoires (SpO_2 , $FetCO_2$) dans chacun des deux groupes. Aucune saturation percutanée en oxygène inférieure à 90% n'a été constatée. Par ailleurs, aucune autre complication respiratoire peropératoire n'a été relevée au cours de notre étude.

- ***Hypnotiques et Morphiniques***

Les résultats des drogues anesthésiques peropératoires, utilisées sont regroupés dans le tableau VI, VII, VII, IX.

- ***Curare : Atracrium***

Aucune différence n'a été retrouvée en terme de consommation de curare. Les résultats sont regroupés le tableau X.

	GROUPE REMIFENTANIL		GROUPE SUFENTANIL		p
	Médiane		Médiane		
	Interquartile	Extrêmes	Interquartile	Extrêmes	
	25 – 75%		25-75%		
Dose totale (mg)	140 (121-160)	113-200	250 (200-295)	160-400	0,002*
Posologie (mg.kg ⁻¹)	2,6 (2-2,7)	1,9-3,4	4,3 (3,6-5,6)	3-7,4	0,0009*
p< 0,05*					

Tableau VI. Consommation de Propofol.

	GROUPE REMIFENTANIL		GROUPE SUFENTANIL		p
	Médiane		Médiane		
	Interquartile	Extrêmes	Interquartile	Extrêmes	
	25-75%		25-75%		
Fet_{SEVO} (%)	1 (1-1)	1-2	1 (1-1)	1-2	0,2

Tableau VII. Consommation de Sévoflurane.

REMIFENTANIL			
	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes
Dose totale (μg)	1730	1442-2475	300-4805
Posologie ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	0,3	0,2-0,3	0,05-0,3
Induction ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	1	1-1,1	1-1,1

Tableau VIII. Consommation de Rémifentanyl.

SUFENTANIL			
	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes
Dose totale (μg)	80	55-97	30-120
Délai ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	0,8	0,7-1,2	0,5-1,2
Induction ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	0,2	0,2-0,3	0,1-0,5

Tableau IX. Consommation de Sufentanil.

	GROUPE REMIFENTANIL		GROUPE SUFENTANIL		p
	Médiane Interquartile 25-75%	Extrêmes	Médiane Interquartile 25-75%	Extrêmes	P
Induction (mg)	30 (29-32)	25-40	25 (25-37)	0-50	0,5
Induction (mg.kg ⁻¹)	0,5 (0,5-0,5)	0,5-0,6	0,5 (0,5-0,6)	0-1	0,8
Délai (mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	0,7 (0,3-1,1)	0,4-1	0,8 (0,5-1,1)	0,5-1,1	0,4
Dose totale (mg)	80 (61-105)	53-144	75 (70-87)	55-104	0,8

Tableau X. Consommation d'Atracrium.

6.4. LE REVEIL

Tous les patients ont été réveillés en salle d'intervention. Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes en terme de délai d'extubation ($p = 0,06$), de reprise d'une ventilation spontanée ($p = 0,06$), d'ouverture des yeux ($p = 0,4$). Seul le délai d'orientation ($p = 0,005$) était différent entre les deux groupes. De plus, les facteurs pouvant interférer avec ces délais : FetCO_2 ($p = 0,9$) et les valeurs du BIS au réveil ($p = 0,7$) étaient comparables entre les deux groupes. Les délais du réveil sont regroupés dans le tableau XI et la figure 6.

Une analyse des facteurs prédictifs des délais de réveil a été réalisée dans chaque groupe. Pour le délai d'extubation, critère principal de l'étude, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les différents facteurs étudiés. Les résultats sont représentés sur les figures 7, 8, 9, 10. De même, aucune corrélation n'a été retrouvée avec les autres délais du réveil étudiés, excepté pour le délai d'ouverture des yeux.

• *La reprise d'une ventilation spontanée*

♣ Groupe Rémifentanil : BMI ($p = 0,54$) ; poids idéal corrigé ($p = 0,43$) ; poids réel ($p = 0,99$) ; durée d'administration ($p = 0,1$)

♣ Groupe Sufentanil : BMI ($p = 0,14$) ; poids idéal corrigé ($p = 0,4$) ; poids réel ($p = 0,6$) ; durée d'administration ($p = 0,6$)

• *Le délai d'orientation :*

♣ Groupe Rémifentanil : BMI ($p = 0,11$) ; poids idéal corrigé ($p = 0,06$) ; poids réel ($p = 0,9$) ; durée d'administration ($p = 0,85$)

♣ Groupe Sufentanil : BMI ($p = 0,12$) ; poids idéal corrigé ($p = 0,7$) ; poids réel ($p = 0,25$) ; durée d'administration ($p = 0,5$)

• *Le délai d'ouverture des yeux :*

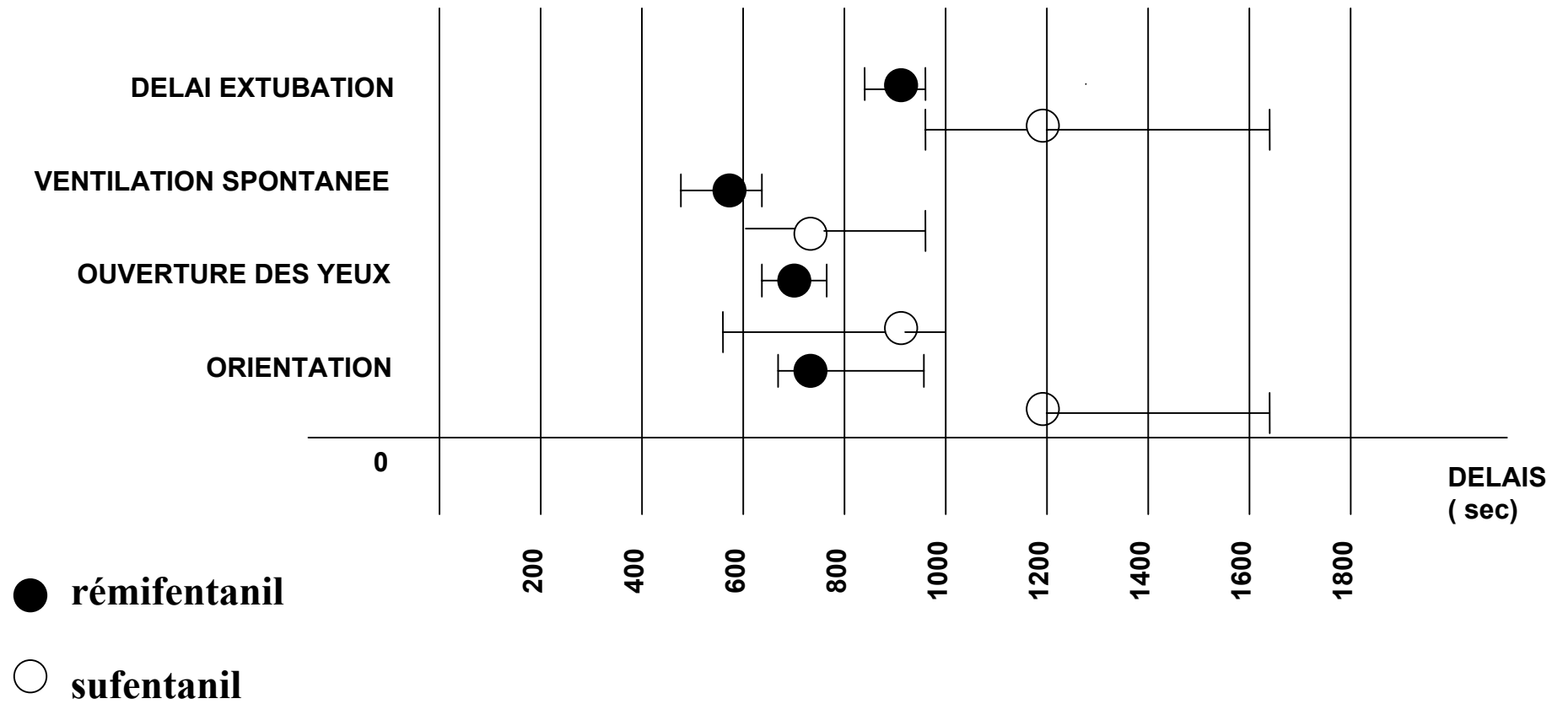
♣ Groupe Rémifentanil : BMI ($p = 0,03^*$) ; poids idéal corrigé ($p = 0,54$) ; poids réel ($p = 0,25$) ; durée d'administration ($p = 0,8$)

♣ Groupe Sufentanil : BMI ($p = 0,01^*$) ; poids idéal corrigé ($p = 0,43$) ; poids réel ($p = 0,33$) ; durée d'administration ($p = 0,7$)

Une corrélation entre le délai d'ouverture des yeux et le BMI a été mise en évidence dans les deux groupes [groupe rémifentanil ($p = 0,03$) ; groupe sufentanil ($p = 0,01$)].

	GROUPE REMIFENTANIL			GROUPE SUFENTANIL			p
	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes	Médiane	Interquartile 25-75%	Extrêmes	
Extubation	861	812-941	540-1350	1200	960-1710	660-2760	0,06
Ventilation spontanée	590	490-626	300-710	720	600-960	300-1980	0,06
Ouverture des yeux	680	621-691	420-1140	900	570-990	300-1980	0,4
Orientation	720	666-930	600-1320	1200	1200-1650	900-2400	0,005

Tableau XI. Délais de Réveil (secondes).



*Figure 6 . Représentation des délais de réveil.
Médianes(Interquartiles 25-75%)*

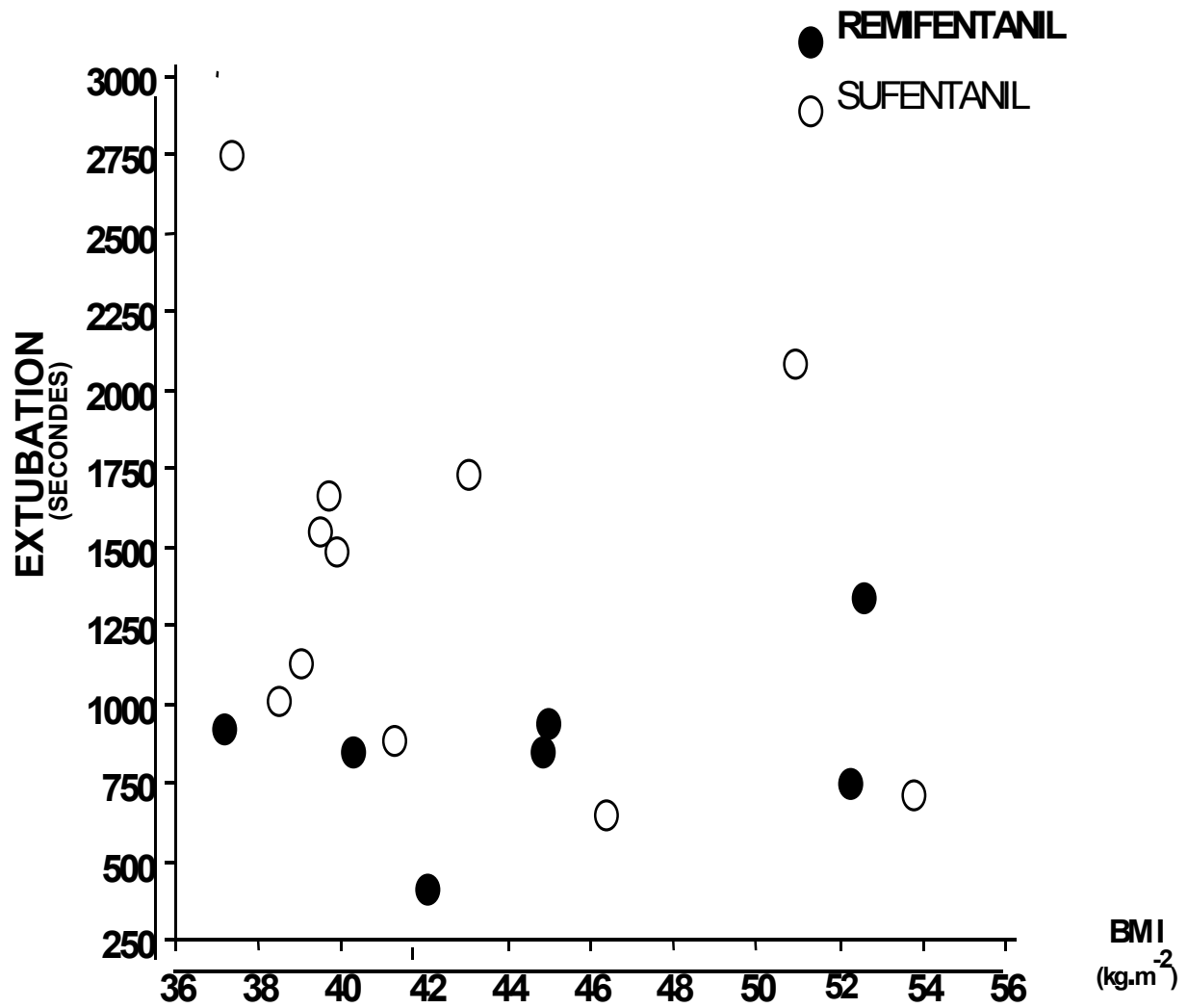


Figure 7 . Absence de corrélation entre le délai d'extubation et BMI.

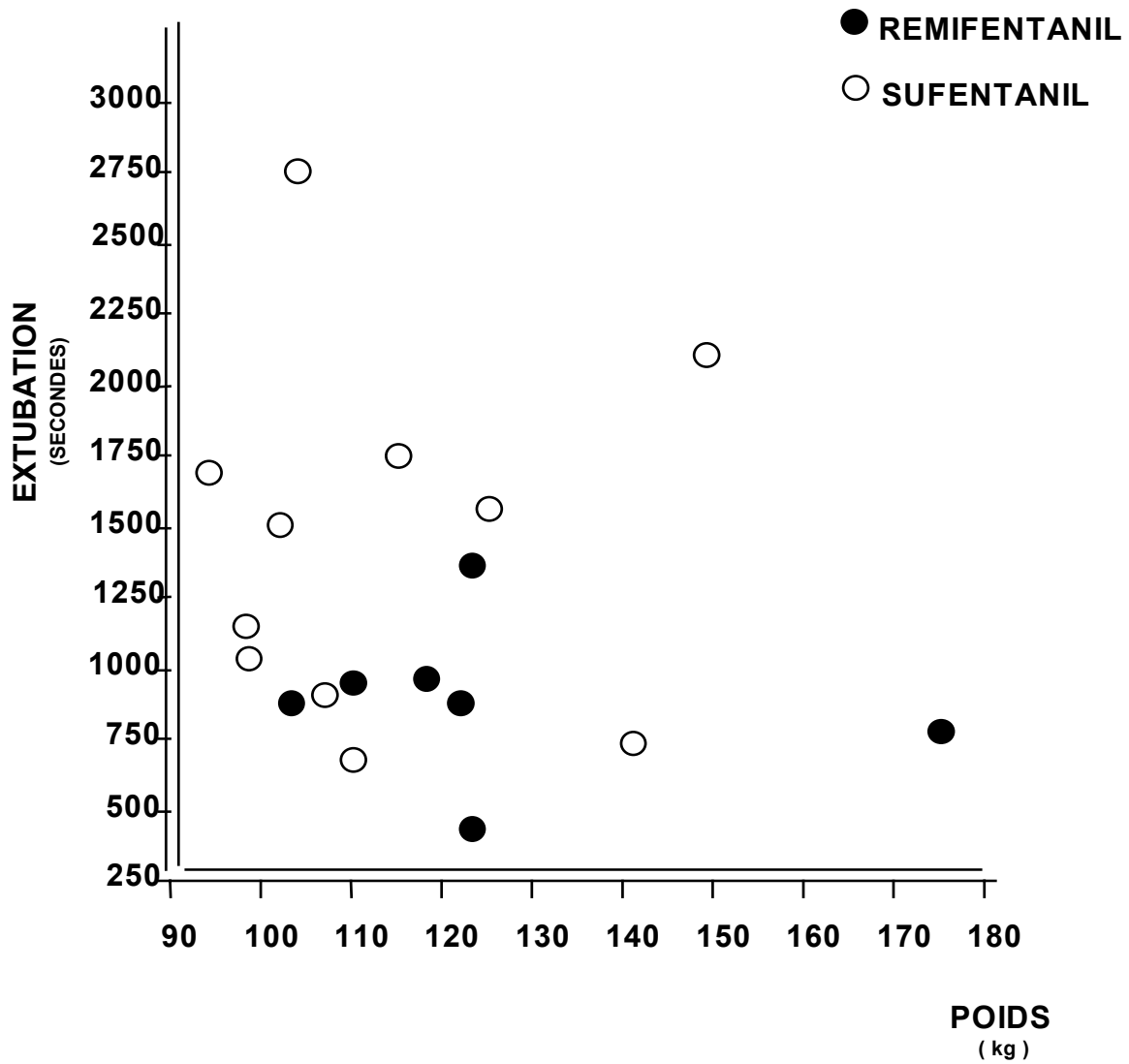


Figure 8. Absence de corrélation entre le poids réel et le délai d'extubation.

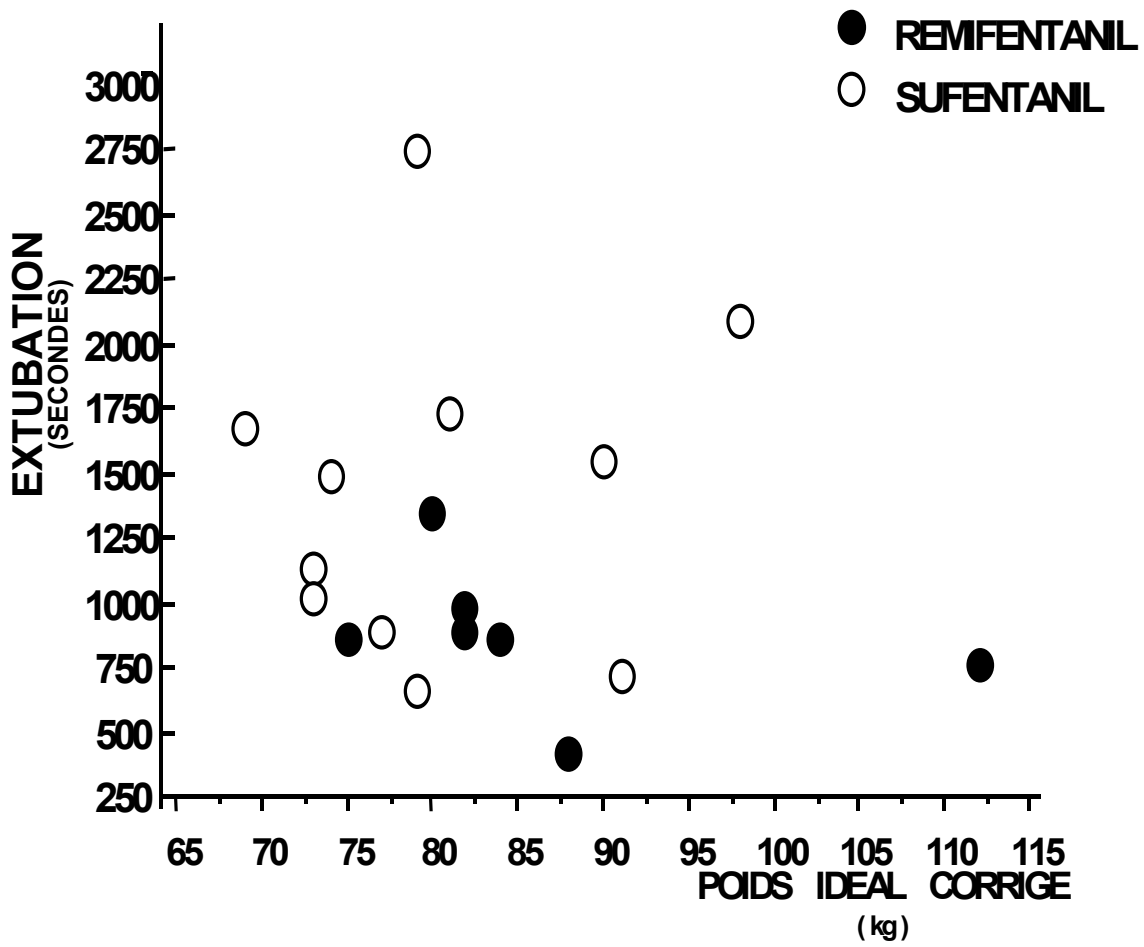


Figure 9. Absence de corrélation entre le délai d'extubation et le poids idéal corrigé.

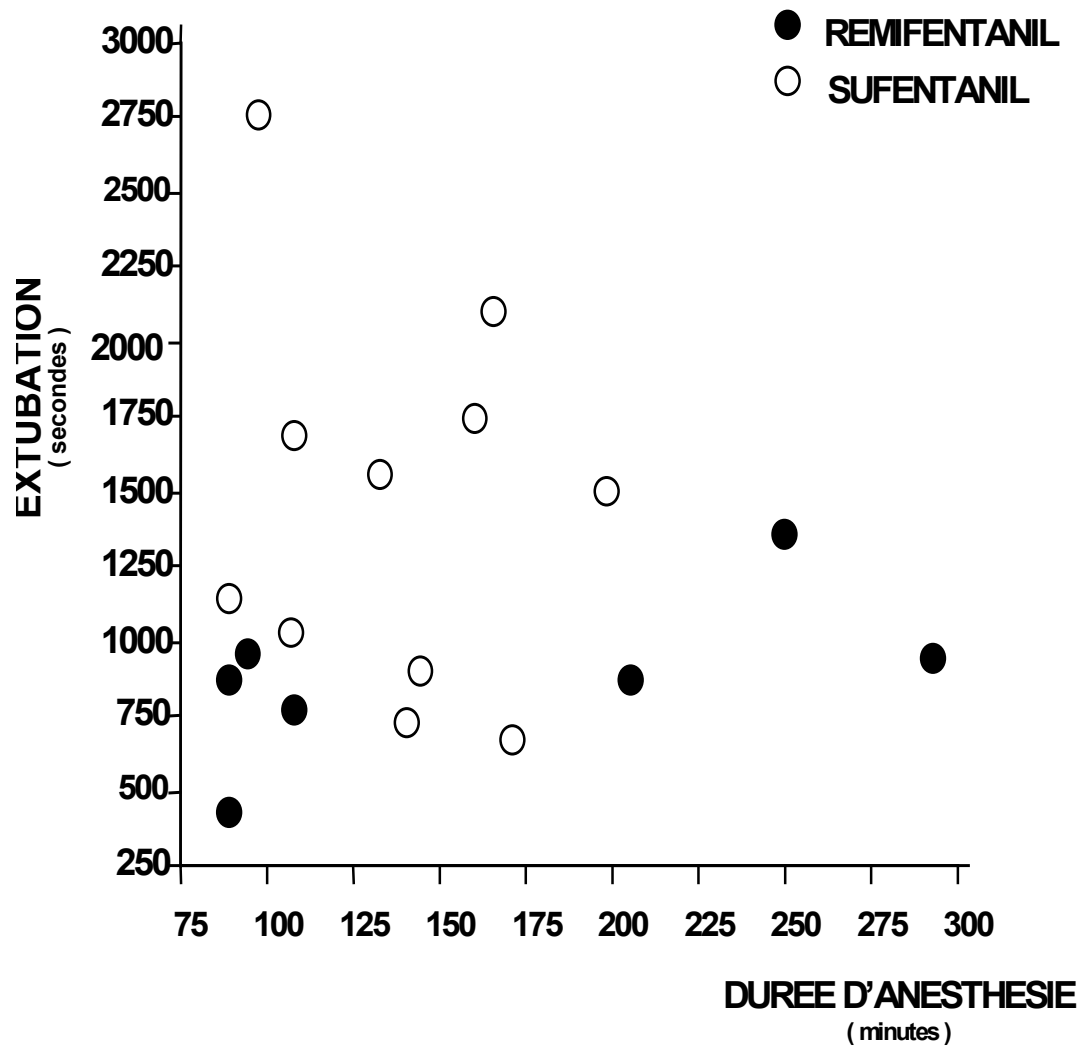


Figure 10. Absence de corrélation entre le délai d'extubation et la durée d'anesthésie.

6.5 PERIODE POSTPERATOIRE

- *Paramètres hémodynamiques et respiratoires*

Les paramètres hémodynamiques étaient comparables entre les deux groupes. Les résultats sont regroupés dans le tableau XII. De même, les paramètres respiratoires postopératoires : SpO₂ (p = 0,4) et FR (p = 0,5) étaient comparables entre les deux groupes. Dans notre étude, aucune complication respiratoire, qu'elle soit mineure ou majeure n'a été observée. Ces résultats sont regroupés dans le tableau XIII.

	REMIFENTANIL		SUFENTANIL	
	Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%
FC (b.min)	74	72 - 76	79	78 - 81
PAS (mmHg)	130	127 -133	131	128 - 134
PAD (mmHg)	69	66 - 73	78	76 - 81
PAM (mmHg)	87	84 - 90	96	93 - 98

Tableau XII. Paramètres hémodynamiques.

	REMIFENTANIL		SUFENTANIL	
	Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%
SpO2 (%)	97		97	
FR (cycle.min ⁻¹)	17	16-18	17	16-17

Tableau XIII. Paramètres respiratoires.

- *Analgésie postopératoire*

La qualité de l'analgésie postopératoire a porté sur l'analyse des EVA de repos et sur la consommation postopératoire de morphine dans chacun des deux groupes étudiés. L'ANOVA a mis en évidence une variation des EVA en fonction du temps dans chacun des deux groupes rémifentanyl ($p < 0,001$) et sufentanyl ($p = 0,01$). L'ANOVA a également mis en évidence ($p < 0,001$) une différence de la qualité d'analgésie entre les deux groupes pour les mesures répétées des EVA postopératoires (interaction EVA*groupes). L'évolution des EVA en fonction du temps dans chacun des deux groupes de morphiniques est représentée sur la figure 10. L'analgésie postopératoire consistait en une analgésie multimodale. Les antalgiques administrés étaient identiques pour tous les patients des deux groupes exceptée l'administration de morphine qui était adaptée aux EVA de repos de chaque patient. Dans le groupe sufentanyl, un seul patient a bénéficié d'une titration morphinique et aucun patient n'a nécessité l'administration de morphine par PCA. Dans le groupe rémifentanyl, quatre patients ont nécessité une titration morphinique suivie d'une administration de morphine par PCA. L'analyse statistique a mis en évidence ($p = 0,02$) une différence de consommation de morphine postopératoire entre les deux groupes alors que la dose de morphine peropératoire administrée pour chacun des patients des deux groupes était comparable ($p = 0,2$). Pour 50% des patients du groupe rémifentanyl, la consommation de morphine en postopératoire était de 8 mg avec des extrêmes de 0 et 46 mg. Dans le groupe sufentanyl, cette consommation était nulle pour 50% des patients avec des extrêmes de 0 et 8 mg.

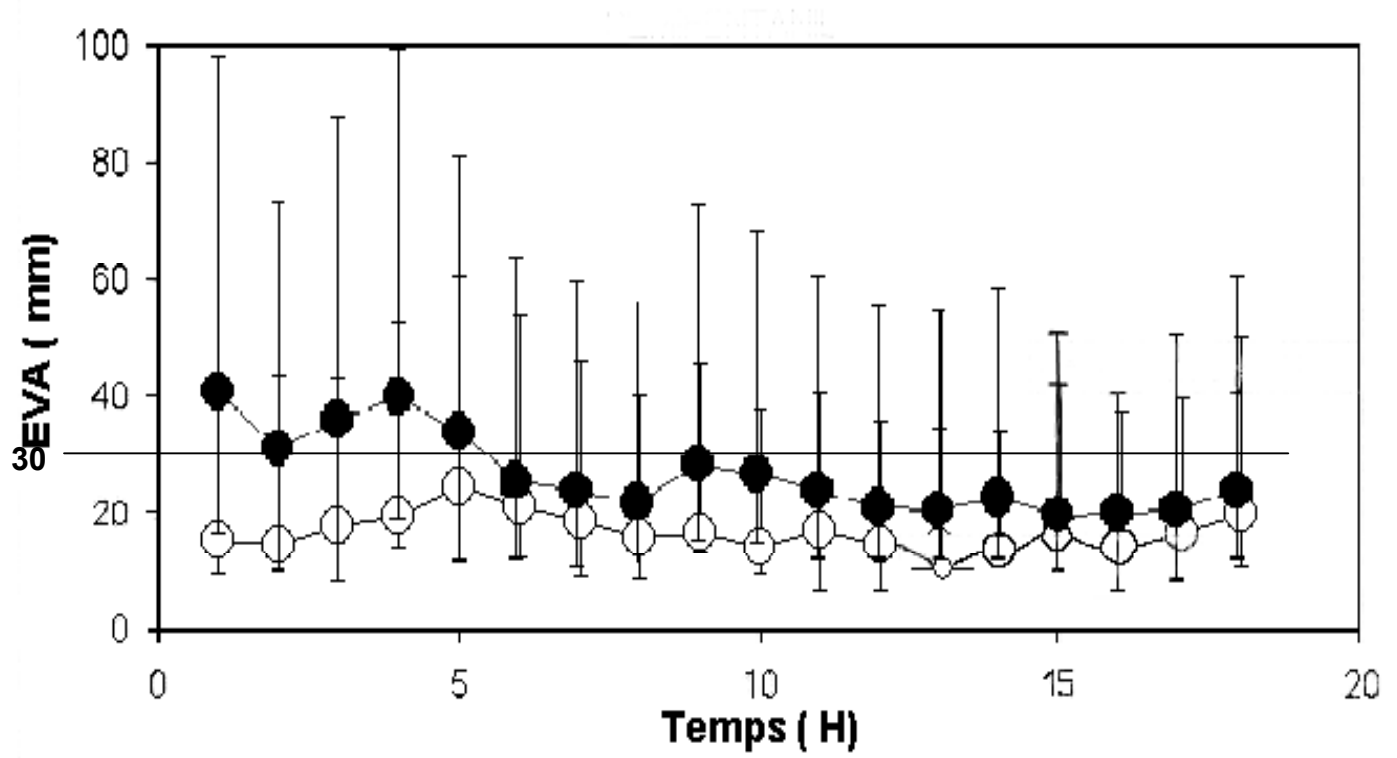


Figure 11. Evolution des EVA de repos en fonction du temps.
(moyenne +/- IC 95%)

- ***Effets adverses***

- Niveau de sédation postopératoire : échelle de Ramsay

La distribution du score de sédation, évaluée par l'échelle de Ramsay, en postopératoire était la suivante :

- *Groupes rémifentanyl*

- Ramsay 1 0%
- Ramsay 2 79%
- Ramsay 3 21%

Aucun patient n'avait un score de sédation supérieur à 3 sur l'échelle de Ramsay.

- *Groupe sufentanyl*

- Ramsay 1 5%
- Ramsay 2 83%
- Ramsay 3 10%
- Ramsay 4 2%

Aucun patient n'a présenté un score de sédation supérieur à 4 sur l'échelle de Ramsay. Le score de sédation était comparable dans les deux groupes.

- Nausées et vomissements postopératoires :

L'analyse statistique n'a pas trouvé de différence en terme de nausées ($p = 0,08$) et de vomissements ($p = 0,9$) entre les deux groupes. La fréquence des nausées et des vomissements dans chacun des deux groupes est regroupée dans le tableau XIV.

	GROUPE REMIFENTANIL		GROUPE SUFENTANIL	
	Oui	Non	Oui	Non
Nausées	2	5	9	2
Vomissements	1	6	3	8
Antémétisant	1	6	7	4

Tableau XIV. Nausées et vomissements.

▪ Complications respiratoires postopératoires

Dans notre étude, aucune complication respiratoire (mineure ou majeure) n'a été répertoriée. Une patiente du groupe rémifentanil a nécessité une surveillance prolongée de 12 heures en réanimation chirurgicale en raison d'apnées respiratoires, sans sédation associée secondaires à un probable surdosage en morphine (analgésie auto-controlée).

7. DISCUSSION

De nombreuses pathologies sont intriquées à l'obésité. La fonction respiratoire est altérée chez l'obèse avec des anomalies des volumes pulmonaires, de la compliance et des rapports perfusion/ventilation. La conséquence de ces différentes modifications est une hypoxémie constante chez le grand obèse. De plus les effets combinés de la posture (décubitus), de l'anesthésie et de la chirurgie, concourent à une aggravation des anomalies pulmonaires dont les conséquences per et postopératoires sont une aggravation de l'hypoxémie. Par ailleurs, l'obésité induit des perturbations de la physiologie cardiovasculaire (HTA, dysfonction ventriculaire, coronaropathie, troubles du rythme) susceptibles d'entraîner une instabilité hémodynamique peropératoire. Et enfin, l'obésité s'associe à des modifications physiologiques entraînant des modifications du comportement pharmacocinétique des médicaments : anomalies de la distribution secondaire au remaniement des compartiments corporels, altération de la biotransformation du fait de l'incidence élevée des atteintes hépatiques et des modifications cardiocirculatoires, anomalies de l'élimination des médicaments et de leur métabolites conséquences des modifications du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Actuellement, les connaissances de la pharmacocinétique des médicaments chez l'obèse restent fragmentaires et seuls les dosages plasmatiques ou l'étude de l'effet pharmacodynamique permettent d'appréhender le profil pharmacocinétique des molécules.

Le choix du morphinique le plus adapté chez l'obèse reste controversé. Une seule étude s'est intéressée à la pharmacocinétique du rémifentanil chez l'obèse [35] : il semblerait que le poids n'influence pas le comportement pharmacocinétique du rémifentanil chez l'obèse si les doses administrées sont calculées en fonction du poids idéal corrigé et non en fonction du poids réel. Concernant le sufentanil, une seule

étude pharmacocinétique a été rapportée dans la littérature chez l'obèse [36 ; 45] ; celle-ci mettait en évidence une différence du profil cinétique du sufentanil chez l'obèse par rapport au sujet normal, secondaire à une augmentation des volumes de distributions (initial et total) et de la demi-vie d'élimination. De plus, il existait une corrélation entre le volume total de distribution et le degré d'obésité. Selon les auteurs, le caractère très liposoluble du sufentanil et la proportion élevée du tissu adipeux chez l'obèse expliquait les résultats mis en évidence. Toutefois cette étude a été critiquée [35], car les paramètres étudiés étaient rapportés au poids total et non à la masse maigre, ce qui pouvait conduire à un biais dans les résultats retrouvés. De plus, cette étude était réalisée sur un échantillon réduit de patients et les doses administrées lors d'une injection unique en bolus étaient nettement supérieures à celles utilisées en pratique clinique.

Il paraissait approprié d'utiliser chez les patients obèses un morphinomimétique d'action et de durées brèves, d'accumulation nulle [35], permettant d'assurer une analgésie peropératoire aux stimuli chirurgicaux nociceptifs sans exposer au risque de dépression respiratoire postopératoire par effet résiduel. Le rémifentanil paraît être la molécule de choix ; en effet, il permet d'adapter rapidement la composante analgésique de l'anesthésie et d'éviter les effets adverses postopératoires des morphiniques de longue durée d'action administrés en peropératoire. L'intérêt théorique du rémifentanil n'a jamais été démontré chez le patient obèse.

Le but principal de cette étude était de comparer le délai d'extubation après une anesthésie générale associant soit sévoflurane-rémifentanil soit sévoflurane-sufentanil chez 18 patients obèses opérés par coelioscopie d'une chirurgie bariatrique (réduction gastrique par mise en place d'un anneau).

A l'induction, l'injection du morphinique tenait compte de la pharmacocinétique de la molécule administrée or les patients du groupe rémifentanil étaient intubés plus précocement ($p = 0,01$) que ceux du groupe sufentanil : dans le groupe rémifentanil, la médiane du délai d'intubation était de 5 minutes versus 7 minutes dans le groupe sufentanil. Ces résultats confirment le délai d'action plus court du rémifentanil par rapport au sufentanil, y compris chez l'obèse.

Plusieurs facteurs conditionnent la valeur des concentrations sanguines et cérébrales lors de l'induction anesthésique. Il s'agit de la dose administrée, de la vitesse d'injection, du volume de distribution initial et du débit cardiaque. Après un bolus IV, on constate que le pic de concentration au niveau cérébral est retardé et moins élevé que le pic sanguin. La concentration au niveau du compartiment cérébral diminue également plus lentement que dans le compartiment sanguin. Ce phénomène de retard est appelé hystérèse et varie en fonction de l'agent administré (lié à sa liposolubilité). Il est résumé par la constante de temps k_{eo} . Ce phénomène a des conséquences cliniques importantes, en particulier lors de l'induction de l'anesthésie [46]. La diffusion du rémifentanil dans le système nerveux central est rapide. Chez le sujet normal, la demi-vie de l'installation de l'effet ($T_{1/2 k_{eo}}$) est comprise entre 0,9 et 1,6 minutes, selon les études [47]. La diffusion est donc plus rapide que celle du sufentanil pour lequel le pic cérébral est obtenu entre la troisième et la sixième minute. Chez l'obèse, en raison du peu de données concernant les modifications pharmacocinétiques des morphiniques, la constante de temps k_{eo} n'est pas connue [48].

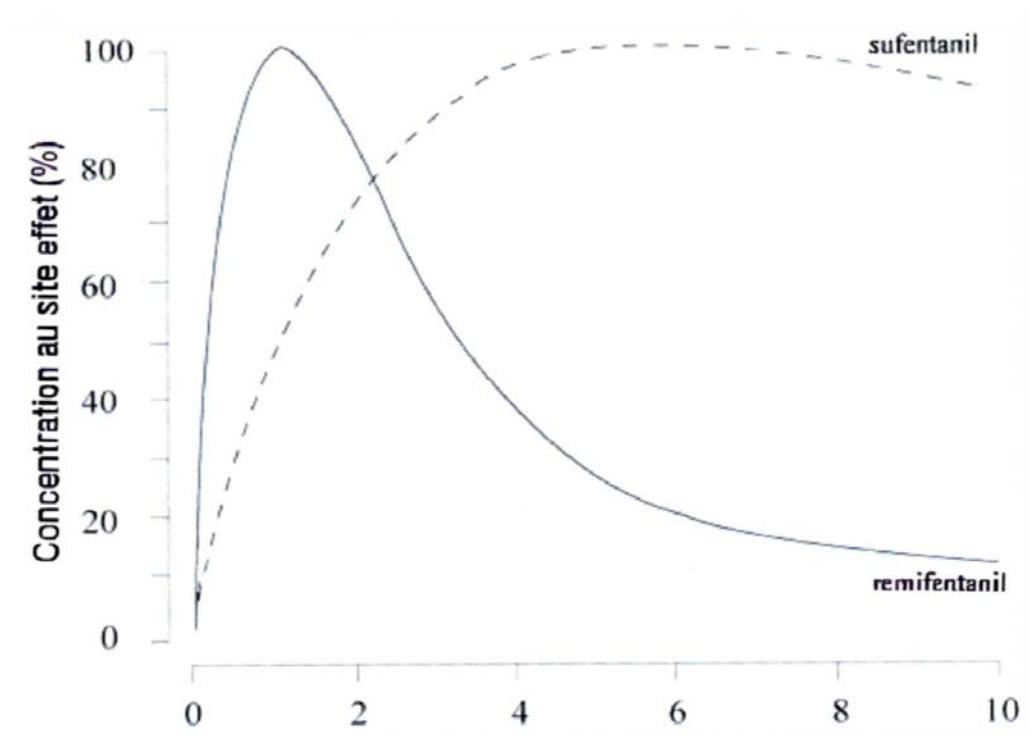


Figure 12. Evolution des concentrations au niveau du compartiment effet.

Le volume du compartiment central (V1) à saturer dans les premières minutes est également un facteur de variation de l'intensité de l'effet d'un agent IV lors de l'induction de l'anesthésie. Ce volume dépend des caractéristiques anthropométriques du patient et de son débit cardiaque. Le volume du compartiment central du rémifentanyl est plus faible que celui du sufentanyl chez le sujet normal ce qui contribue à un délai d'action très bref de la molécule. Enfin, l'index de diffusion tissulaire très élevé du rémifentanyl explique la brièveté de son délai d'action.

Le rémifentanyl permet un contrôle des voies aériennes supérieures plus rapide que le sufentanyl avec une qualité d'intubation identique. L'intérêt d'une diminution du délai d'intubation dans le cadre de l'obésité est multiple : diminution de la ventilation manuelle qui n'est pas toujours aisée chez ces patients ; diminution du risque d'inhalation de liquide gastrique dont l'incidence est plus élevée en raison des troubles de la motricité gastrique et enfin une diminution du risque d'apnées souvent mal tolérées chez ces patients qui ont une capacité résiduelle fonctionnelle altérée.

La tolérance hémodynamique à l'induction était comparable ($p = 0,6$) avec une diminution de la pression artérielle (PAS, PAM, PAD) pendant les trente premières minutes suivant l'induction nécessitant l'utilisation de phényléphrine dans les deux groupes. Dans le groupe rémifentanyl, la survenue d'hypotension apparaissait plus précocement dès la cinquième minute de l'induction alors qu'elles n'apparaissaient qu'à la dixième minute dans le groupe sufentanyl, ceci est corrélé au délai d'action court du rémifentanyl. Aucune bradycardie n'a été constatée dans les deux groupes. La tolérance respiratoire à l'induction était similaire en particulier aucun cas de rigidité thoracique n'a été constaté .

Lors de cette induction, on retrouve une consommation de propofol dans le groupe rémifentanyl supérieure aux données décrites dans la littérature ; la dose nécessaire de propofol pour entraîner une perte de conscience est proche de 1 mg.kg^{-1} or dans notre étude pour des même doses de rémifentanyl, la posologie médiane de propofol retrouvée est de 2 mg.kg^{-1} (poids idéal corrigé). Mais on constate à

l'induction, la potentialisation du narcotique par le rémifentanil puisqu'à dose équipotente, les posologies de propofol sont diminuées de 30% dans le groupe rémifentanil par rapport au groupe sufentanil.

Au cours de notre étude, du fait de la réalisation d'une chirurgie modérément douloureuse, l'analgésie peropératoire a été entretenue avec des posologies relativement faibles de morphiniques en accord avec les données de la littérature ; les posologies médianes de rémifentanil étaient de $0,15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, celles du groupe sufentanil étaient de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

Dans notre étude, la fraction expirée en sévoflurane était identique dans les deux groupes, équivalente à 0,4 MAC. Or, la dose totale de rémifentanil requise était 20 fois supérieure à celle du sufentanil ($p=0,005$), pour un niveau de narcose équivalent et une analgésie similaire. Donc, l'on pouvait s'attendre à une consommation de sévoflurane plus élevée dans le groupe sufentanil. On peut penser que le profil pharmacocinétique différent des deux morphiniques étudiés puisse être responsable de l'absence de différence observée entre les deux groupes. Le rémifentanil a un délai d'action et une durée d'action très courte [49] alors que le sufentanil a une demi-vie d'élimination plus longue avec un effet résiduel potentiel [50].

La tolérance hémodynamique était similaire dans les deux groupes lors de la phase d'entretien de l'anesthésie.

Afin de comparer de façon valide l'impact du choix du morphinique sur les délais du réveil chez le sujet obèse, un monitoring continu de la profondeur de l'anesthésie a été réalisé dans les deux groupes. Les valeurs du BIS étaient similaires ($p=0,4$) dans les deux groupes à l'arrêt de l'halogéné. La fraction télé-expiratoire du sévoflurane était comparable ($p=0,8$) au réveil. De même, la FetCO_2 en fin d'intervention, facteur susceptible de retarder le réveil, était comparable entre les deux groupes ($p=0,9$), et une antagonisation systématique était réalisée en cas de

curarisation résiduelle. Donc seule la concentration plasmatique de morphinique, non mesurée dans notre étude préliminaire, pouvait intervenir comme un facteur discriminant dans ces délais. Aucune différence dans les délais de réveil n'a été retrouvé entre les deux groupes (excepté le délai d'orientation qui était obtenu plus rapidement dans le groupe rémifentanil ($p = 0,005$)). Néanmoins, l'intervalle réduit des interquartiles 25-75% dans le groupe rémifentanil, témoigne d'une meilleure prédictibilité du réveil avec une variabilité interindividuelle moindre. Nos résultats étaient proches de la significativité pour le délai de reprise d'une ventilation spontanée et d'extubation ($p = 0,06$). Et au regard de l'absence de chevauchement des interquartiles 25-75% entre les deux groupes, on peut s'attendre avec un effectif de patients plus important à un délai d'extubation plus rapide dans le groupe rémifentanil. Donc la petite taille de l'échantillon étudié peut être susceptible d'expliquer l'absence de différence retrouvée dans notre étude. Une nouvelle étude avec un nombre de patients plus important serait nécessaire pour démontrer une différence. De même les durées d'administration relativement courtes (médiane = 136 minutes ; extrêmes = 88-292 minutes) peuvent expliquer l'absence de différence dans nos résultats. En effet, pour des durées d'anesthésie plus longues, Casati et al., au cours d'une étude chez trente patients non obèses lors d'une chirurgie abdominale majeure, ont mis en évidence un délai d'extubation plus rapide dans le groupe rémifentanil versus sufentanil [51].

Dans notre étude, aucun facteur influençant les délais de réveil n'a été retrouvé excepté le délai d'ouverture des yeux qui était corrélé au BMI dans les deux groupes. Le délai de réveil (reprise d'une ventilation spontanée, orientation, délai d'extubation) n'était corrélé ni au BMI ni au poids réel ou corrigé. Donc, le degré d'obésité ne semble pas apparaître comme un facteur prédictif du réveil dans aucun des deux groupes dans notre étude préliminaire. Pour le groupe rémifentanil, ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [35] : la pharmacocinétique du rémifentanil n'est

pas influencée par le poids. Dans le groupe sufentanil, aucun retard dans le délai d'extubation n'a été observé ($p = 0,06$). La reprise d'une ventilation spontanée est aussi rapide ($p = 0,06$) que dans le groupe rémifentanil. Celle-ci était obtenue au bout de 15 minutes pour 50% de nos patients avec des extrêmes allant de 5 à 33 minutes. Or d'après la littérature, il semblerait que le comportement pharmacocinétique du sufentanil soit altéré chez le sujet obèse en raison d'une augmentation du compartiment périphérique secondaire à l'accumulation de tissus adipeux. Mais une seule étude pharmacocinétique [45] a été publiée et de plus sur un échantillon réduit de patients ; celle-ci mettait en évidence une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination β chez l'obèse comparé au sujet normal ; une corrélation linéaire entre le volume total de distribution et le degré d'obésité ; une corrélation entre la demi-vie d'élimination β et le volume total de distribution. Dans cette étude, le sufentanil était administré par une injection en bolus et la dose administrée était basée sur le poids réel. Ces résultats mettaient en évidence l'influence du poids sur le comportement pharmacocinétique du sufentanil. Or dans notre étude, le sufentanil était administré par une injection en bolus puis en perfusion continue et la dose administrée était adaptée au poids idéal corrigé ; ce qui, d'après nos résultats préliminaires, limiterait la prolongation de l'élimination du sufentanil chez le patient obèse.

Dans aucun des deux groupes, il n'a été mis en évidence de corrélation entre les délais de réveil et la durée d'administration du morphinique

Pour le groupe rémifentanil, ces résultats sont corrélés à la pharmacocinétique. La demi-vie contextuelle du rémifentanil est courte (3 à 5 min) et constante [49].

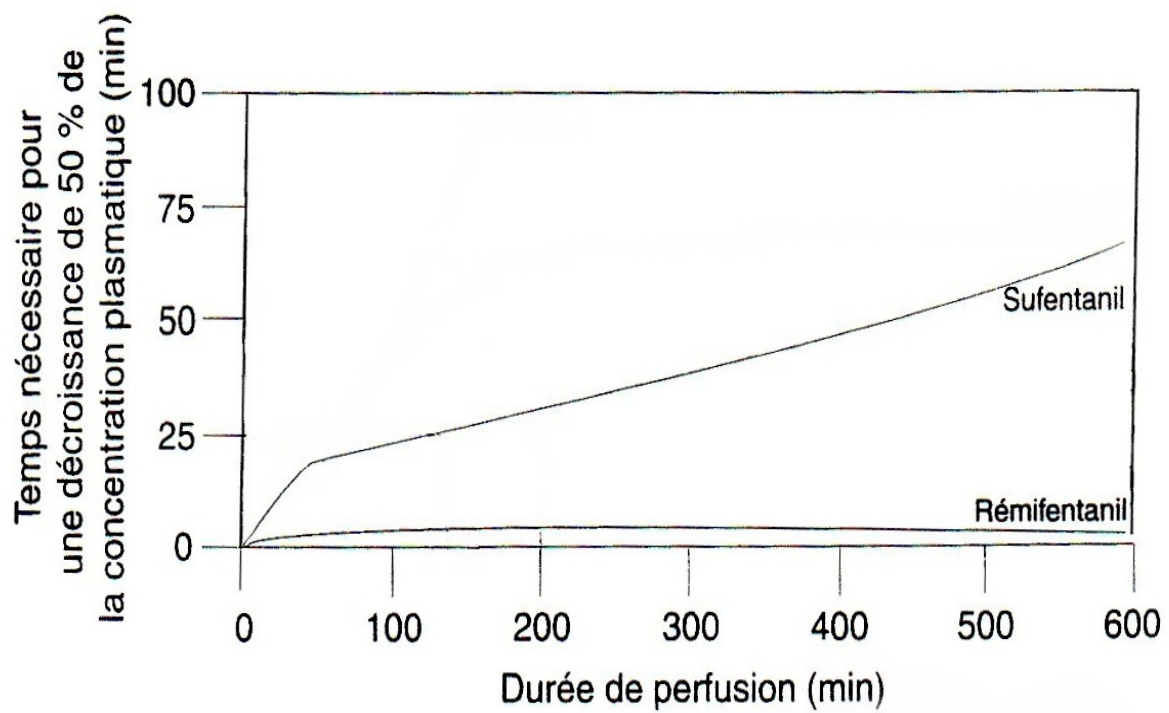


Figure 13. Demi-vie contextuelle d'après Egan et all.

Dans le groupe sufentanil, on pouvait s'attendre à une corrélation entre les délais de réveil et la durée d'administration, car la demi-vie contextuelle du sufentanil croît avec la durée de la perfusion, traduisant un effet cumulatif du morphinique dans l'organisme qui entraîne une prolongation de l'effet après l'arrêt de la perfusion (l'élimination du sufentanil s'effectue à partir du compartiment central (V1) après rediffusion depuis les compartiments périphériques). Mais on peut remarquer que la durée d'administration est relativement courte dans notre étude (le temps d'administration médian était de 136 minutes avec des extrêmes allant de 88 à 292 minutes), or pour cette durée, la demi-vie contextuelle du sufentanil est théoriquement peu augmentée (20 à 25 min).

Au total, les temps d'anesthésie brefs associés à un échantillon réduit de patients pourraient expliquer l'absence de différence des délais de réveil entre les deux groupes.

L'absence d'effet analgésique résiduel au réveil rend compte de la décroissance rapide des concentrations de rémifentanil dans le compartiment effet à l'arrêt de l'administration. C'est pourquoi l'anticipation de l'analgésie postopératoire est nécessaire. Dans notre protocole, tous les patients bénéficiaient d'une analgésie préventive multi-modale identique associant : propacétamol, néfopam, kétoprofène et morphine.

Dans notre étude les EVA de repos du groupe rémifentanil étaient supérieures ($p=0,01$) aux EVA de repos du groupe sufentanil et ce, pendant les 18 heures de surveillance postopératoire. Cette différence était plus marquée au cours des cinq premières heures postopératoires. Néanmoins, la qualité de l'analgésie restait satisfaisante dans le groupe rémifentanil car 57% des patients avaient des EVA de repos inférieures à 30 millimètres lors des 18 heures de surveillance postopératoire et

la qualité de la prise en charge de l'analgésie postopératoire était considérée comme satisfaisante par les patients et était identique dans les deux groupes. La consommation de morphine postopératoire était supérieure ($p=0,02$) dans le groupe rémifentanil au groupe sufentanil. La médiane de consommation de morphine était de 8 mg dans le groupe rémifentanil alors que la médiane de consommation de morphine dans le groupe sufentanil était nulle.

Ces résultats sont en accord avec l'analgésie résiduelle observée après l'administration de sufentanil (relargage tissulaire à partir des compartiments périphériques).

Dans notre étude, il n'a pas été constaté d'effets adverses respiratoires (mineurs ou majeurs) dans aucun des deux groupes. Les fréquences respiratoires et les saturations percutanées artérielles en oxygène étaient identiques. Néanmoins, on peut remarquer que les recueils des données utilisées pour l'analyse statistique étaient horaires et que tous les patients bénéficiaient d'une oxygénothérapie ou d'un support ventilatoire par CPAP ou BIPAP dans le cadre des SAOS appareillés. Les scores de sédation évalués par l'échelle de Ramsay étaient comparables. Aucun score de Ramsay supérieur à 4 n'a été constaté. L'incidence des nausées ($p=0,08$) et des vomissements ($p=0,9$) était similaire.

Au total, le rémifentanil présente de nombreux avantages au cours de l'anesthésie générale chez le sujet obèse. L'intérêt de l'utilisation du remifentanil a été étudiée chez l'obèse lors de gastroplasties coelioscopiques : qualité de l'intubation, stabilité hémodynamique, diminution de la consommation d'hypnotique, qualité et rapidité du réveil avec une absence de détresse respiratoire postopératoire [52], mais il n'a jamais été comparé aux autres morphiniques chez ce type de patients.

La diffusion rapide du rémifentanil au niveau du compartiment effet (système nerveux central) secondaire à une demi-vie d'installation très courte permet la réalisation de l'intubation trachéale plus précocement que le sufentanil avec une qualité d'exposition glottique satisfaisante et de plus une épargne d'hypnotique.

Ceci permet un contrôle plus rapide des voies aériennes supérieures, ce qui présente un intérêt clinique chez l'obèse en diminuant le risque d'inhalation de liquide gastrique ; en limitant la ventilation manuelle parfois difficile chez ce type de patient et non recommandée du fait des troubles de la vidange gastrique. Un contrôle des voies aériennes rapide est un élément sécurisant chez ces patients qui tolèrent mal les périodes d'apnées. De plus, le rémifentanil apparaît être bien toléré sur le plan hémodynamique ; aucune hypotension sévère et réfractaire au remplissage vasculaire ou aux agents vasoconstricteurs n'a été rapporté dans notre étude. Enfin, même si aucune différence n'a été mise en évidence de part le faible échantillon de patients dans notre étude, le délai d'extubation semble être plus prédictible avec une variabilité inter-individuelle moindre dans le groupe rémifentanil. Le rémifentanil permet un réveil rapide et l'absence d'effet résiduel sans risque de dépression respiratoire. Dans aucune des études cliniques actuellement disponibles, il n'a pas été relevé de délais d'extubation supérieurs à 16 minutes ce qui corroborent nos résultats. Dans le groupe rémifentanil, notre médiane du délai d'extubation était de 14 minutes. Il a été démontré que quelque que soit la dose administrée en fin d'intervention et quelque soit le niveau de concentration plasmatique atteint, les délais de reprise d'une ventilation spontanée étaient inférieurs à 8 minutes [53]. Dans notre étude, la médiane du délai de reprise d'une ventilation spontanée était de 10 minutes avec des extrêmes allant de 5 à 11 minutes.

La réversibilité rapide des effets cliniques du rémifentanil explique l'importance de l'anticipation de l'analgésie postopératoire afin d'éviter l'apparition brutale de douleurs . Dans le cadre de notre protocole, la prise en charge de l'analgésie postopératoire a été considérée comme satisfaisante par tous les patients du groupe

réfentanil ; les EVA de repos postopératoires bien que supérieures à celles du groupe sufentanil, étaient pour 50% des patients inférieures à 30 millimètres ce qui témoigne d'une analgésie correcte. Dans une étude prospective, l'administration de morphine en PCA chez des patients présentant une obésité morbide a permis d'assurer une analgésie correcte sans effets adverses associés dans les suites d'une chirurgie bariatrique [54]. Dans le cadre de l'obésité, l'association d'une analgésie multimodale semble être appropriée. L'interaction synergique des analgésiques permet d'assurer une analgésie de meilleure qualité et de diminuer les besoins morphiniques durant la période postopératoire.

Dans notre étude le groupe réfentanil a consommé plus de morphine que le groupe sufentanil (cf pharmacocinétique). La prise en charge de la douleur postopératoire soulève le problème de l'administration de morphine chez le patient obèse. Certains auteurs contre-indiquent formellement l'utilisation de la PCA morphine chez les sujets présentant un syndrome obstructif d'apnées du sommeil en raison du risque de détresse respiratoire accrue. Deux cas de détresse respiratoire ont été rapportés après l'utilisation de morphine en PCA chez des sujets porteurs d'un SAOS non diagnostiqué préalablement [55 ; 56]. Mais le peu de données établies dans la littérature ne permettent pas d'adopter une attitude définitive vis-à-vis de l'utilisation de morphine en postopératoire dans le cadre de l'obésité.

8. CONCLUSION

Dans le cadre de cette étude préliminaire, l'intérêt du rémifentanil, dont le comportement pharmacocinétique ne semble pas être modifié par le poids permet : une induction et une intubation rapide, une bonne tolérance hémodynamique peropératoire, une meilleure prédictibilité du réveil avec une analgésie postopératoire satisfaisante chez le sujet obèse. L'absence de différence des délais de réveil retrouvée, au cours de cette étude, peut s'expliquer par un échantillon faible de patients et des durées d'anesthésie brèves. Aucune conclusion ne peut être établie, une étude randomisée contrôlée avec un effectif de patients plus important serait nécessaire pour démontrer le bénéfice réel du rémifentanil au cours de l'anesthésie générale chez le patient obèse. En raison de nos groupes différents (distribution homogène de la population dans le groupe rémifentanil et non homogène dans le groupe sufentanil pour le délai d'extubation), le nombre exact de patients à inclure dans le cadre d'une étude randomisée n'a pas pu être calculé. Mais d'après nos résultats, il semblerait que deux groupes de quinze patients seraient suffisants pour démontrer l'intérêt de la prédictibilité du délai de réveil après une anesthésie générale associant du rémifentanil, lors de chirurgies de longues durées chez le patient obèse.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and in intensive care. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 91-108.
2. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 657-665.
3. Marik P, Varon J. The obese patients in the ICU. *Chest* 1998 ; 8 : 5-6.
4. Luce JM. Respiratory complications of obesity. *Chest* 1980 ; 78 : 626-631
5. Rays CS, Sue D, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Ann Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 501-506.
6. Rubinstein I, Zamel N, Du Barry I, Hoffstein. Airflow limitation in morbidly obese, non smoking men. *Am J Med* 1990 ; 112 : 828-832.
7. Taylor RR, Kelly TM, Elliott CG et al. Hypoxemia after gastric bypass surgery for morbid obese. *Arch Surg* 1985 ; 120 : 1298-1302.
8. Biring MS, Lewis MI, Liu JI, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999 ; 318 : 293-7.
9. Paul DR, Hoyt JL, Boutros AR. Cardiovascular and respiratory changes in reponse to change of posture in the very obese. *Anesthesiology* 1976 ; 45 : 73-78.

10. Hubert HB, Feinleb M, McNamara P, Castelli W. Obesity as an independant risk factor for cardiovascular disease : 26 years follow up in the Framingham heart study. *Circulation* 1983 ; 67 : 968-977.
11. Dedivitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981 ; 64 : 477-82.
12. Lean ME. Obesity and cardiovascular disease : the waited years. *Br J Cardiol* 1999 ; 6 : 269-73.
13. Duflo J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A, Smialek J. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J* 1995 ; 130 : 306-13.
14. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year-observations period : The Mannitoba study. *Am J Cardiol* 1977 ; 39 : 452-8.
15. Lavie CJ, Messerli FH. Cardiovascular adaptation to obesity and hypertension. *Chest* 1986 ; 90 : 275-279.
16. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin E. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 1983 ; 74 : 808-812.
17. Sh afer H, Koelher U, Ploch T, Hermann J. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary disease. *Chest* 1997 ; 111 : 387-93.

18. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 273-81.
19. Ramsey, Stewart G. Hepatic steatosis and morbid obesity. *Obes Surg* 1993 ; 3 : 157-9.
20. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-En-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002 ; 12 : 49-51.
21. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics : implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000 ; 39 : 215-231.
22. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS. Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 1991 ; 67 : 464-466.
23. Vaughan RW, Bauer S, Wise L. Volume and Ph of gastric juice in obese patients. *Anesthesiology* 1975 ; 43 : 686-9.
24. Zacchi P, Mearin F, Humbert P, Formiguera X, Malageda JR. Effect of obesity on gastroesophageal resistance to flow in man. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 1473-80.
25. Damia G, Mescheroni D, Croci M, Tarenzi L. Perioperative changes in the functional residual capacity in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 1988 ; 60 : 574-8.

26. Catley D, Thornton C, Jordan C, Lehane J, Royston D, Jones J. Pronounced episodic oxygen desaturation in the postoperative period : its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985 ; 63 : 20-28.
27. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF. Critical respiratory event in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 410-8.
28. Soderberg M, Thomson D, White T. Respiration, circulation, and anesthetic management in obesity : investigation before and after jéjuno-ileal bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977 ; 21 : 55-61.
29. Beydon L, Hassapopoulos J, Quera MA, Liu N, Rauss A, Becquemin JP, et al. Risk factors for oxygen desaturation during sleep, after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 137-42.
30. Glass P.S.A. Anesthetic drugs interactions. *Anesthesiology* 1998 ; 8 : 5-6.
31. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 18-24.
32. Sebel P.S, Hoke J.F, Westmoreland C, Hug C.C, Muir K.T, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamics reponses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 990-3.
33. Peter S.A, Glass, Tong J. Gan, and Scott Howell. Areview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : S7-14.

34. Minto C.F, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens H.J.M, Cambus PL, Billard V, Hoke J.F, Moore K.H.P, Hermann D.J, Muir KT, Mandema JW, Shafer S.L. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 10-23.
35. Talmage D, Egan MD, Bernou Huizinga, Samir K, Gupta, Rudy L, Jaarsma, Richard J, Sperry, James B, Keith T, Muir. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 562-73.
36. Egan TD, Lemmens H.J, Fiset P, Hermann D.J, Muir K.T, Stanski D.R, Shafer S.L. The pharmacokinetics of the new shorting-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in health adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 881-892.
37. Kapila A, Glass P.S.A, Jacobs J.R, Muir K.T, Hermann D.J, Shiraishi M, Howell S, Smith R.L. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanyl. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 968-975.
38. Dershwitz M, Moke JF, Rosow C.E, Milhalowski P, Connors P.M, Muir K.T, Dienstag J.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 812-820.
39. Hoze J.F, Schlugmen D, Dershwitz M, Michalowski P, Connors P.M, Martel D, Rosow C.E, Muir K.J, Rubin N, Glass PSA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 533-541.
40. Billard V, Constant I. Analyse automatique de l'électroencéphalogramme : quel intérêt en l'an 2000 dans le monitoring de la profondeur de l'anesthésie ?. *Ann Fr Réanim* 2001 ; 20 : 763-85.

41. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 891-9.
42. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 842-8.
43. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anesthesia : analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 545-9.
44. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 808- 15.
45. Arthur E, Schwartz, Richard S, Matteo, Eugene Ornstein, William L, Young, and Kelly J, Myers. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analgesia* 1991 ; 73 : 790-3.
46. Jacobs J, Reves J. Effect site equilibration time is a determinant of induction dose requirement. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 1-6.
47. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil : comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 821-33.

48. Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB. Perioperative management of the obese patients. *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 349-359.
49. Rosow C. Remifentanyl : a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 875-6.
50. Hudson RJ, Bergstrom RG, Thomson IR et al. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1989 ; 70 : 426-431.
51. Casati A, Albertin A, Fanelli G, Deni F, Berti M, Danelli G, Grifoni F, Torri G. A comparison of remifentanyl and sufentanil as adjuvants during sevoflurane anesthesia for upper abdominal surgery : effects on postoperative recovery and respiratory function. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1269-1273.
52. Alvarez A, Cascardo A, Menendez S, Capria J, Cordero R. Total intravenous anesthesia with midazolam, remifentanyl, propofol and cisatracurium in morbid obesity. *Obesity Surgery* 2000 ; 10 : 353-360.
53. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo Es et al. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 619-23.
54. Choi YK, Brolin RE, Wagner BK, et al. Efficacy and safety of patient-controlled analgesia for morbidly obese patients following gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2000 ; 10 : 154-9.

55. VanDercar DH, Martinez AP, DE Lisser EA. Sleep apnea syndromes : a potential contreindication for patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 623-4.
56. Etches RC. Respiratory depression associated with controlled analgesia : a review of eight cases. *Can J Anaesth* 1994 ; 41 : 125-32.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,