

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1609

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Xavier PICHON

le 29 septembre 2017

**EFFICACITÉ DU RÉMIFENTANIL POUR LA MISE EN PLACE DES
CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX CHEZ LES PATIENTS VIGILES :
UNE ÉTUDE RANDOMISÉE CONTRÔLÉE.**

Directrice de thèse : Dr Fanny BOUNES

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE
Monsieur le Professeur Kamran SAMII
Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL
Madame le Docteur Fanny BOUNES
Monsieur le Docteur Jean RUIZ

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléante
Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUDA Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANÉ Serge
Dr BIREBENT Jordan

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre pédagogie dont j'ai pu pleinement profiter à vos côtés en neurochirurgie et pour l'énergie que vous mettez pour défendre notre spécialité.

A Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE,

Je vous remercie pour votre implication dans la recherche, et de votre expertise pour la rédaction de l'article qui naîtra de ce travail.

A Monsieur le Professeur Kamran SAMII,

Je vous remercie pour votre enseignement au lit du malade, mais aussi pour m'avoir fait découvrir la recherche clinique. J'espère garder autant que vous la passion et la curiosité pour ce métier.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL,

Je vous remercie pour ce travail qui sans vous n'aurait pas pu aboutir, pour vos conseils méthodologiques et scientifiques, votre investissement et votre aide pour la recherche sont inestimables.

A Madame le Docteur Fanny BOUNES,

Merci de m'avoir proposé ce travail, et merci d'y avoir toujours cru malgré les aléas, nous y sommes quand même arrivés. Enfin, merci de m'avoir donné envie de faire cette spécialité et pour ton enseignement, depuis mon externat jusqu'à maintenant.

A Monsieur le Docteur Jean RUIZ,

Merci de juger ce travail qui ne t'es pas étranger. Merci aussi pour le soutien que tu apportes aux équipes de réanimation.

A ma famille

A mes parents, pour l'amour, la confiance et le soutien que vous m'apportez et qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici.

A mes frères, Eric, le plus sage et toujours de bon conseil, Marc, qui bien que discret reste un repère et un soutien infaillible et Stéphane qui malgré les kilomètres arrive à garder le contact. Vous vous êtes armés de patience pour votre petit frère et je ne vous en remercierai jamais assez.

A mes neveux et nièces qui sont de plus en plus nombreux, merci de votre énergie et de votre enthousiasme.

A mes belles-sœurs, Weijia, Jessica et Paola, vous avez amené de la féminité et de l'exotisme dans cette famille et ça fait du bien !

A mes grands-parents, qui étaient déjà fiers avant l'heure.

A Bernadette et Marc, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous.

A ma belle famille, Marc, Agnès, Agathe, Clémence, Jude et Manon, merci pour votre accueil toujours chaleureux et votre joie de vivre !

A mes amis,

Ceux du tout début, Jérémy et Joris pour ce lien qui reste présent malgré les années. A Guillaume, d'après mes calculs ça va faire bientôt faire 20 ans ... Ca ne nous rajeuni pas mais c'est tellement de bon souvenirs, et de nouveaux à créer.

A ceux qui ont partagé tant d'étés et d'aventures, Simon, Vincent, Christophe, Sophie, Wilfried, Dédé, Cécile, et ceux qui vous ont rejoint, Cendrinah, Sabrina, Rosa, Myriam, Christophe, Pierre. Quand vous voulez pour un jeu, du froissartage, aller se baquer ou randonner.

Aux teuteux responsables de mon éveil gastronomique, culturel et sportif : Estelle, Vincent, Lola, Mathieu, Julia et Christelle.

A ceux qui ont partagé les bancs de la fac,

Le temps d'une année, Fred, et Eric, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous. Hugo, véritable pilier de bibliothèque.

Ceux qui sont restés un peu plus longtemps, Fabien, Julie, François, Pierre, Marie (sans qui la BU aurait moins eu le goût de salade) ainsi que tous les autres.

A ceux qui m'ont appris l'anesthésie et tout particulièrement :

L'équipe du bloc des urgences U2000 : Michel et Andrée, vous nous avez fait vivre un vrai compagnonnage et des leçons que l'on n'oublie jamais.

L'équipe de réanimation purpan U2000 : Béa qui garde une passion et une énergie inépuisable pour les malades tout en étant un soutien infaillible pour les équipes, Stein, un jour je connaîtrai tout pubmed comme toi, pour l'instant j'en suis à la lettre A, Guillaume pour développer l'humanité insoupçonnée de notre métier, Muriel dont la générosité est légendaire, Véro l'imperturbable.

A l'équipe de la maternité pour le soutien au cours de cette période difficile, et à Dalinda pour ton implication dans l'enseignement, ta bienveillance universelle et ton professionnalisme à l'épreuve de la pédiatrie.

A l'équipe de la réanimation de rangueil : Laure bien sur pour m'avoir pris sous ton aile depuis mes premiers jours à Larrey et continuer malgré mon humour parfois louche, Stéphanie, Thierry, Antoine, Jean-Marie, Bernard et Gurbuz pour votre savoir immense et votre plaisir de le transmettre.

A l'équipe de neurochirurgie : Thomas, François, Ségolène, Claire, Fouad, Mohamed, Vincent et Rémy pour m'avoir fait découvrir les mystères de cette spécialité.

A ceux qui sont arrivés en réa purpan entre mes 2 passages : Hélène, redoutable d'efficacité et de vérité, Clémence, dont la discrétion cache une attitude consciencieuse, David chef du branchement des échographes, Sihem et Damien pour me montrer que même si on est réanimateur, on ne sait pas tout ☺

A l'incroyable équipe de chir Dig qui m'a pris sous son aile : Caro, Stéphanie, Mylène, Lucille, Gégé, Ioan, Pierre et Réza. Vous êtes le genre de personnes qui donne le sourire pour aller bosser !

Aux internes aux côtés de qui j'ai appris.

Ceux qui étaient tout le temps là : Jérémy, Romain, Sam et Jean-Jacques. Une équipe solide dans toutes les épreuves, et toujours dans la bonne humeur !

A ceux qui ont partagé un semestre :

En thoracique : Olivier, Fabien, Sarah, heureusement que vous étiez là !

En réanimation à purpan Julie, Elsa, Caroline, Clément, Malory et à rangueil : Thibault, Pedro, Caroline, Stéphanie.

En neurochirurgie : Anne-Cécile, Elisa, Soukaïna, Poette, Rousset, Charlotte et Cédric, François, pour avoir fait semblant de croire que j'en savais plus que vous. Merci pour ce semestre et l'ambiance que vous lui avez apporté.

A ceux dont j'ai assisté aux premiers pas et sont restés des exemples : Timothée, Pierre, Mylène, Claire, Valentin, Etienne, Marie V, Céline, Olivier, Benoit, Florian et Fabien.

A Thomas et sa séniorisation surprise qui aura enchanté la mienne.

A ceux qui ont subi mes premiers pas, Baptiste, Nico et Benjam, j'aurais pas pu rêver mieux pour débiter ! Et bien sur à ceux de ce semestre, Caro, Nina, Delphine, Charlène, Lola, Adam, Charles, Pierre, Romain, Simon, Vincent.

A ceux de ma promo, c'est toujours un plaisir de travailler ensemble et de voir que vous êtes tous devenus des médecins consciencieux. A ceux avec qui j'ai partagé des gardes et des journées à l'hôpital.

Sans oublier les infirmiers et aides soignants sans qui tout notre travail serait inutile.

Mais surtout, à Jeanne, pour m'avoir apporté tellement depuis 9 ans que tu es à mes côtés. Même si ca ne saute pas toujours aux yeux, je reste admiratif comme au premier jour de ton enthousiasme débordant et ton refus intraitable de l'injustice. Je réalise tous les jours la chance que j'ai de recevoir autant d'amour.

Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

RESUME	11
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODES	15
1. CONSIDERATIONS ETHIQUES	15
2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	15
3. RANDOMISATION ET AVEUGLE	15
4. INTERVENTION	16
5. CRITERES DE JUGEMENT	17
6. ANALYSE STATISTIQUE	17
RESULTATS	19
DISCUSSION	25
1. EFFICACITE ANALGESIQUE ET ANXIOLYTIQUE	25
2. PHARMACOCINETIQUE	26
3. EFFETS SECONDAIRES	26
4. FORCES ET LIMITES	27
CONCLUSION	28
BIBLIOGRAPHIE	29
ANNEXES	32
ANNEXE 1 : SCORE ASA	32
ANNEXE 2 : FACE ANXIETY SCALE	32
ANNEXE 3 : ECHELLE DE SEDATION	33
ANNEXE 4 : ARTICLE EN COURS DE SOUMISSION	33
ABSTRACT	45

RÉSUMÉ

Introduction : La mise en place de cathéters veineux centraux (CVC) est une procédure invasive, génératrice de douleur et d'anxiété pour les patients. L'objectif de notre étude était de montrer l'amélioration de l'analgésie par l'administration de rémifentanil en mode anesthésie à objectif de concentration associé à une anesthésie locale par rapport à l'anesthésie locale et un placebo au cours de la mise en place de CVC.

Matériel & Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective, randomisée, en double aveugle incluant des patients conscients, majeurs et nécessitant la mise en place d'une voie veineuse centrale. Les femmes enceintes, la présence d'une contre-indication à l'utilisation de remifentanil ou de lidocaïne, les situations d'urgence, ou les toxicomanes étaient exclus. Au cours de la procédure les patients étaient monitorés de manière standard et recevaient de l'oxygène de manière systématique. L'administration de rémifentanil était réglée pour un objectif cible de 3 ng.ml⁻¹ de manière continue avant la réalisation de l'anesthésie locale. Le critère de jugement principal était la douleur maximale ressentie durant la procédure (échelle verbale numérique). Les critères de jugement secondaires étaient la douleur à chaque étape, l'anxiété, la satisfaction du patient, la facilité de réalisation de l'opérateur et la survenue d'effets indésirables.

Résultats : Quatre-vingt-dix patients ont été randomisés. Tous les patients inclus ont été analysés. La douleur maximale au cours de la procédure était significativement réduite dans le groupe remifentanil : 20/100 [intervalle de confiance à 95% [IC] 16-40]) vs 50/100 dans le groupe placebo [IC 95% 40-60] $P=0.0009$. Aucune complication grave n'a été notifiée et il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les effets indésirables.

Conclusion : Le rémifentanil administré en objectif de concentration est une procédure sûre et efficace pour diminuer la douleur au cours de la mise en place de voies veineuses centrales.

ABRÉVIATIONS

AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration

ASA : American Society of Anesthesiologists

BPM : Battements Par Minute

Cmax : Concentration Maximale

CPP : Comité de Protection des Personnes

CVC : Cathéters Veineux Centraux

EDS : Echelle De Sédation

ECG : Electrocardiogramme

EN : Echelle Numérique

FAS : Face Anxiety Scale

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

IC : Intervalle de Confiance

IV : IntraVeineux

mmHg : millimètre de mercure

NICE : Notice d'Information et de Consentement Eclairé

Ns : Non Significatif

PCA : Patient Controlled Analgesia

PNI : Pression artérielle Non Invasive

SpO2 : Saturation pulsée en O2

INTRODUCTION

La mise en place de cathéters veineux centraux (CVC) est un acte fréquent¹ pour les anesthésistes-réanimateurs. Elle comporte de multiples indications (accès veineux périphérique difficile, utilisation de produits veinotoxiques (chimiothérapie ou alimentation parentérale, antibiothérapie au long cours, ...).

Il s'agit d'une procédure invasive qui est génératrice de douleur et d'inconfort² pour les patients qui y sont confrontés. A l'heure actuelle, aucune recommandation n'existe pour la prise en charge de la douleur et de l'anxiété induite par ces procédures. La plupart des équipes réalisent une anesthésie locale³, mais l'infiltration sous-cutanée peut, elle-même, être douloureuse⁴ voire insuffisante⁵.

Le rémifentanyl semble être un médicament de choix pour la réalisation d'actes douloureux et courts, par son pouvoir analgésique élevé et sa demi-vie courte⁶. Ses caractéristiques permettent son utilisation en ventilation spontanée et un retour en chambre rapide après la fin de son utilisation sans craindre d'effets retardés⁷. De plus, ce médicaments possède un modèle pharmacocinétique qui permet son utilisation en anesthésie à objectif de concentration (AIVOC) permettant un ajustement sur la taille, le poids et l'âge grâce au modèle de Minto^{8,9}.

Le rémifentanyl est déjà utilisé de différentes façons pour l'analgésie dans de multiples indications : par la réalisation de plusieurs bolus intraveineux pour la réduction des luxations aux urgences¹⁰, en mode patient controlled analgesia (PCA) au cours de la lithotritie extra-corporelle¹¹ ou pendant l'accouchement¹², en mode anesthésie à objectif de concentration (AIVOC) pendant la réalisation de rachianesthésie¹³ ou en AIVOC associé au propofol lors des coloscopies¹⁴. Il est aussi utilisé chez les nouveau-nés et les enfants pour l'intubation¹⁵ et pour la mise en place de CVC¹⁶, ce qui laisse entrevoir son efficacité et sa sécurité d'utilisation.

A ce jour, certaines études ont recherché l'intérêt d'une sédation procédurale pour la mise en place d'accès veineux centraux^{5,17,18}, mais nous n'avons retrouvé

aucun essai contrôlé mettant en évidence l'amélioration de l'analgésie au cours de la mise en place de voie veineuse centrale.

Notre objectif était de démontrer la supériorité du rémifentanil associé à la réalisation d'une anesthésie locale en comparaison à une anesthésie locale seule, qui est la technique analgésique de référence lors de la pose de cathéters veineux centraux chez le patient vigile.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Considérations éthiques

Notre étude a reçu l'accord du comité de protection des personnes (CPP) Sud Ouest et Outre Mer (N°13 6932 03) et a été publiée sur le site <http://clinicaltrials.gov> (NCT 02206022). Le protocole était proposé à tous les patients répondant aux critères d'inclusion et ne présentant aucun critère d'exclusion. Ils étaient informés de l'objectif de l'étude, de la possibilité de recevoir du rémifentanil ou un placebo, des effets bénéfiques et indésirables qu'ils pouvaient attendre. Les patients n'étaient inclus qu'après avoir accepté l'utilisation du protocole et après avoir lu la notice d'information et signé le consentement éclairé.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus des patients nécessitant la mise en place de voie veineuse centrale, conscients et capables de consentir, âgés de 18 ans ou plus. Les patients mineurs, ne pouvant pas consentir (placés sous régime de protection ou présentant des troubles psychiatriques), présentant des troubles de la communication (aphasie ou autres troubles du langage), présentant des contre-indications à l'usage du rémifentanil ou à la lidocaïne, les situations d'urgence, les femmes enceintes, et les patients ayant une toxicomanie active ou ancienne à une opioïde étaient exclus.

Les patients qui nécessitaient l'utilisation de morphiniques pour leur prise en charge analgésique actuelle étaient inclus et leur traitement habituel était poursuivi.

3. Randomisation et Aveugle

Les patients étaient randomisés dans le groupe rémifentanil ou placebo de manière aléatoire en utilisant des numéros générés par ordinateurs et stockés dans des enveloppes opaques scellées. Après l'accord du patient et la signature de la notice d'information et de consentement éclairé (NICE), un médecin, extérieur à la prise en charge du patient préparait une seringue qui était étiquetée « REMIDOLCATH » selon les instructions présentes dans l'enveloppe de randomisation. Dans le cas d'un groupe rémifentanil, la seringue était préparée en diluant 1mg de rémifentanil dans 50ml de sérum physiologique isotonique (NaCl 0,9%) soit une dilution de 20 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. Dans le cas d'un groupe placebo, la seringue

contenait 50ml de sérum physiologique isotonique. Les deux préparations étaient identiques en terme de couleur et de transparence. Par la suite, le médecin ayant préparé la seringue n'intervenait plus au cours du reste de la procédure et n'était pas présent dans la pièce.

Dans tous les cas, la seringue était administrée avec un pousse seringue Orchestra® Base Primea (Fresenius Kabi) réglé en mode AIVOC pour du rémifentanil à $20\mu\text{g.ml}^{-1}$. Jusqu'à la fin de la procédure, le patient, l'opérateur et l'infirmière restaient aveugles quant au contenu de la seringue.

4. Intervention

Les patients étaient transférés dans le service de déchocage ou en salle de surveillance post-interventionnelle. Ils étaient monitorés de manière continue en utilisant : un électrocardiogramme (ECG), la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR), la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) et la pression artérielle non invasive (PNI). Tous les patients recevaient de l'oxygène de manière systématique à un débit de 4L.mn^{-1} .

Tout le matériel de réanimation devait être disponible et vérifié. Aussi, de la naloxone devait être disponible pour antagoniser le rémifentanil¹⁹ en cas de besoin.

A l'arrivée et après consentement du patient, l'opérateur relevait les antécédents médicaux, les traitements en cours, l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'échelle de sédation (EDS), l'anxiété avec la face anxiety scale (FAS)²⁰ et le score ASA (American Society of Anesthesiologists) (*cf Annexes 1 à 3*).

Plusieurs étapes douloureuses ont été identifiées : la ou les ponction(s) vasculaire(s), la dilatation des tissus mous, la fixation cutanée par deux points de suture.

Pour chacune de ces étapes, l'infirmière en charge du patient relevait l'ensemble des valeurs surveillées : FC, FR, PNI, SpO₂, EDS, douleur (utilisant une échelle verbale numérique^{21,22} (EN) de 0 à 100, avec 0 pour l'absence de douleur et 100 pour la pire douleur imaginable).

L'administration de rémifentanil commençait avec une cible encéphalique à 2ng.ml^{-1} . Deux minutes après le début de l'administration, l'opérateur effectuait l'anesthésie locale avec 5 mL de lidocaïne 10mg.ml^{-1} . Après l'anesthésie locale, la cible de rémifentanil était modifiée à 3ng.ml^{-1} puis n'était plus modifiée au cours de la

procédure en dehors de la survenue d'effets indésirables. Le suite de la procédure de mise en place du CVC selon les recommandations²³ pouvait débuter 1 minute après la réalisation de l'anesthésie locale. Aucun médicament supplémentaire n'était admis par le protocole.

L'administration de rémifentanyl était arrêtée une fois le cathéter en place et après sa fixation à la peau. Une radiographie thoracique était réalisée pour vérifier la bonne position du cathéter et l'absence de complication au cours de la procédure.

Dix minutes après la fin de l'administration de rémifentanyl, le patient était une dernière fois interrogé pour recueillir sa satisfaction (de zéro à 10, zéro signifiant qu'il était extrêmement insatisfait et 10 extrêmement satisfait), son score de douleur maximal au cours de la procédure (EN de 0 à 100). L'opérateur notait le niveau d'anxiété selon la FAS et la facilité de réalisation du geste (de 0 à 10, avec 0 extrêmement difficile et 10 extrêmement difficile).

Le patient pouvait retourner dans le service après vérification de la part de l'opérateur de l'absence d'effet indésirable respiratoire ou hémodynamique et de l'absence de complication sur la radiographie thoracique.

5. Critères de Jugement

Le critère de jugement principal était l'intensité maximale de la douleur ressentie par le patient au cours de la procédure en utilisant une échelle verbale numérique.

Les critères de jugement secondaires étaient : la douleur ressentie à chaque étape selon l'EN, l'intensité maximale de la douleur décrite par le patient 10 minutes après la fin de la procédure, l'anxiété, la satisfaction du patient, la facilité de réalisation de l'opérateur (satisfaction de l'opérateur, durée, nombre de ponctions), la sécurité (survenue d'effets indésirables ou de complications).

6. Analyse statistique

Le calcul d'effectif nécessaire reposait sur un objectif de diminution de 30% de l'intensité de la douleur lors de la réalisation du geste (pose de CVC) mesuré par l'EN.

Etant donné l'absence de données dans la littérature, nous avons réalisé une étude préliminaire nous permettant d'évaluer la douleur moyenne dans les deux groupes. Le groupe rémifentanil avait une EN moyenne de 1/10 et le groupe anesthésie locale seule avait une EN moyenne de 4/10 avec un écart type de 4. Pour mettre en évidence une différence de 30%, soit 3 points sur l'EN, en réalisant un test bilatéral avec un test alpha de 5% et une puissance fixée à 90%, 37 patients ont été jugés nécessaires par groupe.

Nous avons fixé à 45 le nombre de sujets nécessaires à traiter dans chacun des groupes pour prendre en compte les éventuelles sorties d'étude et une possible absence de normalité nécessitant l'utilisation d'un test non paramétrique pour l'analyse du critère de jugement principal.

Dans une première étape de statistique descriptive nous avons vérifié la distribution des valeurs à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patients pour les deux groupes ont été comparées en utilisant pour les variables continues des tests non-paramétriques (test de Mann-Whitney) en raison de la distribution non Gaussienne de certaines variables. Les résultats sont exprimés en médiane, intervalle de confiance à 95% (IC 95). La comparaison du critère de jugement principal a ainsi été réalisée en intention de traiter : comparaison de la douleur lors de la pose de CVC dans le groupe remifentanil par rapport au groupe placebo.

Les variables catégorielles des deux groupes ont été comparées soit par un test du χ^2 soit le plus souvent par un test exact de Fischer.

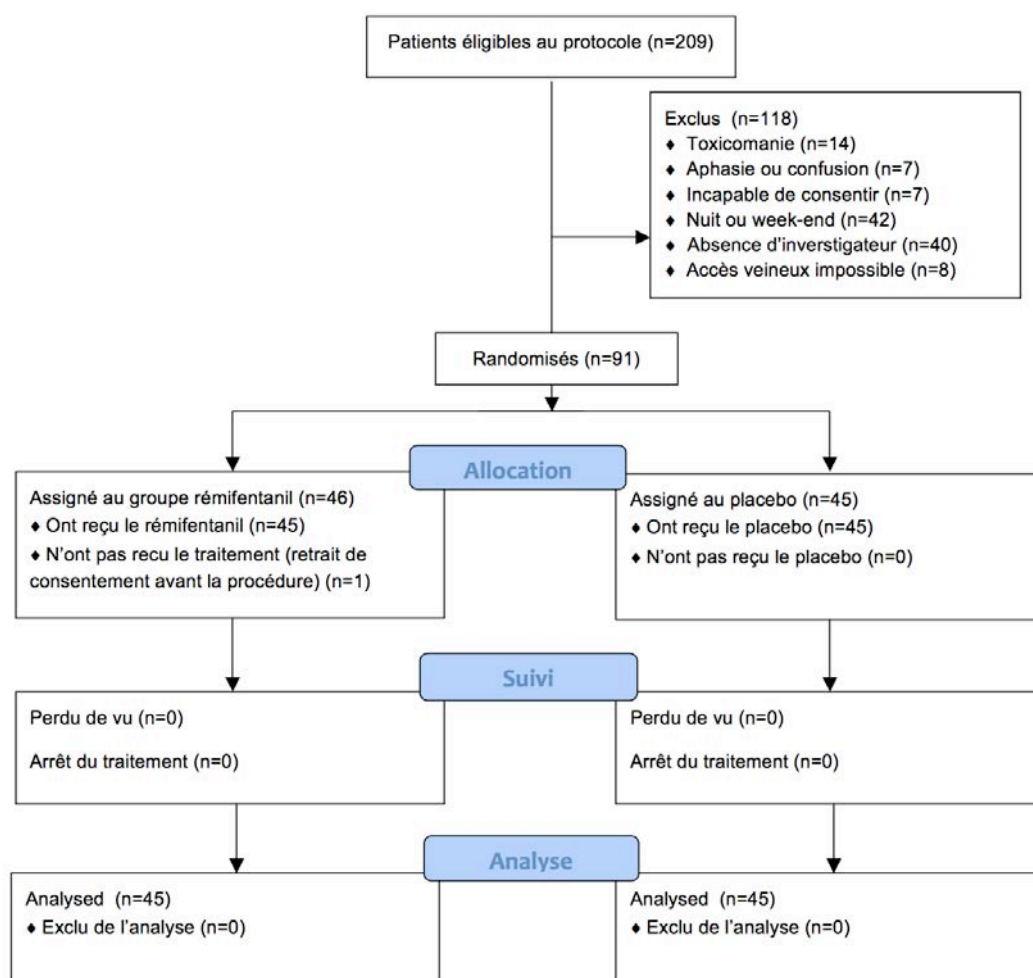
Dans certains cas nous avons réalisé un regroupement des variables par classe avec transformation en variables catégorielles (cas des indices de satisfaction).

L'étude a été réalisée sur le logiciel MedCalc® statistical software version 15 (Mariakerke, Belgique). Un $P < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RÉSULTATS

Entre août 2014 et juillet 2017, 90 patients ont été randomisés (45 patients dans le groupe rémifentanil et 45 dans le groupe placebo). Tous les patients ayant reçu un traitement ont été inclus dans l'analyse (**Figure 1**).

Figure 1 : Diagramme de flux



Les deux groupes étaient comparables concernant l'âge, l'indice de masse corporelle, le sexe, l'utilisation de morphiniques, le score ASA, l'indication de mise en place de CVC et les paramètres vitaux à l'arrivée (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion

	Groupe		P
	Placebo (n=45)	Remifentanil (n=45)	
Age (années)	70 (59-75)	69 (63,9–75,4)	0,57
IMC (kg/m ²)	23,8 (23–24,7)	24,2 (22,6–26,3)	0,48
Sexe Féminin	21 (46,7%)	26 (57,8%)	0,39
Utilisation de morphiniques	12 (26,7%)	13 (28,9%)	0,99
ASA			
I / II	1 (2,2%) / 1 (2,2%)	0 (0%) / 1 (2,2%)	0,49
III / IV	17 (37,8%) / 24 (53,3%)	18 (40%) / 20 (44,4%)	
Indication de CVC			
Antibiotiques	17 (37,8%)	21 (46,7%)	0,51
Nutrition parentérale	16 (35,6%)	12 (26,7%)	
Accès veineux difficile	8 (17,8%)	9 (20%)	
Autre	4 (8,8%)	3 (6,7%)	
Paramètres à l'arrivée			
FC (BPM)	88 (75–95)	93 (86–100)	0,38
PAS (mmHg)	123 (118-135)	123 (119–131)	0,95
FR (/mn)	18 (15–20)	17 (16-19)	0,87
SpO2 (%)	99 (98-100)	98 (97–99)	0,26
FAS à l'arrivée			
0	17 (39,5%)	24 (55,8%)	0,11
1	9 (20,9%)	8 (18,6%)	
2	8 (18,6%)	5 (11,6%)	
3	4 (9,3%)	6 (14%)	
4	5 (11,6%)	0 (0%)	

Données continues : médianes (intervalle de confiance 95%)

Données catégorielles : n (pourcentage)

Dans la majorité des cas, les CVC étaient mis en place dans la veine jugulaire interne (n=77, 87,5%), et toutes les procédures étaient échouées.

Les scores de douleur médians étaient significativement inférieurs dans le groupe rémifentanil avec une cotation à 20/100 (IC 95% 16-40) contre 50/100 (IC 95% 40-60) dans le groupe placebo, $P=0,0009$.

Les scores de douleur étaient significativement réduits dans le groupe rémifentanil au cours de la dilatation avec une EN médiane à 10 (IC 95% 0-20) contre 40 (IC 95% 25-40) dans le groupe placebo, $P=0,0005$. De même, pendant la fixation, on retrouvait une EN à 10 (IC 95% 0-20) contre 30 (IC 95% 20-40) dans le groupe placebo $P=0,0153$. , mais pas pendant les ponctions veineuses : 30 (IC 95%

20-30) dans le groupe placebo vs 20 (IC 95% 2-20) dans le groupe rémifentanil, $p=0,0746$ (**tableau 2**).

Tableau 2: données relevées au cours de la procédure

	Groupe		P
	Placebo (n=45)	Remifentanil (n=45)	
EN maximale	50 (40-60)	20 (16 – 40)	0,0009***
EN 1 ^{ère} ponction	30 (20 – 30)	20 (2 – 20)	0,0746
EN 2 ^{ème} ponction	40 (26-54)	5 (0-23)	0,0142*
EN 3 ^{ème} ponction	35 (21-48)	0 (0-42)	0,0438*
EN à la dilatation	40 (25 – 40)	10 (0 – 20)	0,0005***
EN à la dilatation	30 (20 – 40)	10 (0 – 20)	0,0153*
Nombre de ponctions	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	0,3446
Durée (min)	17 (14 – 22)	15 (14 – 19)	0,3389
Dose poids ($\mu\text{g/kg/min}$)	0 (NA)	0,135 (0,12 - 0,15)	NA
Dose totale (μg)	0 (NA)	136 (120 - 164,6)	NA

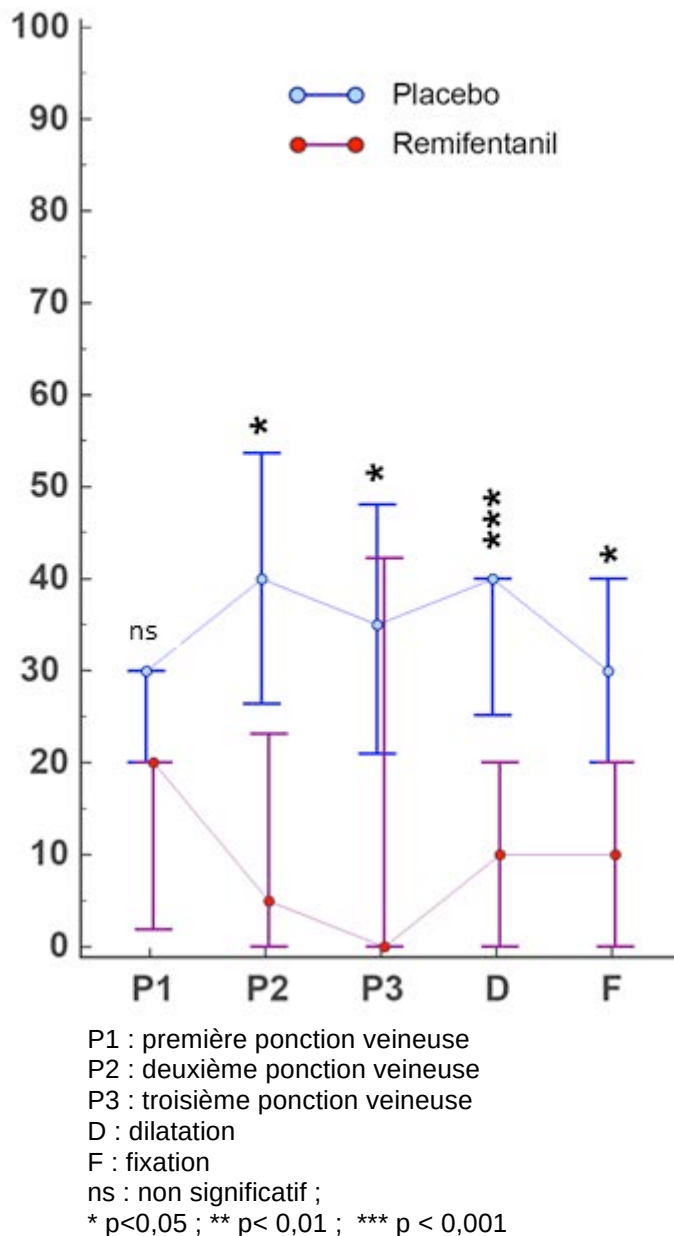
EN : Echelle Numérique.

Données exprimées en médiane (intervalle de confiance à 95%).

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant la FAS avant et après la procédure entre les deux groupes. De même, les analyses appariées n'ont pas mis en évidence de différence en terme de variation de ce paramètre.

Pour les patients qui ont nécessité plusieurs ponctions veineuses au cours de la procédure, la première était toujours la plus douloureuse et les ponctions suivantes étaient significativement moins douloureuses dans le groupe rémifentanil par rapport au groupe placebo (**figure 2**).

Figure 2 : Evolution de l'EN durant la procédure



Les effets indésirables ont été similaires dans les 2 groupes, et aucune différence n'a été retrouvée concernant l'apnée (supérieur à 10 secondes), la désaturation ($SpO_2 < 90\%$), les nausées, les bradycardies ($FC < 50$ bpm) ou les hypotensions artérielles ($PAS < 90$ mmHg) (**Tableau 3**).

Un patient du groupe rémifentanyl a présenté une désaturation ($SpO_2 < 90\%$) en fin de procédure. Cette désaturation a été résolutive après augmentation du débit d'oxygène et arrêt de l'administration du remifentanyl (ce qui correspondait à la fin du protocole). Aucun patient n'a eu besoin d'une antagonisation du remifentanyl par la naloxone ou d'assistance respiratoire.

Une patiente du groupe placebo a présenté un état d'agitation lié à la douleur empêchant la poursuite normale de la procédure, et a reçu de la kétamine par voie intraveineuse. Les opérateurs sont restés en aveugle vis-à-vis du produit utilisé mais la procédure a été considérée comme un échec.

Tableau 3 : Effets secondaires survenus pendant la procédure

	Groupe		p
	Placebo (n = 45)	Remifentanil (n=45)	
Nausées ou vomissements	0 (0%)	1 (2,2%)	0,99
Agitation	4 (8,9%)	0 (0%)	0,11
Bradycardie ^a	0 (0%)	1 (2,2%)	0,99
Hypotension ^b	2 (4,4%)	0 (0%)	0,49
Désaturation ^c	0 (0%)	1 (2,2%)	0,99
Apnée ^d	0 (0%)	0 (0%)	NA
Pneumothorax	0 (0%)	0 (0%)	NA
Echec	5 (11,1%)	1 (2,2%)	0,2

^a fréquence cardiaque < 50 bpm

^b Pression artérielle moyenne < 60mmHg

^c SpO2 < 90%

^d Apnée supérieure à 10 secondes

L'évaluation de la sédation des patients était similaire entre les deux groupes à l'arrivée et au début de la procédure. Cependant, les patients recevant du rémifentanil présentaient une sédation qui augmentait au cours de la procédure. En effet, pendant la dilatation, 14 patients (35%) du groupe rémifentanil avaient un niveau de sédation S1 ou S2 contre 4 patients du groupe placebo (10%) ($P=0,0263$). De même, au moment de la fixation, 11 patients (28,2%) du groupe rémifentanil avaient un niveau de sédation S1 ou S2 contre 3 patients (7,9%) du groupe placebo avec un niveau de sédation S1, S2 ou S3 ($P=0,036$).

La satisfaction générale des patients est élevée avec une médiane à 9/10 (IC95% 8-9). Ceci est particulièrement vrai dans le groupe rémifentanil si on considère un seuil de satisfaction supérieur ou égal à 8/10. On retrouve alors 39,5% des patients du groupe placebo et 63,5% des patients du groupe rémifentanil $P=0,032$, ayant une satisfaction supérieure à 8/10.

Par contre, l'utilisation du rémifentanil ne semble pas influencer la facilité de la procédure pour l'opérateur. Aucune différence n'est mise en évidence concernant la durée de la procédure, le nombre de ponctions ou l'avis de l'opérateur. Les échecs

semblent plus fréquents dans le groupe placebo (n=5, 11,1%) que dans le groupe rémifentanil (n=1, 2,2%) sans atteindre de significativité statistique, $P=0,2$.

DISCUSSION

1. Efficacité analgésique et anxiolytique

Cette étude met en évidence que l'administration de rémifentanil en mode anesthésie à objectif de concentration avec une cible à 3 ng.ml⁻¹ est une procédure sûre et efficace pour réduire la douleur de 60% au cours de la mise en place de voie veineuse centrale chez l'adulte conscient.

Nous avons inclus une large cohorte de patients conscients nécessitant un CVC pour de nombreuses indications. Par rapport à la littérature, notre population est plus âgée (âge médian 69 ans, contre 43 ans¹⁷, 39 ans⁵ et 42 ans¹⁸). Ceci peut s'expliquer par le recrutement des patients qui venaient de services de gériatrie, médecine interne, maladies infectieuses ou de chirurgie digestive ou orthopédique. Aussi, puisque les modèles d'AIVOC sont ajusté en fonction de l'âge, les résultats devraient être identiques pour des populations plus jeunes.

En l'absence d'anesthésie générale, la mise en place de CVC est douloureuse. Malgré l'anesthésie locale, les douleurs médianes retrouvées dans la littérature sont de 50¹⁸ ou 50 à 60⁵. Nous retrouvons les mêmes valeurs dans le groupe placebo. L'utilisation du rémifentanil a permis dans notre étude de diminuer de 30 points le score médian de douleur. Les autres études de sédation procédurale utilisant le rémifentanil ont rapporté un effet antalgique similaire : diminution de 38 points pour l'utilisation d'une PCA au cours de l'accouchement, 11 points pour la réduction de luxation¹⁰. Enfin, l'utilisation du fentanyl en bolus avait permis une amélioration de 15 points¹⁸.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'amélioration de l'anxiété dans le groupe rémifentanil. Cette absence de résultat peut s'expliquer par un manque de puissance dû à des données manquantes concernant la FAS. Elle peut aussi trouver son origine dans le mode d'évaluation de l'anxiété qui était évaluée par l'opérateur et peut manquer de sensibilité pour dépister l'anxiété réelle du patient. De plus, tous les patients étaient inclus en dehors des situations d'urgence ce qui de base, peut réduire l'anxiété générée par ce geste.

2. Pharmacocinétique

La demi-vie courte, et la demi-vie contextuelle indépendante de la durée d'administration⁷ sont des arguments forts pour l'utilisation du rémifentanyl. En effet, la mise en place d'une voie veineuse centrale peut être un acte extrêmement rapide mais peut se prolonger en cas de difficultés. Dans notre étude, la durée de la procédure allait de 5 à 120 mn. La durée de la procédure n'avait pas d'influence sur le délai de retour à l'état de base, et même en cas de procédure longue, la sortie du service pouvait s'effectuer rapidement après arrêt de l'administration.

Nos résultats montrent que la première ponction est toujours la plus douloureuse. De même, on note l'apparition des effets sédatifs en fin de procédure. On peut penser que malgré la rapidité d'action du rémifentanyl, les procédures ont commencé de manière prématurée, avant que le médicament n'ait atteint son pic d'action (Cmax) expliquant le défaut d'analgésie lors de la première ponction. Retarder le début de la procédure de quelques minutes permettrait d'améliorer l'analgésie au cours de la première ponction en profitant pleinement des effets du rémifentanyl.

3. Effets secondaires

Même si la sédation est un effet secondaire du rémifentanyl et qu'il ne doit pas être considéré comme un signe d'efficacité et d'analgésie²⁴, elle peut être bénéfique pour le patient au cours de cette situation inconfortable et permettrait de réduire l'anxiété induite par le geste.

L'utilisation de l'AIVOC est une manière sûre d'utiliser le rémifentanyl, particulièrement en ventilation spontanée, qui est une situation à risque de complication respiratoire en cas de surdosage²⁵. Au cours de l'étude, nous n'avons rencontré qu'un cas de désaturation dans le groupe rémifentanyl. Il s'agissait d'un patient obèse, présentant une ascite volumineuse et un épanchement pleural dans le cadre d'une néoplasie pancréatique. Cette situation a probablement été favorisée par la position de Trendelenburg utilisée pour réaliser la ponction. Le patient a rapidement récupéré une saturation normale après augmentation du débit d'oxygène

et l'arrêt de l'administration de rémifentanil ce qui n'a pas gêné le protocole puisqu'il s'agissait de la fin de la procédure. Nous n'avons pas noté d'autre évènement grave, et les autres effets indésirables n'étaient pas statistiquement différents du groupe placebo. Ceci met en avant la sécurité d'utilisation du rémifentanil.

4. Forces et Limites

La principale limite dans l'utilisation de ce protocole réside dans la nécessité d'avoir un accès veineux dans des cas où l'indication du CVC est justement la difficulté d'obtenir un accès veineux. Devant cette situation, les patients étaient informés de la nécessité de mise en place d'une voie veineuse périphérique pour pouvoir utiliser le protocole et du risque d'échec nous contraignant à utiliser une anesthésie locale seule.

Une partie des patients provenait de service de chirurgie dans la période post-opératoire. Il est possible que leurs scores de douleurs déclarée soient augmentés par la douleur du site opératoire ou des phénomènes d'hyperalgésie. Cependant, leur répartition équivalente entre les 2 groupes permettait de limiter l'importance de cet effet.

Enfin, nous n'avons pas évalué dans ce protocole la douleur induite par l'injection d'anesthésique local. Ce temps douloureux^{4,17,18} intervenant après l'introduction du rémifentanil est probablement atténué, ce qui serait un avantage supplémentaire pour le groupe rémifentanil.

Notre étude reposait sur un protocole réalisé en double insu et après randomisation qui permettait de limiter les biais et de mettre en avant un haut niveau de preuve pour l'efficacité et la sécurité d'utilisation du rémifentanil.

CONCLUSION

La mise en place de cathéters veineux centraux est un geste fréquemment réalisé chez les patients vigiles. Cependant, cela reste un acte invasif douloureux pour lequel aucune recommandation n'est formulée.

Nous avons démontré ici la supériorité d'une infiltration d'anesthésique local associée au rémifentanyl, administré selon un protocole d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration, en comparaison à l'infiltration d'anesthésique local seule dans la réduction de la douleur à tous les temps douloureux de la procédure. L'utilisation de rémifentanyl est sûre si elle est encadrée par un protocole d'infusion standardisé, elle peut entraîner un léger niveau de sédation qui peut avoir un effet anxiolytique pour le patient mais pas d'évènements indésirables cardio-respiratoires.

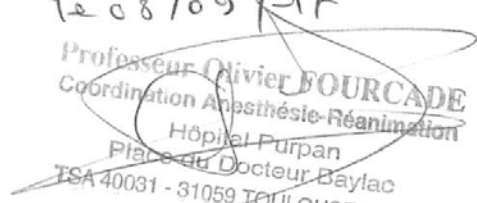
Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques, le rémifentanyl est un agent de choix pour la réalisation d'actes courts comme la pose de cathéters veineux centraux, nécessitant une analgésie efficace et une surveillance post-interventionnelle de courte durée.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*


Didier CARRIÉ

Bon jour impression

Le 08/09/17


Professeur Olivier FOURCADE
Coordination Anesthésie-Réanimation
Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Lorente L, Henry C, Martin M, Jimenez A, Mora M. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care*. 2005;9(6):R631-R635. doi:10.1186/cc3824.
2. Morrison R sean, Ahrenhein JC, Morrison GR, et al. Pain and discomfort associated with commom hospital procedures. *J Pain Symptom Manage*. 1998;15(February):91-101.
3. SRLF. Pose de voie veineuse centrale (VVC). <http://www.srlf.org/metier-dide-reanimation/fiches-techniques/fiche-n5-pose-de-voie-veineuse-centrale-vvc>. Published 2011. Accessed January 17, 2017.
4. Morris R, McKay W, Mushlin P. Comparison of pain associated with intradermal and subcutaneous infiltration with various local anesthetic solutions. *Anesth Analg*. 1987;66(11):1180-1182.
5. Samantaray A, Rao MH, Sahu CR. Clinical Study Additional Analgesia for Central Venous Catheter Insertion: A Placebo Controlled Randomized Trial of Dexmedetomidine and Fentanyl. 2016;2016(Cvci). doi:10.1155/2016/9062658.
6. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The Pharmacokinetics of the new short-acting Opioid Remifentanil (GI87084B) in Healthy Adult Male Volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79(5):881-892.
7. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics A preliminary appraisal. *Anesth Analg*. 1995;29(2):80-94.
8. Minto CF, Shafer SL. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil: I. Model Development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
9. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. II Model Application. *Anesthesiology*. 1997;(86):24-33.
10. Phillips WJ, Halpin J, Jones J, McKenzie K. Remifentanil for Procedural Sedation in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2009;53(1):163. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.08.011.
11. Medina HJ, Galvin EM, Dirckx M, et al. Remifentanil as a single drug for extracorporeal shock wave lithotripsy: A comparison of infusion doses in terms of analgesic potency and side effects. *Anesth Analg*. 2005;101(2):365-370.

doi:10.1213/01.ANE.0000159379.54705.84.

12. Douma MR, Middeldorp JM, Verwey RA, Dahan A, Stienstra R. A randomised comparison of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(2):118-123. doi:10.1016/j.ijoa.2010.11.009.
13. Byun SH, Hwang DY, Hong SW, Kim SO. Target-controlled infusion of remifentanil for conscious sedation during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2011;61(3):195-200. doi:10.4097/kjae.2011.61.3.195.
14. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MMRF. Manual versus target-controlled infusion remifentanil administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg.* 2009;108(3):828-834. doi:10.1213/ane.0b013e318198f6dc.
15. Choong K, AlFaleh K, Doucette J, et al. Remifentanil for endotracheal intubation in neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):F80-4. doi:10.1136/adc.2009.167338.
16. Lago P, Tiozzo C, Boccuzzo G, Allegro A, Zacchello F. Remifentanil for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(8):736-744. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02636.x.
17. Burlacu CL, McKeating K, McShane AJ. Remifentanil for the insertion and removal of long-term central venous access during monitored anesthesia care. *J Clin Anesth.* 2011;23(4):286-291. doi:10.1016/j.jclinane.2010.12.007.
18. Samantaray A, Rao MH. Effects of fentanyl on procedural pain and discomfort associated with central venous catheter insertion: A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(7):421-426. doi:10.4103/0972-5229.136069.
19. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274(1):34-9.
20. McKinley S, Coote K, J S-P. Development and Testing of a Faces Scale for the Assessment of Anxiety in Critical Ill Patients. *J Adv Nurs.* 2003;41(1):73-79.
21. Briggs M, Closs JS. A Descriptive Study of the Use of Visual Analogue Scales and Verbal Rating Scales for the Assessment of Postoperative Pain in Orthopedic Patients. 1999;18(6):438-446.

22. Holdgate A, Asha S, Craig J, Thompson J. Comparison of a verbal numeric rating scale with the visual analogue scale for the measurement of acute pain. *Emerg Med*. 2003;15:441-446.
23. Zetlaoui PJ, Bouaziz H, Jochum D, et al. Recommandations sur l'utilisation de l'échographie lors de la mise en place des accès vasculaires. *Anesthésie & Réanimation*. 2015;1(2):183-189. doi:10.1016/j.anrea.2014.12.008.
24. Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, et al. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth*. 2002;89(5):697-701. doi:10.1093/bja/aef262.
25. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MMRF. Manual versus target-controlled infusion remifentanil administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg*. 2009;108(3):828-834. doi:10.1213/ane.0b013e318198f6dc.

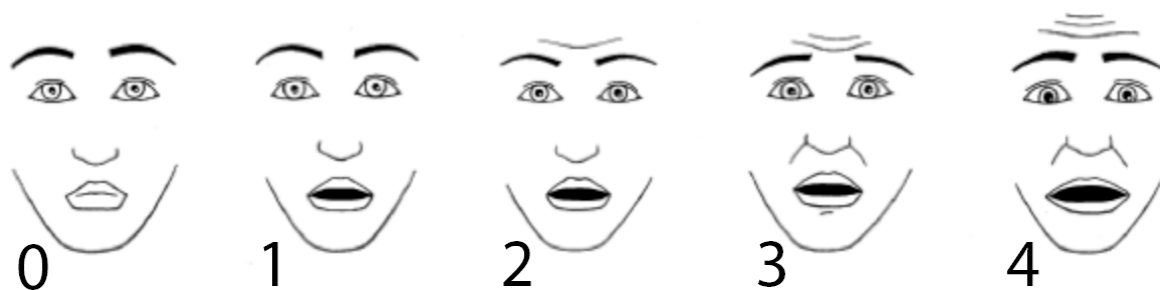
ANNEXES

Annexe 1 : Score ASA

Tableau 1 : Score de l'American Society of Anesthesiology (ASA) établi en 1963

ASA	
I	patient en bonne santé
II	maladie systémique modérée
III	maladie systémique
IV	maladie systémique invalidante imposant une sédentarité
V	patient moribond dont l'espérance de vie est de l'ordre de 24 heures avec ou sans intervention

Annexe 2 : Face Anxiety Scale



Annexe 3 : Echelle de Sédation

Echelle de Sédation (EDS)

S0 : Pas de sédation, patient bien éveillé

S1 : Patient Somnolent, stimuable verbalement

S2 : Patient somnolent, stimuable tactilement

S3 : Patient non réveillable, comateux

Annexe 4 : Article en cours de soumission

REMIFENTANIL FOR ANALGESIA IN CENTRAL VENOUS CATHETER INSERTION: A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

Fanny Vardon Bounes (MD)¹, Xavier Pichon (MD)¹, Guillaume Ducos (MD)¹, Jean Ruiz (MD)¹,
Caroline Samier (MD)¹, Stein Silva (MD, PhD)¹, Agnès Sommet² (MD, PhD),
Olivier Fourcade (MD, PhD)¹, Jean-Marie Conil (MD, PhD)¹, Vincent Minville (MD, PhD)¹

Affiliations:

¹Department of Anesthesiology and Critical Care, University Hospital of Toulouse,
University Toulouse III -Paul-Sabatier, Toulouse, France

²Unité de soutien méthodologique à la recherche clinique, University Hospital of Toulouse,
Toulouse, France

ABSTRACT

Purpose : To demonstrate that remifentanil improves the analgesia during scheduled central venous catheter insertion in mindful patients.

Methods: A prospective, randomized, double-blind, controlled study in patients requiring central venous access. Patients were randomly assigned to receive 3ng.ml⁻¹ remifentanil target controlled infusion (TCI) and local anesthesia (LA) with lidocaine or placebo and LA. All patients were monitored in intensive care or post-intervention care unit and systematically received oxygen. Patients were asked to assess verbal numeric rating pain scale (VNRPS) during the procedure. The primary outcome was the maximal VNRPS.

Results: Ninety patients were included (45 in each group). All patients were analyzed. Remifentanil significantly reduced maximal pain: VNRPS 20 (95% confidence interval [CI] 16-40) vs 50 (95% CI 40-60) in the placebo group $P=0.0009$. We did not observe any adverse event during this study, and there were no significant difference between the 2 groups regarding side effects.

Conclusion: TCI remifentanil is a safe procedure to reduce pain during central venous catheter insertion in awake patients.

Trial Registration : clinicaltrials.gov Identifier : [02206022, REMIDOLCATH](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=02206022&rank=1)

Key words: Induced Pain ; Remifentanil ; Central Venous Catheter ; Anxiety ; Procedural sedation

INTRODUCTION

Central venous catheter (CVC) is a common procedure[1] in anesthesia and intensive care units, and is required for multiple indications in awake patients such as chemotherapy administration, parenteral nutrition, or when veins are difficult to access. It is an invasive procedure which causes pain and discomfort for awake patients[2]. Nowadays, there is no strong recommendation for the analgesia of short painful procedures like CVC insertion. In order to improve comfort and analgesia, the most common way is the use of local anesthesia (LA), but this infiltration may be painful[3] and insufficient[4].

Remifentanil seems to be an ideal drug for short painful procedures because of its strong analgesic potency and short half-life[5]. These characteristics permit its use with spontaneous breathing and return in ward shortly after the end of infusion without delayed effects [6]. Moreover, this medication allows a targeted controlled infusion (TCI) adjusted with age, gender, weight and height using Minto model [7, 8].

Remifentanil is already used for procedural sedation in different situations: intravenous (IV) bolus for joint reduction in emergency department[9], for patient-controlled analgesia during extracorporeal shock wave lithotripsy[10] or during labor[11], for TCI during spinal anesthesia procedure[12] or TCI coupled with propofol for colonoscopy[13]. It is also used in newborn and infant for intubation[14] or central venous catheter placement[15], underlying the efficacy and safety. Some study investigated procedural sedation for CVC insertion[4, 16, 17], but to date no controlled trial have been found in the literature concerning analgesia improvement during central venous catheter insertion.

In this prospective, randomized, controlled, double-blinded study, we aimed to determine the analgesic superiority of remifentanil TCI versus placebo in patients undergoing central venous catheter insertion during monitored anesthesia care after local anesthetic field infiltration.

MATERIAL & METHODS

We performed a prospective, randomized, double-blinded placebo-controlled study in Toulouse University Hospital. This study was approved by a French Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre Mer N° 13 6932 03). Written consent was obtained from all patients before randomization. This trial was registered at clinicaltrials.gov (NCT 02206022).

1 Inclusion and exclusion criteria

We included awake patients over 18 years of age and requiring CVC insertion. Patients less than 18 years old, pregnant women, patients contraindicated to remifentanyl or lidocaine administration, emergency situations, impaired consciousness, unstable psychiatric pathology and substituted opioid addiction were excluded.

2 Randomization and Blinding

Patients were assigned (using computer-generated allocation numbers stored in sealed envelopes) to remifentanyl or placebo group. Both groups received subcutaneous injection of lidocaine (5 mL). A physician not involved in the procedure prepared the blinded syringe by diluting remifentanyl 1mg in 50 ml isotonic sodium chloride solution (remifentanyl final concentration of $20\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) or only 50 ml isotonic sodium chloride solution (placebo group). In both groups, the medication was administered using Orchestra® Base Primea infusion pump (Fresenius Kabi, Brezin, France) configured for target controlled infusion of remifentanyl ($20\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) using Minto model[7, 8] . Patient, operator and nurse were blinded to group allocation.

3 Intervention

Patients were transferred into ICU or recovery room and were all monitored with continuous pulse oximetry (PO), electrocardiogram, heart rate (HR), respiratory rate and non-invasive blood pressure (NIBP). Oxygen was administered at $4\text{L}.\text{min}^{-1}$ for all patients during the procedure. All resuscitation material was available to manage remifentanyl[18] or procedure side-effect.

Upon arrival, medical history, medication use, age, size, weight, face anxiety scale (FAS)[19] and ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status were recorded.

During the procedure, data were recorded at each step: vascular(s) puncture(s), soft tissues dilatation and skin fixation. Data collected were heart rate, pulse oximetry, respiratory rate, non-invasive blood pressure, sedation (using world health organization sedation scale; S1: normal conscious, S2: drowsy with response to verbal stimulation, S3: drowsy with response to physic stimulation, S4: comatose) and verbal numeric rating pain scale (VNRPS).

The infusion started with a target of 2 ng.ml⁻¹. Two minutes after the beginning of the infusion, the operator started subcutaneous local anesthesia using 5 mL lidocaine (10mg.ml⁻¹). Therefore, target was increased to reach 3 ng.ml⁻¹ and was not changed until the end of the procedure excepted in case of adverse effect. No additional drugs were allowed, otherwise, the procedure was considered as failed. The procedure started 1 min after local anesthesia realization.

The infusion was stopped after skin fixation and catheter position or lung complications were checked on a thoracic X-Ray.

Ten minutes after the end of the infusion, patients were asked for satisfaction on a scale of 0 to 10, maximal pain level auto-evaluation during the whole procedure from 0 to 100 (0 no pain, 100 worst imaginable pain) and FAS. Patients returned back to their unit after medical check for breathing, conscious and X-Ray normality.

4 Outcome

Primary outcome was maximal VNRPS during procedure. Secondary outcomes were: pain evaluated with VNRPS after each venipuncture, dilatation and fixation, maximal VNRPS evaluated 10 minutes after the end of infusion, anxiety, patient and operator satisfaction, safety (adverse events) and ease (duration, number of punctures and failure).

5 Statistical Methods

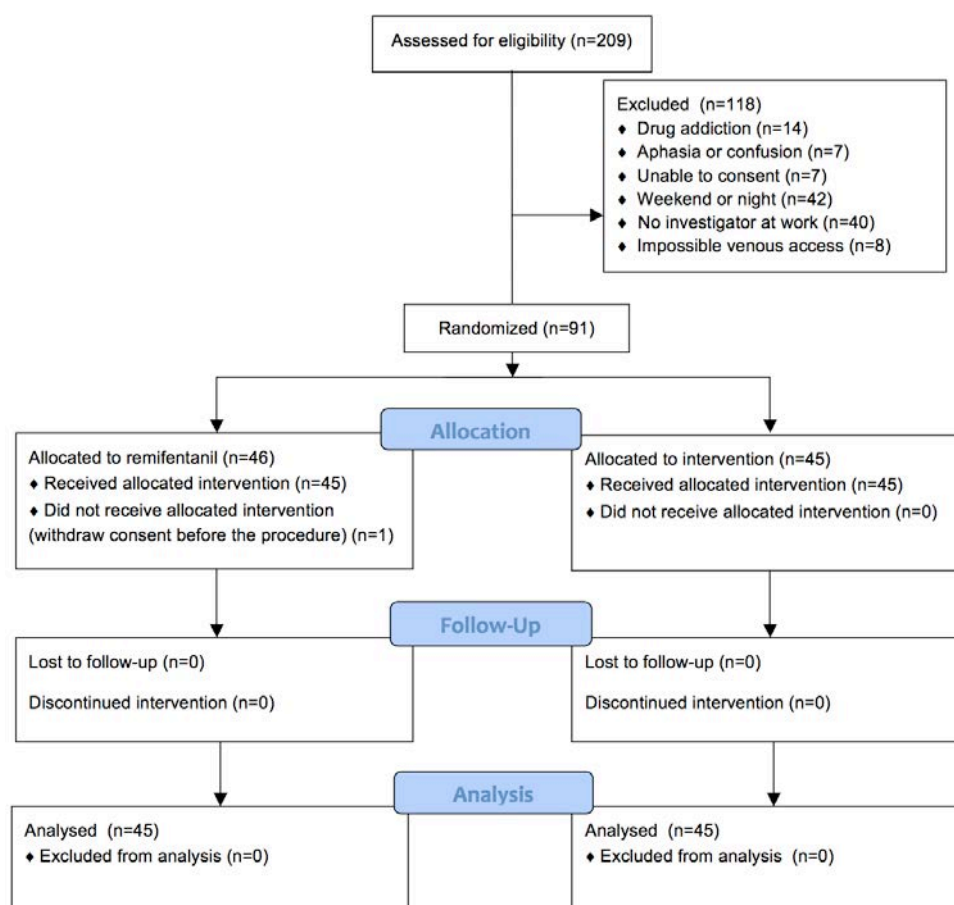
The power of this study was calculated based on previous pain scores noticed during a preliminary study. A reduction in pain scores of 30% was considered acceptable. Forty-two patients were required in each group for an alpha-error of 0.05 and a beta-error of 0.10.

RESULTS

A total of 91 patients were randomized between August 2014 and July 2017. One patient withdraws his consent after randomization and before the beginning of the procedure because he feared opioid, 45 received remifentanil and 45 received placebo. All patients

received the studied drug (remifentanyl or placebo) and all were included in the analysis (Figure 1).

Figure 1: Flow diagram



Patients in both groups were similar with respect to age, body mass index, gender, pre-existing opioid therapy, ASA score, CVC indication and parameters at arrival (Table 1). In the majority of cases, the catheter was inserted in the intern jugular vein (n=77, 87,5%) and all CVC placements were ultrasound-guided.

The median maximal pain score was statistically lower in the remifentanyl group: 50 (95% confidence interval [CI] 40-60) in the placebo group vs 20 (95% CI 16-40) in the remifentanyl group, $p=0.0009$. There was a statistical difference between the two groups for the VNRPS at dilatation: 40 (95%CI 25-40) vs 10 (95%CI 0-20), $p=0.0005$ and stitches: 30 (95%CI 20-40) vs 10 (95%CI 0-20), $p=0.0153$ but not at venipuncture: 30 (95% CI 20-30) vs 20 (95% CI 2-20), $p=0,0746$ (Table 2).

Table 1 : Demographic and baseline characteristics of the patients

	Group		P value
	Placebo (n=45)	Remifentanyl (n=45)	
Age (year)	70 (59-75)	69 (63.9–75.4)	.57
BMI ^a (kg/m ²)	23.8 (23–24.7)	24.2 (22.6–26.3)	.48
Female	21 (46.7%)	26 (57.8%)	.39
Pre-existing Opioid Therapy	12 (26.7%)	13 (28.9%)	.99
ASA			
I / II	1 (2.2%) / 1 (2.2%)	0 (0%) / 1 (2.2%)	.49
III / IV	17 (37.8%) / 24 (53.3%)	18 (40%) / 20 (44.4%)	
CVC ^b Indication			
Antibiotics	17 (37.8%)	21 (46.7%)	.51
Parenteral nutrition	16 (35.6%)	12 (26.7%)	
Difficult venous access	8 (17.8%)	9 (20%)	
Other	4 (8.8%)	3 (6.7%)	
Arrival Parameters			
Heart rate (/min)	88 (75–95)	93 (86–100)	.38
Systolic blood pressure (mmHg)	123 (118-135)	123 (119–131)	.95
Respiratory rate (/mn)	18 (15–20)	17 (16-19)	.87
Pulse oximetry (%)	99 (98-100)	98 (97–99)	.26
Face anxiety scale at arrival			
0	17 (39.5%)	24 (55.8%)	.11
1	9 (20.9%)	8 (18.6%)	
2	8 (18.6%)	5 (11.6%)	
3	4 (9.3%)	6 (14%)	
4	5 (11.6%)	0 (0%)	

Continuous data : median (95% confidence interval) ; categorical data : n (percent)

^a Body Mass Index

^b Central Venous Catheter

Table 2: data during procedure

	Group		P value
	Placebo (n=45)	Remifentanyl (n=45)	
Maximal VNRPS ^a	50 (40-60)	20 (16 – 40)	.0009*
VNRPS ^a at puncture	30 (20 – 30)	20 (2 – 20)	.0746
VNRPS ^a at dilatation	40 (25 – 40)	10 (0 – 20)	.0005*
VNRPS ^a at fixation	30 (20 – 40)	10 (0 – 20)	.0153*
Number of punctures	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	.3446
Duration (mn)	17 (14 – 22)	15 (14 – 19)	.3389
Dose (µg/kg/mn)	0 (NA)	0,135 (0,12 - 0,15)	NA
Total dose (µg)	0 (NA)	136 (120 - 164,6)	NA

^aVerbal Numeric Rating Pain Scale.

Data are expressed as median (95% confident interval).

* < 0.05

Face Anxiety Scale was similar between the two groups before and after the procedure. Paired test did not find a difference for FAS variation.

During the procedure, patients requiring multiple venipunctures presented lower VNRPS in the remifentanil group and the first venipuncture was the most painful.

There was no difference for side effects between the 2 groups particularly regarding apnea, desaturation and nausea (Table 3).

Table 3: Side effects during the procedure

	Group		<i>P</i> value
	Placebo (n=45)	Remifentanil (n=45)	
Nausea or vomiting	0 (0%)	1 (2,2%)	.99
Agitation	4 (8,9%)	0 (0%)	.11
Low blood pressure ^a	2 (4,4%)	0 (0%)	.49
Oxygen desaturation ^b	0 (0%)	1 (2,2%)	.99
Apnea ^c	0 (0%)	0 (0%)	NA
Pneumothorax	0 (0%)	0 (0%)	NA
Failure	5 (11,1%)	1 (2,2%)	.2

^a Mean arterial pressure < 60mmHg

^b Pulse Oximetry < 90%

^c Apnea over 10 seconds

One patient in the remifentanil group presented oxygen desaturation (oximetry < 90%) at the end of the procedure, and recovered shortly after the end of the infusion and increase oxygen flow to 9L.min⁻¹. No patient required opioid antagonism with naloxone. One patient in placebo group was too agitated to complete the procedure and receive IV ketamine, the operator remained blind to the study group and the procedure was considered as failed. All data were conserved for analysis.

Regarding sedation scale, we did not found differences between the two groups for sedation score on arrival and during the beginning of the procedure. However, patients in remifentanil group were significantly more sedated during dilatation (n=14 patients (35%) with S1 or S2 vs n=4 (10%) p=0.0263) and fixation (n=11 (28,2%) with S1 or S2 vs n=3 (7,9%) with S1, S2 or S3 p=0.036).

Global patient satisfaction was high: 9/10 (95% CI 8-9) and particularly in the remifentanil group with more patients over 8 (39,5% in placebo group vs 63,6% in remifentanil group; p=0.032). We did not find difference for operator difficulty, duration of the procedure, number of punctures, hematoma or failure of the procedure.

DISCUSSION

This trial demonstrates that remifentanil TCI is a safe and effective procedure to reduce pain due to CVC insertion by 60% in awake patients.

CVC insertion is a painful procedure in awake patients. A previous study indeed showed a median pain scale of 50/100 for CVC insertion [4] which is similar with our placebo group. Studies relating the use of remifentanil for procedural analgesia reported similar pain reduction, such as -38 points in VNRPS with remifentanil patient-controlled analgesia in labor [11], a mean -11 points in VNRPS for joint reduction with multiple remifentanil intravenous boluses [9] and VNRPS from 30 to 40 for CVC insertion with fentanyl [17]. Our results are consistent with the literature because we report a VNRPS decrease from 50 to 20 in placebo comparing to remifentanil group.

The short half-life and a context-sensitive half-life independent of infusion duration [6] are major arguments for using remifentanil for CVC insertion procedural analgesia which duration spreads from 5 to 120 min in our trial. Our results showed that first puncture was the most painful. Maybe this result is explained by an early start of the procedure despite a short time remifentanil infusion that did not reach maximal max (C_{max}). This early beginning of the procedure before waiting for maximal effect of remifentanil is visible because maximal sedation appeared at the end of the procedure. Even if sedation is a side effect and should not be considered as an analgesia sign [20], it can be a valuable consequence to reduce anxiety during the procedure. As a consequence, postponing the beginning of the puncture for few minutes could improve patient comfort by maximizing the effect of the remifentanil.

We did not notice anxiety improvement in the remifentanil group. This result can be explained on one hand by missing data in the before/after FAS evaluation. On the other hand, we used an observer centered evaluation before and after the procedure that could be insufficient. Likewise, patients were included in non-emergency situations, thus reducing anxiety of the procedure.

Target controlled infusion is a safe way to use remifentanil especially with spontaneous breathing which is a situation at risk for complication in case of overdose[13]. In this trial, we faced only one episode of oxygen desaturation (oximetry < 90%) in a patient with abdominal obesity and important ascites and pleural effusions due to pancreatic cancer. This side effect appeared at the end of the procedure and recovered shortly with increased oxygen flow. It was

favorable by Trendelenburg position during venipuncture. No other major side effects were noticed and no side effect has statistical significance underlying remifentanyl safety.

The main constraint in this procedure was the need of venous access in situation where the indication of central venous catheter is the difficulty of having peripheral venous catheter. In this situation, patients were informed of peripheral venous access necessity to be part of the procedure and the possibility of failure.

Our study has several limits. First, comparatively with the literature [4, 16, 17], our patients were older. However, this difference may be explained by the fact that our institution does not have hematology-oncology unit and the patients included were mainly recruited from digestive surgery, infectious diseases and geriatric units. Anyway, because TCI Model is adjusted for age, we would probably have similar results with younger patients. Second, we did not note VNRPS during local anesthesia infiltration. This painful time [3] is probably decreased by remifentanyl infusion but this data was not planned to be recorded.

CONCLUSION

In conclusion, remifentanyl TCI provided superior analgesia than placebo for CVC insertion along with LA field infiltration when administered at a maximal targeted concentration of 3 ng.mL⁻¹. No respiratory and cardiovascular adverse events were noted so remifentanyl TCI is an ideal drug to use for CVC insertion.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no conflicts of interest.

This study was supported by Toulouse University Hospital, France.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the nurses from the department of anesthesiology and critical care for their kind help in this study, and Toulouse University Hospital, France, for their invaluable help and interest in this study.

REFERENCES

1. Lorente L, Henry C, Martin M, et al (2005) Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 9:R631–R635. doi: 10.1186/cc3824
2. Morrison R sean, Ahrenhein JC, Morrison GR, et al (1998) Pain and discomfort associated with commom hospital procedures. *J Pain Symptom Manage* 15:91–101.
3. Morris R, McKay W, Mushlin P (1987) Comparison of pain associated with intradermal and subcutaneous infiltration with various local anesthetic solutions. *Anesth Analg* 66:1180–2.
4. Samantaray A, Rao MH, Sahu CR (2016) Clinical Study Additional Analgesia for Central Venous Catheter Insertion: A Placebo Controlled Randomized Trial of Dexmedetomidine and Fentanyl. doi: 10.1155/2016/9062658
5. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al (1993) The Pharmacokinetics of the new short-acting Opioid Remifentanyl (GI87084B) in Healthy Adult Male Volunteers. *Anesthesiology* 79:881–892.
6. Egan TD (1995) Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics A preliminary appraisal. *Anesth Analg* 29:80–94.
7. Minto CF, Shafer SL (1997) Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl: I. Model Development. *Anesthesiology* 86:10–23.
8. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL (1997) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. II Model Application. *Anesthesiology* 24–33.
9. Phillips WJ, Halpin J, Jones J, McKenzie K (2009) Remifentanyl for Procedural Sedation in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 53:163. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.08.011
10. Medina HJ, Galvin EM, Dirckx M, et al (2005) Remifentanyl as a single drug for extracorporeal shock wave lithotripsy: A comparison of infusion doses in terms of analgesic potency and side effects. *Anesth Analg* 101:365–370. doi: 10.1213/01.ANE.0000159379.54705.84
11. Douma MR, Middeldorp JM, Verwey RA, et al (2011) A randomised comparison of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour. *Int J Obstet Anesth* 20:118–123. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.11.009
12. Byun SH, Hwang DY, Hong SW, Kim SO (2011) Target-controlled infusion of remifentanyl for conscious sedation during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 61:195–200. doi: 10.4097/kjae.2011.61.3.195
13. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, et al (2009) Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg* 108:828–834. doi: 10.1213/ane.0b013e318198f6dc
14. Choong K, AlFaleh K, Doucette J, et al (2010) Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95:F80–4. doi: 10.1136/adc.2009.167338
15. Lago P, Tiozzo C, Boccuzzo G, et al (2008) Remifentanyl for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 18:736–744. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02636.x

16. Burlacu CL, McKeating K, McShane AJ (2011) Remifentanil for the insertion and removal of long-term central venous access during monitored anesthesia care. *J Clin Anesth* 23:286–291. doi: 10.1016/j.jclinane.2010.12.007
17. Samantaray A, Rao MH (2014) Effects of fentanyl on procedural pain and discomfort associated with central venous catheter insertion: A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 18:421–6. doi: 10.4103/0972-5229.136069
18. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al (1995) Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 274:34–9.
19. McKinley S, Coote K, J S-P (2003) Development and Testing of a Faces Scale for the Assessment of Anxiety in Critical Ill Patients. *J Adv Nurs* 41:73–9.
20. Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, et al (2002) Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth* 89:697–701. doi: 10.1093/bja/aef262

ABSTRACT

Introduction : Central venous catheter insertion is a common practice for anesthetists. This invasive procedure generates pain and anxiety for patients. We aim to demonstrate that remifentanyl improves analgesia during scheduled central venous catheter insertion in mindful patients.

Material & Methods : In this randomized, controlled, double blind trial, we compared target controlled infusion (TCI) of remifentanyl and local lidocaine infiltration to placebo and local lidocaine infiltration to decrease pain scores during central venous catheter placement. We included mindful patients, over 18 years old, without contraindication to remifentanyl or xylocaine. We excluded pregnant women, emergency situations, opioid abuse. Patients were randomized using computer-generated allocation numbers stored in sealed envelopes, to receive target controlled infusion of remifentanyl and xylocaine local anesthesia or placebo and xylocaine local anesthesia (45 patients in each group). All patients were hospitalized in recovery room or intensive care unit, monitored and received oxygen (4L.mn⁻¹). Primary outcome was maximal pain (verbal numeric rating pain scale) during the procedure. Secondary outcomes were pain at each step, anxiety, patient satisfaction, operator ease and side effects.

Results : Ninety patients undergoing central venous catheter insertion were randomly assigned to remifentanyl or placebo group (45 patients in each) All included patients were analyzed. Maximal pain was significantly reduced in the remifentanyl group: median VNRPS 20 (95% confidence interval [CI] 16-40) vs placebo 50 (95% CI 40-60) $P=0.0009$. We did not observe any adverse event during this study, and there were no significant difference between the 2 groups regarding side effects.

Conclusion : Targeted controlled infusion of remifentanyl is a safe procedure to reduce pain during central venous catheter insertion in awake patients.

This study was funded by Toulouse University Hospital, France

Clinicaltrials.gov [02206022](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=02206022)

Remifentanil En Anesthésie A Objectif De Concentration Pour L'analgésie Pendant La Mise En Place De Voie Veineuse Centrale : Une Etude Randomisée En Double Aveugle.

RESUME EN FRANÇAIS :

La mise en place de cathéters veineux centraux (CVC) est une procédure invasive, génératrice de douleur et d'anxiété. Nous avons comparé le remifentanil en mode anesthésie à objectif de concentration associé à une anesthésie locale par rapport à l'anesthésie locale et un placebo pour diminuer les scores de douleurs au cours de la mise en place de CVC. Nous avons inclus des patients conscients, majeurs et sans contre-indication à l'utilisation de remifentanil ou de lidocaïne. Dans cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, 90 patients nécessitant la mise en place de voie veineuse centrale ont été randomisés. Au cours de la procédure les patients étaient monitorés de manière standard et recevaient de l'oxygène. Le critère de jugement principal était la douleur maximale ressentie durant la procédure (échelle verbale numérique). Les critères de jugement secondaire étaient : la douleur à chaque étape, l'anxiété, la satisfaction du patient, la facilité de réalisation de l'opérateur et la survenue d'effets indésirables. Tous les patients inclus ont été analysés. La douleur maximale au cours de la procédure était significativement réduite dans le groupe remifentanil : 20 (intervalle de confiance à 95% [IC] 16-40) vs placebo 50 (IC 95% 40-60) $P=0.0009$. Nous n'avons pas rencontré de complications et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les effets indésirables.

En conclusion, le rémifentanil administré en objectif de concentration est une procédure sûre et efficace pour diminuer la douleur au cours de la mise en place de voie veineuse centrale.

TITRE EN ANGLAIS : Remifentanil For Analgesia In Central Venous Catheter Insertion: A Randomized, Double-Blinded Controlled Trial.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Analgésie, Douleur induite par les soins, Voie veineuse centrale, sédation procédurale, Rémifentanil, Anxiété.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Fanny BOUNES