

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

N° :

DIPLOME D'ETAT

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en Médecine par

Sylvain ISNARDON

Né le 4 Octobre 1982 à Chenôve (21)

**EVALUATION PAR PUPILLOMETRIE
DE L'EFFICACITE D'UNE ANALGESIE LOCOREGIONALE
SOUS ANESTHESIE GENERALE**

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE**

Le 22 Mars 2012

Devant le Jury composé de

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO

Monsieur le Professeur Philippe MERLOZ

Madame le Docteur France ROCOURT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Marc VINCLAIR

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

N° :

DIPLOME D'ETAT

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en Médecine par

Sylvain ISNARDON

Né le 4 Octobre 1982 à Chenôve (21)

**EVALUATION PAR PUPILLOMETRIE
DE L'EFFICACITE D'UNE ANALGESIE LOCOREGIONALE
SOUS ANESTHESIE GENERALE**

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE**

Le 22 Mars 2012

Devant le Jury composé de

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO

Monsieur le Professeur Philippe MERLOZ

Madame le Docteur France ROCOURT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Marc VINCLAIR

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénérologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophthalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Coeféerece des Ueiversités - Praticiee Hospitalier
2011-2012**

Nom	Préecom	Letitulé de la discipline ueiversitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN,

Merci pour votre soutien dans ce projet de sa naissance à ce jour, pour votre confiance dès l'arrivée des premiers pupillomètres sur le CHU de Grenoble et pour vos conseils précieux tout au long de la réalisation de ce travail. Merci aussi en particulier pour avoir permis la finalisation de l'article original. Votre contribution a été indispensable et votre dynamisme constant est un moteur sur le chemin escarpé de la publication médicale.

Merci de nous faire l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO,

Pour votre écoute et vos qualités de pédagogue unanimement reconnues. Pour votre participation à ce travail, vos explications claires et adaptées à l'auditoire sur les subtilités du monde obscur des statistiques et de l'informatique. Je préconise une séance de rattrapage dans votre bureau à tous mes co-internes et de fait futurs thésards.

C'est un réel honneur de vous compter parmi notre jury.

A Monsieur le Professeur Philippe MERLOZ,

L'accueil au sein d'un bloc opératoire d'un élément extérieur qui de plus modifie une organisation bien huilée est parfois difficile. Merci pour votre gentillesse permanente ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à cette étude. Grâce à vous, toutes les mesures ont été réalisées dans la sérénité.

Soyez assuré de notre considération et de notre gratitude.

A Madame de Docteur France ROCOURT,

à toi France,

toi, ton regard toujours bienveillant, l'immense confiance que tu me portes. A l'honneur que tu nous fais en nous donnant la possibilité de participer au secours, nous la "génération montante", comme tu aimes le répéter. Aux nombreuses histoires racontées dans toutes les situations imaginables et sur plusieurs continents. Aux moments joyeux partagés lors de nos improvisations dans le monde du cinéma, et aux aventures à venir.

Un grand Merci pour tout, pour le personnage, pour la personne et pour l'amie.

A Monsieur le Docteur Marc VINCLAIR,

Marco,

De la mise en jambe sur les pentes de Chamrousse à aujourd'hui, quel plaisir et quelle chance de t'avoir eu comme directeur de thèse. Des discussions qui ont permis de faire naître l'idée de ce travail à la finalisation de ce document, merci d'avoir été toujours à l'écoute et ce, toujours dans la bonne humeur. Le sérieux sans se prendre au sérieux, sur un fond de valeurs que je crois communes.

Merci beaucoup.

Aux compagnons et formateurs de mon internat,

qui m'ont fait grandir sur le fond comme sur la forme.

A toute l'équipe de Thonon-les-bains tout d'abord, qui m'a tenu la main pour mes premiers pas dans le monde de l'anesthésie. A vous, Matthieu, Annie, Agnès, Hervé, et tous les autres, les 6 mois les plus formateurs de mon internat, dans un bain de bonne humeur. Et à ma Claudine, pour nos fous rires dans les couloirs du bloc et nos petons trempés dans l'eau froide du lac dans les moments plus difficiles, reste forte, et continue à te battre.

Merci aux équipes d'ortho Nord ainsi qu'à Thierry Bagnol pour avoir permis la bonne réalisation de cette étude.

Aux équipes de Réa Neurochir, médecins, infirmiers, AS, pour votre bonne humeur, pour ces nombreuses nuits passées en votre compagnie. Vous m'avez tout de même fait hésiter à accepter...

Merci aussi aux équipes des différents stages traversés : celles de la mutualiste, de l'uro, de la CMF, du thoracique, d'ortho Sud de la main et de réanimation à Chambéry. Un merci particulier à tous et toutes les IADEs rencontrées. J'ai appris ce métier dans la bonne humeur et la bienveillance, en grande partie grâce à vous.

Merci aussi bien sûr aux secrétaires du PAR Jocelyne, Sandrine et Corinne sans qui rien ne serait de soi, pour votre bonne humeur et votre aide à chaque fois que nécessaire.

Un merci particulier aux équipes du SAMU 38, à Marco, Isa, Katell, Anouar, Marlène, Béné, Sophie..., à tous ceux avec qui j'ai partagé une inter' ou un simple verre, Merci aux médecins, infirmiers, pilotes, ambulanciers ainsi qu'à tous les PARM. Merci pour toutes les nuits passées sur les routes de l'isère. Parfois à moitié éveillé mais toujours dans la joie de partir avec vous.

Merci aux équipes du PGHM, des CRS et de la sécu pour votre accueil et votre accompagnement dans cette progression dans le milieu de la Montagne. Merci pour les interventions déjà effectuées et celles à venir.

Enfin, merci à tous les Médecins, IADEs et personnels du bloc et de la maternité d'Annecy. Je vous dois une partie de cette thèse. Merci pour votre accueil et votre bonne humeur. Pas encore parti, j'attends novembre avec impatience.

A tous les membres de ma famille,

A toi, que j'aime, tout simplement. A nous, à notre avenir, à nos projets. Merci d'être comme tu es, d'être là, dans ton inconstance et dans ta folie de tous les jours. Et merci d'accepter les contraintes de ce métier.

A mes parents, merci à vous pour l'éducation que vous nous avez donnée, à mes frères et à moi. Celle qui fait que nous sommes qui nous sommes aujourd'hui, individuellement et ensemble. Je me sens à ma place, épanoui et entouré de bienveillance. Merci, merci, et encore merci. Je vous aime.

A mes frères, Marc et Bruno, pour les bons moments traversés ensemble, et pour ce que nous sommes aujourd'hui. Pour les trop courtes périodes de retrouvailles, autour de la table à Grésy, Dijon ou ailleurs. Et pour les projets passés et à venir. Merci aussi surtout pour l'acceptation de l'autre, ça n'a pas toujours été facile mais nous en récoltons les fruits maintenant. *A Delphine et au piti polichinelle*, pour la bouffée de bonheur que nous attendons tous avec impatience...

A toi ma tit' Mamoune, merci pour tout ce que tu nous as apporté, pour tout ce que tu nous as transmis depuis nos premiers jours. Ta présence à nos côtés est indispensable. Merci de m'avoir accompagné durant toutes mes études, et de m'avoir offert ce refuge qu'est le piano et la musique. Je t'aime ma tit' Mamoune.

A Papy, mon Parrain, et Mamie, partis trop tôt, et qui nous manquent, mais qui je suis sûr sont présent à nos côtés à chaque instant.

A ma ptit' Manon, décidément trop lointaine en distance mais bien présente dans mon coeur.

Et à tous les oncles, tantes, cousins et cousines, Tata Pat', Dani, Lolo, Marie, Tata Dodo, Damien, Emilie, Vincent, Vincent, Bibie, JB, Tata Cath', Justine, Laura, Tata Nath', Criss, Boyan ...Merci à vous pour toutes les réunions de famille, au sens littéral du terme. Dès que disponible, tout le monde rejoint le groupe sans hésiter. Continuons ! Tout ça fait partie des piliers qui nous portent.

A ma Marraine, heureux comme au premières années de se retrouver mais aussi tout ce temps à rattraper...

A mes amis,

A Léa, à ce que l'on ne dit qu'à des Amies comme toi, à ta bienveillance, ta tolérance. Merci d'être là et d'être toi. Merci pour les 14 années passées maintenant. Merci pour tes passions, ton intégrité et ta force intérieure. *Et à Benja*, merci à toi pour ces années d'amitié. A toutes les aventures que vous avez vécues ensemble. A toutes celles que vous gardez en secret mais que j'en suis certain, vous réaliserez. Et surtout à votre créativité et votre dynamisme pour faire que votre vie est différente, toujours dans l'altruisme et le soutien aux autres.

A Cécile, MMA, qui aurait dit que quelques traces de craie aboutiraient à ça... Même si il y a cette distance et ces périodes trop longues de silence, c'est toujours comme la première fois. Merci pour toutes les discussions, toutes les prises de tête et tous les moments de complicité rarement égalés.

Et merci à tout le groupe de la fac de Dijon, Anne-So, Ad', Aurèl', Dju, merci pour ces années de partage sur le boulot, la vie, les sentiments. Merci pour ces rares moments où nous nous retrouvons.

A vous deux Jean-Mi et Lolo, merci pour votre amitié et votre soutien constant. Que ce soit sur les piste de ski de Samoens, dans les bains bouillonnants ou dans votre nouvelle maison, tout se termine toujours dans le rire et la festivité. A quand la piscine dans le jardin ? Et puis merci aussi à Cloclo, pour tes rires constants.

A Arnaud et Lulu, que j'aime profondément et qui m'ont accepté pour me faire vivre des moments exceptionnels d'amitié, parfois un peu trop alcoolisés, toujours dans la sincérité et la profondeur. Et puis merci à Michel, Béné, Isabelle, et à ceux que j'oublie ici et qui ont partagé ces soirées monumentales.

Merci à toi Céc', depuis notre rencontre au Canada, merci pour cette complicité, merci pour ton rire que j'entend à chaque fois que je pense à toi.

Merci à toi aussi Dudu, pour ces moments partagés, pour cette nuit sous terre où s'est liée notre amitié et à toi Valérie, ainsi qu'au reste du groupe du Canada, Ali, Rico, Lio, Philippe.

Un grand merci à toi Isa, pour m'avoir permis de vivre toutes ces aventures en Afrique, et pour ton amitié dès le premier retour en France. Et puis merci à Paul, Laurence, et toutes les

équipes des Ultratrails... Merci à toi Alex, pour notre voyage en Lybie encore à réaliser et cette soirée de partage récente.

Merci à toi aussi Lise, pour ces fous rires et cette complicité dans les idées. Pour cette envie de ne pas rentrer dans le moule un peu usé de la société.

A tous mes Amis de promo, Merci pour le groupe, l'ambiance, les soutiens dans les moments de joies et les moments un peu plus difficiles... Merci à vous Améloche et Simon, pour être là, tout simplement, et puis Merci à Lulu, Isa, Cricri, Juju et Juju, ont est quand même une promo exceptionnelle!!

Et merci à tous les autres co-internes et ex-co-internes, Evodie, Anne-Claire, Arnaud, Vonvon, Thibault, Luc, Clotilde, Séb, Cam', Jules, Thomas, Perrine, Marion, Fanny, Etienne, Loïc, Karine, Marine, Sam, Aurore, Jessie, Adrien, Jérôme, Serge, Caro, PH, Flo, Sophie, Myriam, Marie-Cécile, ... et ceux que j'ai sûrement oublié...

A toi ma Sab', de Ta piscine du Parc aux soirées dijonnaises, lyonnaises et parisiennes, je ne sais plus s'il faut te placer dans la case famille ou Amie...

A tous les Amis et potes de Lyon, Fanny, Manu, Dara, Manila, Laure, Mariette, François ... merci de me laisser vous accompagner dans vos soirées, journées de ski et autres brunchs dans la ville des lumières. Les cours de DES ont vraiment du bon parfois !

A toi Olivier, pour cette vision si particulière du bonheur, cette envie de profiter de ce qu'il y a de plus simple et authentique dans la vie. Merci d'avoir participé à me donner le cap d'une vie équilibrée entre le travail et la vie personnelle. Je suis heureux de t'avoir rencontré hors de l'hosto, j'espère ne pas te décevoir cet été. Et ne repousse pas trop tes aventures, tu es intrinsèquement fait pour les vivre.

A toi Alain, pour ton amitié et ton aide dans ce qui fait que j'avance dans ma vie.

A vous deux Arnold et Marie, pour votre amitié, votre courage et votre vision positive de la vie malgré les difficultés.

A ceux que je ne vois plus mais qui ont eu une importance particulière et qui m'ont aidé à grandir, Michael bien sûr, et puis Amélie, Mme Roth, Frédéric, Nathalie, Laurie, Guillaume, Julia, David, Julien, ...

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	6
PARTIE I : RATIONNELS PHYSIOLOGIQUES.....	8
I.1. Régulation du diamètre pupillaire.....	8
I.1.1. Généralités sur la pupille.....	8
I.1.2. Système nerveux autonome et régulation du diamètre pupillaire.....	8
I.2.. Le réflexe de dilatation pupillaire.....	12
I.2.1. Bases physiologiques du PRD.....	12
I.2.2. Facteurs influençant le PRD.....	14
I.3. Application du PRD à l'évaluation d'une ALR.....	15

PARTIE II : PROTOCOLE DE L'ETUDE.....18

II.1. Objectif de l'étude	18
II.2. Méthodologie.....	18
II.2.1. Type d'étude.....	18
II.2.2. Protocole de l'étude.....	18
II.2.3. Outil de mesure du PRD.....	21
II.3. Sélection des patients.....	23
II.3.1. Critères d'inclusion.....	23
II.3.2. Critères d'exclusion.....	24
II.4. Recueil de l'information	24
II.4.1. Paramètres étudiés.....	24
II.4.2. Matériels utilisés.....	25
II.5. Tolérance : Évènements indésirables.....	26
II.6. Analyse statistique.....	27

PARTIE III : RESULTATS.....	28
III.1. Période, lieu d'étude et collectif de patients.....	28
III.2. Caractéristiques cliniques et démographiques.....	29
III.3. Caractéristiques anesthésiques et chirurgicales.....	30
III.4. Variations du diamètre pupillaire.....	31
III.4.1. Amplitude du PRD.....	31
III.4.2. Analyse des courbes.....	35
III.5. Variation des paramètres physiologiques en réponse à la stimulation.....	38
III.6. Evaluation post-opératoire.....	39
III.7. Complications observées.....	40
III.7.1. Complications liées à l'anesthésie.....	40
III.7.2. Complications liées à la pupillométrie.....	40

PARTIE IV : ACTICLE ORIGINAL.....	41
Abstract.....	43
Introduction.....	44
Methods.....	45
Results.....	49
Discussion.....	51
Tables.....	55
Figures.....	56
CONCLUSION.....	59
ANNEXES.....	61
ANNEXE I : Fiche de recueil de consentement.....	62
ANNEXE II : Feuillet d'information patient.....	63
ANNEXE III : Fiche de recueil de données.....	65
ANNEXE IV : Classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA).....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	72
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

Ce manuscrit inclut un article en cours de publication dans une revue internationale ainsi que des compléments en français. La liste ci-dessous comprend donc des abréviations en anglais et en français.

AG : Anesthésie Générale

AIVOC : Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration

ALR : Analgésie Locorégionale

ASA : American Society of Anesthesiologists

bpm : battements par minute

Ce : Concentration au site effet

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HTA : Hypertension Artérielle

Hz : Hertz

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

IQR : Inter Quartile Range

IVSE : Intraveineux à la Seringue Electrique

LCD : Liquid Crystal Display

mA : milliampère

mmHg : millimètre de mercure

PAs : Pression Artérielle Systolique

PRD : Pupillary Reflex Dilation

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

SPI : Surgical Plethysmographic Index

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

TCI : Target Control Infusion

INTRODUCTION

L'analgésie locorégionale (ALR) est essentielle pour l'amélioration de l'analgésie per- et postopératoire en chirurgie orthopédique [1-3]. Elle est un chaînon important de l'analgésie multimodale et peut être employée de deux manières différentes. Utilisée seule, elle permet de réaliser des actes chirurgicaux chez le patient vigile. Utilisée en complément de l'anesthésie générale, elle optimise l'analgésie postopératoire et contribue à l'amélioration du confort du patient. Dans ce cas, la perte de conscience générée par l'anesthésie générale (AG) rend difficile l'évaluation de l'efficacité de l'ALR réalisée. Elle est alors fondée sur l'observation de paramètres cliniques (fréquence cardiaque, pression artérielle, sueurs, larmes, mouvements, critères ventilatoires) et ne permet pas de différencier la composante analgésique due à la perfusion de morphiniques de celle fournie par la technique d'ALR employée. Ces paramètres sont de plus rétrospectifs, peu sensibles et non spécifiques [4].

De nouvelles techniques d'évaluation de l'analgésie peropératoire sont actuellement en cours d'étude : pléthysmographie de l'onde de pouls, réflexe cutané vasomoteur... D'autres combinent différents paramètres, comme le Surgical Plethysmographic Index (SPI) [5, 6] ou l'Index Cardéan[®]. Cependant, ces techniques ne permettent pas de prédire avant l'incision cutanée l'efficacité d'une technique d'ALR utilisée chez un patient particulier.

L'augmentation de la surface pupillaire en réponse à une stimulation nociceptive est connue. Elle est la conséquence d'une modification dans la balance sympathique/parasympathique agissant sur la motricité intrinsèque de l'œil [7]. Lorsque que la stimulation nociceptive intéresse un territoire bloqué par une technique d'ALR, l'information douloureuse n'est plus transmise et le réflexe de dilatation pupillaire (Pupillary Reflex Dilatation : PRD) est diminué ou aboli. Cette utilisation a été décrite lors d'une anesthésie péridurale combinée à une anesthésie générale [8-10]. L'utilisation conjointe de la pupillométrie avec stimulateur

nociceptif a permis de prédire le niveau d'installation d'une anesthésie péridurale sous AG avec une grande fiabilité, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Cette étude a cherché à tester la technique de pupillométrie dans l'évaluation de l'efficacité d'une technique d'ALR unilatérale chez un patient placé sous AG. Le modèle d'étude a été le bloc sciatique réalisé en préopératoire d'une chirurgie du pied ou de la cheville. L'application successive de stimulations nociceptives en territoire cutané bloqué par la technique d'ALR et en territoire controlatéral non bloqué a permis ainsi d'utiliser chaque patient comme son propre témoin. Le vidéopupillomètre Neurolight[®] avec stimulateur nociceptif intégré a permis l'acquisition synchrone du PRD en réponse à la stimulation nociceptive tétanique calibrée.

PARTIE I : RATIONNELS PHYSIOLOGIQUES

I.1. Régulation du diamètre pupillaire

I.1.1. Généralités sur la pupille

La pupille est l'orifice par lequel les rayons lumineux pénètrent dans la chambre postérieure de l'œil, avant d'atteindre la rétine. Elle est délimitée par l'iris qui, du fait de sa capacité à changer de forme, en détermine la taille. Deux muscles antagonistes rentrent en jeu dans la motricité pupillaire :

- le muscle dilatateur de l'iris : il s'agit d'une lame musculaire mince, circulaire, à fibres radiales, qui s'étend sur toute la surface de l'iris. Sa contraction entraîne une diminution de la taille de l'iris et donc une augmentation de celle de la pupille.

- le sphincter de l'iris : c'est un muscle dont les fibres se disposent de façon concentrique jusqu'au pourtour de la pupille. Sa contraction est quant à elle responsable d'une diminution de la taille de la pupille.

Ces deux muscles obéissent à la loi d'innervation réciproque de Sherrington, l'excitation de l'un s'accompagne d'une inhibition de l'autre.

I.1.2. Système nerveux autonome et régulation du diamètre pupillaire

Les variations du diamètre pupillaire sont influencées de façon constante et rapide par le système nerveux autonome (SNA). Il se décompose en SNA orthosympathique ou sympathique et en SNA parasymphatique. Dans les deux cas, les centres se situent au niveau du tronc cérébral ou de la moelle épinière. Un premier neurone pré-ganglionnaire relie le

centre intra-axial au ganglion végétatif. Il fait synapse avec un deuxième neurone post-ganglionnaire, qui relie les structures musculaires intrinsèques de l'œil et est responsable par son action d'une modification de taille de la pupille. Les voies anatomiques du SNA sympathique et parasympathique sont cependant différentes.

La voie sympathique oculaire (Figure 1)

Plusieurs centres sont à l'origine de cette voie. Une participation du centre de Karplus et Kreidl au niveau du plancher du III^{ème} ventricule, ainsi que de centres sympathiques corticaux et du tronc cérébral est probable. Mais le centre principal est le centre ciliospinal de Budge et Waller. Il se situe au sein de la substance grise de la moelle épinière et s'étend habituellement de la 7^{ème} vertèbre cervicale à la 2^{ème} vertèbre thoracique.

Les fibres pré-ganglionnaires qui en sont issues sortent de la moelle au niveau de la première vertèbre thoracique. Elles cheminent ensuite au sein de la partie ventrale des racines rachidiennes qu'elles quittent pour former le rameau communicant blanc. Celui-ci vient rejoindre la chaîne ganglionnaire sympathique latéro-vertébrale au niveau de son ganglion cervical inférieur (ganglion stellaire) puis du ganglion cervical moyen et viennent finalement faire synapse avec le neurone post-ganglionnaire au niveau du ganglion cervical supérieur. Les fibres post-ganglionnaires effectrices quittent secondairement le ganglion cervical supérieur par l'intermédiaire du nerf carotidien interne. Celui-ci emprunte le trajet carotidien en longeant sa surface au niveau de la carotide commune, puis traverse le rocher dans le canal carotidien puis au niveau du sinus caverneux. Il forme le plexus caverneux avant de rejoindre enfin le ganglion de Gasser. De là s'individualisent successivement le nerf trijumeau, le nerf nasal et le nerf ophtalmique. Ce dernier pénètre dans l'orbite par la fente sphénoïdale postérieure en accompagnant l'artère ophtalmique. La partie intra-orbitaire du nerf nasal

donne naissance aux nerfs ciliaires longs et courts qui traversent la sclérotique de l'œil et atteignent le plexus de la base de l'iris dont les fibres sympathiques sont destinées aux muscles dilatateurs.

Le neurotransmetteur des neurones post-ganglionnaires du SNA sympathique est la noradrénaline. Au final, la présence de nombreux récepteurs alpha-adrénergiques sur les fibres du muscle dilatateur de la pupille provoque sa contraction (mydriase) lors d'une stimulation sympathique.

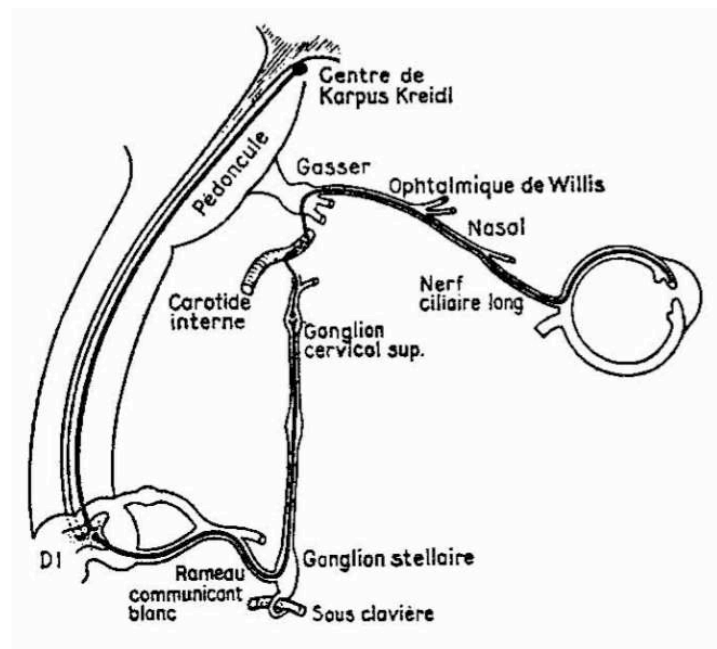


Figure 1 : La voie sympathique oculaire

La voie parasympathique oculaire (Figure 2)

La voie parasympathique oculaire est irido-constrictrice. Son centre se situe au sein du pédoncule cérébral et est composé du noyau d'Edinger-Westphal médian et du noyau antéro-médian.

Les fibres pré-ganglionnaires parasympathiques longent par la suite les fibres du nerf moteur oculaire commun. Elles quittent le pédoncule cérébral au niveau de sa face antérieure au niveau de la terminaison du tronc basilaire, au-dessus des artères cérébelleuses supérieures puis croisent la tente du cervelet pour pénétrer au niveau du toit du sinus caverneux. A sa partie antérieure, les fibres parasympathiques cheminent le long de la branche terminale inférieure du nerf oculomoteur commun. Elles poursuivent en perforant la fente sphénoïdale puis longent le muscle droit inférieur avant de former le ganglion ophtalmique. C'est au sein de ce ganglion que le neurone parasympathique pré-ganglionnaire fait synapse avec le neurone effecteur post-ganglionnaire. Les fibres formées alors rejoignent les nerfs ciliaires courts qui perforent la sclérotique et rejoignent enfin pour une partie d'entre eux le sphincter de l'iris.

Le neurotransmetteur des neurones post-ganglionnaires du SNA parasympathique est l'acétylcholine. La stimulation directe des récepteurs cholinergiques muscariniques présents sur les fibres musculaires du sphincter de la pupille est ainsi responsable d'une contraction pupillaire (myosis).

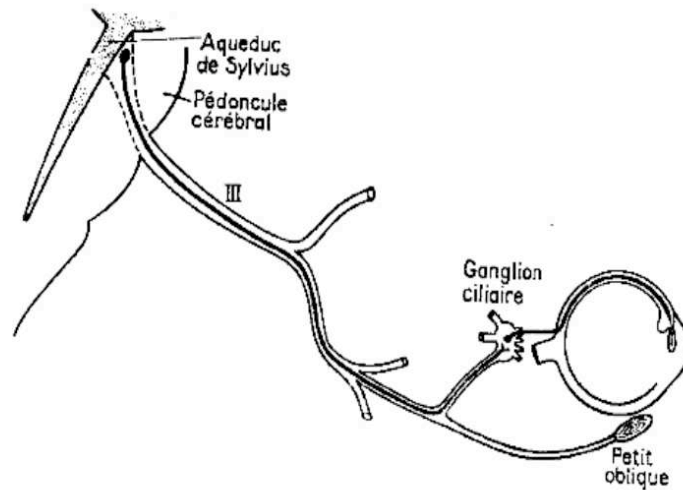


Figure 2 : La voie parasympathique oculaire

I.2. Le réflexe de dilatation pupillaire

I.2.1. Bases physiologiques du PRD

Chez le patient éveillé, un stimulus nociceptif est responsable d'une hyperactivité sympathique s'accompagnant d'une dilatation de la pupille [7].

Chez le patient placé sous anesthésie générale, l'application d'un stimulus nociceptif serait responsable d'une inhibition du système parasympathique. La résultante est donc en faveur du système sympathique responsable ainsi d'une dilatation pupillaire [7, 11].

En pratique clinique, l'évaluation du PRD est relativement simple d'emploi au lit du malade. Il existe deux grands moyens d'étude :

- soit par enregistrement continu (ou par des mesures ponctuelles répétées) des variations de diamètre pupillaire au cours de l'acte opératoire ou de gestes douloureux (aspirations

trachéales, retournement, soins douloureux...). La présence d'une dilatation pupillaire témoigne dans ce cas d'un éventuel défaut d'antinociception.

- soit par mesure ponctuelle du PRD suite à l'application d'un stimulus nociceptif calibré (**Figure 3**). Ce stimulus tétanique est appliqué sur la peau par l'intermédiaire d'électrodes. Il est actuellement le test le plus prédictible de l'apparition d'un état nociceptif en réponse à un geste douloureux (intubation orotrachéale, incision chirurgicale). La fréquence de stimulation est de 50 à 100Hz. Une durée de la stimulation de quelques secondes est suffisante à l'apparition d'un RDP [12]. L'intensité peut être choisie de 5 à 80 mA sur les dispositifs actuellement utilisés en France. Ce mode est employé pour objectiver une analgésie locorégionale chez le patient non communicant, les électrodes étant placées au niveau d'un dermatome anesthésié. Le caractère reproductible de la mesure permet de plus d'évaluer le stimulus nociceptif étudié par comparaison avec un stimulus nociceptif calibré. Il est actuellement le test le plus prédictif de la nociception par rapport à d'autres gestes douloureux (intubation orotrachéale, incision chirurgicale) [13-15].

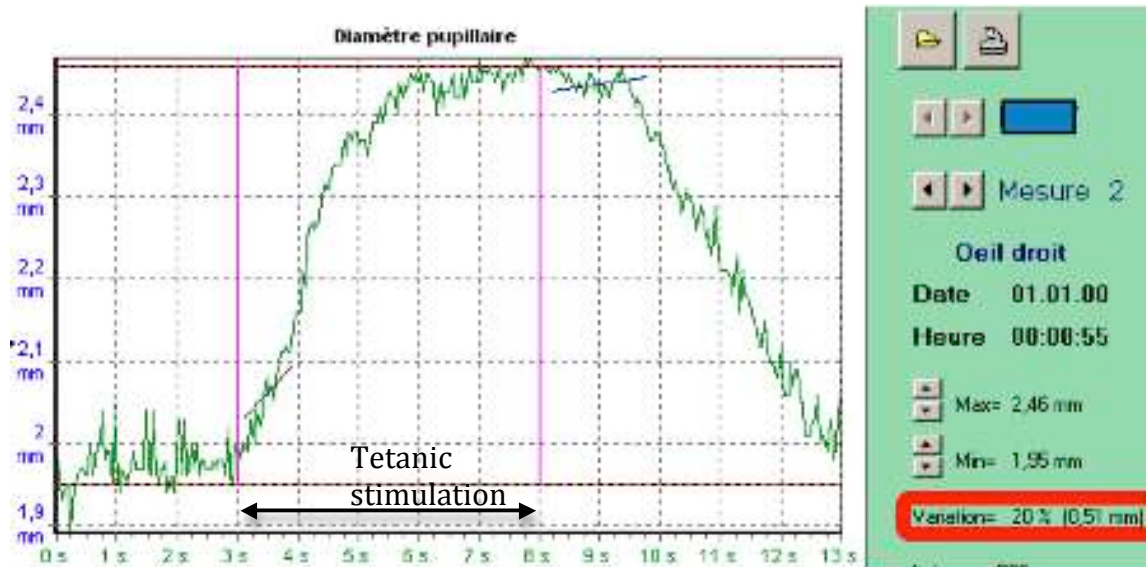


Figure 3 : PRD en réponse à une stimulation nociceptive tétanique cutanée (relecture par logiciel NLviewer)

I.2.2. Facteurs influençant le PRD

Le principal facteur responsable d'une altération du PRD est l'emploi de morphiniques. Alors que l'étude du PRD permet l'adaptation de leur posologie, une augmentation de celle-ci provoque une réduction du PRD selon une relation quasi linéaire [16-20].

Les traitements possédant une influence sur le système nerveux autonome modifient de la même manière l'étude des réflexes pupillaires. C'est le cas de la dexmedétomidine [22], du métoclopramide, du dropéridol [23], de la clonidine, et de fortes doses de protoxyde d'azote [24].

Les bêta-bloquants [14], la lidocaïne intraveineuse[25], l'éphédrine [26] ainsi que l'ondansétron [23] ne semblent par contre pas avoir d'influence majeure sur le PRD.

Certaines pathologies s'accompagnant une atteinte neurologique dysautonomique ont été incriminées comme modifiant le réflexe photo-moteur (RPM) ou le PRD. C'est le cas des patients présentant un diabète évolué [21]. La pupillométrie reste utilisable mais

l'interprétation des mesures réalisées doit en tenir compte. C'est aussi le cas pour certaines pathologies oculaires (cataracte sévère, amblyopie).

La pupillométrie reste un outil relativement récent en anesthésie et en réanimation. Les différentes études sur l'influence de certaines pathologies ou de certains traitements restent à réaliser.

Enfin, certaines positions (décubitus ventral, décubitus latéral) rendent difficile voire impossible l'utilisation de la pupillométrie.

I.3. Application du PRD à l'évaluation d'une ALR

Les douleurs chirurgicales sont secondaires à un excès de nociception. Elles résultent d'une stimulation des récepteurs nociceptifs qui, après transduction en influx électrique membranaire (genèse de potentiels d'action membranaires), sont transmises au système nerveux central (SNC) par l'intermédiaire de fibres périphériques de type C et A δ [27].

La réalisation d'une ALR permet un blocage de la transmission de l'information douloureuse au niveau de ces fibres périphériques grâce à une inhibition des canaux Na⁺ membranaires rapides principalement.

Dans le cas d'une efficacité complète d'une technique d'ALR, le PRD en réponse à une stimulation nociceptive en zone bloquée ne peut donc plus être mis en évidence.

Peu d'équipes ont utilisé l'étude du PRD comme outil de surveillance de l'efficacité d'une technique d'ALR. Larson et al. ont les premiers prédit avec précision le niveau d'installation d'une anesthésie péridurale chez des patients placés sous anesthésie générale grâce à la pupillométrie. Dans leur étude, des stimulations nociceptives étaient appliquées dermatome

par dermatome, du bas vers le haut. Une augmentation du PRD sur deux dermatomes successifs était interprétée comme prédictive du niveau de blocage. Après réveil, des prick-tests étaient réalisés afin de déterminer le niveau "réel" d'anesthésie. Chez 16 des 18 patients inclus, le niveau prédit était le niveau "réel" avec une marge d'erreur de 2 dermatomes. Chez 2 des 18 patients, la différence excédait 2 dermatomes mais restait inférieure à 4 dermatomes (Figure 4) [8].

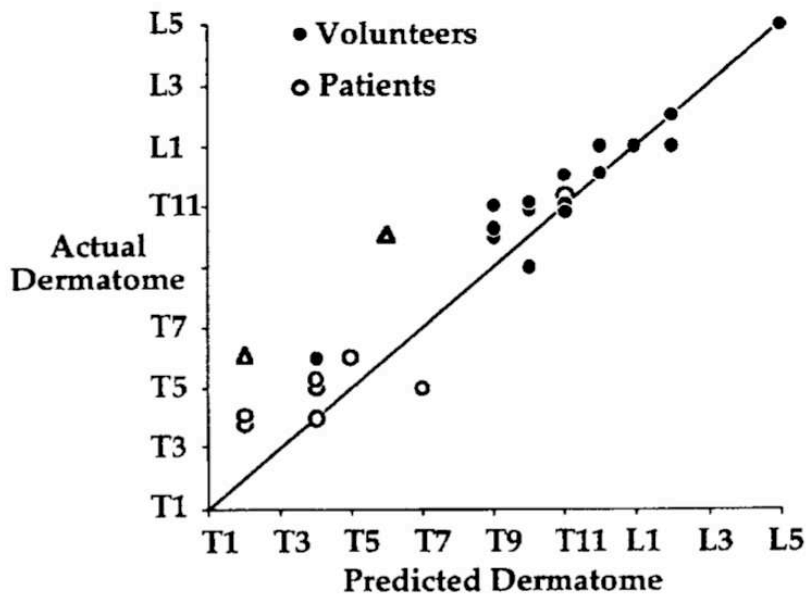


Figure 4 : Corrélation blocs prédits / blocs "réels".

Le même principe a pu être employé dans la mise en évidence d'une anesthésie caudale chez l'enfant de plus de 2 ans [9].

Enfin, une étude préliminaire a étudié le PRD comme outil d'évaluation de techniques d'analgésie péridurale thoracique chez 13 patients bénéficiant d'une thoracotomie chirurgicale programmée sous anesthésie générale. Le PRD moyen après stimulation électrique en niveau non bloqué était de 0,9 mm et de 0,2 mm en niveau bloqué. Dans l'étude, un PRD supérieur ou égal à 0,5 mm était prédictif d'un bloc sensitif incomplet. Un PRD supérieur à 1mm était prédictif d'un bloc sensitif inefficace. En fonction des réponses obtenues, le débit de perfusion d'anesthésiques locaux était adapté et ce, chez des patients anesthésiés par de faibles doses de rémifentanyl et de propofol. Avec cet algorithme d'adaptation posologique en anesthésiques locaux, l'analgésie per et postopératoire était satisfaisante avec des scores obtenus sur une échelle visuelle analogique (EVA) de douleur au réveil strictement inférieurs à 3 chez 85 % des patients [10].

PARTIE II : PROTOCOLE DE L'ETUDE

II.1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de vérifier l'efficacité analgésique d'un bloc nerveux sensitif unilatéral du membre inférieur grâce au vidéopupillomètre Neurolight[®] avec stimulateur nociceptif intégré. Les mesures sont réalisées après stimulation nociceptive bilatérale (côté bloqué versus côté non bloqué) chez des patients placés sous AG bénéficiant d'une chirurgie programmée du pied ou de la cheville.

II.2 Méthodologie

II.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude analytique observationnelle monocentrique. L'étude a été réalisée auprès d'une cohorte de 24 patients admis pour une chirurgie orthopédique du pied ou de la cheville sous anesthésie combinée AG + ALR par bloc sciatique au niveau poplité.

II.2.2. Protocole de l'étude

Chaque patient susceptible de remplir les critères d'inclusion a été informé, lors de la consultation d'anesthésie, de la réalisation de cette étude, de ses principes, de ses objectifs, des effets indésirables potentiels, ainsi que de sa liberté vis-à-vis des de son consentement. Un feuillet d'information lui est remis. S'il souhaite participer à l'étude, celui-ci remplit la feuille de consentement et la remet à l'anesthésiste lors de la visite pré anesthésique la veille de l'intervention.

Après accueil au bloc opératoire et vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, une surveillance continue habituelle par électrocardioscope, pression artérielle non invasive, et oxymétrie pulsatile (SpO₂) est mise en place. Pour chaque patient inclus, un formulaire de recueil de données individuel est complété.

Après mise en place d'une voie veineuse périphérique, le bloc sciatique est réalisé du côté ipsilatéral à la chirurgie en salle de pré-anesthésie, selon la procédure habituelle par voie poplitée latérale sous contrôle échographique et électrostimulation sentinelle (0,6 mA). L'anesthésique local est injecté en amont de la division du nerf sciatique en contingent péronier commun et tibial. Son type est choisit en fonction de la vitesse d'installation et de la durée du bloc désirées. Son volume a été laissé à l'appréciation de l'anesthésiste réalisant l'acte et consigné dans la fiche de recueil de données. La fin de l'injection du produit anesthésique local définit alors l'instant T0 de la séquence de mesure.

Après réalisation de l'ALR, le patient est transféré en salle d'opération pour être placé sous AG. L'induction de l'AG est réalisée selon un protocole standard dans ce type de chirurgie : rémifentanil par voie intraveineuse (pousse seringue électrique), propofol en mode d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) (le mode utilisé est Target Control Infusion (TCI) « effet » dans le modèle de Minto), cisatracurium. L'entretien de l'AG est réalisé par Propofol en mode AIVOC et rémifentanil (IVSE) chez le patient intubé et ventilé mécaniquement. La posologie du rémifentanil au cours de l'entretien anesthésique est déterminée par l'anesthésiste en charge du patient. L'analgésie postopératoire est débutée en peropératoire par Paracétamol (1g intraveineux), Kétoprofène (50-100 mg intraveineux) et/ou Nefopam (20 mg intraveineux).

L'AIVOC est un principe d'administration des hypnotiques intraveineux et des morphiniques largement utilisé en anesthésie. L'AIVOC est fondée sur les propriétés pharmacocinétiques

dudit médicament qui permet à l'utilisateur de choisir une concentration sanguine prédite selon des effets cliniques attendus (perte du réflexe ciliaire, apnée...). Le choix d'une concentration cible détermine la vitesse de l'administration du médicament par le pilote de seringue électrique selon un modèle pharmacocinétique validé qui tient compte de l'âge et du poids du patient.

L'objectif étant de tester l'efficacité du bloc sciatique réalisé, les électrodes de stimulation sont placées après intubation trachéale sur les faces externes des jambes droite et gauche de façon symétrique, à 5 et 10 cm en distalité de la tête du péroné, correspondant au dermatome du nerf sciatique commun. Du côté ipsilatéral à la chirurgie, les électrodes sont placées après la réalisation du premier cycle d'asepsie chirurgicale. Elles sont secondairement recouvertes d'un champ plastifié stérile. Un deuxième cycle d'asepsie chirurgicale est alors réalisé avant mise en place des champs afin de garantir le caractère stérile du champ opératoire.

Les mesures du PRD sont réalisées après l'induction anesthésique. Chaque examen débute par la mesure du diamètre pupillaire de référence (diamètre minimal). Les mesures du PRD sont alors effectuées après stimulation bilatérale à une intensité de 60 mA. La séquence de mesure est réalisée dans les 5 minutes précédant l'incision chirurgicale. La mesure effectuée et les résultats obtenus ne modifient pas le protocole anesthésique déterminé de façon indépendante par l'anesthésiste en charge du patient. Les fréquences cardiaques, tensions artérielles, et valeurs de BIS sont notées avant et après stimulation. L'observation de sueurs, larmes ou mouvements en réponse à ces stimulation est consignée, le cas échéant.

Après réveil et extubation trachéale du patient, celui-ci est transféré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). L'évaluation de la douleur est réalisée par l'intermédiaire d'une EVA de douleur. La prise en charge de la douleur en postopératoire est faite en SSPI. L'efficacité du bloc sciatique est testée de manière bilatérale par :

- l'évaluation de la sensibilité dans le territoire sciatique bloqué avec des réponses classées en 3 items : sensibilité présente, intermédiaire ou absente

- la vérification de l'inclusion de la zone de mise en place des électrodes au sein du territoire bloqué.

II.2.3. Outil de mesure du PRD

Le vidéopupillomètre Neurolight® (marquage CE de classe 1, dispositif ayant un faible degré de vulnérabilité) avec stimulateur nociceptif intégré (société Idmed, Marseille, France) est un outil portable fonctionnant sur batterie permettant, par l'intermédiaire d'une caméra infrarouge, la mesure automatisée du diamètre pupillaire (**Figure 5**). Le protocole de mesure « STIM N.» permet l'enregistrement de la motricité intrinsèque pupillaire en réponse à une stimulation nociceptive. Celle-ci est réalisée par un tétanos à une fréquence de 100 Hz pendant 5 secondes. Son intensité est variable, de 5 à 60 mA. L'enregistrement est réalisé pendant une période de 13 secondes (3 secondes avant stimulation, 5 secondes de stimulation électrique, 5 secondes suivant la stimulation).



Figure 5 : Vidéopupillomètre Neurolight[®] avec stimulateur nociceptif intégré.

Les données recueillies sont visualisables par l'intermédiaire d'un écran LCD couleur inclus au vidéopupillomètre (**Figure 6**). Elles peuvent être analysées par l'intermédiaire d'un logiciel de relecture NLviewer (**Figure 3**). Les variables analysées sont d'une part des mesures statiques (Min. et Max.) et d'autre part des mesures dynamiques en réponse à la stimulation nociceptive (Var.).

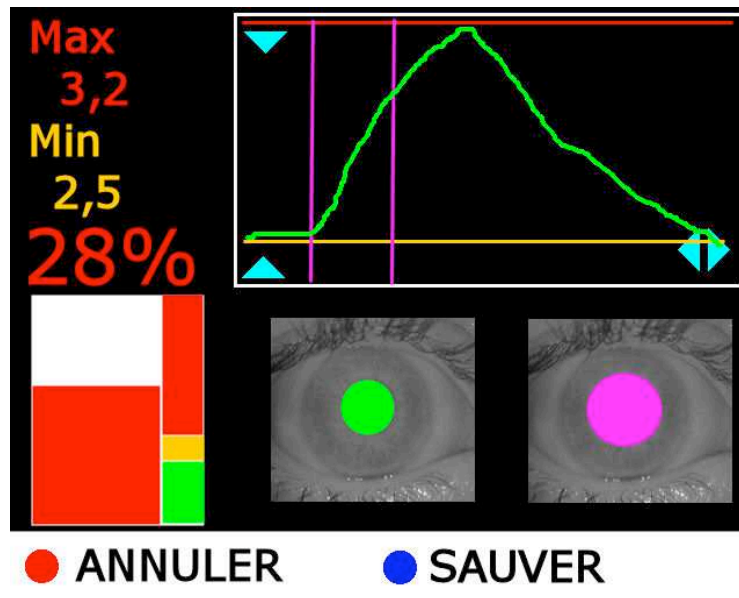


Figure 6 : Ecran d'affichage LCD

II.3. Sélection des patients

II.3.1. Critères d'inclusion

- adultes des 2 sexes
- âge > 18 ans
- score ASA I, II, ou III
- patient bénéficiant d'une chirurgie orthopédique du pied ou de la cheville sous AG en association avec un bloc sciatique au niveau poplité.

II.3.2. Critères d'exclusion

- allergie connue aux anesthésiques locaux
- contre-indications habituelles à la réalisation d'une ALR (trouble de l'hémostase, infection)
- impossibilité technique à la réalisation du bloc sciatique
- pathologie s'accompagnant d'une dysautonomie altérant le PRD : Diabète de type 1 ou de type 2 insulino-requérant avec rétinopathie diabétique, sclérose en plaque, amylose systémique, hypertension artérielle (HTA) non contrôlée
- traitement en cours susceptible d'altérer le PRD : antiémétique (dropéridol, métoclopramide), alpha-2 agoniste (clonidine)
- antécédents psychiatriques graves
- toxicomanie
- grossesse
- refus du patient

II.4. Recueil de l'information

II.4.1. Paramètres étudiés

Les paramètres enregistrés par le pupillomètre sont :

- le diamètre pupillaire minimal (Min. en mm), mesure réalisée avant toute stimulation nociceptive. Le diamètre pupillaire minimal est la mesure de référence à partir de laquelle est calculé le pourcentage de variation pupillaire.
- le diamètre pupillaire maximal (Max. en mm), diamètre pupillaire maximal mesuré au cours de la stimulation nociceptive.

- le pourcentage de variation de diamètre pupillaire (Var), $Var = (Max - Min) / Min \times 100$

Ces paramètres sont visualisés sur la courbe de l'enregistrement (**Figure 6**).

En salle de bloc opératoire sont consignés :

- les données démographiques : âge, sexe, poids, taille
- le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)
- le type et la durée de la chirurgie
- au cours de l'intervention : le pouls, la pression artérielle, la SpO₂, les paramètres cliniques de surveillance de l'analgésie (sueurs, mouvements, larmes)
- En SSPI :
 - l'intensité de la douleur selon une EVA de douleur
 - le recours ou non à une titration en morphine, ainsi que dose totale de morphine en titration (mg)
 - l'évaluation clinique de l'efficacité du bloc périphérique par la sensibilité thermique

II.4.2. Matériels utilisés

- Les références des matériels utilisés étaient les suivants :
 - moniteur BIS: A2000™ BIS™, aspect medical systems, Inc. Norwood, U.S.A
 - pousse-seringue pour Rémifentanyl : PILOT A2™, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany

- appareil d'AIVOC pour Propofol : Master TCI™, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany(le modèle utilisé est celui de Marsh)
- pupillomètre: Neurolight™, société IDMED™, Marseille, France
- échographe: SonoSite® S-Series™, Sonosite™ Inc., Bothell, U.S.A

II.5. Tolérance : Évènements indésirables

Le vidéopupillomètre Neurolight® présente un marquage CE de classe 1 signifiant un dispositif ayant un faible degré de vulnérabilité. Aucun cas de complication lié à la stimulation électrique ou à l'utilisation d'un pupillomètre Neurolight® n'a été jusqu'alors décrit. Un risque théorique d'irritation cornéenne existe cependant.

Définition de l'évènement indésirable : toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. Un effet indésirable peut être tout signe défavorable et inattendu, tout symptôme ou pathologie temporaire associé à l'utilisation du produit, avec ou sans relation avec le produit.

Définition de l'évènement indésirable grave : évènement indésirable à l'issue duquel est observé l'un des items suivant :

- un décès
- une mise en jeu du pronostic vital
- une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- une invalidité ou une incapacité, cliniquement significative, temporaire ou permanente

II.6. Analyse statistique

L'analyse statistique est effectuée à l'issue de l'inclusion des 24 patients satisfaisant aux critères d'inclusion.

Il n'y a pas d'analyse intermédiaire.

Les variables quantitatives sont présentées par la médiane et l'IQR (Inter Quartile Range, correspond aux 25^{ème} et 75^{ème} percentiles), les variables qualitatives par les nombres et pourcentages.

Les aires sous les courbes sont calculées en effectuant une approximation par la méthode des trapèzes.

Nous utilisons le test non paramétrique pour séries appariées de Wilcoxon pour comparer les données pré- et postopératoires d'une part, et les données côté bloqué et non bloqué d'autre part.

PARTIE III : RESULTATS

III.1. Période, lieu d'étude et collectif de patients

24 patients ont été inclus du 1^{er} janvier au 31 décembre 2010 dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU de Grenoble.

Ces patients bénéficiaient d'une chirurgie programmée de la cheville ou du pied sous anesthésie combinée AG associée à une ALR.

Au total, 17 patients sur 24 (71%) étaient hospitalisés pour chirurgie du pied dont :

- 12 pour chirurgie d'Hallux Valgus
- 2 pour arthrodèse métacarpo-phalangienne
- 1 pour ostéotomie calcanéenne
- 1 pour chirurgie d'orteil en marteau

7 patients sur 24 (29%) étaient hospitalisés pour chirurgie de la cheville dont :

- 3 pour arthrodèse de cheville
- 1 pour fracture de l'astragale
- 1 pour chirurgie de pseudarthrose tibiale
- 2 pour ostéosynthèse de fracture malléolaire

III.2. Caractéristiques cliniques et démographiques

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus sont présentés dans le

Tableau 1.

Sexe	
Hommes	8 (33%)
Femmes	16 (67%)
Age	49 [34-59]
Poids (Kg)	64 [59-82]
Taille (cm)	167 [161-174]
BMI (Kg.cm ⁻²)	23 [21-28]
ASA	
1	18/24 (75%)
2	5/24 (21%)
3	1/24 (4%)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques de la population étudiée.

III.3. Caractéristiques anesthésiques et chirurgicales

Le volume d'anesthésique local utilisé était de 20 ml (18-20).

La durée de l'anesthésie générale était de 82 min (75-137); celle de la chirurgie était de 49 min (37-63). Deux feuilles d'anesthésie manquaient pour le calcul de durées d'anesthésie et de chirurgie. Ces durées ont donc été calculées à partir de 22 patients.

La concentration au site effet (Ce.) en propofol au moment de la mesure était de 3,8 ng/ml (3,0-4,0). La posologie du rémifentanyl était de 0,026 mcg/Kg/min (0,016-0,032).

L'adaptation posologique peropératoire en morphinique n'était pas soumise à protocole particulier. Elle était laissée à l'appréciation de l'anesthésiste en charge du patient.

Dans 41% des cas, les posologies en rémifentanyl n'ont pas été augmentées en peropératoire.

Dans 45% des cas, celles-ci ont été faiblement augmentées (<0,05 mcg/Kg/min) au gonflage du garrot, sans observer de signe clinique de défaut d'analgésie.

Dans 14% des cas, ces posologies ont été fortement augmentées (0,1 - 0,15 mcg/Kg/min). Il existait chez ces 3 patients une stimulation nociceptive hors territoire sciatique bloqué (deux prises de greffon iliaque et une chirurgie d'hallux valgus controlatérale).

III.4. Variations du diamètre pupillaire

Les mesure de PRD ont été effectuées en médiane 45 min (35 - 62) après réalisation du bloc sciatique et 29 min (26 - 39) après l'induction de l'AG.

III.4.1. Amplitude du PRD

L'amplitude du PRD est calculé de façon automatique par le vidéopupillomètre selon la formule : (Var) , $Var = (Max - Min) / Min \times 100$, où Var = pourcentage de variation pupillaire, Max = diamètre pupillaire maximal, Min = diamètre pupillaire minimal.

La **figure 7** représente les mesures réalisées patient par patient. Pour chaque patient, les deux mesures réalisées sont réunies par une ligne. La colonne de gauche représente les PRD après stimulation appliquée en zone bloquée. La colonne de droite représente ceux obtenus après stimulation en zone non bloquée.

Au total :

- Côté bloqué, la médiane des PRD est de 2 % (1-4).
- Côté non bloqué, elle est de 17 % (13-24).

Cette différence est significative ($p < 0,001$).

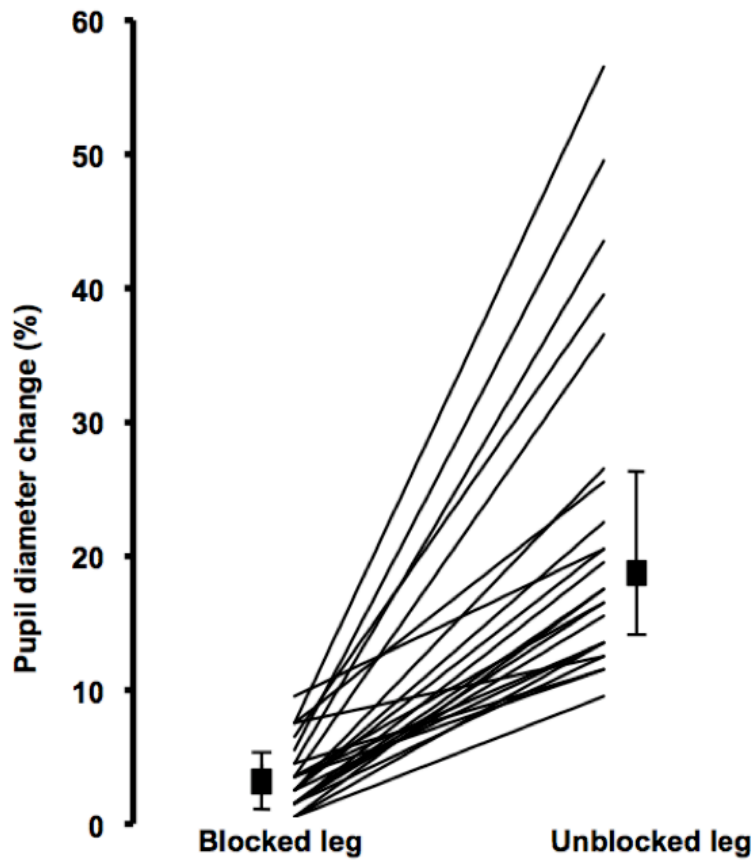


Figure 7 : Mesures de PRD côté bloqué vs. côté non bloqué pour chaque patient.

Par souci d'objectivité et de reproductibilité des analyses, nous avons fait les calculs pour l'article original avec les valeurs brutes calculées par le videopupillomètre. Il est à noter que la présence d'artefacts pouvaient avoir une influence modérée sur l'exactitude de la valeur de PRD donnée par le logiciel, en particulier concernant les valeurs observées en réponse à la stimulation côté bloqué. Après relecture des courbes, on observe en effet une surestimation de cette valeur côté bloqué.

Un exemple est donné dans l'exemple montré **figure 8** : le vidéopupillomètre calcule un PRD à 6%. Il ne s'agit manifestement pas d'un PRD mais d'artefacts de la mesure.

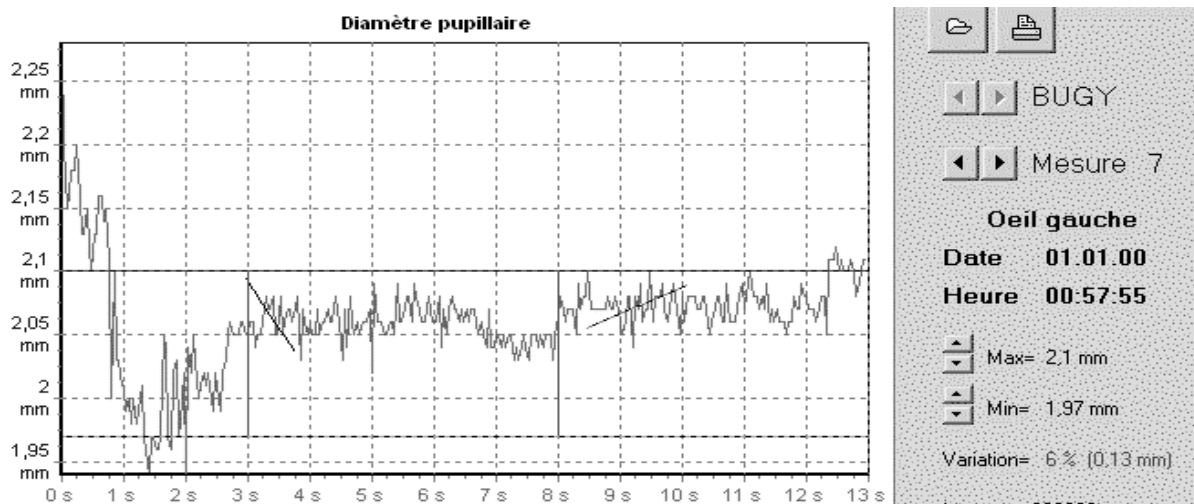


Figure 8 : Artefact de diamètre pupillaire - Exemple de valeur de PRD erronée.

La **figure 9** reprend les valeurs de PRD côté bloqué et côté non bloqué après relecture systématique des courbes sur le logiciel NLviewer. Nous n'avons pas utilisé ces valeurs dans notre analyse du fait de la subjectivité relative à la personne réalisant l'interprétation des courbes. De plus, dans la pratique clinique, la valeur retenue reste celle donnée par le vidéopupillomètre, le logiciel NL viewer n'étant pas disponible aisément au lit du malade. Il est nécessaire tout de même d'obtenir une qualité de courbe suffisante pour tenir compte de la

valeur donnée par le pupillomètre. Une valeur de PRD ne doit être retenue qu'en cas d'inflexion de la courbe postérieure au début de la stimulation nociceptive.

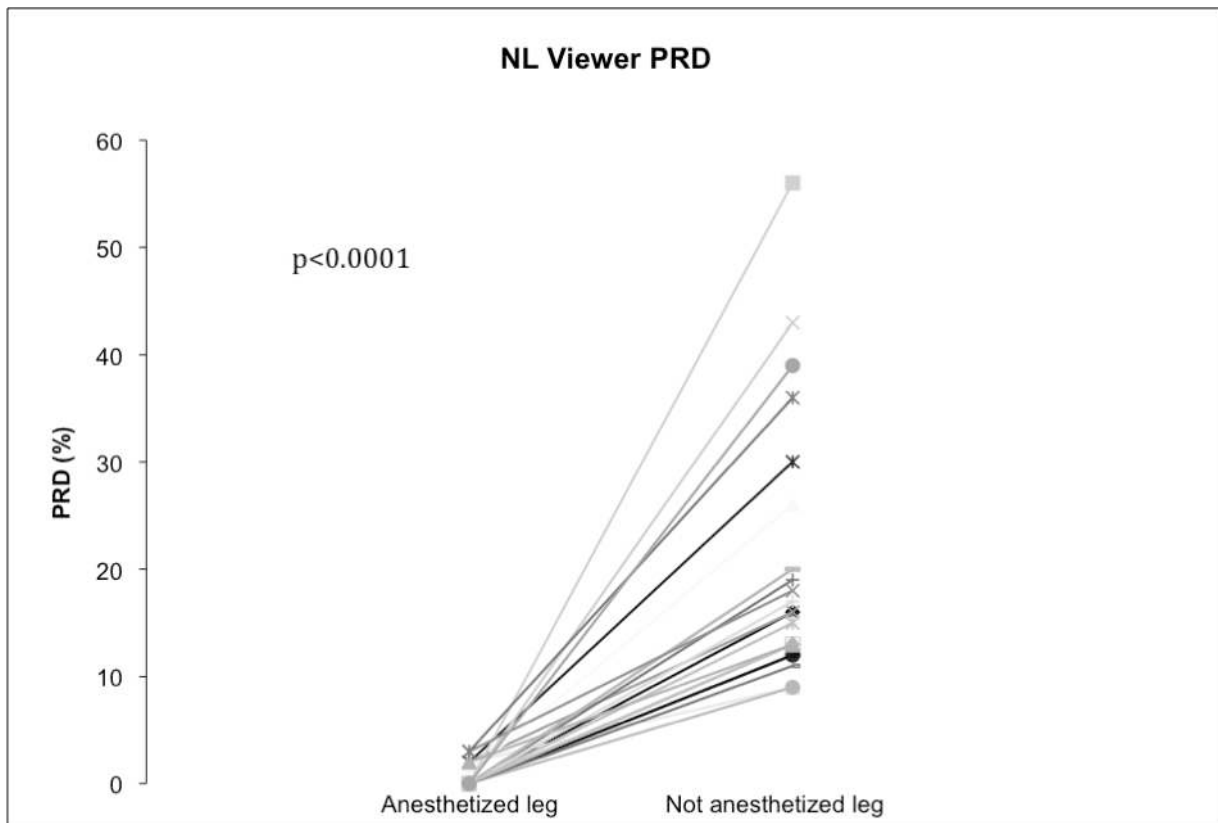


Figure 9 : Mesures de PRD corrigées après relecture sur logiciel NLviewer.

La différence est dans ce cas à nouveau significative ($p < 0,01$) avec une médiane de PRD côté bloqué et côté non bloqué de 0% (0-1,5) et et 16 % (13-23), respectivement.

III.4.2. Analyse des courbes

Pour chaque séquence, 25 mesures par seconde étaient enregistrées pendant 13 secondes, soit un ensemble de 325 mesures par séquence du diamètre de la pupille. Deux séquences étaient réalisées pour chaque patient : une après stimulation côté bloqué et une après stimulation côté non bloqué.

Les calculs suivants ont été effectués pour chaque séquence :

- nous avons calculé tout d'abord la moyenne des 25 mesures par seconde.
- les 3 premières secondes correspondaient au temps sans stimulation. Nous avons donc calculé par patient la moyenne des 3 premières secondes pour avoir un diamètre de référence.

Il n'existait pas de différence significative entre le diamètre pupillaire avant stimulation nociceptive côté bloqué et côté non bloqué. Ceux-ci étaient de 2,02 mm (1,79-2,46) et de 1,99 (1,79-2,43), respectivement ($p = 0,63$).

- nous avons ensuite calculé pour chaque patient le pourcentage d'augmentation de la pupille par rapport à ce diamètre de référence à partir de la quatrième seconde.

Par exemple, pour la 4^{ème} seconde :

$$\% \text{ sec } 4 = (\text{diamètre sec } 4 - \text{diamètre sec réf}) / \text{diamètre sec réf}$$

À chaque seconde, les pourcentages d'augmentation sont exposés **Tableau 2 et Figure10**.

	Médiane	IQR
Coté non bloqué		
S4	2.3	0.2 - 3.5
S5	10.5	9.3 - 12.4
S6	12.8	10.8 - 15.7
S7	12.5	9.9 - 16.4
S8	11.6	7.1 - 17.3
S9	12.1	6.5 - 17.3
S10	11.0	6.0 - 16.5
S11	8.8	5.5 - 15.8
S12	7.3	5.1 - 11.2
S13	4.9	2.7 - 8.1
Coté bloqué		
S4	-0.02	-0.43 - 0.27
S5	-0.10	-0.90 - 1.02
S6	-0.09	-0.57 - 1.34
S7	0.27	-1.11 - 1.72
S8	0.07	-2.11 - 1.72
S9	0.03	-2.20 - 0.89
S10	-0.04	-2.99 - 0.76
S11	-0.34	-2.83 - 0.43
S12	-1.13	-2.84 - 0.59
S13	-1.13	-3.20 - 1.16

Tableau 2 : Pourcentages moyens d'augmentation de diamètre pupillaire à chaque seconde.

Un pourcentage d'augmentation négatif correspondait à une diminution du diamètre de la pupille par rapport aux trois premières secondes.

Nous avons ensuite calculé les aires sous les courbes pour chaque patient. Les résultats sont exposés **Tableau 3**.

AUC	Médiane	IQR
Coté non bloqué	91	66 - 122
Coté bloqué	0	-16- 5

Tableau 3 : AUC moyens (en %.s)

La différence des AUC était significative entre les deux côtés ($p < 0.01$).

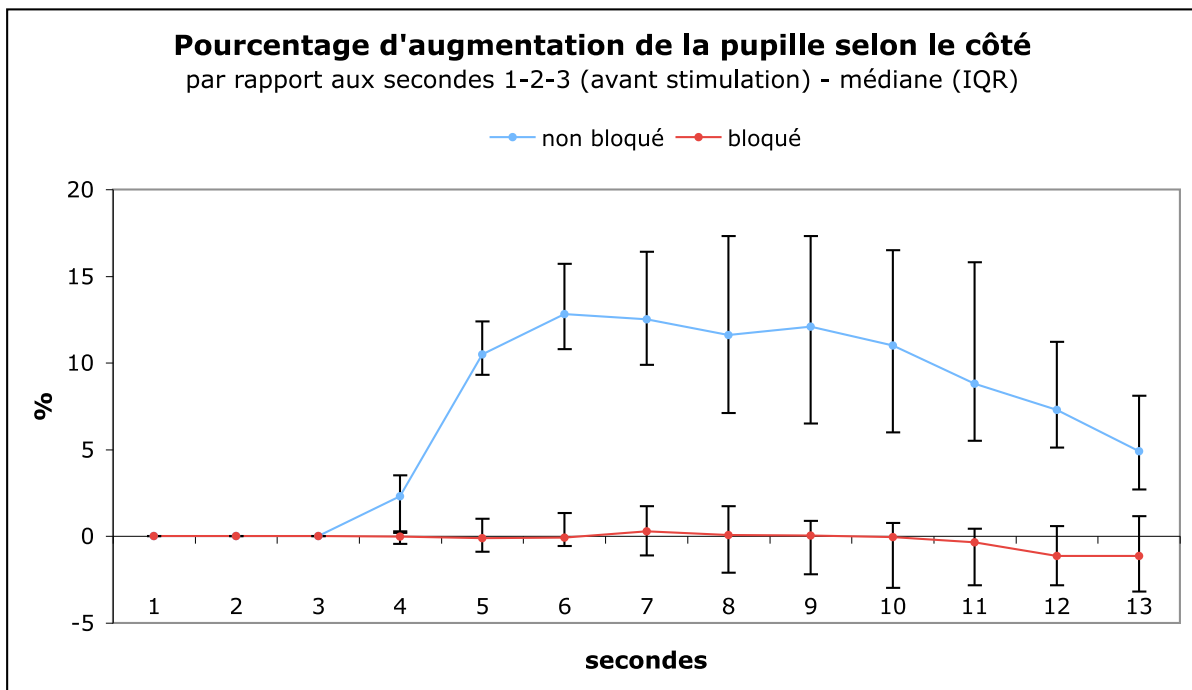


Figure 10 : Pourcentage d'augmentation de la pupille selon le côté.

III.5. Variation des paramètres physiologiques en réponse à la stimulation

En parallèle des mesures de diamètre pupillaire, les paramètres classiques anesthésiques physiologiques étaient mesurés en réponse à la stimulation nociceptive appliquée. Le pouls, la tension artérielle, ainsi que l'index bispectral (BIS) étaient notés 30 secondes avant et après stimulation.

Avant stimulation, la PAS était chez les patients de 97 mmHg (92-104). Nous n'avons pas pu observer d'augmentation significative de la PAS en réponse à la stimulation nociceptive. Le gradient PAS pré-stimulation et PAS post-stimulation était de 0 mmHg (-6,-4) ($p=0,97$).

Avant stimulation, la fréquence cardiaque était de 63 bpm (57-72). Nous n'avons pas observé d'augmentation significative de la fréquence cardiaque en réponse à la stimulation nociceptive. La différence entre la fréquence cardiaque avant et après stimulation était de -1 bpm (-4,+4) ($p=0,72$).

Les valeurs de BIS observées avant stimulation nociceptive étaient de 42 (37-46). Il n'y a pas eu de modification significative de ces valeurs après stimulation. L'évolution a été de 0 (-3,+2) ($p=0,72$).

III.6. Evaluation postopératoire

L'évaluation de la douleur postopératoire a été réalisée toutes les 15 minutes par les IDE de SSPI. Une titration de morphine était appliquée si l'évaluation de la douleur par l'EVA était supérieure à 4.

Au total, 17 patients sur 24, soit 71%, n'ont eu aucune douleur postopératoire avec une EVA cotée à 0.

7 patients ont bénéficié d'une titration en morphine avec une médiane à 10 mg (6-13). L'EVA pour ces patients était de 6/10 (5-8).

A la sortie de SSPI, l'EVA était cotée à 0 pour 21 patients sur 24, soit 88%. Elle était de 2 pour 1 patient, et inconnue pour les deux patients restants.

Le test au froid a été réalisé chez 22 patients sur 24, 130 min (98-204) après réalisation du bloc sciatique. Les réponses étaient absentes pour 19 patients sur 24, soit dans 79% des cas. Elles ont été cotées comme intermédiaires chez 3 patients sur 24 (13%). Nous avons considéré dans l'article que les patients présentant une réponse intermédiaire faisaient partie de la catégorie "réponse absente". En effet, il existait chez ces patients une réelle différence de ressenti entre les deux jambes en faveur d'une efficacité du bloc. Aucun patient n'a présenté de réponse présente.

III.7. Complications observées

III.7.1. Complications liées à l'anesthésie

Au cours de la réalisation des blocs sous échographie, nous n'avons pas observé de critère d'injection intra-neurale. Sur le plan clinique, aucun patient n'a décrit de dysesthésie. Sur le plan échographique, nous n'avons pas visualisé de zone hypogène intraneurale ou de ballonnisation neurale au cours de l'injection.

III.7.2. Complications liées à la pupillométrie

Les mesures de PRD nécessitent une ouverture palpébrale pendant une durée de 30 secondes à 1 minute. Aucun patient n'a décrit de douleur oculaire en SSPI, de signe d'ulcération cornéenne ou d'inflammation conjonctivale.

Les stimulations nociceptives téaniques appliquées en territoire cutané n'ont pas non plus engendré de complication locale, cutanée ou musculaire. Nous avons observé une contraction musculaire en réponse à une stimulation musculaire directe chez 3 patients sur 24.

PARTIE IV : ARTICLE ORIGINAL

Cette version de notre article original est en cours de soumission auprès du European Journal of Pain.

Pupillary reflex dilation to detect unilateral peripheral nerve block during propofol-remifentanil anaesthesia

Running head: Pupillary reflex dilation and nociception

Sylvain ISNARDON ¹

Marc VINCLAIR ¹

Pascal INCAGNOLI ¹

Amelie HEBRARD ¹

Celine GENTY ²

Bashar OUMMAHAN ¹

Emmanuel BRIOT ¹

Leon N'KASHAMA ¹

Philippe MERLOZ ³

Pierre ALBALADEJO ¹

Jean-Francois PAYEN ¹

¹ Department of Anaesthesiology and Critical Care, Grenoble University Hospital, F-38043, Grenoble, France

² Clinical Research Centre INSERM 003, Grenoble University Hospital, F-38043, Grenoble, France

³ Department of Orthopaedics, Grenoble University Hospital, F-38043, Grenoble, France

Correspondence to Pr Jean-Francois PAYEN, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Albert Michallon, BP 217, 38043 Grenoble, France. Tel (33) 4 76 76 56 35. Fax: (33) 4 76 76 51 83. E-mail: jfpayen@ujf-grenoble.fr.

Category : original article

Funding sources : This work was supported solely from departmental sources.

Declaration of interest : All of the authors have disclosed that they have no financial relationship with or interest in any commercial companies.

Bulleted statements :

* What is already known about this topic: Pupillary reflex dilation appears as a reliable indicator of response to noxious stimulation.

* What does this study add: Pupillometry is a sensitive approach to assess small changes in pain perception in relation with unilateral peripheral nerve block during concomitant administration of opioids.

Keywords : pain measurement; sensory thresholds; reflex, pupillary; nerve block

Abstract

Background. Pupillary reflex dilation (PRD) appears as a reliable indicator of response to noxious stimulation. However, its ability to detect the effects of unilateral peripheral nerve block during general anaesthesia with opioids remains unknown.

Methods. We studied 24 adult patients undergoing elective foot or ankle surgery. They each received unilateral popliteal sciatic nerve block with 0.75% ropivacaine and 1% lidocaine, then a steady-state infusion of propofol and remifentanyl. Pupil diameters were measured before surgery using a video-based pupillometer to monitor PRD responses during bilaterally applied tetanic stimulation in the skin area innervated by sciatic nerve (5 s/60-mA/100 Hz).

Results. No changes in systolic blood pressure, heart rate or bispectral index were found during tetanic stimulation. Pupillary response to tetanic stimulation varied substantially according to whether the leg was under normal or sensory nerve block conditions. Sensory nerve block led to a blunted maximal PRD response to noxious stimulation compared to the normal condition: median 2% from baseline *versus* 17%, respectively ($P < 0.01$). A PRD response of less than 10% was indicative of abolished pain perception (sensitivity 96%, specificity 100%). The PRD difference between the two stimulated regions persisted over time through the 5-s long stimulus and the recovery phase.

Conclusions. The effects of peripheral nerve block can be detected with the use of PRD response to slight noxious stimulation in patients receiving propofol-remifentanyl anaesthesia. Pupillometry appears to be a sensitive approach to assess small changes in pain perception even during administration of opioids.

Introduction

Pupillary reflex dilation (PRD) has been studied for nearly two decades as a potential marker of response to noxious stimulation in volunteers and surgical patients[14, 16, 18]. In response to skin incision or tetanic electrical stimuli PRD monitoring shows increased sensitivity compared to changes in heart rate or blood pressure[14, 18, 28]. Similar results have been shown in sedated critically ill patients subjected to a noxious procedure [29]. An inverse correlation has also been shown between the amplitude of pupil reactivity and dose of systemic opioids (alfentanil, remifentanil)[16, 17]. In addition, the usefulness of PRD monitoring has been tested during combined epidural/general anaesthesia. With no or very low doses of opioids concomitantly administered, marked differences in pupil size reactivity were found following the noxious stimulation between centrally blocked and non-blocked segments in surgical patients [8-10, 30] and in volunteers.

Taken together, these findings suggest that changes in pupil diameter could be a potentially useful indicator when assessing anti-nociceptive action of either opioids or local anaesthetics. Whether PRD monitoring can detect small changes in pain perception during combined regional and general anaesthesia with higher doses of opioids, remains, however, unknown. To address this point, we studied the effects of unilateral peripheral sensory nerve block on PRD response to noxious stimuli in patients undergoing extremity surgery and receiving propofol-remifentanil anaesthesia. Our aim was to search for any differences in PRD response to a standardized noxious stimulus applied to each leg following or not unilateral popliteal sciatic nerve block during general anaesthesia, each patient thus acting as their own control.

Methods

This prospective study took place between June 2010 and December 2010 at the University Hospital of Grenoble. The Institutional Review Board (CPP Sud-Est II, France) approved the design of the study and waived the requirements for written informed consent from each patient (#2010-A00325-34). Adult patients were prospectively enrolled in the study if they underwent elective unilateral foot or ankle surgery under general anaesthesia, and expressed the desire for a peripheral nerve block as part of the postoperative pain management plan. Exclusion criteria were a known history of peripheral neuropathy in the lower extremities, coagulation disorders, known reaction to local anaesthetic agents, dysfunction of the autonomic nervous system in relation to advanced diabetes mellitus, systemic amyloidosis, multiple sclerosis and uncontrolled systemic hypertension, preoperative pupil abnormality, or concomitant treatment with opioids, metoclopramide or droperidol [23].

Anaesthesia protocol

This study did not interfere with standard patient care and the protocol of anaesthesia was that routinely applied for such patients. Patients received oral hydroxyzine 1 mg.kg⁻¹ and/or alprazolam 0.5 mg as pre-medication. Popliteal sciatic nerve block was performed using ultrasound guidance (Sonosite S-Series, Sonosite Inc., Bothell, WA) with a lateral approach before the induction of general anaesthesia. A single bolus of 20-ml solution containing a mixture of 10 mL of 1% lidocaine and 10 mL of 0.75% ropivacaine was administered using a 5 cm insulated needle inserted into the popliteal fossa, above the separation of the sciatic nerve into the tibial and common peroneal nerve, as described previously.

Once the peripheral block performed, general anaesthesia was induced and maintained with target-controlled infusion (TCI) of propofol (Master TCI, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) and a continuous infusion of remifentanyl ($0.25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (Pilot A2, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany). Tracheal intubation was facilitated with cisatracurium (0.15 mg.kg^{-1}). Mechanical ventilation in oxygen 40% and air was adjusted to maintain end-tidal CO_2 between 30-35 mmHg. After tracheal intubation, propofol TCI was adjusted to maintain a bispectral index between 40 and 60 (A-2000 BIS, Aspect Medical Systems, Inc., Norwood, MA). Remifentanyl infusion dose was reduced to $0.01\text{-}0.03 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ after tracheal intubation and adjusted to maintain systolic blood pressure and heart rate within 80-120% pre-induction values. Patients were kept warm throughout surgery using an air warmer device (Bair Hugger, Arizant Healthcare, Eden Prairie, MN) and a blanket. On completion of PRD measurements (see below), a calf tourniquet was inflated to 100 mmHg above systolic blood pressure to permit surgical procedure.

To complement the sciatic nerve block, post-operative analgesia was achieved using acetaminophen and ketoprofen. Both drugs were intravenously administered on completion of PRD measurements. After tracheal extubation and transfer to the post-anaesthesia care unit, patients were asked to self-rate their pain intensity at rest using a classic 10-cm visual analog scale. The number of patients requiring titration of intravenous bolus of morphine to relieve pain (visual analog scale scores of more than 3cm) was collected as well. Patient response to a cold stimulus applied to the same skin territory as used for electrical stimulation (see below) was measured in the post-anaesthesia care unit, and characterized as present or absent. Absence of cold sensation was considered as complete sensory block.

Pupillary reflex dilation protocol

PRD was measured using a commercially available infrared portable pupillometer (IIA class, CE0398) (Neurolight, IDMed, Marseille, France) during steady-state anaesthesia, i.e. no change in propofol and remifentanyl dose during measurements. The pupillometer incorporated a tetanic stimulus device allowing the synchronization of noxious stimulus activation and PRD recording. Pupil diameter was video-recorded (25 images per second) with an accuracy of 0.1 mm and a spatial resolution of 0.01 mm. A noxious tetanic stimulus (100 Hz, 60 mA) was applied for a 5-s duration to the skin innervated by the lateral sural cutaneous nerve, which originates from the common fibular nerve. Accordingly, stimulation skin electrodes were placed 5-7 cm below the head of the fibula on the lateral side of each leg and connected with extended cables to the pupillometer, then wrapped with a sterile sheet. All PRD measurements lasted 2 min and were performed before surgery during steady-state anaesthesia.

Each PRD recording comprised a sequence of 13 s with 325 serial pupil diameter measurements (25 images*13 s) including before the noxious stimulation (3 s, baseline), during tetanic stimulation (5 s, stimulus), and after stimulation (5 s, recovery). Pupil diameter was assessed while the patient remained in the dorsal position. During each pupil evaluation, the upper lid of one eye was opened and the infrared pupillometer was applied with no contact with the cornea, sealing the eye from the ambient light. The PRD measurements were successively performed first for the blocked leg and then for the non-blocked leg with a 60 s-interval between the 2 measurements. On completion of the PRD test, the eye was carefully closed. The contralateral eye remained covered during measurements.

Measurements of pupil diameter were automatically expressed by two parameters: i) the minimal amplitude (Min) was the median value of the 75 consecutive images acquired during

the 3-s period preceding the noxious stimulation; ii) the maximal amplitude (Max) was the median value of 12 consecutive images including the largest pupil diameter during the period ranging from 1 s after the start of tetanic stimulation to the end of PRD recording (Fig. I). The PRD response was then calculated as follows: $PRD (\%) = 100 * (Max - Min) / Min$. In addition, pupil size changes over the entire PRD recording period allowed the calculation of the area under the response curve (AUC_{0-13s}).

Statistical analysis

The size of the study population was calculated based on a pilot group of 10 patients with a median value of 15% PRD response to stimulation of the non-blocked leg, and no detectable PRD response to that of the blocked leg. With a two-sided type I error of 0.05 and a statistical power of 90%, 23 patients were needed to detect this difference.

Variables were expressed as frequency and percentage, and median and interquartile range (IQR), i.e., 25th and 75th percentiles. The AUC_{0-13s} curves of pupil diameter changes (% of baseline) obtained from the tetanic stimulation of blocked and non-blocked leg were estimated by the trapezoidal rule, and compared using the nonparametric Wilcoxon's paired test. Other paired and unpaired data were compared using Wilcoxon's test, and Chi2 or Mann-Whitney tests, respectively. Statistical analysis was performed using Stata version 11.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Statistical significance was declared when $P \leq 0.05$.

Results

We recruited 24 consecutive patients during the study period. Table 1 shows their characteristics and anaesthesia-related data prior to tetanic stimulation. No patient received atropine or catecholamine. Patients maintained in steady-state anaesthesia showed no significant differences in systolic blood pressure, heart rate or bispectral index on noxious stimulation of the non-blocked nerve territory compared to the pre-stimulation period: Δ systolic blood pressure = 0 mmHg (-6; +4), Δ heart rate = -1 min^{-1} (-4; +4), and Δ bispectral index = 0 (-3; +2).

PRD measurements were performed at 45 min (35; 6h2) after the nerve block placement, and at 29 min (26; 39) after the induction of anaesthesia. Initial pupil diameters prior to the noxious stimulus were comparable between the 2 PRD measurements: 2.0 mm (1.8; 2.3) from the blocked leg *versus* 1.9 mm (1.7; 2.4) from the non-blocked leg ($P=0.60$). Cutaneous electrical stimulation elicited marked differences in the response of pupil diameter between sensory nerve blocked and non-blocked legs for all patients (Fig. II). Maximal pupil diameters were 2.0 mm (1.8; 2.4) with stimulation of the blocked leg *versus* 2.3 mm (2.0; 2.9) with the non-blocked leg ($P < 0.01$). This corresponded to a PRD response of 2% (1; 4) from baseline when stimulation was applied to the blocked leg *versus* 17% (13; 24) for the non-blocked leg ($P < 0.01$). The median difference in PRDs corresponding to each leg was thus 15% (11; 22). Under these conditions, a PRD response of less than 10% was indicative of abolished pain perception (sensitivity 96%, specificity 100%). Differences in the pupillary response between the two stimulated territories persisted throughout stimulus and recovery (Fig.III). While pupil diameter increased rapidly after the start of tetanic stimulation of the non-blocked leg, reaching maximal values at 2-4 s, no change in pupil diameter was observed when stimulation was applied to the blocked leg. The AUC_{0-13s} corresponding to noxious stimulation of the

non-blocked leg was thus higher than that of the blocked leg: 91%.s (66; 122) *versus* 0%.s (-16; 5), respectively ($P < 0.01$).

The remifentanyl dose was maintained in 10 patients once the PRD measurements terminated, and was increased to $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ in 11 patients due to hemodynamic changes upon tourniquet inflation. Three patients underwent an additional surgical procedure (2 patients with a bone graft harvested from the iliac crest and 1 with a contralateral hallux valgus repair with popliteal sciatic nerve block postoperatively) and thus required increased doses of $0.1\text{-}0.15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ remifentanyl. In the postoperative period, the response to a cold stimulus was assessed 130 min (98; 204) after administering the sciatic nerve block. Absent cold sensation in the blocked territory was found in the 22 assessed patients. There were 2 patients missing for cold sensation test, but they had no postoperative pain. Seventeen patients had no pain at all in the post-anaesthesia care unit, i.e., visual analog scale measurements for pain of 0, and 7 patients required a median dose of 10 mg (6; 13) morphine. Those patients had pain levels of 6 (5-8) using visual analog scale on arrival in the post-anaesthesia care unit, mainly due to extended and/or additional surgical procedure, but all were relieved with morphine titration. No differences were found between these 7 patients with pain and the 17 others regarding type of surgery, quality and timing of sensory block, remifentanyl dose, and PRD measurements (data not shown). However, surgery was longer by comparison with patients reporting no postoperative pain (60 min [55; 77] *versus* 40 min [29; 60]; $P < 0.05$).

Discussion

Our data indicate that PRD measurements during tetanic stimulation can perceive the effects of unilateral popliteal sciatic nerve block in patients receiving propofol-remifentanyl anaesthesia. These peripheral blockade-induced differences in PRD response provide evidence for the potential use of the pupillometer to assess small changes in pain perception to noxious stimulus in nonverbal patients, e.g., during combined regional/general anaesthesia in paediatrics or in sedated critically ill patients.

Tetanic stimulation is a more predictable source of painful stimulus than other noxious procedures, e.g., skin incision and tracheal intubation [13]. By incorporating a tetanic stimulator with the pupillometer we were able to record a 13-s time course of pupil diameter changes to a standardized pain stimulus. The 5-s duration for tetanic stimulation is in accordance with previous investigations on PRD [10, 30]. This duration is long enough to produce pupil diameter effects yet below that required to induce pain-related heart rate variability i.e. 30 s [12]. In the present study, the maximal amplitude of pupil diameter was reached before completion of tetanic stimulation (see Figs. I and III). This finding suggests that PRD is mediated by the activation of nociceptors served by fast conducting Ad-nerve fibres, as shown previously [27]. Thus the monitoring of pupil diameter changes during noxious stimulation is feasible in the operating room and may rapidly provide information about the level of nociception in anaesthetized patients.

Although we used an infrared pupillometer with higher spatial resolution, we found PRD amplitudes of only 15-20% in response to stimulation of the untreated territory, less than the 50%-200% changes in pupil size reported in earlier studies [10, 16, 18, 25]. During combined epidural/general anaesthesia, pupil dilation exceeding at least 50% indicated partial or absent segmental block during tetanic stimulation similar to the present study [10, 28]. As mentioned

before, no or very low doses of opioids were concomitantly administered in these studies. In anaesthetized children subjected to skin incision, the addition of low dose alfentanil (10 mg.kg⁻¹) markedly dampened the PRD response [18]. Our patients were explored under continuous infusion of remifentanyl, which should correspond to predicted remifentanyl concentrations of 0.8-1.5 ng.ml⁻¹ using the pharmacokinetic set of Minto and colleagues. A negative linear relation between pupil dilation responses and predicted remifentanyl concentration was found with a 50% reduction in the maximal pupil dilation response at a theoretical concentration of 2.3 ng.ml⁻¹ [16]. Our data concerning noxious stimulation of the non-blocked leg confirm the dose-dependant effect of opioids upon the amplitude of PRD measurements [20].

Under continuous infusion of remifentanyl, we found that PRD responses during tetanic stimulation of blocked legs could be further reduced and even blunted for most patients. The sensory blockade was confirmed postoperatively with all assessed patients reporting no cold sensation in the popliteal region of the sciatic nerve territory. The remifentanyl dose was either constant or only slightly increased during surgery for all patients undergoing no additional surgical procedure, suggesting that the sensory nerve block provided adequate conditions for subsequent surgery. Concordant with data obtained in anaesthetized patients with central block [9, 10, 30], our findings also show that a standardized noxious stimulus can be translated into a substantial dampening of PRD if associated with peripheral sensory nerve block [11].

The precise mechanism of noxious stimulation-induced pupil dilation remains unclear in anaesthetized patients. Pupil size is determined by an interaction between the pupillary sphincter, innervated by cholinergic fibers of the parasympathetic system (pupil constriction), and the pupillary dilator, innervated by adrenergic fibers of the sympathetic system (pupil dilation). In conscious subjects, a noxious stimulus should trigger a sympathetic reflex

involving a supraspinal component [7]. PRD would be even part of a more complex sympathetically mediated response involving integrated defense response in the wakeful state [24]. In anaesthetized subjects, the sympathetic contribution to pupil size is negligible, and PRD would be mediated rather by the inhibition of the pupilloconstrictor nucleus.

There are some limitations with our study. Firstly, our aim was to find differences in the PRD response to stimulation of non-blocked and blocked nerve territories. In our conditions, a PRD response of less than 10% was a good indicator of abolished pain perception. To definitively determine whether PRD magnitude could be related to the efficacy of regional block in anaesthetized patients would require the gradual increasing of tetanic stimulation intensity. Secondly, we could not use a TCI system to deliver the predicted effect-site concentration of remifentanyl as is usually performed. However, our aim was to compare the effects on PRD of the stimulation of two leg segments during steady-state anaesthesia for each patient. Whether this technique might be useful in guiding intra-operative administration of opioids remains to be explored. Thirdly, electrical stimulation and postoperative block assessment were applied to the skin area innervated by the lateral sural cutaneous nerve, one sensitive branch of common fibular nerve. The assessment of tibial nerve block would have requested the plantar placement of stimulation skin electrodes. However, popliteal sciatic nerve block was performed with ultrasound guidance to visualize the spread of the local anesthetics around both the tibial and common fibular nerves that makes unlikely incomplete tibial nerve block.

In conclusion, PRD monitoring combined with tetanic stimulation was used as an indicator of peripheral nerve block efficacy during propofol-remifentanyl anaesthesia. We found marked differences in PRD measurements according to whether the stimulated leg was under unilateral popliteal sciatic nerve blocked or normal conditions. Pupillometry appears to be a

suitable instrument to assess small changes in pain perception even during administration of opioids.

Acknowledgments

We wish to thank Thierry Bagnol, engineer (IDMed, Marseille), for his technical help, and Hervé Bouaziz, M.D., Ph.D., Professor (Department of Anaesthesia, University of Nancy, Nancy, France) for his helpful discussion regarding the study.

Author contributions

MV, PI and JFP designed research; SI, MV, PI, AH, BO, EB, and LNK performed research; SI, CG, PM, PA, and JFP analyzed data; and SI, MV, PA and JFP wrote the paper. Dr Jean-François Payen is the guarantor of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

Tables

Table 1. Morphometric characteristics of the patients, Local anesthetic bolus infusion and Time between RA infusion and surgery beginning.

N	24
Gender (M/F)	8/16
Age (year)	47±17
Weight (Kg)	70±16
Height (cm)	168±10
BMI (Kg/m ²)	24.7±4.7
Local anesthetic volume (mL)	18.6±4.2
Time between RA and surgery beginning (min)	58±36

Abbreviations: RA = regional anesthesia

Table 2. General anesthetic drug dose and physiological parameters during PRD measure

Propofol Ce (ng/mL)	3.66±0.97
Remifentanil dosage (mcg/Kg/min)	0.028±0.018
Bispectral Index before stimulation	41.1±6.2
Bispectral Index after stimulation	40.2±7.1

Figures

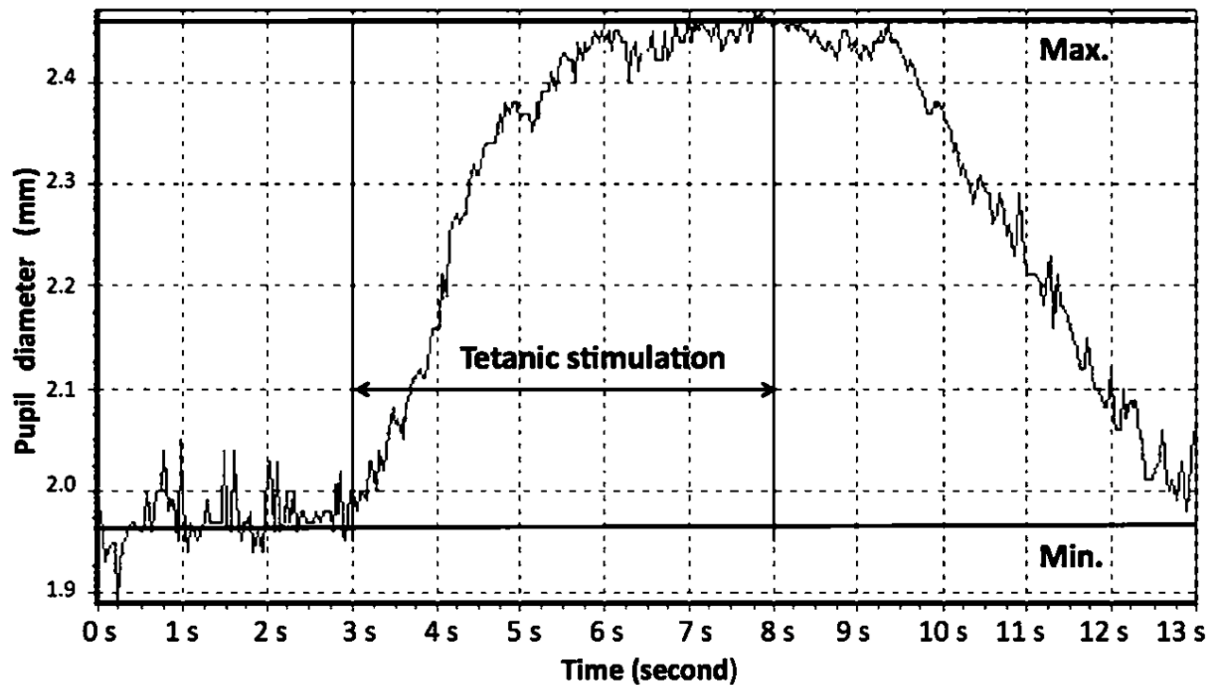


Figure I.

Typical example of pupil diameter (mm) changes over time measured by the pupillometer prior to (3 s), during (5 s) and after tetanic stimulation (5 s). A tetanic stimulus (100 Hz/60-mA) was applied to the non-blocked popliteal region of the sciatic nerve territory. Pupil diameter recordings (25 images per second) allowed the determination of minimal (MIN) and maximal (MAX) pupil diameters (see main text for a more detailed explanation).

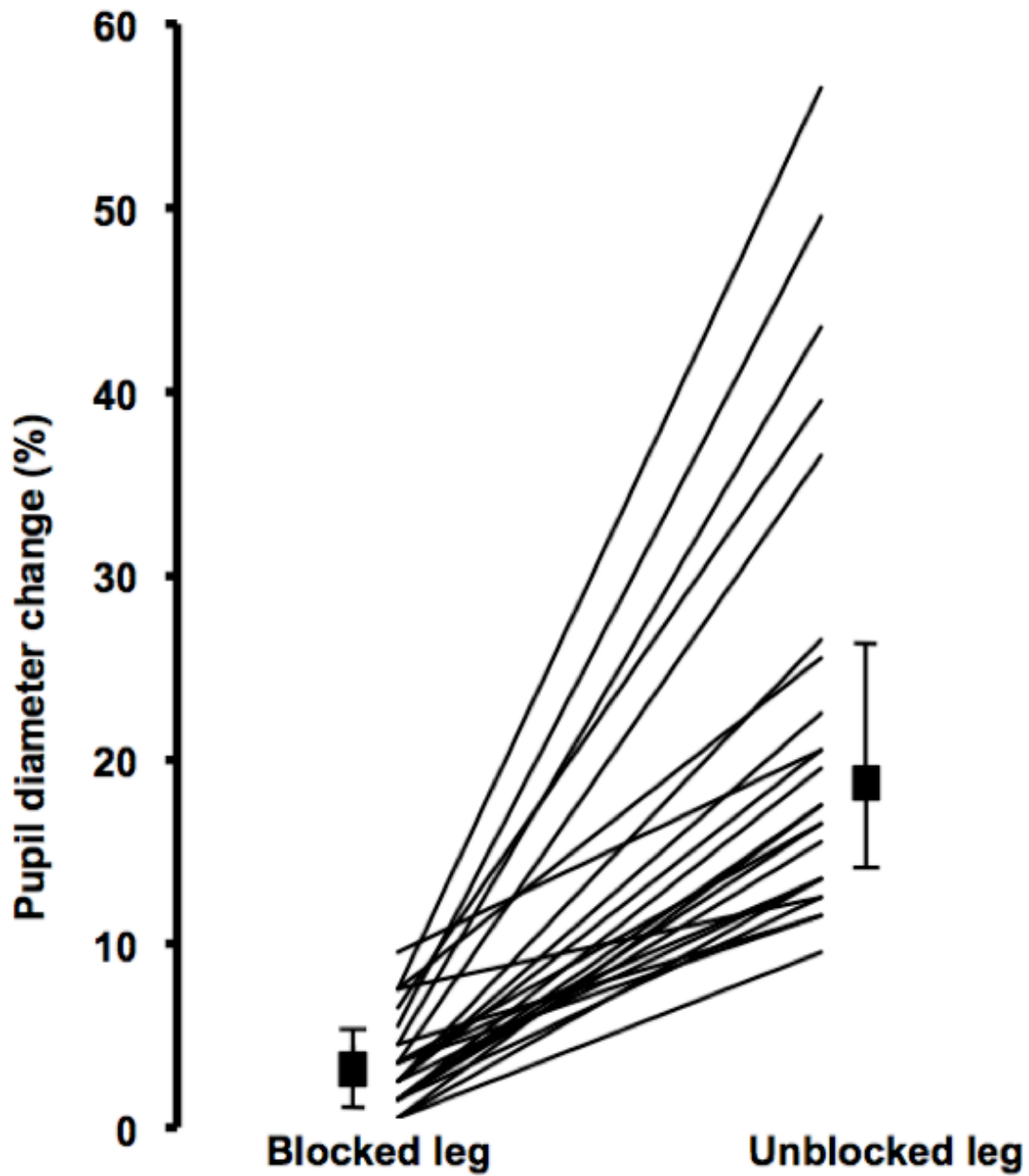


Figure II.

Individual data of pupil diameter changes (%) in the 24 patients with unilateral popliteal sciatic nerve block. PRD changes are expressed as a percentage variation between minimal and maximal pupil diameter during tetanic stimulation, applied to both the blocked sensory nerve territory (left) and contralateral non-blocked territory (right). ** $P < 0.01$ versus blocked leg.

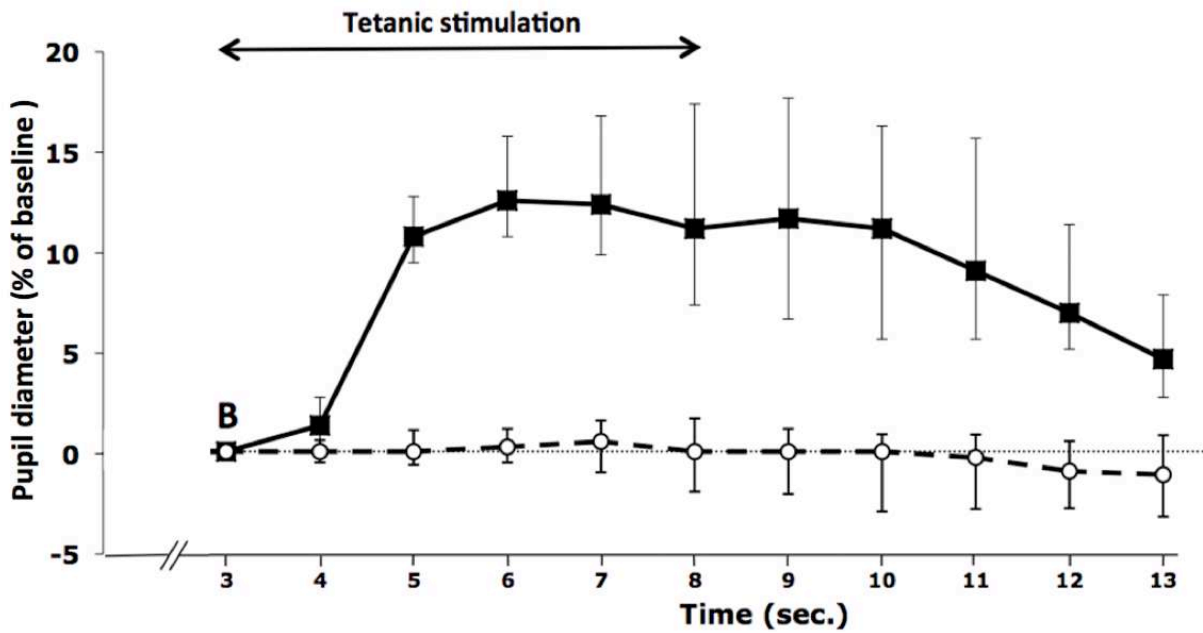


Figure III.

Time course of pupil diameter changes induced by tetanic stimulation of blocked (black squares) and non-blocked territories of the popliteal sciatic nerve (white circles). Pupil diameter changes (median and interquartile range, i.e., 25th and 75th percentiles) are expressed as a percentage of baseline values (B) measured during the 3-s period prior to noxious stimulation.

THESE SOUTENUE PAR: Sylvain ISNARDON

TITRE : Evaluation par pupillométrie de l'efficacité d'une analgésie locorégionale sous anesthésie générale.

CONCLUSION

L'étude du réflexe de dilatation pupillaire en réponse à un stimulus nociceptif permet une évaluation objective de l'état d'antinociception du patient placé sous anesthésie générale. Une diminution de son amplitude est le témoin d'un état d'analgésie satisfaisant.

L'analgésie locorégionale fait aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge multimodale de la douleur postopératoire. Réalisée le plus souvent en préopératoire, elle permet une diminution de la consommation en morphiniques pendant la durée de l'intervention chirurgicale. L'évaluation de l'efficacité de ces techniques sous anesthésie générale reste cependant difficile.

Notre étude avait pour but de mettre en évidence une diminution du réflexe de dilatation pupillaire chez le patient sous anesthésie générale en réponse à un stimulus nociceptif appliqué en zone cutanée bloquée par une technique d'analgésie locorégionale.

24 patients bénéficiant d'une chirurgie du pied ou de la cheville sous anesthésie combinée (anesthésie générale et bloc sciatique analgésique) ont été inclus du 1er janvier au 31 décembre 2010. Après réalisation d'un bloc sciatique unilatéral sous échographie, ceux-ci étaient placés sous anesthésie générale selon un protocole standardisé (propofol et rémifentanyl). En dehors de toute stimulation chirurgicale, nous avons enregistré successivement deux réflexes de dilatation pupillaire pour chaque patient. Le premier était en réponse à une stimulation appliquée en territoire sciatique bloqué, le deuxième en réponse à une stimulation appliquée en territoire sciatique controlatéral, non bloqué. Chaque patient était ainsi son propre témoin. Les enregistrements étaient standardisés sur 13 secondes et réalisés avec un vidéopupillomètre Neurolight® avec stimulateur intégré. La stimulation nociceptive calibrée à 60 mA pour une fréquence de 100 Hz était appliquée de la 4^{ème} à la 8^{ème} seconde.

Les réflexes de dilatation pupillaire observés en réponse aux stimulations appliquées côté bloqué étaient significativement inférieurs à ceux observés en réponse aux stimulations appliqués en territoire non bloqué. Respectivement, les amplitudes étaient en médiane de 2% (1-4) et de 17% (13-24) ($p < 0,01$) et les aires sous les courbes de 0 % \cdot s (-16-5) et de 91 % \cdot s (66-122) ($p < 0,01$). Au cours des mesures, nous n'avons pas observé de modification des paramètres habituels témoignant d'un défaut d'analgésie sous AG (tachycardie, hypertension artérielle, larmes). La capacité de la pupillométrie à mettre en évidence des phénomènes nociceptifs infra-cliniques semble ainsi se confirmer dans notre étude.

Il apparaît qu'une évaluation objective de l'efficacité d'une technique d'analgésie locorégionale par pupillométrie est possible, et ce, alors que le patient est placé sous anesthésie générale. Elle peut être réalisée avant l'incision chirurgicale et permet une adaptation posologique en morphinique avant incision et en peropératoire. Il pourrait être désormais intéressant d'évaluer quantitativement l'épargne morphinique permise par le monitoring du réflexe de dilatation pupillaire en peropératoire en fonction des temps douloureux chirurgicaux.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

13/2/2012

Grenoble, le

LE DOYEN

Professeur J.P.ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur J.F. PAYEN



Professeur Jean-François PAYEN
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU GRENOBLE

ANNEXES

ANNEXE I

RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU MALADE

Titre identifiant la recherche : Contrôle de l'efficacité de l'analgésie loco-régionale sous anesthésie générale par pupillométrie

Investigateur responsable de l'étude : Docteur VINCLAIR Marc

Coordonnées :	Pôle d'Anesthésie-Réanimation BP 217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 56 35 Fax : 04 76 76 51 83
----------------------	---

Service d'hospitalisation : Chirurgie orthopédique nord du CHU de Grenoble

N° de dossier médical :

Les objectifs et les modalités de l'étude clinique auquel il m'est proposé de participer m'ont été expliqués par le Docteur

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise. Les bénéfices éventuels ainsi que les risques ou les désagréments raisonnablement prévisibles m'ont été expliqués. J'ai bien compris que ma participation à cette étude se fait avec mon accord. J'ai « le droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice » (article L1122-1 du code de santé publique) sans que cela influence la qualité des soins qui me seront prodigués. J'en informerai alors le Docteur

J'accepte que les éléments appropriés de mon dossier médical puissent être accessibles aux personnes qui collaborent à l'étude, désignées par l'investigateur principal, le Dr VINCLAIR, et éventuellement à un représentant des Autorités de Santé, à la condition que mon anonymat soit préservé. J'accepte que les données me concernant puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « informatique et liberté » s'exerce à tout moment auprès de l'investigateur ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix ou directement.

Je donne ainsi librement mon consentement pleinement éclairé pour ma participation à cette étude clinique. Le fait de signer ce document n'entraîne de ma part aucun renoncement à l'un quelconque de mes droits.

A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

L'investigateur principal de cette étude est le Docteur Marc VINCLAIR, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du .../.../2010 pour la réalisation de cette étude. Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de l'étude (loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades) à ma demande.

Nom et prénom du patient

Nom du médecin

Fait à

Fait à

Le / /

Le / /

Signature

Signature

ANNEXE II

FEUILLET D'INFORMATION DESTINÉ AU PATIENT

ETUDE : Contrôle de l'efficacité de l'analgésie loco-régionale sous anesthésie générale par pupillométrie

Investigateur principal : Docteur Marc VINCLAIR

PH, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble

Téléphone : 04 76 76 56 35

Madame, Monsieur,

Vous allez bénéficier d'une intervention chirurgicale du pied ou de la cheville dans le service de chirurgie orthopédique du CHU de Grenoble. Cette intervention se déroulera sous anesthésie générale. Dans l'objectif d'améliorer votre confort postopératoire, une analgésie locorégionale du nerf sciatique sera réalisée avant l'intervention. Elle consiste en l'application d'un anesthésique local au contact du nerf responsable de la transmission des informations douloureuses du site opératoire au cerveau. L'utilisation de cette technique diminue de façon significative la douleur et améliore votre confort postopératoire. Cependant il est difficile d'évaluer si votre anesthésie du nerf sciatique est efficace pendant votre anesthésie générale.

Nous menons actuellement une étude visant à évaluer l'efficacité d'une analgésie locorégionale sciatique sous anesthésie générale grâce à l'étude du réflexe de dilatation pupillaire en réponse à une stimulation électrique.

En effet, en réponse à la douleur, la pupille réagit de façon physiologique et reflexe en se dilatant. Durant l'intervention, alors que vous serez sous anesthésie générale, une stimulation électrique (60mA, 100Hz) de courte durée (5secondes) sera appliquée successivement sur la jambe opérée et non opérée. De façon simultanée, les réactions de votre pupille en réponse à ces stimulations seront filmées à l'aide d'une caméra. L'absence de dilatation de la pupille suite à une stimulation sur la jambe anesthésiée sera un témoin de l'efficacité de la technique d'anesthésie locorégionale sciatique mise en œuvre avant l'intervention.

Les risques de complications liés à l'utilisation de cette technique sont exceptionnels. Le dispositif médical utilisé (Vidéopupillomètre Neurolight®) a reçu un marquage CE de classe 1 (dispositif ayant un faible degré de vulnérabilité). Il s'agit d'une caméra vidéo permettant un enregistrement de la pupille pendant une durée de 13 secondes. La stimulation électrique décrite ci-dessus est appliquée durant la troisième et la huitième seconde de l'enregistrement. La paupière est relevée uniquement pendant la durée de la mesure et abaissée dès la séquence terminée (durée : 13 secondes). Aucun cas de complication lié à la stimulation électrique ou à l'utilisation d'un pupillomètre Neurolight® n'a été jusqu'alors décrite. Les risques liés à l'anesthésie expliqués au cours de la consultation d'anesthésie ne seront pas modifiés par l'étude réalisée.

Il s'agit d'une étude d'observation. Les résultats observés au cours des mesures ne seront pas utilisés dans un but de modification de thérapeutique par l'équipe d'anesthésie pendant l'intervention.

L'investigateur principal de cette étude est le Docteur Marc VINCLAIR, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du .../.../2010 pour la réalisation de cette étude.

Nous garantissons que toutes les informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées et par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données vous concernant prévu par la loi informatique et liberté auprès d'un médecin de votre choix. A tout moment, vous pouvez retirer le consentement à votre participation à cette recherche et cela, quelles que soient vos raisons et sans supporter aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à vos relations avec le médecin investigateur, et ne pourra compromettre les soins qui vous sont prodigués. Le médecin investigateur pourra interrompre votre participation à l'étude s'il juge que cela est dans votre intérêt. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

Aucun frais lié à la participation à cette étude ne sera à votre charge.

Pendant la durée de participation à cette étude (de l'entrée au bloc opératoire à la sortie de la salle de réveil), vous ne pourrez pas participer à une autre étude thérapeutique.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous devrez signer une feuille de consentement que vous remettra le médecin lors de la visite pré anesthésique la veille de l'intervention.

ANNEXE III

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

DATE : ... / ... /

Patient N° :

Etiquette Patient

Poids : **Kg**

Taille :

Sexe :

Age :

ATCD :

TRAITEMENTS:

ASA : I II III

Indication chirurgicale

Etiquette Patient

Critères d'inclusion

- adultes des 2 sexes
- age > 18 ans
- score ASA I, II ou III
- patient bénéficiant d'une chirurgie orthopédique du pied ou de la cheville sous AG + bloc sciatique sous échographie.

Critères d'exclusion

- allergie connue aux anesthésiques locaux
- contre-indications habituelles à la réalisation d'une ALR (trouble de l'hémostase, infection)
- impossibilité technique à la réalisation du bloc sciatique
- pathologie s'accompagnant d'une dysautonomie altérant le PRD (Diabète de type 1 ou de type 2 insulino-requérant avec rétinopathie diabétique, sclérose en plaque, amylose systémique, HTA non contrôlée)
- traitement en cours par antiémétique (dropéridol ou métoclopramide), alpha-2 agoniste (clonidine, dexmédétomidine) altérant le PRD
- antécédents psychiatriques graves
- toxicomanie
- grossesse
- refus du patient

Etiquette Patient

Prémédication :

Hydroxyzine : mg

Anesthésique local utilisé :

Doses Anesthésiques locaux :

N Sciatique : mL T0 = h min

Electrostimulation (min) : mA

Évènement particulier :

Induction

Heure :

Propofol : Ce = mg/mL
Rémifentanil: mcg/Kg/min
Cisatracurium : mg

Gonflage garrot : mmHg

Heure incision :

Heure fin intervention :

Etiquette Patient

T0 = h min

Heure de l'incision : h min

Heure	T+	Côté min bloqué *		Côté bloqué *		Fc (bpm)	TA		Rémifentanyl (50mcg/mL)		Propofol AIVOC		SpO2 (%)	EtCO2 (kPa)	Réponse motrice à la stimulation (O/N)	Larmes (L) Sueurs (S)
		OC (%)	OD (%)	OC (%)	OD (%)		Syst (mmHg)	Diast (mmHg)	V/L (mL/h)	Poso. (mcg/Kg/min)	Cc mg/mL	Cc Mg/mL				
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											
h min		N°	N°	N°	N°											

* Pour chaque mesure effectuée, noter le numéro d'enregistrement sur le pupillométrie (N°) ET le pourcentage de variation du diamètre pupillaire (%)

Etiquette Patient

**DETERMINATION CLINIQUE DE L'EFFICACITE DE L'ALR
EN SSPI**

Heure de réalisation du test :

= T + min

Test au froid :

REPONSE :
- présente
- intermédiaire
- absente

La zone de stimulation nociceptive était-elle incluse au territoire bloqué :

OUI	
NON	

Remarques :

Prise en charge de la douleur en SSPI

SURVEILLANCE EN SSPI

(à réaliser par l'IADE ou l'IDE de SSPI)

Si H0 est l'heure d'arrivée du patient en SSPI,

Noter ici :

1. EVA à H0 :/10
2. EVA à H0 + 30 min :/10
3. EVA à H0 + 60 min :/10

Dose totale de morphine en titration : mg

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR EN SSPI

ANNEXE IV

Classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)

CLASSE I : Patient en bonne santé.

CLASSE II : Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction

CLASSE III : Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, sans entraîner d'incapacité.

CLASSE IV : Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction accompagnée d'une menace vitale permanente.

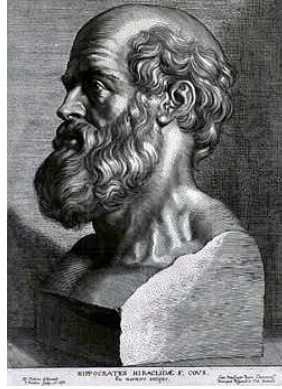
CLASSE V : Patient moribond dont l'espérance de vie sans intervention chirurgicale est inférieure à 24h.

U : si l'intervention est réalisée en urgence, on le rajoute à la classe considérée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Capdevila, X. and C. Dadure, *Perioperative management for one day hospital admission: regional anesthesia is better than general anesthesia*. Acta Anaesthesiol Belg, 2004. **55 Suppl**: p. 33-6.
2. Capdevila, X., et al., *Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopedic surgery: a multicenter randomized trial*. Anesthesiology, 2006. **105**(3): p. 566-73.
3. Capdevila, X., et al., *Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: a multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients*. Anesthesiology, 2005. **103**(5): p. 1035-45.
4. Guignard, B., *Monitoring analgesia*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006. **20**(1): p. 161-80.
5. Struys, M.M., et al., *Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion*. Br J Anaesth, 2007. **99**(3): p. 359-67.
6. Wennervirta, J., et al., *Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(8): p. 1038-45.
7. Yang, L.L., C.U. Niemann, and M.D. Larson, *Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors*. Anesthesiology, 2003. **99**(6): p. 1281-6.
8. Larson, M.D., et al., *Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia*. Anesthesiology, 1993. **79**(1): p. 42-8.
9. Emery, J., et al., *Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children*. Paediatr Anaesth, 2004. **14**(9): p. 768-73.
10. Huybrechts, I., et al., *Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilation: a preliminary study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006. **20**(5): p. 664-7.
11. Larson, M.D., et al., *Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia*. Anesthesiology, 1996. **85**(4): p. 748-54.
12. Rantanen, M., et al., *Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol remifentanyl anaesthesia*. Br J Anaesth, 2007. **99**(4): p. 509-13.
13. Zbinden, A.M., et al., *Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions*. Anesthesiology, 1994. **80**(2): p. 253-60.
14. Larson, M.D., et al., *Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia*. Anesth Analg, 1993. **76**(5): p. 1072-8.
15. Luginbuhl, M., et al., *Comparison of five experimental pain tests to measure analgesic effects of alfentanil*. Anesthesiology, 2001. **95**(1): p. 22-9.

16. Barvais, L., et al., *Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation*. Br J Anaesth, 2003. **91**(3): p. 347-52.
17. Larson, M.D., et al., *Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex*. Anesthesiology, 1997. **87**(4): p. 849-55.
18. Constant, I., et al., *Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables*. Br J Anaesth, 2006. **96**(5): p. 614-9.
19. Coquin, J., et al., *[Pupillary dilatation monitoring to evaluate acute remifentanyl tolerance in cardiac surgery]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2009. **28**(11): p. 930-5.
20. Larson, M.D., *Mechanism of opioid-induced pupillary effects*. Clin Neurophysiol, 2008. **119**(6): p. 1358-64.
21. Cahill, M., P. Eustace, and V. de Jesus, *Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(10): p. 1225-30.
22. Larson, M.D. and P.O. Talke, *Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **51**(1): p. 27-33.
23. Larson, M.D., *The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia*. Anesth Analg, 2003. **97**(6): p. 1652-6.
24. Oka, S., et al., *Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration*. Clin Neurophysiol, 2007. **118**(9): p. 2016-24.
25. Larson, M.D., et al., *Lidocaine does not depress reflex dilation of the pupil*. Reg Anesth, 1997. **22**(5): p. 461-5.
26. Mazerolles, M., et al., *L'injection intra-veineuse d'ephédrine modifie-t-elle la surface pupillaire*. Communication présentée au congrès SFAR, 2010.
27. Larson, M.D., et al., *Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia*. J Appl Physiol, 2004. **97**(2): p. 725-30.
28. Larson, M.D., et al., *Autonomic effects of epidural and intravenous fentanyl*. Br J Anaesth, 2007. **98**(2): p. 263-9.
29. Li, D., et al., *Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients*. J Crit Care, 2009. **24**(3): p. 472 e9-13.
30. Shono, A., et al., *Sevoflurane requirements to suppress responses to transcutaneous electrical stimulation during epidural anesthesia with 0.5% and 1% lidocaine*. Anesth Analg, 2003. **97**(4): p. 1168-72, table of contents.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.