



HAL
open science

Évaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient de réanimation

Julien Lavolaine

► **To cite this version:**

Julien Lavolaine. Évaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient de réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00740407

HAL Id: dumas-00740407

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00740407>

Submitted on 10 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DIPLOME D ETAT

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en Médecine par

Julien LAVOLAINE

Né le 9 décembre 1983 à Le Creusot (71)

**EVALUATION DU REFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE
COMME OUTIL DE MONITORAGE DE L'ANALGESIE
CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION**

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

Le 01 Octobre 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 Jean-Luc BOSSON

Monsieur le Docteur Pierre LAVAGNE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN

DIPLOME D ETAT

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en Médecine par

Julien LAVOLAINE

Né le 9 décembre 1983 à Le Creusot (71)

**EVALUATION DU REFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE
COMME OUTIL DE MONITORAGE DE L'ANALGESIE
CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION**

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

Le 01 Octobre 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 Jean-Luc BOSSON

Monsieur le Docteur Pierre LAVAGNE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN

**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
CHIROSSSEL	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 GAUDEMARIIS	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-vénérologie
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 Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
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 la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce projet. Merci pour vos conseils et votre disponibilité, de la première version du protocole d'étude à la finalisation de cette thèse.

Votre enthousiasme contagieux ainsi que votre soutien permanent ont été les moteurs de la réussite de ce travail.

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

A Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO,

Pour vos précieux conseils sur l'art de savoir mettre la forme pour mieux faire ressortir le fond. Pour vos remarques immanquablement justes qui nous font toujours progresser.
C'est un réel honneur de vous compter dans notre jury.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON,

Nous sommes honorés de votre présence dans notre jury et vous remercions pour votre aide indispensable dans l'analyse statistique de ce travail. Merci pour votre faculté à simplifier et expliciter un domaine parfois obscur pour le commun des internes.

Soyez assuré de notre considération et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre LAVAGNE,

Pour l'accueil toujours chaleureux à l'URC merci à toi Pierre et à tous les médecins du service; grâce à vous les mesures de cette étude ont pu être réalisées dans la bonne humeur. Merci d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail.

Les médecins de l'URC et de l'URCVT pour m'avoir permis d' « aller et venir » dans leur service.

Les infirmiers et infirmières de ces services que j'ai dérangés à maintes reprises mais qui ont toujours gardé le sourire.

Merci à Thierry Bagnol pour son soutien et sa disponibilité.

Jennifer Margier du CIC pour son aide indispensable dans l'analyse statistique des données.

Je voudrais également remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à mon internat et à ma formation.

Merci à tous les médecins anesthésistes réanimateurs croisés pendant ces cinq années d'internat, merci pour votre disponibilité et vos enseignements, ceci toujours dans une excellente ambiance. Je retiendrai une phrase de l'un d'entre eux qui disait : « il n'est pas besoin d'être triste pour être sérieux ».

Merci également à tous les IADE rencontrés, en mélangeant les « manies » de chacun c'est notre formation qui se construit.

Merci aussi aux secrétaires Jocelyne, Sandrine et Corinne pour votre disponibilité permanente et votre gentillesse.

Merci à tous les amis de promo : une équipe exceptionnelle, j'ai vraiment passé 5 années sympathiques avec vous. Merci Sylvain pour ton aide sur ce travail. Merci aussi à Isa pour ton compagnonnage...dans la découverte de la montagne, merci pour toutes ces sorties. Et merci aux autres Cricri, Lulu, Juju et Améloche pour la bonne humeur qui a régné dans cette promo.

Merci à tous les autres co internes : Seb, Evodie, Arnaud, Pierre, Sam, Marie Cécile, Karine, Serge, Anne Claire, Tibo , Cloclo, Vonvon, Thomas, Marion, Perrine, Fanny, Adrien, Jules et tous ceux que j'oublie...

A tous les membres de ma famille

Merci à toi Claire Marie, désolé tu n'auras pas le poème tant souhaité (pas en public..). Je voulais quand même te remercier tout simplement pour ta présence et pour ce que nous vivons tous les deux.

A mon père pour ton soutien depuis tant d'années. Profite bien de ta retraite je prends la relève.

A ma mère et Jean Paul pour votre aide sur ce travail et tout au long de ces longues années d'études. J'espère que le résultat compensera certaines nuits stressantes.

A ma petite sœur, pour tous les moments passés ensemble. Ton bonheur actuel est grandement mérité ; merci d'ailleurs à Robin mon plus jeune supporter.

A mes amis

Merci à tous les copains d'enfance : Charly, Jean, Nico, Nanard pour toutes ces années passées en votre compagnie. Malgré l'éloignement inévitable Montcenis restera toujours un point d'ancrage.

Merci à Tonio Sandie et leur petite famille, pour ces quelques années d'amitié franche et forte et pour tous ces moments passés ensemble en montagne ou ailleurs.

Merci à Vodze, pour cette cohabitation lyonnaise quelque peu surréaliste mais tellement sympa.

Merci à Fred pour son initiation à l'alpinisme au sens large. Cette première rando aux Dômes de Monétier restera dans ma mémoire..

Merci aux potes de Fac de Lyon : Bat, Greg, Jospain, Clem, Les différents Tom, Laure, Val, Micky, Gaz et les autres...

Table des matières

RESUME	18
INTRODUCTION.....	20
PARTIE I : PRE-REQUIS	22
I.1. SEDATION – ANALGESIE EN REANIMATION.....	22
<i>I.1.1. Généralités</i>	<i>22</i>
<i>I.1.2. Monitoring de la sédation.....</i>	<i>23</i>
I.1.2.1. Echelle de Ramsay	23
I.1.2.2. Echelle de Sédation – Agitation (SAS)	23
I.1.2.3. Echelle de Richmond (RASS).....	23
<i>I.1.3. Monitoring de l’analgésie.....</i>	<i>24</i>
I.1.3.1. Autoévaluation de la douleur.....	24
I.1.3.2. Hétéroévaluation clinique de l’analgésie.....	24
I.1.3.3. Nociception et hémodynamique	25
I.1.3.4. Index bispectral	25
<i>I.1.4 Conclusion.....</i>	<i>26</i>
I.2. RATIONNELS PHYSIOLOGIQUES	26
<i>I.2.1. Régulation du diamètre pupillaire</i>	<i>26</i>
I.2.1.1. Généralités sur la pupille.....	26
I.2.1.2. Système nerveux autonome et régulation du diamètre pupillaire	27
<i>I.2.2. Le réflexe de dilatation pupillaire</i>	<i>31</i>
I.2.2.1. Bases physiologiques du RDP.....	31
I.2.2.2. Facteurs influençant le RDP.....	32
I.2.2.3. Applications cliniques de la mesure du RDP.....	32
PARTIE II : PROTOCOLE DE L’ETUDE.....	35
II.1. OBJECTIF DE L’ETUDE.....	35
II.2. METHODOLOGIE	35
<i>II.2.1. Type d’étude.....</i>	<i>35</i>
<i>II.2.2. Protocole de l’étude.....</i>	<i>36</i>
<i>II.2.3. Outil de mesure du RDP</i>	<i>37</i>
II.3. SELECTION DES PATIENTS	41
<i>II.3.1. Critères d’inclusion</i>	<i>41</i>
<i>II.3.2. Critères d’exclusion.....</i>	<i>41</i>
II.4. RECUEIL DE L’INFORMATION	42
<i>II.4.1. Paramètres étudiés.....</i>	<i>42</i>

II.4.1. Matériels utilisés.....	43
II.5. TOLERANCE : ÉVENEMENTS INDESIRABLES	43
II.6. ANALYSE STATISTIQUE.....	44
II.6.1. Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés.....	44
II.6.2. Analyse du critère de jugement principal	44
II.6.3. Analyse des critères de jugement secondaires.....	44
PARTIE III : RESULTATS.....	45
III.1. PERIODE ET LIEU D'ETUDE.....	45
III.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES	45
III.3. RESULTATS ENREGISTRES LORS DE L'ASPIRATION TRACHEALE	47
III.3.1. Variation du score BPS	47
III.3.2. Variation du diamètre pupillaire.....	48
III.4. RESULTATS ENREGISTRES LORS DE LA STIMULATION TETANIQUE	49
III.4.1. Variation du score BPS	49
III.4.2. Variation du diamètre pupillaire, intensité de stimulation et score PPI	50
III.5. VARIATIONS DES PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES EN REPONSE AUX STIMULATIONS	53
III.6. INFLUENCE DES THERAPEUTIQUES.....	54
III.6.1. Morphiniques.....	54
III.6.2. Hypnotiques.....	54
III.7. COMPLICATIONS OBSERVEES.....	54
PARTIE IV : DISCUSSION	56
CONCLUSION.....	58
ANNEXES	60
ECHELLE COMPORTEMENTALE DE DOULEUR (BPS)	61
CALCUL DU SCORE PPI.....	62
FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION	63
FICHE DE RECUEIL DE DONNEES	65
BIBLIOGRAPHIE.....	67
SERMENT D'HIPPOCRATE	70

RESUME

Introduction

Chez le patient de réanimation sédaté et ventilé les moyens d'évaluation de l'analgésie sont limités et nécessitent l'utilisation d'échelles cliniques comportementales pour mesurer les réactions douloureuses. Notre étude a eu pour but d'étudier le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) comme outil de monitoring de l'analgésie en réanimation en le comparant à l'échelle comportementale de douleur BPS (Behavioral Pain Scale) lors d'un soin douloureux de réanimation puis lors d'un stimulus douloureux standardisé.

Méthodes

31 patients de réanimation recevant une sédation-analgésie ont été inclus. Nous avons enregistré deux RDP pour chaque patient, l'un pendant une aspiration trachéale, l'autre en réponse à une stimulation tétanique d'intensité progressivement croissante permettant l'obtention d'un RDP de 13% grâce à un pupillomètre avec stimulateur intégré. Les posologies d'opiacés, de sédatifs ainsi que les paramètres hémodynamiques et le score BPS ont été relevés pendant la procédure.

Résultats

A l'aspiration trachéale le pourcentage de dilatation pupillaire est corrélé au score BPS avec un RDP à 17% (± 22) pour un score BPS ≤ 4 et un RDP à 49% (± 30) pour un BPS > 4 ($p < 0,01$). La capacité de la pupillométrie à détecter des phénomènes nociceptifs infra-cliniques semble se confirmer avec un RDP $> 13\%$ alors que le score BPS reste à 0. Le niveau d'intensité nécessaire à l'obtention d'un RDP 13% est corrélé au score BPS au moment de l'aspiration trachéale ($p < 0,05$) de façon reproductible dans le temps ($p < 0,01$; Kappa=0,53).

Conclusion

Il apparaît qu'une surveillance objective de l'analgésie du patient non communiquant de réanimation est possible via la mesure de RDP. Son impact sur l'adaptation quotidienne de l'analgésie et la réalisation de gestes douloureux en réanimation reste à démontrer.

Mots clés : Analgésie, Pupillométrie, Réflexe de dilatation pupillaire, Stimulation tétanique

LISTE DES ABREVIATIONS

ALR : Anesthésie Locorégionale

AT : Aspiration Trachéale

BMI : Body Mass Index

bpm: battements par minute

BPS : Behavioral Pain Scale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DP : Diamètre Pupillaire

EEG : Electroencéphalogramme

FC : Fréquence Cardiaque

Hz : Hertz

IGS II : Index de Gravité simplifié

LCD : Liquid Crystal Display

mA : milliampère

mmHg : millimètre de mercure

PAs : Pression Artérielle Systolique

PPI : Pupillary Pain Index

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

RDP : Réflexe de Dilatation Pupillaire

SAS : Sedation Agitation Scale

SNA : Système Nerveux Autonome

INTRODUCTION

La sédation-analgésie en réanimation fait partie intégrante de la thérapeutique engagée en assurant le confort physique et psychique du patient et en facilitant les techniques de soin. Le soignant dispose pour cela de moyens médicamenteux avec en première ligne l'utilisation d'analgésiques (morphiniques) et d'hypnotiques [1]. Cette prise en charge de la douleur est particulièrement importante chez le patient sous ventilation mécanique pour permettre l'adaptation du patient au ventilateur et supporter les soins quotidiens nécessaires à son état. En effet une douleur ressentie en réanimation est source de potentielles complications telles qu'un état d'agitation avec risques d'auto-extubations accidentelles [2], ablation de cathéters [3] et apparition de troubles neuropsychiques [4]. Cependant, un excès de médicaments sédatifs et/ou morphiniques peut être délétère en augmentant la durée de la ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation [5].

Il est donc recommandé d'évaluer régulièrement la sédation-analgésie des patients de réanimation au repos et lors de gestes douloureux [1] afin d'administrer la dose minimale efficace et ainsi ajuster au mieux la balance bénéfice-risque de cette sédation-analgésie. La sédation (ou vigilance) peut être mesurée par des échelles cliniques, comme l'échelle RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) [6] dont une adaptation française a été validée [7]. L'autoévaluation de la douleur par le patient est la meilleure méthode, mais elle est souvent non applicable en raison de l'emploi de sédatifs. Ce constat nous a conduit il y a quelques années à élaborer l'échelle BPS (Behavioral Pain Score) pour évaluer la qualité de l'analgésie chez les patients de réanimation [8]. Il s'agit d'un outil couramment utilisé pour quantifier la réaction douloureuse, mais il est influencé par le niveau de sédation (vigilance) et reste assez grossier dans la quantification du niveau de douleur.

La variation de la surface pupillaire en réponse à une stimulation nociceptive électrique est connue. Chez le patient sous anesthésie générale, la mydriase est la résultante d'un déséquilibre de la balance orthosympathique / parasympathique en réponse à un stimulus nociceptif, et correspond au réflexe de dilatation pupillaire (RDP) [9]. En dehors du bloc opératoire, un seul travail a étudié les variations du diamètre pupillaire (DP) lors de stimuli douloureux et non douloureux chez des patients de réanimation [10]. Dans ce travail, les variations pupillaires ont été plus spécifiques de la réaction nociceptive par rapport à celles de la fréquence cardiaque et de l'indice bispectral de l'EEG.

Cette étude a cherché à évaluer la technique de pupillométrie comme outil de monitoring de l'analgésie des patients non communicants de réanimation. Le vidéopupillomètre Algiscan® avec stimulateur intégré a permis l'acquisition synchrone du RDP lors d'un soin douloureux de réanimation (aspiration trachéale) puis lors de la stimulation nociceptive téτανique calibrée. La réalisation de ces deux stimulations a permis d'utiliser chaque patient comme son propre témoin. Une comparaison aux échelles cliniques de sédation-analgésie sera ensuite effectuée.

PARTIE I : PRE-REQUIS

I.1. Sédation – analgésie en réanimation

I.1.1. Généralités

La douleur est définie par l’OMS comme : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ». C’est une situation fréquente de réanimation dont les causes sont nombreuses, liées aux lésions tissulaires (chirurgie abdominale, thoracique ou ostéoarticulaire, fractures non stabilisées) mais également et surtout aux soins qui sont nécessaires au patient. Ainsi, l’aspiration trachéale, l’ablation des drains thoraciques et la mobilisation du patient sont considérés comme les gestes les plus douloureux [11].

La douleur fait partie intégrante des objectifs de prise en charge des patients de réanimation [1] et nécessite des moyens non médicamenteux (environnement thermique, lumineux et sonore) et médicamenteux. Le soignant utilise pour cela en première ligne des analgésiques (morphiniques) et des hypnotiques. Cette prise en charge de la douleur est particulièrement importante chez le patient sous ventilation mécanique pour permettre l’adaptation à un mode de ventilation non physiologique et supporter les soins quotidiens nécessaires à son état. La sédation-analgésie permet également de rééquilibrer la balance entre apport et besoin en oxygène, améliorant de fait l’oxygénation tissulaire particulièrement en neuroréanimation. Si une sédation-analgésie bien menée est un facteur important de bonne évolution il est clairement établi qu’une insuffisance d’analgésie est une source de potentielles complications telles qu’un état d’agitation avec risques d’auto-extubations accidentelles [2], ablation de cathéters [3] et apparition de troubles neuropsychiques [4]. Cependant, un excès de médicaments sédatifs et/ou morphiniques peut être délétère en augmentant la durée de la

ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation [5]. Il est donc recommandé d'évaluer régulièrement la sédation-analgésie des patients de réanimation au repos et lors de gestes douloureux [1] afin d'administrer la dose minimale efficace et ainsi ajuster au mieux la balance bénéfico-risque de cette sédation-analgésie.

I.1.2. Monitoring de la sédation

La sédation est une composante différente de l'analgésie et certaines causes d'agitation ne sont pas douloureuses (état septique grave, trouble métabolique). Sa prise en charge repose principalement sur les hypnotiques et son évaluation peut se faire de manière indépendante grâce à des échelles cliniques.

I.1.2.1. Echelle de Ramsay

C'est l'échelle d'évaluation la plus simple et l'une des plus anciennes utilisée en réanimation [12]. Elle est facilement reproductible mais quantifie grossièrement l'agitation.

I.1.2.2. Echelle de Sédation – Agitation (SAS)

Cette échelle évalue la sédation et/ou l'agitation des patients au repos c'est-à-dire en dehors de toute stimulation [13]. Elle est une version ayant servi à l'élaboration de l'échelle RASS décrite ci-après.

I.1.2.3. Echelle de Richmond (RASS)

C'est l'échelle actuellement recommandée par la SFAR pour l'évaluation de la sédation. Elle a été élaborée pour mesurer le niveau de vigilance par une suite logique et simple de

progression dans l'intensité du stimulus [6]. Elle fournit une définition précise du niveau de vigilance. Une traduction française a été validée et permet son utilisation sans ambiguïté [7].

I.1.3. Monitoring de l'analgésie

I.1.3.1. Autoévaluation de la douleur

L'autoévaluation de la douleur par le patient est la meilleure méthode, mais elle est souvent non applicable en raison de l'emploi de sédatifs.

I.1.3.2. Hétéroévaluation clinique de l'analgésie

La principale échelle d'évaluation de la douleur en réanimation est l'échelle comportementale de douleur BPS (Behavioral Pain Scale) [8]. Cette échelle comporte l'observation de trois critères cliniques chez le patient sédaté et ventilé (**Annexe 1**) :

- L'expression du visage
- Le tonus des membres supérieurs
- L'adaptation au respirateur

Chez des patients profondément sédatés (score de Ramsay entre 4 et 6), des procédures douloureuses comme une aspiration trachéale ont provoqué une augmentation significative du score BPS par rapport à la situation de repos, quatre fois plus importante que les variations entraînées par des soins non douloureux (pansement de voie veineuse centrale, pose de bas de contention). L'intérêt principal de l'échelle BPS est de mesurer l'intensité d'une réponse à un stimulus douloureux standardisé (aspiration trachéale) mais il est influencé par le niveau de sédation (vigilance) et reste assez grossier dans la quantification du niveau de douleur.

I.1.3.3. Nociception et hémodynamique

Une stimulation nociceptive entraîne une activation du système nerveux autonome qui se traduit principalement par une augmentation de la Pression Artérielle (PA), une tachycardie, une apparition de sueurs et de larmes. Une tentative de standardisation a été proposée par Evans et coll. avec le PRST Score (blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears) [14] dont le but était initialement de guider les réinjections d'agents anesthésiques au bloc opératoire. Les changements de variables physiologiques ne sont pas pertinents dans l'évaluation de la douleur chez le patient de réanimation en raison de la présence de nombreux facteurs confondants [15].

I.1.3.4. Index bispectral

L'électroencéphalogramme (EEG) a été proposé pour surveiller la profondeur d'anesthésie en complément de la surveillance clinique. L'EEG est un signal électrique de faible amplitude représentant la sommation de milliers d'activité élémentaires de chaque neurone cortical et sous cortical émettant chacun pour son propre compte. Les effets de la stimulation douloureuse sur l'EEG sont étudiés depuis longtemps mais il n'y a pas d'aspect caractéristique clairement identifié pour la réponse à cette stimulation douloureuse. L'index bispectral ou BIS a été développé en vue du monitoring de la profondeur d'anesthésie. Il s'agit d'un index statistique prenant en compte trois paramètres indexés de phase, fréquence et composants de fréquences de l'EEG [16]. Ce BIS est un nombre, variant de 100 à 0, est corrélé avec la composante hypnotique de l'anesthésie mais n'est prédictif de la réaction aux stimulations douloureuses que sous hypnotique seul [17]. La SFAR propose son utilisation dans la surveillance de la sédation-analgésie lorsque les échelles habituelles ne peuvent plus détecter une sédation inadaptée : curarisation, coma barbiturique [1].

I.1.4 Conclusion

L'analgésie en réanimation reste un des aspects importants de la prise en charge des patients. Les nombreux signaux candidats pour son monitoring semblent, au moins en partie, pris au dépourvu en réanimation. Une approche multiparamétrique semble la meilleure façon de procéder. Dans cette perspective la mesure du DP a été développée pour le monitoring de l'analgésie au bloc opératoire [18-20]. En dehors du bloc opératoire, un seul travail a étudié les variations du DP lors de stimuli douloureux et non douloureux chez des patients de réanimation [10]. Dans ce travail, les variations pupillaires ont été plus spécifiques de la réaction nociceptive par rapport à celles de la fréquence cardiaque et de l'indice bispectral de l'EEG. La place de ce nouvel outil reste cependant à définir au sein des services de réanimation.

I.2. Rationnels physiologiques

I.2.1. Régulation du diamètre pupillaire

I.2.1.1. 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. Cette taille varie en fonction de différents paramètres, parmi lesquels l'intensité lumineuse ou la distance de la cible visuelle, dans le but d'assurer à la rétine un fonctionnement optimal. Deux muscles antagonistes entrent en jeu dans la motricité pupillaire :

- Le muscle dilatateur de l'iris : il s'agit d'une mince lame musculaire, 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 la taille de la pupille.
- Le sphincter de l'iris : c'est un muscle plat, étroit, dont les fibres se disposent de façon concentrique jusqu'au pourtour de la pupille. Sa contraction, de l'ordre de 80% de sa longueur initiale, est responsable d'une diminution de la taille de la pupille.

I.2.1.2. 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 SNA parasympathique. 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 des 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 épinière au niveau de la 1^{ère} vertèbre thoracique. Elles cheminent dans 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 vient 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.

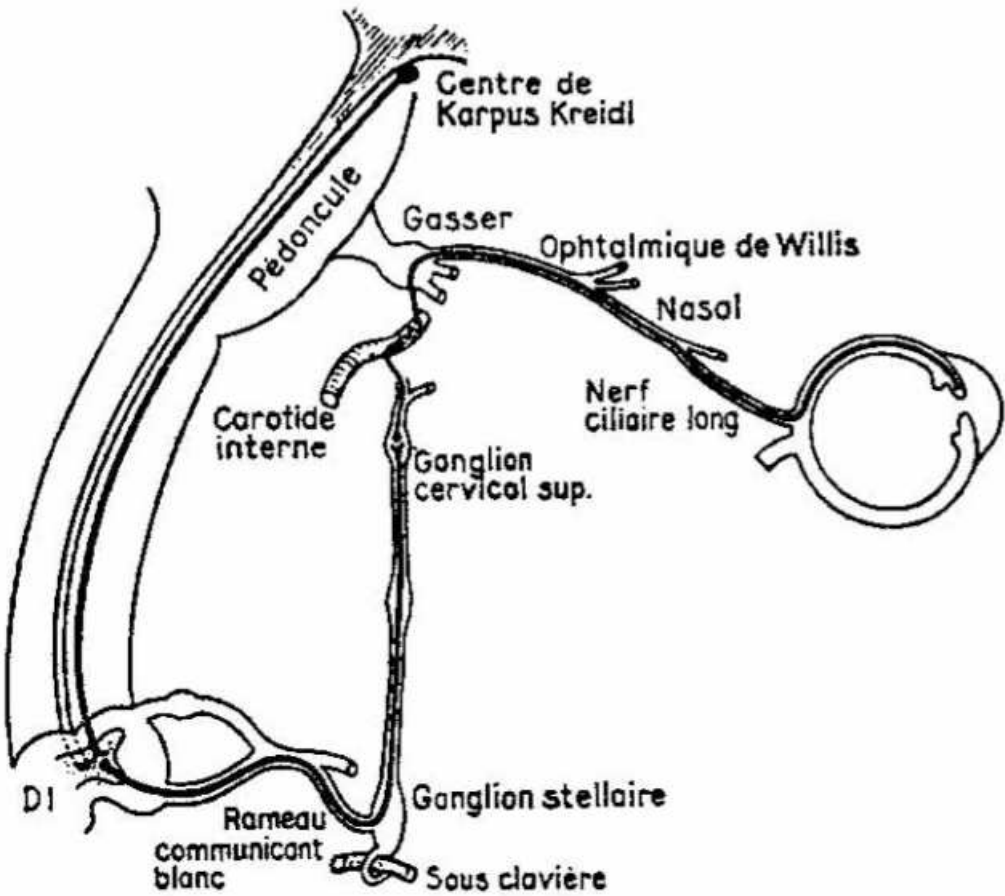


Figure 1 : La voie sympathique oculaire

La voie parasympathique oculaire (Figure 2)

La voie parasympathique est irido-constrictrice. Son centre se trouve dans le pédoncule cérébral et est composé du noyau d'Edinger-Westphal et du noyau antéro-médian.

Les fibres pré-ganglionnaires parasympathiques longent ensuite les fibres du nerf moteur oculaire commun. Elles quittent le pédoncule cérébral au niveau de sa face antérieure, à la terminaison du tronc basilaire, puis croisent la tente du cervelet pour pénétrer dans le toit du sinus caverneux. A sa partie antérieure les fibres longent 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. A ce stade le neurone pré-ganglionnaire fait synapse avec le neurone effecteur post-ganglionnaire. Les fibres formées alors rejoignent les nerfs ciliaires courts qui pénètrent la sclérotique et rejoignent, pour une partie d'entre eux, le sphincter de l'iris.

Le neurotransmetteur des neurones post-ganglionnaires parasympathiques 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).

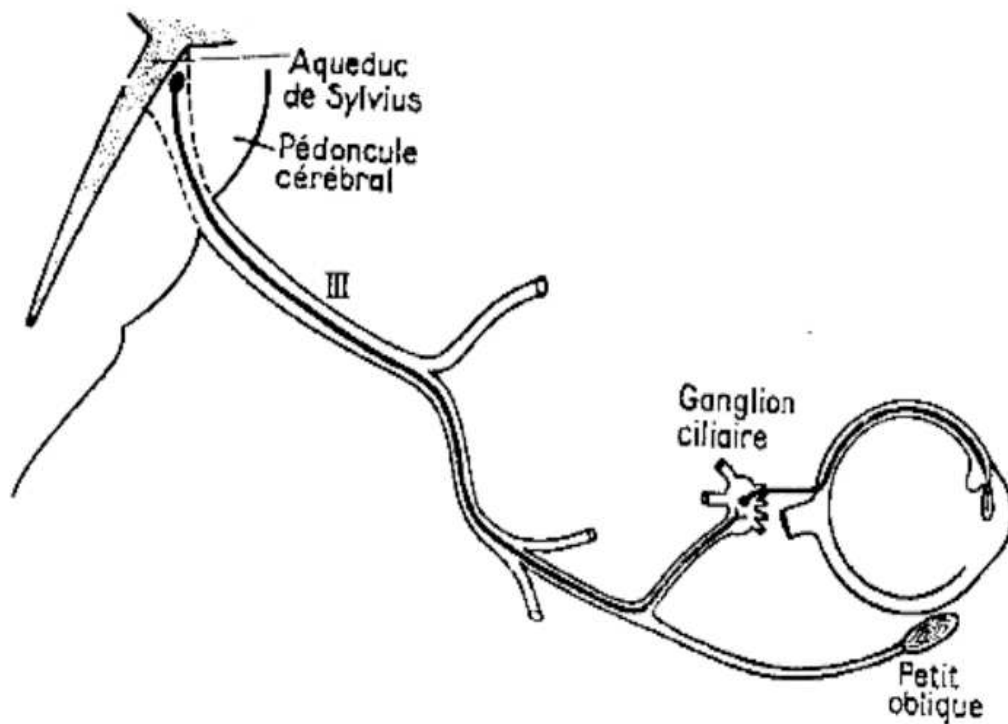


Figure 2 : La voie parasympathique oculaire

I.2.2. Le réflexe de dilatation pupillaire

I.2.2.1. Bases physiologiques du RDP

La taille de la pupille a pu être corrélée à la douleur. Chez un patient éveillé, un stimulus nociceptif est responsable d'une activation sympathique s'accompagnant d'une dilatation pupillaire [9]. Chez le patient placé sous anesthésie générale, l'application d'un stimulus douloureux serait responsable d'une inhibition du système parasympathique. La résultante est donc en faveur du système sympathique entraînant alors une dilatation pupillaire [9, 21]. Dans les deux cas la stimulation des nocicepteurs périphériques met en jeu des fibres nociceptives rapides A δ [22].

I.2.2.2. Facteurs influençant le RDP

Le principal facteur responsable d'une altération du RDP est l'emploi de morphiniques. Alors que l'étude du RDP permet une adaptation de leur posologie, une augmentation de celle-ci provoque une réduction du RDP selon une relation quasi linéaire [18, 23, 24].

Les traitements possédant une influence sur le SNA altèrent de la même manière l'étude du RDP. C'est le cas de la dexmedétomidine [25], du métoclopramide, du dropéridol [26], de la clonidine, et, à forte dose, du protoxyde d'azote [27]. Les amines (sympathomimétiques) provoquent une dilatation pupillaire [20].

Les bêta-bloquants [20], la lidocaïne intraveineuse [28] ainsi que l'ondansétron [26] ne semblent pas avoir d'influence sur le RDP.

Certaines pathologies s'accompagnant d'une atteinte neurologique dysautonomique ont été identifiées comme modifiant le réflexe photo-moteur (RPM) ou le RDP. C'est le cas des patients présentant un diabète évolué [29]. La pupillométrie reste utilisable mais l'interprétation des mesures réalisées doit en tenir compte.

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

I.2.2.3. Applications cliniques de la mesure du RDP

A l'heure actuelle, les recherches concernant les applications de la mesure du RDP en anesthésie réanimation se sont concentrées sur le patient au bloc opératoire dans le cadre d'une intervention chirurgicale.

Une étude a analysé les variations du RDP lors d'une stimulation électrique de la paroi abdominale (65-70 mA, 100 Hz) chez des patients anesthésiés par isoflurane ou propofol. Le RDP était alors plus sensible (+265%) que la fréquence cardiaque (FC ; +19%) et la PA

(+13%) lors de la stimulation douloureuse [20] permettant d'envisager un futur monitoring de l'analgésie per-opératoire intégrant la pupillométrie.

Un autre domaine d'application est la surveillance de l'efficacité d'une anesthésie loco-régionale (ALR) chez le patient sous anesthésie générale. Au cours d'une anesthésie générale combinée à un bloc analgésique centro-médullaire, l'application d'une stimulation tétanique dermatome par dermatome, du bas vers le haut, a entraîné une abolition du RDP dans les territoires situés sous le niveau métamérique bloqué, tandis que celui-ci était conservé dans les métamères non bloqués [30]. Le même principe a pu être employé pour mettre en évidence l'efficacité d'une anesthésie caudale chez l'enfant de plus de 2 ans [31].

En réanimation, une étude portant sur 48 patients de chirurgie cardiaque sédatisés par propofol a été réalisée [10]. Les patients ont subi successivement deux procédures : l'une douloureuse (aspiration trachéale ou mobilisation), l'autre indolore (massage). La réactivité des patients lors de ces stimulations a été évaluée par les paramètres d'hémodynamique, de BIS et de RDP. Les modifications du RDP ont été les plus sensibles (+16%) devant la FC (+5%) et le BIS (+10%) pendant la stimulation douloureuse. Ces variations n'ont pas eu lieu lors du massage prouvant la spécificité de ces éléments pour la nociception.

En pratique clinique quotidienne, l'évaluation du RDP est relativement simple au lit du patient. Il existe pour l'heure deux moyens de mesure :

-soit par enregistrement continu (ou par des mesures répétées) des variations de diamètre pupillaire au cours de la chirurgie ou des soins douloureux en réanimation (aspiration trachéale, mobilisation). La présence d'une réactivité pupillaire est alors le reflet d'un défaut d'antinociception.

-soit par mesure ponctuelle du RDP suite à l'application d'un stimulus calibré d'intensité prédéfinie ou d'intensité progressivement croissante. Le stimulus tétanique est appliqué sur la peau par l'intermédiaire d'électrodes. La fréquence de stimulation est de 50 à

100Hz. Une durée de stimulation de quelques secondes est suffisante à l'apparition d'un RDP [32]. L'intensité peut être choisie de 5 à 80 mA sur les dispositifs utilisés en France. Le caractère reproductible de la mesure permet d'évaluer un stimulus nociceptif par comparaison à un stimulus nociceptif calibré.

PARTIE II : PROTOCOLE DE L'ETUDE

II.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la pupillométrie comme outil de monitoring de l'analgésie des patients de réanimation recevant une sédation-analgésie. Cette étude permettra de mesurer l'intensité minimale d'une stimulation douloureuse (tétanos) entraînant une variation du RDP de 13%. Cette stimulation sera confrontée avec les variations du RDP lors d'une aspiration trachéale et les variations du score clinique BPS lors des ces procédures. Ceci permettra de déterminer la qualité de l'analgésie de patients de réanimation. Ce seuil de 13% a été choisi de manière empirique ; néanmoins, il correspond au seuil ayant permis de distinguer la différence de perception douloureuse (RDP) dans la stimulation tétanique des 2 membres inférieurs chez des patients opérés d'une chirurgie du pied sous anesthésie générale et analgésie locorégionale unilatérale (Isnardon, travail soumis au British Journal of Anaesthesia).

Les objectifs secondaires de ce travail seront de confronter ces résultats avec les posologies de sédatifs et de morphiniques que le patient reçoit au moment de la mesure du RDP et d'évaluer la reproductibilité des mesures grâce à un protocole appliqué deux fois à 24 heures d'intervalle.

II.2. Méthodologie

II.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique. L'étude a été réalisée auprès d'une cohorte de 31 patients admis dans un service de réanimation polyvalente

chirurgicale ainsi que dans un service de réanimation cardio-vasculaire et thoracique du CHU de Grenoble, après accord du CPP Sud-Est II.

II.2.2. Protocole de l'étude

Pour chaque patient de réanimation satisfaisant aux critères d'inclusion, un formulaire d'information et de non opposition était remis au représentant du patient après explication détaillée du protocole d'étude.

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli son âge, son poids, sa taille, son sexe, son score d'Index de Gravité Simplifié (IGS II) et le motif de son hospitalisation.

La première étape du protocole comprend la réalisation d'une aspiration trachéale au cours d'un soin habituel nécessaire au patient. Durant cette procédure effectuée par l'infirmière, nous avons enregistré d'abord le diamètre pupillaire de référence (diamètre minimal) avant l'introduction de la sonde d'aspiration puis les variations du diamètre pupillaire grâce à un vidéopupillomètre portatif « Algiscan® » de la marque Idmed. Il n'y avait alors aucune autre stimulation que l'aspiration trachéale.

Pour la seconde étape du protocole nous avons disposé les électrodes de stimulation au niveau du poignet sur le territoire du nerf ulnaire. La mesure du RDP a été réalisée lors d'une stimulation nociceptive tétanique d'intensité progressivement croissante. Une première mesure en l'absence de stimulation représentait le diamètre pupillaire de référence (diamètre minimal) puis l'intensité de stimulation était régulièrement incrémentée par le vidéopupillomètre de manière automatique par palier de 10 mA jusqu'à un maximum de 60 mA. La stimulation douloureuse s'interrompait dès que le pupillomètre détectait une variation pupillaire supérieure à 13%. Si le RDP restait en deçà de 13% à 60 mA, la stimulation tétanique était maintenue pendant 3 secondes.

A chaque étape du protocole étaient également relevés l'opiacé utilisé et sa posologie (en mcg/kg/h, ou mcg/kg/min si rémifentanyl), le sédatif et sa posologie (en mg/kg/h), la présence ou non d'amine vasopressive et/ou inotrope ainsi que leur posologie respective (en mcg/kg/min). Il a aussi été relevé avant, pendant et après chaque étape du protocole la FC, la PA systolique. Enfin chaque mesure était accompagnée d'une évaluation clinique du patient par l'échelle de sédation RASS et l'échelle comportementale de douleur BPS.

Si les critères d'inclusions étaient toujours présents, ce protocole a été appliqué à 2 reprises pour chaque patient de réanimation à 24 heures d'intervalle.

II.2.3. Outil de mesure du RDP

Pour cette étude nous avons utilisé un vidéopupillomètre Algiscan® (marquage CE de classe 2a) avec stimulateur nociceptif intégré (société Idmed, Marseille, France). Il s'agit d'un outil portable, facilement maniable, fonctionnant sur batteries, permettant, par l'intermédiaire d'une caméra infrarouge, la mesure automatisée du diamètre pupillaire (**Figure 3**).



Figure 3 : Vidéopupillomètre Algiscan® avec stimulateur nociceptif intégré.

Le protocole de mesure « PPI » permet l'enregistrement de la motricité intrinsèque pupillaire en réponse à une stimulation nociceptive. Cette stimulation est réalisée par un tétanos à une fréquence de 100 Hz et une intensité progressivement croissante, de 10 à 60 mA. L'intensité de stimulation est incrémentée automatiquement par palier de 10 mA toutes les secondes. L'enregistrement se fait en temps réel à 67 images/seconde sur une période maximale de 13

secondes, la stimulation tétanique s'arrêtant automatiquement dès que le pupillomètre détecte un RDP de 13%. A contrario si les 13% de variations du DP ne sont pas atteint au seuil des 60 mA cette intensité de stimulation sera maintenue 3 secondes.

Les données recueillies sont visualisables par l'intermédiaire d'un écran LCD tactile couleur inclus au vidéopupillomètre (**Figure 4**).

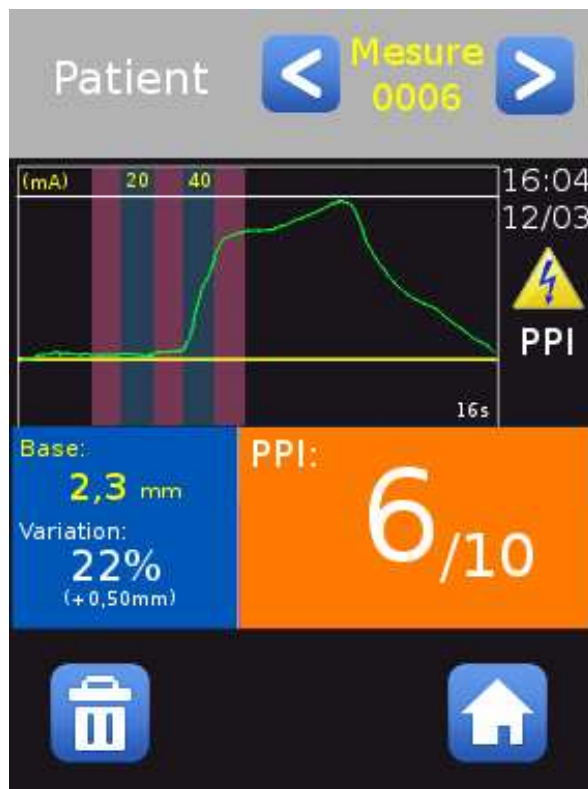


Figure 4 : Écran d'affichage LCD tactile

Elles peuvent également être analysées par l'intermédiaire d'un logiciel de relecture NL viewer (**Figure 5**). Les variables analysées sont :

-des mesures statiques (Min. et Max.) correspondant aux diamètres pupillaires minimal et maximal.

-des mesures dynamiques en réponse à la stimulation tétanique (Variation.) correspondant au pourcentage de dilatation pupillaire.

-un score calculé automatiquement par le vidéopupillomètre : le PPI (Pupillary Pain Index), index prenant en compte l'intensité électrique nécessaire à un RDP à 13% mais également la vitesse de dilatation pupillaire (**Annexe 2**).

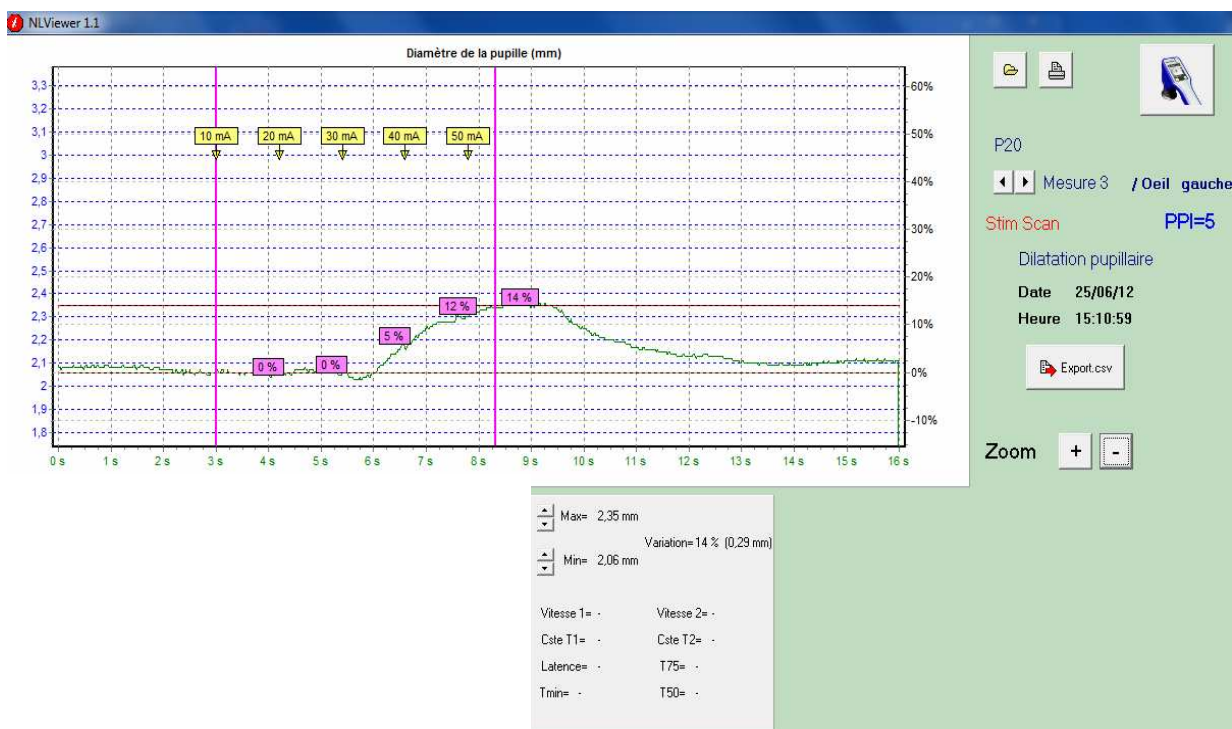


Figure 5 : RDP en réponse à une stimulation nociceptive tétanique d'intensité croissante (relecture par logiciel NL viewer)

II.3. Sélection des patients

II.3.1. Critères d'inclusion

-Adultes des 2 sexes.

-Age > 18 ans.

-Patient intubé et ventilé mécaniquement recevant par voie intraveineuse continue une sédation par hypnotique (midazolam ou propofol) associé à un morphinique (sufentanil, fentanyl ou rémifentanyl) depuis au moins 6 heures et pour une durée prévisible supérieure à 24 heures.

II.3.2. Critères d'exclusion

-Pathologie neuromusculaire ne permettant pas l'emploi des échelles cliniques de mesure de la sédation-analgésie : tétraplégie, neuromyopathie de réanimation, curares

-Hypertension intracrânienne.

-Dysautonomie altérant le RDP : diabète ancien avec rétinopathie diabétique, sclérose en plaque, amylose systémique.

-Traitement en cours susceptible d'altérer le RDP : antiémétique (dropéridol, métoclopramide), alpha-2 agoniste (clonidine).

-Pathologie oculaire.

-Toxicomanie aux opiacés.

-Refus du représentant du patient.

II.4. Recueil de l'information

II.4.1. Paramètres étudiés

Les paramètres pupillaires étudiés sont :

- Le diamètre pupillaire avant stimulation douloureuse (Min., en mm), aspiration trachéale ou stimulation tétanique.
- Le diamètre pupillaire maximale (Max., en mm) obtenu lors de la stimulation douloureuse.
- Le RDP (Variation., en %) au cours de l'aspiration trachéale.
- Le RDP (Variation., en %) lors de la stimulation nociceptive d'intensité croissante.
- Le seuil d'intensité douloureuse pour l'obtention d'un RDP de 13% (en mA).
- Le score PPI lors de la stimulation nociceptive d'intensité croissante.

Les autres paramètres de l'étude sont :

- Données démographiques : âge, sexe, poids, taille, score IGS II, motif d'hospitalisation.
- Paramètres habituels de surveillance en réanimation :
 - Fréquence cardiaque.
 - Pression artérielle systolique.
 - Température corporelle.
 - Score BPS avant et pendant l'aspiration trachéale.
 - Score BPS pendant la stimulation tétanique.
 - Score RASS lors des différentes procédures.
- Posologie des morphiniques (en mcg/kg/h, ou mcg/kg/min si rémifentanil).
- Posologie des hypnotiques (en mg/kg/h)

- Présence ou non d'amine vasoactive et/ou inotrope et leur posologie (en mcg/kg/min).

II.4.1. Matériels utilisés

Les références des matériels utilisés étaient les suivantes :

-pousse-seringue pour sédation-analgésie intraveineuse continue : PILOT A2™,

Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany.

-pupillomètre : Algiscan™, société IDMED™, Marseille, France.

II.5. Tolérance : Évènements indésirables

Le vidéopupillomètre Algiscan® présente un marquage CE de classe 2a 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 Algiscan® 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

II.6.1. Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés

CIC CHU Grenoble
Hôpital Nord
BP217
38043 GRENOBLE CEDEX 9

Logiciel Utilisé : Stata V11 StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA, 800-STATA-PC, <http://www.stata.com>

II.6.2. Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère principal a été effectuée par un test exact de Fisher (lien entre la variation du score BPS en binaire et le RDP à 13% en classe)

II.6.3. Analyse des critères de jugement secondaires

Au vu du faible effectif de notre échantillon des tests non paramétriques ont été mis en œuvre.

L'analyse des critères secondaires a été effectuée par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives et des tests de comparaison de moyenne pour les variables quantitatives (Test de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis). Les moyennes sont assorties d'un écart-type.

Tous les tests statistiques se font au seuil usuel $\alpha = 0,05$. La reproductibilité de la mesure des scores entre J0 et J1 a été mesurée par le coefficient Kappa.

L'analyse statistique a été effectuée à l'issue de l'inclusion des 31 patients satisfaisant aux critères d'inclusion. Il n'y a pas eu d'analyse intermédiaire.

PARTIE III : RESULTATS

III.1. Période et lieu d'étude

31 patients ont été inclus du 1^{er} avril au 31 juillet 2012 dans les services de réanimation polyvalente chirurgicale et de réanimation cardiovasculaire et thoracique du CHU de Grenoble.

III.2. Caractéristiques cliniques et démographiques

Les motifs d'hospitalisation étaient représentés par les catégories suivantes :

- Traumatologie : 11 patients sur 31 (35%)
- Complication du post opératoire : 6 patients sur 31 (20%)
- Urgences médicochirurgicales : 14 patients sur 31 (45%)

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

Tableau 1.

Sexe	
Hommes	28 (90%)
Femmes	3 (10%)
Age	52 (\pm 17)
Poids (Kg)	79 (\pm 9)
Taille (cm)	175 (\pm 6)
BMI (Kg.cm ⁻²)	26 (\pm 6)
IGS II	38 (\pm 12)
T° (°C)	37 (\pm 0,6)
RASS	-5 (\pm 1)

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

Sur les 31 patients inclus 27 recevaient une analgésie par sufentanil. Les 4 autres patients recevaient une analgésie par rémifentanil. Dans un souci d'homogénéisation nous avons converti les posologies de rémifentanil en posologie de sufentanil grâce à un tableau d'équianalgésie [33]. Les thérapeutiques reçues par les patients sont résumées dans le **Tableau 2**.

Morphinique	
sufentanil (mcg/Kg/h) n=31	0,43 (\pm 0,19)
Hypnotique	
midazolam (mg/Kg/h) n=7	0,08 (\pm 0,02)
propofol (mg/Kg/h) n=24	2,67 (\pm 1,46)
Catécholamine	
noradrénaline (mcg/Kg/min) n=19	0,29 (\pm 0,36)

Tableau 2 : Posologie des thérapeutiques administrées à la population étudiée.

III.3. Résultats enregistrés lors de l'aspiration trachéale

III.3.1. Variation du score BPS

Le score BPS moyen avant l'aspiration trachéale (AT) était à 3. Il était à 4 (\pm 1) après aspiration.

Les patients ont ensuite été dichotomisés en deux catégories :

- $BPS=0$ pour les patients non réactifs lors de l'aspiration trachéale ; c'est-à-dire dont la variation du score BPS était de 0 ou 1. n=22 (71%)
- $BPS=2$ pour les patients réactifs lors de la stimulation trachéale ; c'est-à-dire dont la variation du score BPS était supérieure ou égale à 2. n=9 (29%)

III.3.2. Variation du diamètre pupillaire

Lors de l'aspiration trachéale le vidéopupillomètre commence par enregistrer le diamètre pupillaire minimal qui sert de diamètre de référence. Le diamètre pupillaire minimal moyen avant l'aspiration trachéale était de 2,47 mm ($\pm 0,62$). La dilatation pupillaire était ensuite enregistrée pendant toute la durée de l'aspiration soit une durée moyenne d'enregistrement de 18 secondes (± 3). Le diamètre maximal était de 3,17 mm ($\pm 1,14$).

L'amplitude du RDP est calculé de manière 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.

Le pourcentage moyen de variation du diamètre pupillaire lors de l'aspiration trachéale était de 26% (± 28).

La **figure 6** représente le pourcentage de RDP des patients suivant leur score BPS à l'AT. On observe que :

- Pour un BPS=0, le RDP moyen est de 17% (± 22)
- Pour un BPS=2, le RDP moyen est de 49% (± 30)

Cette différence est significative ($p < 0,01$).

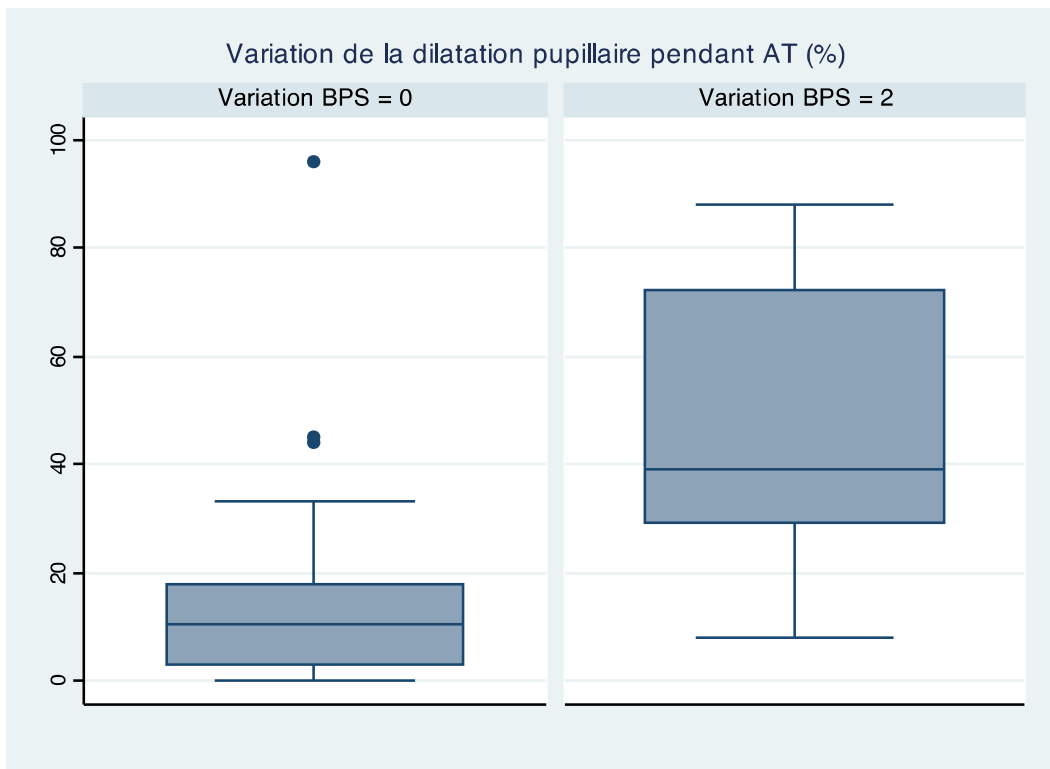


Figure 6 : Pourcentage de variation pupillaire en fonction du score BPS lors de l'aspiration trachéale.

III.4. Résultats enregistrés lors de la stimulation tétranique

III.4.1. Variation du score BPS

Lors de la stimulation tétranique le score BPS moyen des patients était à 3 avant la procédure et également à 3 après.

Lors de cette mesure on retrouve :

- $BPS=0$: $n=30$ (97%)
- $BPS=2$: $n=1$ (3%)

III.4.2. Variation du diamètre pupillaire, intensité de stimulation et score PPI

Lors de la stimulation tétanique le vidéopupillomètre commence par enregistrer le diamètre pupillaire minimal qui sert de diamètre de référence. Le diamètre pupillaire minimal avant stimulation tétanique était de 2,36 mm ($\pm 0,51$). Le diamètre maximal était de 2,82 mm ($\pm 0,68$).

Le pourcentage de variation du diamètre pupillaire était de 18% (± 12). Un certain nombre de patients n'a pas atteint le seuil de 13% de dilatation pupillaire alors que la stimulation était maximale (60 mA maintenue 3 secondes). Pour ces patients (n=9) nous avons défini arbitrairement un niveau de stimulation à 70 mA.

Les intensités nécessaires à l'obtention d'un réflexe de dilatation pupillaire de 13% sont représentées sur la **figure 7**. Ces intensités ont été recueillies après relecture systématique des courbes sur le logiciel de relecture NL viewer.

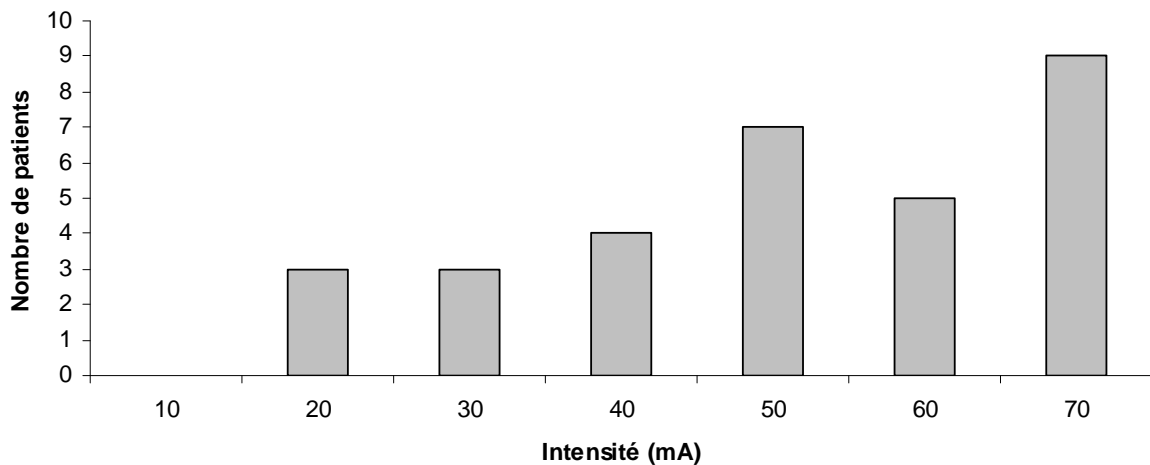


Figure 7 : Répartition de l'intensité minimale entraînant un RDP de 13%

Le score PPI est quant à lui calculé directement par le vidéopupillomètre et s'affiche dès la fin de l'enregistrement sur l'écran LCD de l'appareil portable. Cette valeur est donc disponible au lit du malade en pratique clinique. La répartition des scores PPI de la population étudiée est représentée sur la **figure 8**.

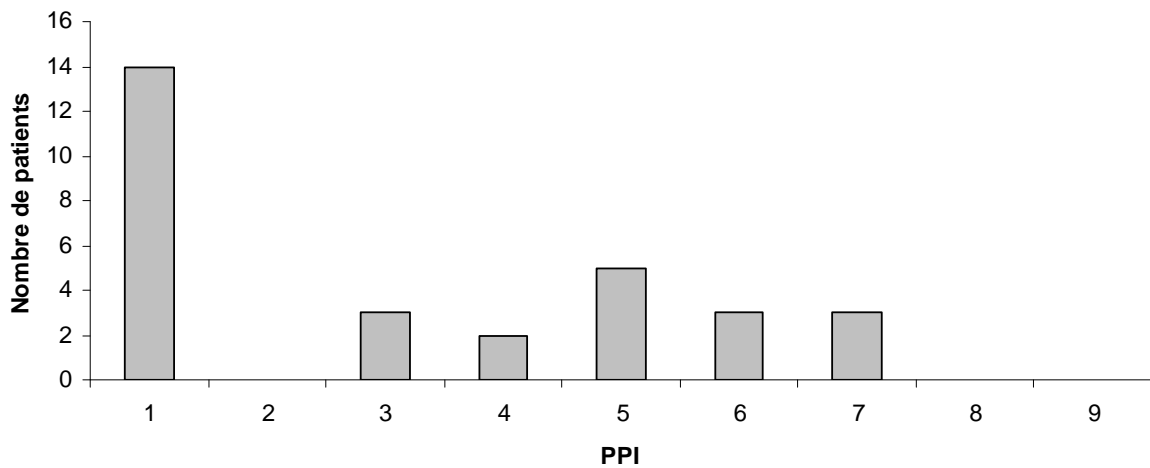


Figure 8 : Répartition du score PPI

Nous avons comparé ces intensités de stimulation avec la réactivité des patients lors de l'aspiration trachéale. Nous avons pour cela étudié les différents seuils de stimulation entraînant un RDP de 13% dans les 2 groupes de patients classés en fonction de leur score BPS à l'aspiration trachéale. Ces résultats sont décrits sur la **figure 9**.

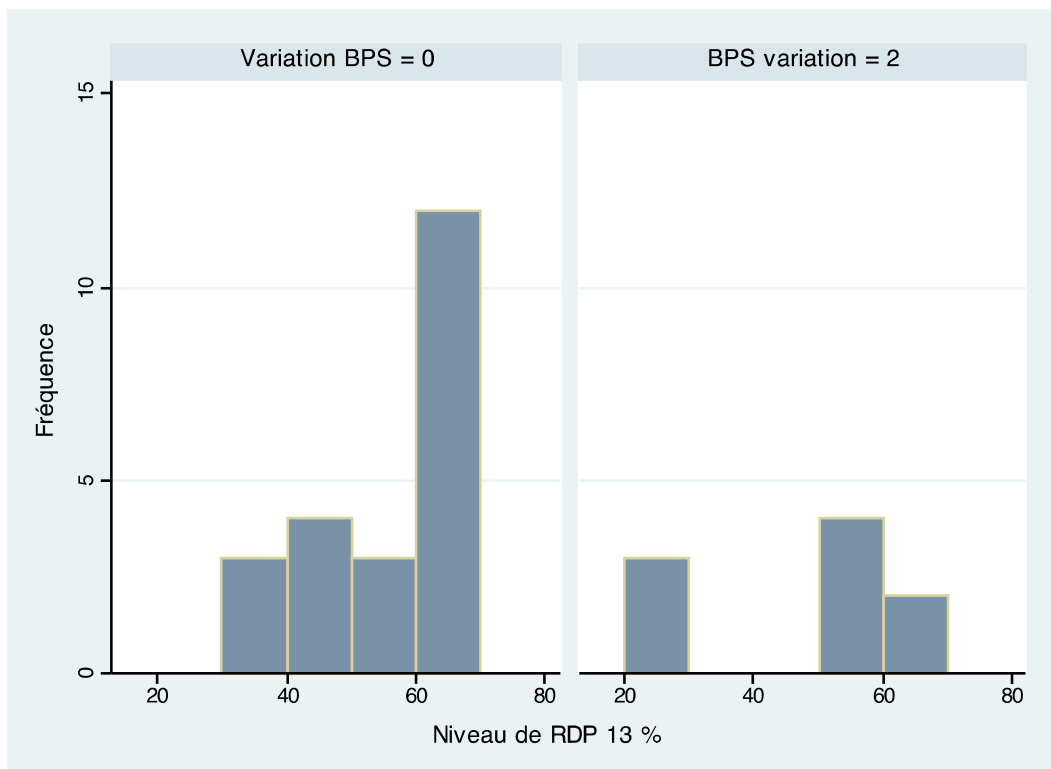


Figure 9 : Intensité de stimulation (mA) entraînant un RDP 13% en fonction du score BPS à l'AT

Il apparaît alors que l'intensité de stimulation téтанique nécessaire pour obtenir une dilatation pupillaire de 13% était directement corrélée à la réactivité du patient évaluée par le score BPS lors de l'aspiration trachéale ($p < 0,05$). Cette corrélation était également retrouvée en comparant le score PPI et la variation du score BPS pendant l'AT ($p < 0,01$).

L'intensité médiane de stimulation était :

- Pour un BPS=0 : 60 mA [40-70]
- Pour un BPS=2 : 50 mA [20-50]

Il n'apparaissait pas de différence significative entre ces médianes.

Chez un certain nombre de patients ($n=21$) considérés comme stables (en terme de FC, PAS, posologies des différentes thérapeutiques et en l'absence d'évènements majeurs intercurrents)

le protocole d'étude a pu être répété à 24 heures d'intervalle. La collecte de 2 séries de données chez un même patient a permis de montrer que la mesure de l'intensité de stimulation tétanique nécessaire à l'obtention d'un RDP de 13% était reproductible dans le temps ($p < 0,01$; Kappa=0,53).

III.5. Variations des paramètres physiologiques en réponse aux stimulations

Parallèlement aux mesures du DP et du score BPS, les valeurs classiques de surveillance de l'analgésie étaient relevées pendant les différentes phases de stimulation du patient. Le pouls et la tension artérielle étaient notés avant et après stimulation. Les valeurs moyennes de ces différents paramètres sont reportées dans le **tableau 3**.

	Fréquence cardiaque (bpm)	PA systolique (mmHg)
	<i>Au repos : 93 (± 27)</i>	<i>Au repos : 114 (± 18)</i>
Aspiration trachéale	95 (± 25) $p=0,08$	119 (± 16) $p < 0,01$
Stimulation tétanique	94 (± 26) $p=0,81$	117 (± 17) $p=0,09$

Tableau 3 : Valeurs moyennes des paramètres physiologiques

III.6. Influence des thérapeutiques

III.6.1. Morphiniques

En reprenant les 2 catégories de patients suivant leur réactivité lors de l'aspiration trachéale les posologies moyennes de morphiniques étaient :

- Pour un BPS=0 : 0,43 mcg/Kg /h ($\pm 0,19$)
- Pour un BPS=2 : 0,44 mcg/Kg/h ($\pm 0,22$)

Cette différence de posologies était non significative ($p=0,89$).

Il n'existait pas non plus de corrélation entre les posologies de morphiniques et la valeur de stimulation tétanique nécessaire pour un RDP de 13% ($p=0,21$).

III.6.2. Hypnotiques

Il n'existait pas de différence significative dans les posologies d'hypnotiques reçues par les 2 catégories de patients classés selon leur BPS à l'aspiration trachéale ($p=0,65$).

III.7. Complications observées

Les mesures du RDP nécessitent une ouverture palpébrale pendant une durée de 30 secondes à 1 minute. Les caractéristiques techniques du vidéopupillomètre permettent une mesure fiable du diamètre pupillaire et de ses variations en présence de crèmes protectrices oculaires utilisées en réanimation. Ainsi aucun cas d'ulcération cornéenne ou d'inflammation conjonctivale n'a été décrit pendant cette étude.

Les stimulations nociceptives tétaniques appliquées en territoire cutané n'ont pas non plus engendré de complication locale, cutanée ou musculaire.

PARTIE IV : DISCUSSION

Ces données confirment que la mesure du RDP peut s'intégrer dans la surveillance de l'analgésie du patient de réanimation. En effet, le pourcentage de variation pupillaire lors d'une stimulation nociceptive (aspiration trachéale) est corrélé de manière significative à une augmentation du score BPS \geq 2 correspondant à un défaut probable d'analgésie. De plus l'intensité minimale de stimulation entraînant un RDP de 13%, et par voie de conséquence le score PPI, est corrélée de manière significative à une augmentation du score BPS lors d'une aspiration trachéale. Notre étude montre que si le score BPS varie en réaction à un stimulus douloureux chez le patient sous sédation-analgésie, ce score n'est pas très sensible puisque des patients ont un RDP important alors que la variation du score BPS est nulle. Ainsi pour les patients ayant un score BPS \leq 4, la variation moyenne du DP était de 17% à l'aspiration trachéale et de 14% lors de la stimulation tétanique, dépassant le seuil de 13% marquant la réactivité pupillaire. Cette mesure paraît plus sensible pour détecter des réactions infra cliniques.

Dans les précédentes études menées au bloc opératoire la variation du DP allait de 50 à 200% [9, 18, 19]. Dans notre étude la variation maximale de DP était de 96% et la variation moyenne de seulement 27% lors de l'aspiration trachéale. Cette différence peut s'expliquer par l'administration continue d'opioïdes répondant à un objectif d'analgésie au long cours en réanimation. Dans la population de patients étudiés les posologies moyennes de sufentanil était de 0,43 mcg/Kg/h, posologie correspondant à une analgésie lourde [1]. Or il a été montré que l'augmentation des concentrations plasmatiques de morphiniques induisait une diminution du RDP lors d'une stimulation tétanique chez le patient anesthésié [18, 23].

En dehors du bloc opératoire, un seul travail a étudié les variations du diamètre pupillaire lors de stimuli douloureux et non douloureux chez des patients de réanimation [10]. Dans ce travail, les variations pupillaires ont été plus spécifiques de la réaction nociceptive que celles de la FC et de l'indice bispectral de l'EEG. Notre étude n'a pas monitoré l'indice bispectral car son utilisation n'est pas usuelle dans nos services de réanimation. On retrouve des résultats concordant en terme de FC dont les variations étaient non significatives pendant les procédures.

Les patients sédatisés en réanimation ne peuvent pas communiquer sur la présence ou non d'une sensation douloureuse. C'est pourquoi il faut à la disposition des équipes médicales et paramédicales des outils fiables d'évaluation de la douleur. La pupillométrie permet une mesure précise et reproductible de différents paramètres corrélés directement à l'échelle comportementale de douleur BPS, faisant référence dans la surveillance de l'analgésie en réanimation. Notre étude a permis de montrer que la mesure d'un RDP via un stimulus standardisé d'intensité croissante était corrélée au score BPS lors d'une aspiration trachéale. L'objectif d'une prochaine étude serait, grâce à ces résultats préliminaires, de déterminer précisément le seuil d'intensité de stimulation nous garantissant l'absence de réaction douloureuse à un soin tel que l'aspiration trachéale. Cette démarche s'inscrirait dans l'anticipation de la réaction douloureuse et permettrait l'intégration du RDP comme mesure complémentaire de l'état d'analgésie du patient de réanimation.

THESE SOUTENUE PAR : Julien LAVOLAINE

TITRE : Évaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient de réanimation.

CONCLUSION

L'analgésie fait aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge des patients de réanimation. Cependant son utilisation, pour être bénéfique au patient, nécessite d'être évaluée afin d'éviter les situations de sur ou sous dosages. Chez le patient de réanimation sédaté et ventilé les moyens d'évaluation sont limités et nécessitent l'utilisation d'échelles cliniques comportementales pour mesurer les réactions douloureuses.

L'étude du réflexe de dilatation pupillaire (RDP) secondaire à une stimulation nociceptive est un outil proposé pour le monitoring de l'analgésie per-opératoire chez des patients sous anesthésie générale. Une diminution de son amplitude est le témoin d'une analgésie suffisante. La transposition de cette technique au domaine de la réanimation reste encore à évaluer.

Notre étude a eu pour but d'étudier le RDP comme outil de monitoring de l'analgésie en réanimation en le comparant à l'échelle comportementale de douleur BPS (Behavioral Pain Scale) lors d'un soin douloureux de réanimation puis lors d'un stimulus douloureux standardisé.

31 patients hospitalisés en réanimation et recevant une sédation analgésie pour une durée prévisible de 24 heures ont été inclus du 1^{er} avril au 31 juillet 2012, après accord du CPP Sud-Est II. Nous avons enregistré successivement deux RDP pour chaque patient. Le premier était réalisé pendant une aspiration trachéale, le deuxième en réponse à une stimulation tétanique d'intensité progressivement croissante permettant l'obtention d'un RDP de 13%. La réactivité des patients était dans le même temps évaluée par l'échelle BPS. Les enregistrements pupillaires étaient standardisés, effectués grâce à un vidéopupillomètre Algiscan® avec stimulateur intégré. La stimulation nociceptive était réalisée par un tétanos à une fréquence de 100 Hz et une intensité automatiquement incrémentée de 10 à 60 mA par palier de 10 mA sur une période maximale de 13 secondes (l'appareil stoppant la stimulation dès qu'un RDP de 13% était détecté).

Au cours de l'aspiration trachéale il apparaît que le pourcentage de dilatation pupillaire a été corrélé au score BPS avec un RDP à 17% (± 22) pour un score BPS=0 (pas de réaction douloureuse à l'aspiration trachéale) et un RDP à 49% (± 30) pour un BPS=2 (réaction douloureuse symptomatique) ($p < 0,01$). La capacité de la pupillométrie à détecter des phénomènes nociceptifs infra-cliniques semble ainsi se confirmer dans cette étude avec une réactivité pupillaire supérieure à 13% alors que le score BPS reste à 0.

Lors de la stimulation téτανique nous avons pu montrer que le niveau d'intensité nécessaire à l'obtention d'un PRD 13% était corrélé au score BPS au moment de l'aspiration trachéale ($p < 0,05$) de façon reproductible dans le temps ($p < 0,01$; Kappa=0,53).

Il apparaît qu'une surveillance objective de l'analgésie du patient non communiquant de réanimation est possible via la mesure de RDP. Son impact sur l'adaptation quotidienne de l'analgésie et la réalisation de gestes douloureux chez les patients de réanimation reste à démontrer.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 6/8/2012

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur J.P. ROMANET



Professeur J.F. PAYEN

Professeur Jean-François PAYEN
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU GRENOBLE

ANNEXES

ANNEXE 1

ECHELLE COMPORTEMENTALE DE DOULEUR (BPS)

Critères	Aspects	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Adapté	1
	Déclenchement ponctuel	2
	Lutte contre ventilateur	3
	Non ventilable	4

ANNEXE 2

CALCUL DU SCORE PPI

Intensité maximale atteinte par la stimulation en Ma	Échelle PPI	Niveau de réactivité pupillaire du patient
10	9	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du palier de stimulation 10mA
20	8	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du palier de stimulation 20mA
30	7	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du palier de stimulation 30mA
40	6	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du palier de stimulation 40mA
50	5	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du palier de stimulation 50mA
60 (1s)	4	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du palier de stimulation 60mA
60 (1s)	3	La pupille à une variation de plus de 13% au cours de du deuxième palier à 60mA
60 (5%<Dilatation pupillaire<13%)	2	La pupille à une variation de taille de plus de 5% au cours du dernier palier à 60mA
60 mA (Dilatation pupillaire <=5%)	1	La pupille à une variation inférieure à 5% au cours du dernier palier à 60mA

Remarque : Dans le cas où la dilatation pupillaire est de plus de 20% au cours de la stimulation on majore le score PPI de 1 point.

ANNEXE 3

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION

ETUDE : Evaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient de réanimation

Investigateur principal :

Professeur Jean-François PAYEN, CHU Grenoble

Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Michallon, BP 217. 38043 GRENOBLE Cedex

Téléphone : 04 76 76 56 35 Fax : 04 76 76 51 83. Email : jfpayen@ujf-grenoble.fr

Madame, Monsieur,

Votre proche est hospitalisé en réanimation. L'équipe médicale doit le maintenir sous sédation-analgésie pour lui permettre de supporter certains soins douloureux et la ventilation mécanique. Pour cela, il reçoit de manière continue des sédatifs (hypnotiques) et des morphiniques. L'équipe soignante de réanimation utilise des échelles cliniques qui permettent de mesurer régulièrement le niveau de sédation et d'analgésie du patient. Cependant, ces échelles peuvent manquer de sensibilité et déclarer à tort que le patient n'a pas mal.

Depuis plusieurs années, la mesure du diamètre de la pupille a été montrée comme un témoin fidèle du niveau de douleur chez le patient non communicant. En effet, à l'occasion d'une douleur, ce diamètre pupillaire s'élargit de quelques dixièmes de millimètres. La réponse est rapide (quelques secondes) et précise. Les progrès technologiques permettent actuellement de mesurer par une caméra infrarouge ces variations de pupille en réponse à une stimulation douloureuse standardisée (vidéopupillométrie).

Nous proposons à votre proche de participer à une étude observationnelle au cours de laquelle la mesure du diamètre pupillaire sera comparée aux scores de douleur habituellement utilisés pour piloter la sédation-analgésie. Un stimulus d'intensité douloureuse croissante sera appliqué sur la partie antérieure de l'avant-bras (tétanos de 100 Hz, paliers de 10mA), et la stimulation s'arrête automatiquement quand le diamètre pupillaire augmente de plus de 13% par rapport à la situation de départ. Ceci correspondra à l'application d'une douleur faible, certainement plus faible que celle effectuée au cours des soins. La durée maximale de la mesure est de 13 secondes. Les conditions de prise en charge de la sédation-analgésie resteront inchangées. Ces mesures seront répétées une 2^e fois à 24 h d'intervalle. L'absence ou la faible dilatation de la pupille en réponse à un stimulus douloureux sera un témoin d'un bon contrôle de la douleur.

Les risques de complications liés à l'utilisation de la vidéopupillométrie sont exceptionnels. Le dispositif médical utilisé (Vidéopupillomètre Algiscan®) a reçu un marquage CE de classe 2a (dispositif ayant un faible degré de vulnérabilité).

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 de réanimation. L'investigateur principal de cette étude est le Professeur JF PAYEN, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est II a donné un avis favorable en date du .../.../2012 pour la réalisation de cette étude.

Les données recueillies comme les traitements en cours et le motif d'admission sont nécessaires pour l'analyse statistique de cette étude. Ce sont des données médicales recueillies de manière habituelle lors d'une admission en réanimation. Un traitement informatisé de ces données sera réalisé, sachant qu'aucune information n'est directement nominative, ce qui garantit la confidentialité et l'anonymisation des données. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté.

En cas de refus de participation à cette étude, il vous suffit de signer en bas de ce document et de le remettre au médecin qui prend en charge votre proche. Refuser de participer ne changera en rien la prise en charge de votre proche. Vous avez en outre la possibilité de vous y opposer à tout moment. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux de cette étude (article L 1122-1 du code de la santé publique). L'anonymat sera respecté et les résultats de cette étude ne seront utilisés qu'à des fins scientifiques. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données concernant votre proche prévu par la loi informatiques et liberté auprès d'un médecin de votre choix.

Je soussigné(e).....

Ne souhaite pas que mon proche actuellement en réanimation participe à l'étude Pupillométrie en réanimation. Aucune donnée concernant son dossier médical ne sera prise en compte pour l'étude. J'ai bien compris que le fait de ne pas participer à l'étude ne changera en rien la façon dont je serai pris en charge.

Fait le, à....., Signature :

ANNEXE 4

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

DATE : ... / ... /

Patient N° :

Etiquette Patient

Poids : **Kg**

Taille : **cm**

Sexe :

Age :

Score IGS II:

Motif d'admission en réanimation:

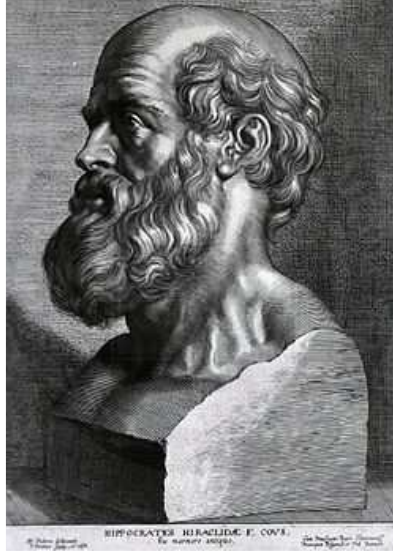
Identité patient		Mesure initiale H 0	Aspiration trachéale (AT) H 0	Stimulation tétanique (ST) H 0	Post stim H 0	Mesure initiale H 24	Aspiration trachéale (AT) H 24	Stimulation tétanique (ST) H 24	Post stim H 24
FC (bpm)									
PA (mmHg)	Syst								
	Moyenne								
	Diastolique								
SpO2 (%)									
T° (°C)									
BPS									
RASS									
Amines	Type/dose								
Morphinique	Type								
	Dose (mcg/kg/h)								
Hypnotique	Diprivan (mg/kg/h)								
	Hypnovel (mg/kg/h)								
Diamètre pupillaire (mm)	Min								
	Max								
RDP (%)	10 mA								
	20 mA								
	30 mA								
	40 mA								
	50 mA								
	60 mA								
	RDP maxi								
Intensité (mA)	RDP 13 %								
Score PPI									

BIBLIOGRAPHIE

1. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, Goldran-Toledano D, Kierzek G, Mateo J, Mentec H *et al*: **Sédation et analgésie en réanimation (nouveau-né exclu)**. . *Ann Fr Anesth Reanim* 2008, **27**(7-8):541-551.
2. Carrion MI, Ayuso D, Marcos M, Paz Robles M, de la Cal MA, Alia I, Esteban A: **Accidental removal of endotracheal and nasogastric tubes and intravascular catheters**. *Crit Care Med* 2000, **28**(1):63-66.
3. Lorente L, Huidobro MS, Martin MM, Jimenez A, Mora ML: **Accidental catheter removal in critically ill patients: a prospective and observational study**. *Crit Care* 2004, **8**(4):R229-233.
4. **Management of the agitated intensive care unit patient**. *Crit Care Med* 2002, **30**(12):S97-S123.
5. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G: **The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation**. *Chest* 1998, **114**(2):541-548.
6. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK: **The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients**. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**(10):1338-1344.
7. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant JY, Eledjam JJ: **Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française**. . *Ann Fr Anesth Reanim* 2006, **25**(7):696-701.
8. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C: **Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale**. *Crit Care Med* 2001, **29**(12):2258-2263.
9. Yang LL, Niemann CU, Larson MD: **Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors**. *Anesthesiology* 2003, **99**(6):1281-1286.
10. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K: **Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients**. *J Crit Care* 2009, **24**(3):472 e479-413.

11. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, Hinson G, Mayer A, Morton N, Ralph T *et al*: **Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children.** *Intensive Care Med* 2006, **32**(8):1125-1136.
12. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R: **Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone.** *Br Med J* 1974, **2**(5920):656-659.
13. Riker RR, Picard JT, Fraser GL: **Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients.** *Crit Care Med* 1999, **27**(7):1325-1329.
14. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG: **Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man.** *Br J Anaesth* 1987, **59**(11):1346-1355.
15. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR: **Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II.** *Crit Care Med* 2004, **32**(2):421-427.
16. Rampil IJ: **A primer for EEG signal processing in anesthesia.** *Anesthesiology* 1998, **89**(4):980-1002.
17. Billard V, Constant I: **Analyse automatique de l'électroencéphalogramme: quel intérêt en l'an 2000 dans le monitoring de la profondeur d'anesthésie?** *Ann Fr Anesth Reanim* 2001, **20**(9):763-785.
18. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN: **Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation.** *Br J Anaesth* 2003, **91**(3):347-352.
19. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayner S, Seeman R, Murat I: **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):614-619.
20. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J: **Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia.** *Anesth Analg* 1993, **76**(5):1072-1078.
21. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M: **Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilatation during desflurane anesthesia.** *Anesthesiology* 1996, **85**(4):748-754.
22. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI: **Latency of pupillary reflex dilatation during general anesthesia.** *J Appl Physiol* 2004, **97**(2):725-730.

23. Larson MD: **Mechanism of opioid-induced pupillary effects.** *Clin Neurophysiol* 2008, **119**(6):1358-1364.
24. Coquin J, Tafer N, Mazerolles M, Pouquet O, Pfeiff R, Richebe P, Janvier G: **Monitoring de la dilatation pupillaire dans l' évaluation d' une tolérance aiguë au rémifentanil en chirurgie cardiaque.** *Ann Fr Anesth Reanim* 2009, **28**(11):930-935.
25. Larson MD, Talke PO: **Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia.** *Br J Clin Pharmacol* 2001, **51**(1):27-33.
26. Larson MD: **The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia.** *Anesth Analg* 2003, **97**(6):1652-1656.
27. Oka S, Chapman CR, Kim B, Nakajima I, Shimizu O, Oi Y: **Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration.** *Clin Neurophysiol* 2007, **118**(9):2016-2024.
28. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Tayefeh F, Bjorksten AR: **Lidocaine does not depress reflex dilation of the pupil.** *Reg Anesth* 1997, **22**(5):461-465.
29. Cahill M, Eustace P, de Jesus V: **Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus.** *Br J Ophthalmol* 2001, **85**(10):1225-1230.
30. Larson MD, Sessler DI, Ozaki M, McGuire J, Schroeder M: **Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia.** *Anesthesiology* 1993, **79**(1):42-48.
31. Emery J, Ho D, MacKeen L, Heon E, Bissonnette B: **Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children.** *Paediatr Anaesth* 2004, **14**(9):768-773.
32. Rantanen M, Ypparila-Wolters H, van Gils M, Yli-Hankala A, Huiku M, Kymalainen M, Korhonen I: **Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol remifentanil anaesthesia.** *Br J Anaesth* 2007, **99**(4):509-513.
33. Bonnet F, Lember N: **Pharmacologie des agents anesthésiques.** *Dans: Le Livre de l'Interne Anesthésiologie* 2006:155.



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.

