

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/juridique/droit-auteur>

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

**THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT**

Florian ROUDAUD

Né le 19 novembre 1986 à Saint Martin d'Hères

**Évaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de
monitorage de l'analgésie chez le patient non cérébro-lésé et
cérébro-lésé en réanimation**

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

Le 19 Octobre 2015

Devant le jury composé de

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Emmanuel GAY

Monsieur le Docteur Pierre BOUZAT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Marc VINCLAIR

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

Mise à jour le 14 novembre 2014

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN,

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée dans la poursuite de ce projet. Merci en particulier pour votre disponibilité et votre bienveillance en toute circonstance tout au long de mon cursus et lors de la réalisation de ce travail.

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

À Monsieur le Professeur Emmanuel GAY

J'ai eu la chance de vous côtoyer au cours de mes gardes en réanimation neurochirurgicale. La gentillesse et le calme dont vous faites preuve en toute circonstances m'ont réellement marqué.

Je suis très heureux que vous participiez à mon jury de thèse.

À Monsieur le Docteur Pierre BOUZAT

Merci pour ton entrain et ton implication dans la formation des internes. J'ai beaucoup apprécié tes enseignements, en RPC puis au déchocage, qui me servent chaque jour dans ma pratique médicale de l'anesthésie réanimation.

C'est un réel honneur de te compter parmi mon jury.

À Monsieur le Docteur Marc VINCLAIR

J'ai eu beaucoup de plaisir et de chance de t'avoir comme directeur de thèse. Ta gentillesse, ton humanité et ta disponibilité m'ont beaucoup aidé durant la réalisation de ce travail. Merci aussi pour tous tes conseils et enseignements, toujours précieux, à des heures parfois avancées de la nuit que ce soit au bloc ou en réanimation.

À tous ceux qui ont rendu possible ce projet, à commencer par Julien et Sylvain qui ont posé les bases de cette étude mais qui ont eu la gentillesse de me laisser un peu de travail. A Céline Genty pour son expertise statistique et sa réactivité.

À l'équipe paramédicale de Réa Neuro, merci de m'avoir toujours bien accueilli et de m'avoir aidé lorsque je venais faire mes inclusions... Mais surtout pour m'avoir supporté au cours de ces nombreuses et longues gardes où il me suffisait de regarder une DVE ou une PA pour qu'elle cesse immédiatement de fonctionner. Un grand merci à Gilles, Bashar et Samuel pour leurs conseils nocturnes parfois embrumés mais toujours judicieux, et surtout pour leur humanité et leur humour. À François pour ses relèves folkloriques agrémentées d'informations ornithologiques et d'histoires de chasse. A ces internes de choc qui m'ont soutenu lors de la réalisation des mesures.

À tous les anesthésistes-réanimateurs et IADEs, rencontrés durant mon parcours, pour m'avoir appris ce beau métier dans toutes ses nuances. Merci à ceux qui m'ont appris la rigueur, du scotchage de la sonde à la gestion de l'exclusion pulmonaire, du clampage aortique ou du choc hémorragique. Merci aussi à ceux qui m'ont appris à faire du café plus ou moins buvable à partir d'à peu près n'importe quoi. Et bien sûr, un grand merci à ceux qui m'ont montré que l'on pouvait travailler dans la bonne humeur, s'entendre avec les chirurgiens et apprécier son travail.

À mes co-internes adorés. A Cyrielle qui a partagé mon premier et mon dernier semestre, histoire de boucler la boucle. A l'équipe de RPC pour les moments de rigolade ou de solitude : Aurore, Caro, Cam. A Robin pour tous ces fous rires. À Mimi, Bapbap et Tomtom pour ce très agréable semestre savoyard. À Héloïse, la spécialiste de la communication au bloc (on était presque co-interne à la main, non ?). À ces internes qui ont supporté mes « le mieux est l'ennemi du bien ! », « ça peut peut-être attendre demain ? » et mes « bon... il est 22h, si on allait se coucher ? » en RPC : Laura, Emmanuelle, Jérôme,

Marine, Simon, Marion, Jennifer (à qui je dois mes gardes les plus fatigantes)... Et à tous les autres internes d'anesthésie pour ces bons moments en garde, au café, à l'internat, en cours...

A tous mes amis pour tous ces bons moments partagés

A mes parents et à mes sœurs, pour votre soutien indéfectible au cours de ces très longues études et aussi dans les différentes épreuves de la vie.

A Daniel et Marie Pierre pour être aussi gentil et disponible, mais surtout pour m'avoir confié votre fille.

A ma « Bonne Maman » que j'adore !

A mon âme-sœur Edwige, merci pour tous ces beaux moments passés et à venir ainsi que pour tout le bonheur que tu m'as apporté. Ton soutien, habile mélange d'encouragement et de coup de pied au cul, s'est avéré indispensable à ma réussite.

A ma petite Agathe, qui grandit de jour en jour.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	11
<u>MATERIEL ET METHODE</u>	14
<u>RESULTATS</u>	18
Population étudiée	18
Score PPI et niveau d'analgésie	19
Score PPI et lésion neurologique focale	21
Analgésie clinique en fonction du temps	22
Analgésie pharmacologique et score PPI	22
Variation des paramètres physiologiques	23
Tolérance des mesures chez le cérébro-lésé	23
<u>DISCUSSION</u>	25
<u>CONCLUSION</u>	31
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	33
<u>ANNEXES</u>	37
Formulaire d'information et de non opposition	38
Behavioral pain scale	39
Échelle de vigilance-agitation de RICHMOND (RASS)	40
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	41

LISTE DES ABREVIATIONS

AT : Aspiration trachéale

Bpm : Battements par minute

BPS : Behavioral Pain Scale

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPP : Comité de protection des personnes

FC : Fréquence cardiaque

IGS II : Index de Gravité simplifié

IMC : Indice de masse corporelle

mA : Milliampère

mmHg : Millimètre de mercure

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PIC : Pression intra-crânienne

PPI : Pupillary Pain Index

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

RDP : Réflexe de Dilatation Pupillaire

RPM : Réflexe photomoteur

INTRODUCTION

La sédation et l'analgésie pharmacologique sont des outils indispensables dans les unités de réanimation afin de prendre en charge la douleur, l'agitation, l'inconfort, le stress et les déliriums induits par les soins administrés aux patients en état critique. Cependant, en réanimation, les patients sont fréquemment dans l'impossibilité d'exprimer leurs inconforts ce qui complexifie la mise en œuvre de cette analgo-sédation. Ainsi, la prévalence d'une analgésie insuffisante est élevée en réanimation(1–3) générant des phénomènes hyperalgésies et des états de stress post-traumatique, alors qu'une meilleure prise en charge de la douleur permettrait d'améliorer le devenir de ces patients(4–6). A l'opposée, une analgo-sédation excessivement lourde est responsable d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour et de la mortalité (7–9). L'enjeu actuel est de développer des outils permettant de mieux guider la mise en œuvre de cette analgo-sédation.

Malgré la variété des situations cliniques, plusieurs Guidelines(10–12) ont été établies afin d'optimiser la gestion de l'analgo-sédation. Elles recommandent l'évaluation régulière de l'analgésie et du niveau de vigilance des patients en se basant sur des outils cliniques tels que l'échelle de Richmond (RASS) ou le Behavioral Pain Scale (BPS), détaillés en annexe. Toutefois, la gestion de l'analgo-sédation se heurte aux imperfections de ces outils, notamment chez le patient cérébro-lésé qui peut présenter des réactions atypiques aux stimuli nociceptifs(13,14), renforçant encore le besoin de développer des outils plus adaptés.

Dans la recherche d'un meilleur outil de monitoring de l'analgo-sédation des patients non communicants, la pupillométrie est une technique prometteuse. Elle se base sur l'utilisation de vidéo-pupillomètre, permettant l'étude du réflexe photomoteur (RPM) et du réflexe de dilatation pupillaire (RDP). Cet instrument permet de réaliser des mesures facilement reproductibles et notamment sous anesthésie générale. Il est plus précis que l'évaluation clinique pour évaluer les anomalies pupillaires et le RPM(15). L'étude du RDP se

base sur l'observation de la dilatation de la pupille au cours de la perception d'un stimulus nociceptif chez le patient éveillé ou sous anesthésie générale(16). Sous anesthésie, ce réflexe est lié à une inhibition du système parasympathique(17). Il permet notamment de monitorer l'efficacité des traitements analgésiques(18,19) ou de l'anesthésie loco régionale(20) chez le patient sous anesthésie générale. Le RDP s'est aussi montré prédictif d'une insuffisance d'analgésie à l'aspiration trachéale chez le patient de réanimation, sédaté et analgésié. Chez ces patients, une stimulation téτανique de 20 mA du nerf médian entraînant un RDP de 5% était corrélée à une variation du score BPS >1. A 40 mA, un RDP inférieur à 13% avait une forte valeur prédictive négative (0,91) de modification du BPS à l'aspiration trachéale(19).

Un travail préliminaire au sein du département d'anesthésie réanimation du CHU de Grenoble¹ a montré une corrélation entre RDP et score BPS chez le patient de réanimation sédaté. Leurs RDP étaient mesurés lors d'une aspiration trachéale puis lors d'une stimulation téτανique du nerf cubital d'intensité progressivement croissante. A l'aspiration trachéale, le pourcentage de dilatation pupillaire était corrélé au score BPS. Par ailleurs, le niveau d'intensité de stimulation nécessaire à l'obtention d'un RDP de 13% était corrélé au score BPS au moment de l'aspiration trachéale de façon reproductible dans le temps.

A ce jour, aucune étude clinique n'a évalué la pertinence de l'analyse du RDP chez le patient cérébro-lésé, notamment à cause du risque d'interférence avec une anomalie pupillaire ou une focalisation neurologique sur les voies impliquées dans le traitement de la douleur. A l'étage supra-spinal, la majeure partie des messages nociceptifs cheminent par 2 voies ascendantes :

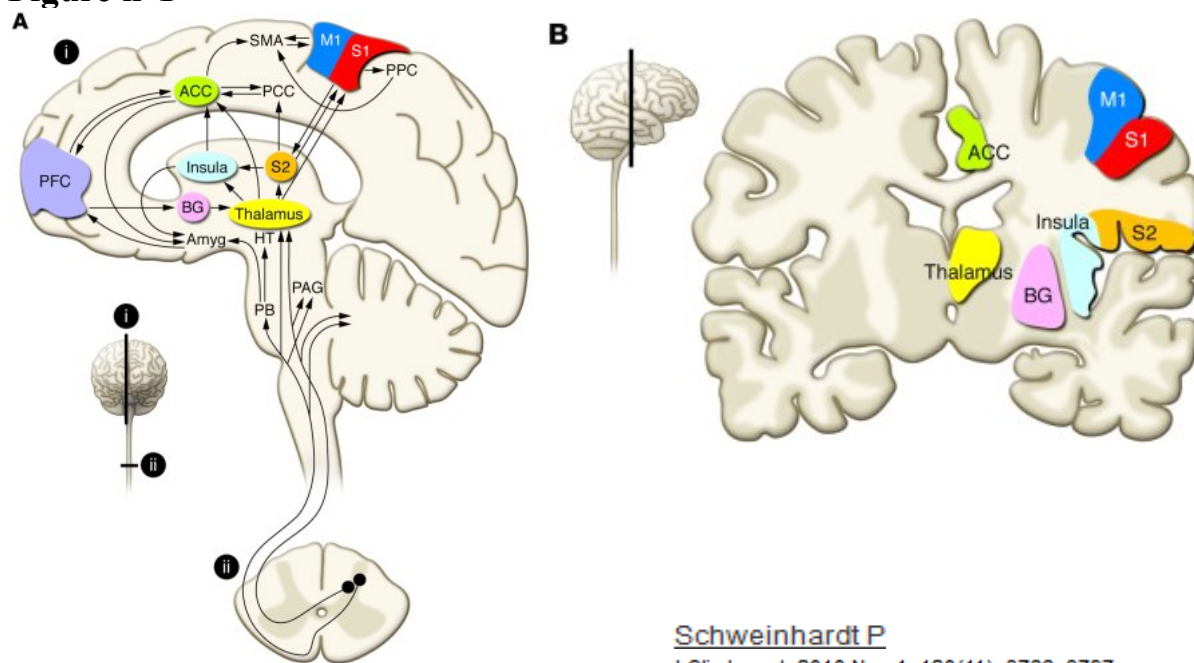
- Le faisceau spino-thalamique qui se projette dans le thalamus latéral puis dans le cortex sensitif.

¹ Travail de thèse, J.LAVOLAINE, non publié.

- Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique qui se projette dans le thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal.

Les stimuli nociceptifs sont essentiellement intégrés au niveau des aires somesthésiques primaire et secondaire, du cortex cingulaire antérieur, du cortex insulaire, du cortex préfrontal, du thalamus et du cervelet. Ces données sont illustrées par la **figure n°1**. La complexité des voies de la douleur rend difficile la prédiction de l'impact d'une lésion neurologique focale sur l'intégration de la douleur chez le cérébro-lésé.

Figure n°1



[Schweinhart P](#)
 J Clin Invest. 2010 Nov 1; 120(11): 3788–3797.

L'objectif principal de notre étude est de valider l'analyse du RDP au cours d'un stimulus nociceptif standardisé pour prédire une insuffisance d'analgésie chez le patient sédaté et analgésié, sous ventilation mécanique, avant une aspiration trachéale sur une population de patient « cérébro-lésés » et « non cérébro-lésés ». L'analyse du RDP se fera via l'indice d'analgésie pupillaire ou Pupillary Pain Index (PPI®). Les objectifs secondaires sont d'évaluer la tolérance des mesures de pupillométrie ainsi que l'impact éventuel des lésions cérébrales sur les mesures chez les patients cérébro-lésés.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle et monocentrique, réalisée auprès d'une cohorte comportant des patients « non cérébro-lésés » sans lésion neurologique, admis en réanimation polyvalente chirurgicale et des patients « cérébro-lésés » admis en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble. Cette étude a été réalisée après accord du comité de protection des personnes (CPP) Sud-Est II.

Les critères d'inclusion correspondaient aux patients majeurs, intubés, ventilés mécaniquement et recevant une analgo-sédation associant un hypnotique et un morphinique pour une durée prévisible supérieure à 72h. Les patients inclus en réanimation neurochirurgicale devaient présenter des lésions cérébrales d'origine traumatique ou médicale nécessitant la pose d'un dispositif de mesure de la pression intracrânienne.

Étaient exclus les patients qui présentaient une anomalie neuromusculaire ne permettant pas l'emploi des échelles cliniques de sédation-analgésie (tétraplégie, neuromyopathie de réanimation, patient curarisé). Les patients qui étaient atteints d'une dysautonomie altérant le RDP (rétinopathie diabétique, sclérose en plaque, amylose systémique). Les patients qui recevaient un traitement susceptible d'altérer le RDP (Dropéridol, Metoclopramide, Clonidine). Les patients porteurs d'une pathologie oculaire bilatérale. Au sein du groupe de patients « non cérébro-lésés », la présence d'une lésion cérébrale était un critère d'exclusion. Pour le groupe « cérébro-lésés », la présence d'une mydriase bilatérale ou d'une hypertension intra-crânienne non contrôlée (PIC > 25mmHg, sous traitement maximal) étaient des critères d'exclusion supplémentaires.

Nous avons utilisé un vidéopupillomètre Neurolight Algiscan® (ID MED[™], Marseille, France) qui permet la mesure automatisée du diamètre pupillaire à l'aide d'une caméra infrarouge. Il permet la mesure du RDP en enregistrant les variations du diamètre pupillaire

au cours d'une stimulation nociceptive telle qu'une aspiration trachéale. Il permet aussi de mesurer l'indice d'analgésie pupillaire ou Pupillary Pain Index (PPI®). Ce score nécessite la mesure du RDP au cours d'une stimulation nociceptive standardisée réalisée par un courant d'intensité croissante jusqu'à obtenir une dilatation pupillaire supérieure à 13 %. Dès que le RDP atteint ce seuil, la stimulation est stoppée. L'intensité du courant délivré progresse 10 à 60mA, par palier de 10mA durant 1 seconde. Si le seuil de 13 % n'est pas atteint à 60mA, la stimulation est poursuivie 2 secondes supplémentaires. Le score PPI® est alors déterminé par le videopupillomètre en fonction de l'intensité maximale délivrée et du RDP observé. Ce score est compris entre 1 (quand le RDP reste inférieur à 5 % pour une stimulation maximale) et 10 (quand le RDP dépasse 13 % pour une stimulation de 10mA). Les détails du score PPI® sont présentés dans la **figure n°2**. Plus le score est élevé, moins le patient est analgésié. Pour faciliter l'analyse statistique, les scores PPI des patients ont été répartis en 3 classes : [1-2-3], [4-5-6] et [7-8-9].

Pour chaque patient remplissant les critères d'inclusion, un formulaire d'information et de non opposition (cf. annexe) ainsi qu'une explication orale étaient fournis au représentant du patient. Les données démographiques des patients ont été recueillies (âge, sexe, poids, taille) ainsi que leurs index de gravité simplifié (IGS II), leurs motifs d'hospitalisation et leurs focalisations neurologiques pour le groupe « cérébro-lésés ».

Juste avant une aspiration endotrachéale nécessaire au patient, une mesure du score PPI® était réalisée avec une stimulation réalisée au poignet, dans le territoire du nerf ulnaire. Dans le groupe « cérébro-lésés », afin de prendre en compte l'influence des lésions neurologiques focales, une stimulation était réalisée successivement au poignet droit puis gauche en mesurant la réaction de chaque pupille, soit un total de 4 mesures. En effet, ces lésions cérébrales étaient susceptibles de générer des déficits sensitifs ou des anomalies pupillaires risquant d'impacter les mesures. Sur ces 4 mesures, seul le score PPI maximal était

utilisé pour l'analyse. L'aspiration endotrachéale était ensuite réalisée avec une mesure concomitante du RDP. À chaque étape du protocole, les paramètres hémodynamiques, la SpO₂, la pression intra-crânienne ainsi que l'échelle comportementale de douleur BPS étaient relevés. Les patients étaient séparés en 2 groupes : ceux qui ne réagissaient pas ou peu à l'aspiration endotrachéale (variation du score BPS \leq 1) et ceux qui y réagissaient fortement (variation du BPS \geq 2).

Deux séries de mesure étaient réalisées par patient. Une première (M1) dans les 48h suivant l'admission puis une deuxième (M2) dans les 72h précédant l'arrêt de l'analgo-sédation. Les scores RASS, les posologies des traitements hypnotiques et morphiniques ainsi que les doses d'amines étaient recueillies avant chaque mesure.

L'analyse statistique a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel Stata version 13.0 (Stata Corp, College Station, Texas) sous OSX. Les tests statistiques ont été effectués avec le risque d'erreur de première espèce usuel alpha, égal à 0,05. Nous avons utilisé pour décrire les données, les nombres et pourcentages pour les variables qualitatives, les moyennes et écart-types pour les variables continues. Pour les variables quantitatives, nous utilisons le test de Mann-Whitney pour comparer deux groupes et le test des rangs de Wilcoxon pour comparer 2 échantillons appariés. Nous avons utilisé le test du Chi² pour les variables qualitatives si les conditions d'application sont respectées. Dans le cas contraire, le test exact de Fisher a été utilisé. Pour évaluer la qualité diagnostique du PPI par rapport au BPS, nous avons utilisé les descripteurs usuels : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), rapport de vraisemblance positif (LR+) et rapport de vraisemblance négatif (LR-). Tous les tests ont été réalisés avec des hypothèses bilatérales.

Figure n°2

Indice d'analgésie pupillaire: Score PPI

Intensité maximale atteinte par la stimulation (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 ou la dilatation pupillaire est de plus de 20% au cours de la stimulation on majore le score PPI de 1 point.

Figure n°3



RÉSULTATS

Population étudiée

Notre étude a inclus 20 patients « non cérébro-lésés » et 20 patients « cérébro-lésés ». Pour chaque patient, 2 mesures ont été effectuées, soit un total de 80 mesures. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus sont présentées dans le **tableau n°1**.

Sur les 40 patients, 36 bénéficiaient d'une analgésie par Sufentanil, les 4 autres recevaient du Rémifentanil. Afin d'homogénéiser les données, nous avons converti les posologies de Rémifentanil en dose de Sufentanil grâce à un tableau d'équianalgésie.

Tableau 1. Caractéristiques initiales (M1) des patients

	Groupe		p value
	Cérébro-lésés (N=20)	Standards (N=20)	
	Moy±ET	Moy±ET	
Âge	49,6±15	53±17	0,43
Femme (N(%))	3 (15)	2 (10)	0,63
IMC	24±2,9	24±2,7	0,82
IGS II	43±10	40,6±11	0,33
Fréquence cardiaque (bpm)	77±13	96±30	0,03*
Sufentanil (mcg/kg/h)	0,6±0,3	0,4±0,2	0,02*
PAS	134±21	112±17	<0,01*
PAM	85±14	73±9	0,01*
PAD	62±11	56±8	0,09
Noradrénaline (mcg/kg/min)	0,1±0,1	0,36±0,6	0,16
RDP aspiration trachéale	10±15	24±28	0,03*
ΔBPS aspiration trachéale (N(%))			
ΔBPS<2	19 (95)	14 (70)	0,04*
ΔBPS≥2	1 (5)	6 (30)	
PPI maximal (N(%))			
[1-2-3]	18 (90)	11 (55)	0,04*
[4-5-6]	1 (5)	7 (35)	
[7-8-9]	1 (5)	2 (10)	

Score PPI et niveau d'analgésie

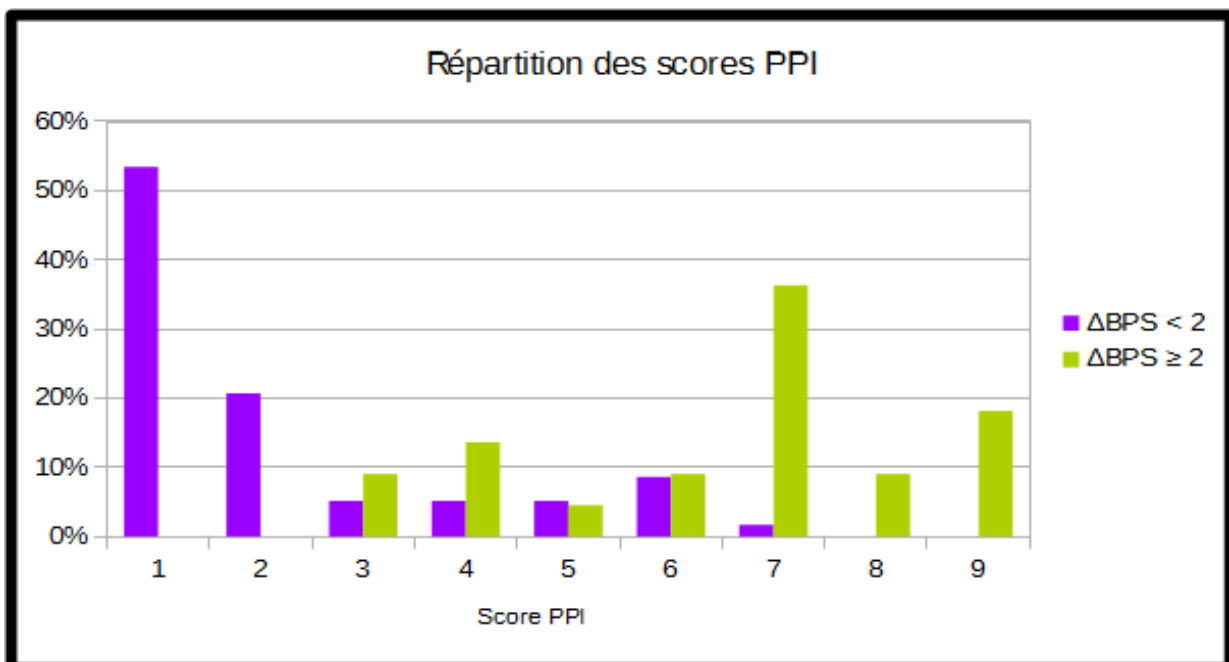
Sur l'ensemble des mesures et tous patients confondus, le score PPI est significativement associé aux variations du score BPS lors des aspirations trachéales. Ces résultats sont détaillés dans le **tableau n°2** et illustrés par la **figure n°4**. La sensibilité associée au score PPI, pour un seuil entre 5 et 6, est de 72,7 % et la spécificité de 89,7 % pour prédire la réactivité des patients aux aspirations trachéales. La valeur prédictive positive est de 72 %. La valeur prédictive négative est de 89 %. Le rapport de vraisemblance positif est de 7,03 et le rapport de vraisemblance négatif est de 0,3.

Tableau n°2. Score PPI et réactivité clinique aux aspirations trachéales

	$\Delta\text{BPS} < 2$	$\Delta\text{BPS} \geq 2$	Total
PPI [1-2-3]	46 79%	2 9%	48 60%
PPI [4-5-6]	11 19%	6 27%	17 21%
PPI [7-8-9]	1 2%	14 63%	15 19%
Total	58 100%	22 100%	80 100%

Figure n°4

p value < 0,001*



Chez les patients $\Delta\text{BPS} < 2$, le score PPI moyen était de $2,2 \pm 1,7$. Chez les patients $\Delta\text{BPS} \geq 2$, le score PPI moyen était de $6,5 \pm 1,8$. Cette différence est statistiquement significative avec une $p \text{ value} < 0,001$.

Dans les sous-groupes de patients « non cérébro-lésés » et « cérébro-lésés », le ΔBPS était aussi significativement associé au score PPI avec respectivement $p = 0,005$ et $p < 0,001$.

Le détail des résultats figure dans les **tableaux n°3** et **n°4**.

Tableau n°3. Sous-groupe « patients non cérébro-lésés »

	$\Delta\text{BPS} < 2$	$\Delta\text{BPS} \geq 2$	Total
PPI [1-2-3]	19 63%	2 20%	21 52%
PPI [4-5-6]	10 33%	4 40%	14 35%
PPI [7-8-9]	1 3%	4 40%	5 13%
Total	30 100%	10 100%	40 100%

$p \text{ value} = 0,005^*$

Tableau n°4. Sous-groupe « patients cérébro-lésés »

	$\Delta\text{BPS} < 2$	$\Delta\text{BPS} \geq 2$	Total
PPI [1-2-3]	27 96%	0 0%	27 68%
PPI [4-5-6]	1 4%	2 17%	3 8%
PPI [7-8-9]	0 0%	10 83%	10 25%
Total	28 100%	12 100%	40 100%

$p \text{ value} < 0,001^*$

Score PPI et lésion neurologique focale

Les mesures effectuées chez le patient n°13 illustrent la façon dont des lésions neurologiques focales peuvent interférer avec les mesures du score PPI. Il s'agissait d'un patient victime d'un accident vasculaire ischémique cérébral, sylvien droit, d'évolution maligne. Cet AVC était d'emblée responsable d'une hémiparésie et d'une hémianesthésie gauche. Le patient a bénéficié d'une hémicraniectomie décompressive à H+24 de son admission. La **figure n°5** correspond à une coupe de scanner cérébral post craniectomie.

Le détail des mesures recueillies chez ce patient est présenté dans le **tableau n°5**. La première mesure rend compte d'une analgésie profonde avec un patient peu réactif. La diminution de l'analgésie clinique lors de la seconde mesure révèle une asymétrie entre les scores PPI selon le bras stimulé.

Figure n°5



Tableau 5. Pupillométrie à J+2 et J+8

		Sufentanil (mcg/kg/h)	Paramètres étudiés			
			Δ BPS	RDP (%)	PPI bras droit	PPI bras gauche
J+2	Œil Droit	0,94	0	5	1	1
	Œil Gauche			6	1	1
J+8	Œil Droit	0,94	2	13	7	2
	Œil Gauche			14	7	2

Analgésie clinique en fonction du temps

Le protocole de l'étude prévoyait de réaliser les 2 mesures à des phases différentes d'analgo-sédation. Entre la première et la deuxième mesure, la variation du score BPS durant les aspirations trachéales avait significativement augmenté traduisant une diminution du niveau d'analgésie des patients entre les 2 mesures. Ces résultats sont détaillés dans le **tableau n°6**.

Tableau n°6. Réactivité clinique aux aspirations trachéales à M1 et M2

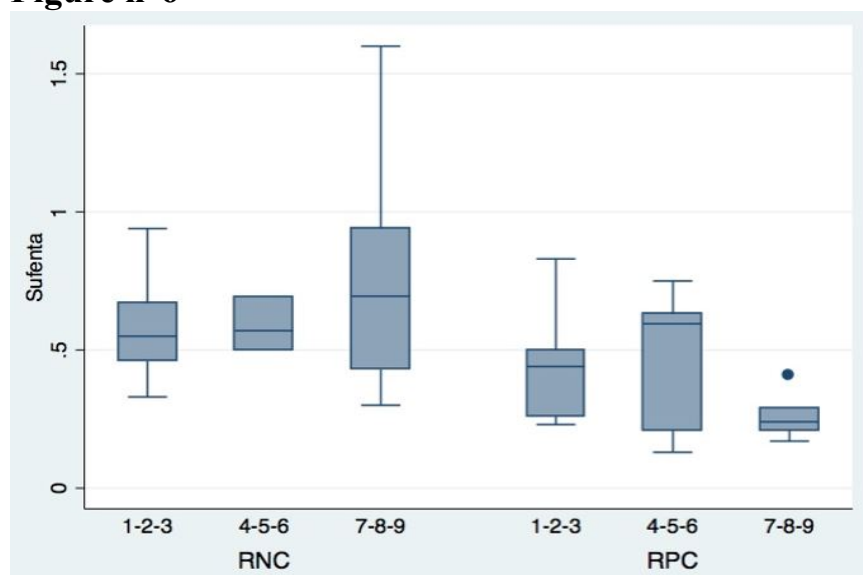
	Mesure 1	Mesure 2
$\Delta\text{BPS} < 2$	33 82,50%	25 62,50%
$\Delta\text{BPS} \geq 2$	7 17,50%	15 37,50%

p value = 0,045*

Analgésie pharmacologique et score PPI

Sur l'ensemble des mesures, les posologies de Sufentanil n'étaient pas significativement corrélées au score PPI. Ces résultats sont valables pour les patients « non cérébro-lésés » ($p=0,53$) et « cérébro-lésés » ($p=0,16$).

Figure n°6



Variation des paramètres physiologiques au cours des stimulations

Lors de la réalisation de l'aspiration trachéale, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, moyenne et diastolique étaient significativement plus élevées qu'au repos. Lors de la stimulation tétanique, réalisée pour la mesure du score PPI, seul la pression artérielle systolique était significativement plus élevée qu'en l'absence de stimulation.

Tableau n°7. Valeurs moyennes des paramètres physiologiques

	Mesure		p value	Mesure du PPI	
	Au repos	Aspiration trachéale		Moy±ET	p value
	Moy±ET	Moy±ET		Moy±ET	
Fréquence cardiaque (bpm)	87±25	89±25	0,02*	86±25	0,73
PAS (mmHg)	123±22	129±24	0,001*	126±19	0,01*
PAM (mmHg)	79±13	83±15	0,001*	81±13	0,06
PAD (mmHg)	59±10	63±13	0,001*	59±10	0,2

Tolérance des mesures sur la pression intra-crânienne chez le cérébro-lésé

Au cours des 2 mesures réalisées, la pression intra-crânienne moyenne des patients « cérébro-lésés » avait significativement augmentée en réponse à l'aspiration trachéale par rapport aux valeurs de repos. Lors de la mesure du score PPI, elle n'était pas significativement différente des valeurs de repos. Ces résultats sont détaillés dans le **tableau n°8** et illustrés par les **figures n°7** et **n°8**.

Tableau n°8. PIC moyenne au cours des stimulations

	Mesure		p value	Mesure du PPI	
	Au repos	Aspiration trachéale		Moy±ET	p value
	Moy±ET	Moy±ET		Moy±ET	
Mesure n°1	13,9±4,8	17,9±5,5	<0,001*	14,1±4,9	0,23
Mesure n°2	13,7±5,7	19,6±9,4	<0,001*	14,4±6,1	0,11

Figure n°7

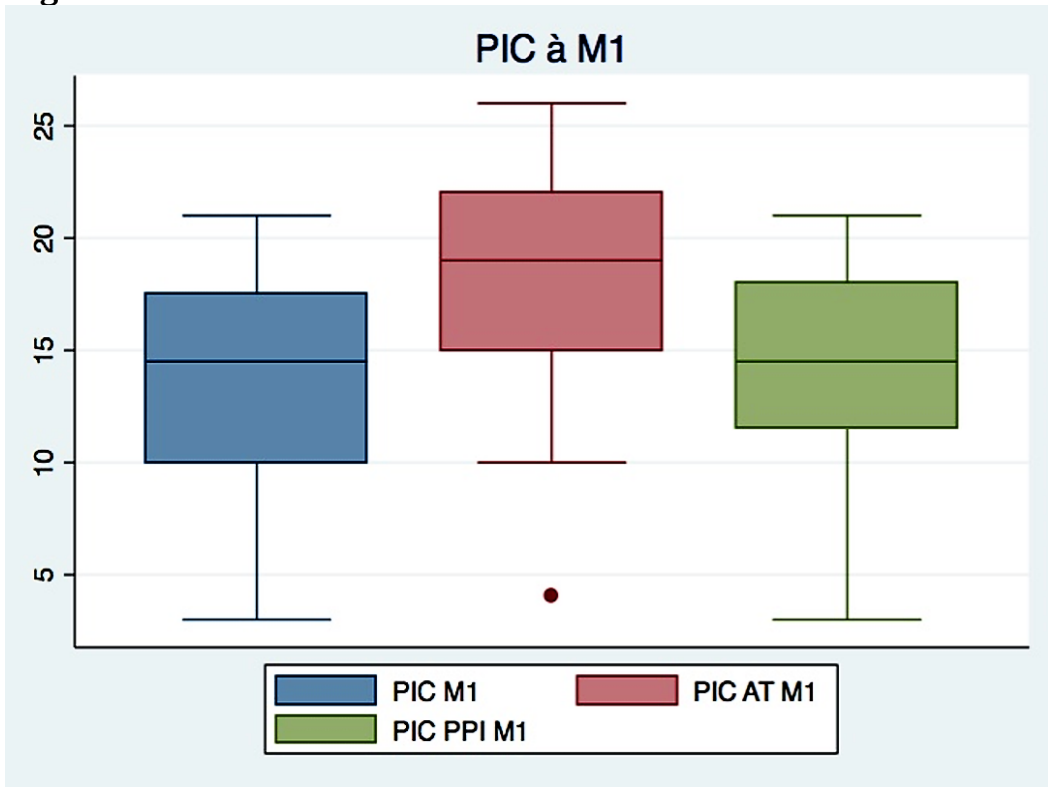
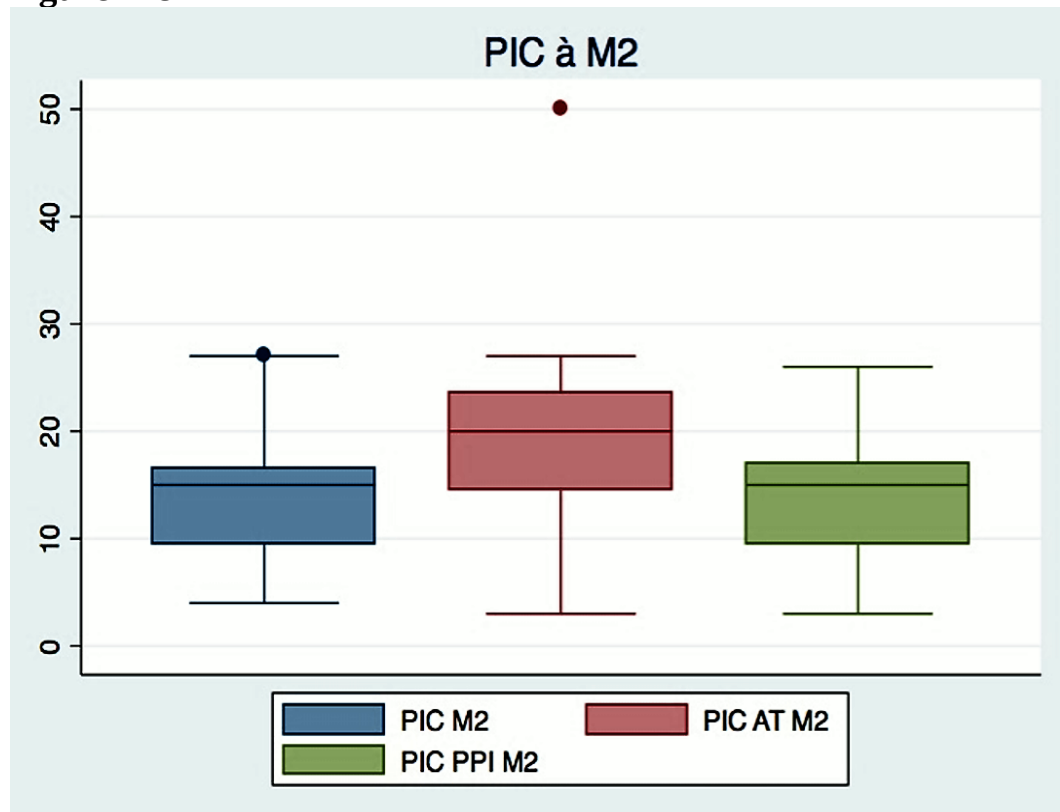


Figure n°8



DISCUSSION

Ces données montrent que la pupillométrie, par l'intermédiaire du score PPI, est corrélée aux réactions cliniques des patients de réanimation, analgésiés et non communicants, lors d'un stimulus nociceptif standardisé. Cela confirme la place de cet outil dans le monitoring de l'analgo-sédation de cette population de patient. L'analyse du **tableau n°2** met en évidence deux populations particulières de patient :

- Les patients dont le score PPI est inférieur ou égal à 3. Ces valeurs de PPI sont associées à une faible réactivité clinique aux aspirations trachéales et donc à une analgésie profonde. En utilisant ce seuil, le score permettrait de prédire une faible réactivité avec une spécificité de 90,9 % et une sensibilité de 79,3 %. La valeur prédictive positive serait alors de 95,8 % et la valeur prédictive négative 62 %.
- Les patients dont le score PPI est supérieur ou égal à 7. Ces valeurs sont associées à une nette réactivité clinique aux aspirations trachéales et donc à un probable défaut d'analgésie. L'utilisation de ce seuil permettrait de prédire cette réactivité avec une spécificité de 98 % et une sensibilité de 63,6 %. La valeur prédictive positive serait de 93,3 % et la valeur prédictive négative de 87,7 %.

Ces 2 classes de score PPI sont donc associées au niveau d'analgo-sédation de nos patients avec une forte spécificité. Les valeurs de PPI intermédiaires (entre 4 et 6) semblent moins prédictive de la réaction clinique des patients. Une partie de l'explication vient probablement des défauts de notre critère de jugement principal, basé sur le score BPS. Ce dernier intègre une part de subjectivité. Chez le patient cérébro-lésé, les réactions à un stimulus nociceptif peuvent être atypiques et dépendent de leur niveau de vigilance et de

conscience(13,14). Chez ces patients, ces réactions peuvent être l'ouverture des yeux, l'apparition d'un flush cutané, l'apparition de larmes ou des flexions de membre. Ces réactions atypiques peuvent prendre en défaut les échelles classiques d'évaluation de la douleur dont fait partie le score BPS. Pour finir, dans notre étude, la réactivité clinique de nos patients est basée sur une classification binaire qui ne peut pas précisément refléter les nuances des différents niveaux d'analgo-sédation. Au total, l'imperfection des scores cliniques d'évaluation de la douleur justifie d'autant plus le développement de nouveaux outils pour mieux analyser le niveau d'analgo-sédation de nos patients.

L'analyse du RDP lors d'un stimulus nociceptif n'avait jusque là pas été étudié chez le patient cérébro-lésé. Cette étude montre que l'analyse du RDP et du score PPI chez ces patients est possible à condition de prendre en compte les lésions neurologiques focales dans l'interprétation des résultats. Un déficit sensitif dans le territoire stimulé ou une anomalie pupillaire peuvent fausser le score PPI. Afin de limiter l'impact que peuvent avoir les lésions focales de ces patients sur nos mesures, nous avons choisi d'effectuer 4 mesures de score PPI en enregistrant la réaction des 2 pupilles aux stimulations de chaque poignet et de ne conserver que la valeur maximale. L'intérêt de ce protocole est bien illustré par le cas du patient n°13 du groupe « cérébro-lésés ». Il s'agissait d'un patient victime d'un accident vasculaire cérébral ischémique sylvien droit ayant nécessité une hémicraniectomie décompressive.

Lors de la première mesure, le patient était cliniquement lourdement analgésié, d'où l'absence de réaction clinique aux aspirations endotrachéales et un RDP faible. Cela s'est traduit par un score PPI à 1 pour les deux yeux et quels que soit le bras stimulé, ce qui concorde avec les données cliniques préalables.

Lors de la seconde mesure, la réaction clinique aux aspirations trachéales était franche

avec un BPS passant de 3 à 5 associé à un RDP plus élevé. Les scores PPI étaient asymétriques avec des scores à 7 lorsque la stimulation était appliquée au bras droit et à 2 lors des stimulations du bras gauche, quelle que soit la pupille observée.

Cette asymétrie droite-gauche dans les mesures est probablement liée aux lésions neurologiques focales du patient responsable d'une hémi hypoesthésie gauche. L'étude de Isnardon et al.(20) avait déjà montré que les effets d'un bloc sensitif périphérique pouvaient être détectés par la mesure du RDP au cours de stimulations nociceptives dans la zone anesthésiée puis dans une zone non bloquée. Chez ce patient, l'étude du RDP au cours des stimulations du bras gauche est probablement mal corrélée au niveau d'analgésie de notre patient puisque faussée par une focalisation neurologique. Les mesures obtenues après stimulation du bras droit s'affranchissent de cette focalisation neurologique et représentent un meilleur reflet de la profondeur d'analgésie du patient. En cas d'asymétrie dans les mesures, les scores PPI les plus élevés sont probablement les plus représentatifs du niveau d'analgésie des patients cérébro-lésés. Ce cas illustre l'importance de prendre en compte les lésions neurologiques focales de nos patients avant d'interpréter les résultats de la pupillométrie.

L'absence de corrélation constatée entre les scores PPI et les posologies de Sufentanil, est probablement multifactorielle. Les variations interindividuelles de réponse aux morphiniques ainsi que les phénomènes de tolérance induits par des expositions parfois prolongées au Sufentanil expliquent en partie la discordance entre les posologies administrées et les scores PPI constatés. L'utilisation, chez nos patients, de différentes classes d'hypnotiques n'a pas permis d'homogénéiser leurs posologies. Nous n'avons donc pas pu prendre en compte l'influence de ces hypnotiques alors qu'il existe une interaction hypnotique-morphinique sur l'analgésie(21–23). Des modèles de prédiction ont été développés et illustrent la nature synergique de cette interaction. Par exemple, l'analgésie obtenue par l'administration

de Rémifentanil seul à une concentration de 10ng/mL ne permet aux patients de tolérer un stimulus téτανique de 90 mA que dans 1 % des cas. Il en est de même pour l'administration isolée de Propofol à une concentration de 2μg/mL. Par contre, l'administration de Rémifentanil à des concentrations 2 fois inférieures (5ng/mL) couplé au Propofol à une concentration de 2μg/mL permet aux patients de tolérer ce même stimulus dans 99 % des cas(23). L'impossibilité de prendre en compte l'influence des hypnotiques sur l'analgésie de nos patients était inhérente à notre protocole. Elle a pu contribuer à créer cette discordance pharmaco-clinique entre posologie de morphinique et analgésie.

Dans notre étude, la mesure du score PPI ne générait que peu de phénomènes hémodynamiques. Seule une élévation de la PAS était constatée de manière significative là où la réalisation d'une aspiration trachéale provoquait une augmentation significative de la FC, la PAS, la PAM et la PAD. Bien que ces variations soient peu significatives sur le plan clinique, elles montrent que la mesure du score PPI est mieux toléré chez nos patients qu'une aspiration trachéale. Chez les sujets « cérébro-lésés », l'aspiration trachéale était responsable d'une augmentation de la PIC, significative sur le plan statistique et clinique. A l'inverse, la mesure du score PPI ne générait pas de variation significative de la PIC. Ces données confirment que la mesure du score PPI est bien toléré chez les patients « non cérébro-lésés » et « cérébro-lésés » analgésisés et non communicants.

Sur le plan démographique, les patients « non cérébro-lésés » et « cérébro-lésés » sont comparables. Sur le plan clinique, la comparaison des caractéristiques initiales fait émerger plusieurs différences entre ces 2 groupes. Les données hémodynamiques montrent des différences significatives sur la FC, la PAS et la PAM. Ces différences sont probablement liées aux natures des pathologies ayant conduit nos patients en réanimation, qui différaient

entre les 2 groupes. L'analgo-sédation initiale était plus intense dans le groupe « cérébro-lésés », avec une posologie moyenne de Sufentanil supérieure, un RDP moyen inférieur durant l'aspiration trachéale, une proportion plus forte de patient cliniquement peu réactifs et des scores PPI plus faibles. Ces différences correspondent probablement à des modalités de traitement différentes entre les 2 groupes. Les patients cérébro-lésés nécessitent une prévention des agressions cérébrales secondaires impliquant souvent une analgo-sédation plus intense que les patients non cérébro-lésés à la phase initiale. Toutes ces disparités sont donc probablement liées aux différences de recrutement des 2 groupes et ne remettent donc pas en cause la comparaison de nos 2 populations de patient.

Le RDP a fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières années. D'abord comme marqueur de la perception d'un stimulus nociceptif chez le patient éveillé et sous anesthésie générale(16). Le RDP a ensuite été étudié au cours de stimuli nociceptifs standardisés, délivrés par l'intermédiaire de stimulateurs tétaniques couplés aux vidéo-pupillomètres. Cette standardisation du stimulus nociceptif a permis de monitorer l'efficacité de l'analgésie des morphiniques(18), d'une péridurale(24) ou de l'anesthésie loco régionale(20) sous anesthésie générale. Chez le patient de réanimation, l'étude de Paulus et al.(19) a montré que le RDP pouvait permettre de prédire une insuffisance d'analgésie. Une stimulation tétanique dans le territoire du nerf médian était réalisée à 10 ; 20 puis 40mA avant une aspiration trachéale. Chez ces patients, une stimulation tétanique de 20 mA du nerf médian entraînant un RDP de 5% était corrélée à une variation du BPS >1. La stimulation à 40mA était globalement mal tolérée. Nos résultats concordent sur la possibilité d'utiliser le RDP pour prédire l'insuffisance d'analgésie mais le protocole PPI semble avoir plusieurs avantages par rapport à l'application d'un stimulus à ampérage prédéfini. Il garantit une bonne tolérance en commençant la stimulation tétanique à un faible ampérage et en stoppant la procédure dès

qu'un RDP significatif est détecté. Dans notre étude, même les stimulations supérieures à 40 mA semblent bien tolérées puisque délivrées uniquement aux patients lourdement analgésiés. Le protocole PPI apporte plus de précision dans l'évaluation de l'analgésie de nos patients puisqu'il délivre une gamme d'ampérage allant de 10 à 60mA. Dans une étude récente(25), un RPM > 19% semblait être prédictif d'une insuffisance d'analgésie avant une procédure nociceptive avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 77% avec un intervalle de confiance à 95 % respectivement à 100 %-100 % et à 54 %-100%. Bien que ces résultats demandent à être validés par d'autres études, l'étude du RPM pourrait constituer un outil supplémentaire pour l'analyse de l'analgo-sédation de nos patients.

Notre étude montre que l'analyse du RDP par l'intermédiaire du score PPI est corrélée aux réactions cliniques des patients de réanimation, analgésiés et non communicants, lors d'un stimulus nociceptif standardisé. Cette corrélation est valable chez le patient cérébro-lésé et non cérébro-lésé. Chez le cérébro-lésé, l'utilisation du score PPI impose la prise en compte des lésions neurologiques focales du patient dans l'interprétation des résultats. Le score PPI permet donc d'évaluer, de manière standardisée et bien tolérée, la profondeur d'analgésie.

Ces données vont modifier notre pratique. Ce score va pouvoir être utilisé pour titrer l'analgésie de nos patients. En permettant de diminuer les doses d'analgésiques lorsque les scores PPI seront bas, l'incidence de surdosage en morphinique devrait diminuer et permettre de limiter les complications associées : durée de ventilation, durée de séjour, complication de décubitus et mortalité. L'évaluation de l'impact de ce changement de pratique fera l'objet d'un nouveau travail prospectif.

THESE SOUTENUE PAR : Florian ROUDAUD

TITRE : Évaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient non cérébro-lésé et cérébro-lésé en réanimation.

CONCLUSION

Introduction : La sédation et l'analgésie sont des outils indispensables à la prise en charge des patients de réanimation. Leur monitoring est nécessaire puisque les situations de sous-dosage et de surdosage sont associées à une augmentation de la morbidité. Ce monitoring est rendu difficile par l'impossibilité des patient de s'exprimer et par l'observation de réaction atypique à la douleur chez le patient cérébro-lésé. L'étude du réflexe de dilatation pupillaire (RDP) lors d'un stimulus nociceptif a été développé pour monitorer l'analgésie de ces patients. Le RDP lors d'une stimulation **tétanique** nociceptive permet d'évaluer l'efficacité des traitements analgésiques ou de l'anesthésie loco régionale chez le patient sous anesthésie générale. Il s'est montré prédictif d'une insuffisance d'analgésie à l'aspiration trachéale chez le patient de réanimation non cérébro-lésé. Aucune étude n'a évalué le RDP chez le patient cérébro-lésé. L'objectif de notre étude est de valider l'utilisation du RDP lors d'un stimulus nociceptif standardisé pour le monitoring de l'analgésie du patient non cérébro-lésé et cérébro-lésé en le comparant à la réaction clinique lors d'une aspiration trachéale.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique réalisée au CHU de Grenoble, après accord du CPP Sud-est II. Les patients ont été inclus en réanimation polyvalente chirurgicale pour les patients du groupe « non cérébro-lésé » et en réanimation neurochirurgicale pour les patients du groupe « cérébro-lésé ». Nous avons observé chez chaque patient la réaction clinique, via le Behavior Pain Scale (ou BPS), et le RDP pendant une aspiration trachéale. La réactivité clinique correspondait à une variation du score $BPS \geq 2$. Puis nous avons mesuré un indice d'analgésie pupillaire (score Pupillometry Pain Index ou PPI®, allant de 1 à 10) intégré au vidéopupillomètre, basé sur l'analyse de l'intensité de stimulation du nerf cubital nécessaire à l'observation du RDP significatif. Chez les patients cérébro-lésés, cette mesure a été réalisée au niveau de chaque œil en stimulant successivement le territoire ulnaire droit puis gauche afin de voir l'influence des lésions neurologiques sur ces mesures. Les doses d'analgésique, le score BPS ainsi que les constantes hémodynamiques et la pression intracrânienne ont été recueillis à chaque temps. Le protocole était réalisé une première fois dans les 48h de l'admission puis une deuxième fois dans les 72h précédant l'arrêt de l'analgo-sédation.

Résultats : L'étude a inclus 40 patients, 20 dans le groupe « non cérébro-lésé » et 20 dans le groupe « cérébro-lésé » pour un total de 80 mesures. Sur l'ensemble des mesures, chez les patients non réactifs ($\Delta BPS < 2$), le score PPI moyen était de $2,2 \pm 1,7$. Chez les patients réactifs ($\Delta BPS \geq 2$), le score PPI moyen était de $6,5 \pm 1,8$. Cette différence était statistiquement significative avec une p value $< 0,001$. La sensibilité associée au score PPI, pour un seuil entre 5 et 6, est de 72,7 % et la spécificité de 89,7 % pour prédire la réactivité des patients aux aspirations trachéales. Dans les sous-groupes de patients « non cérébro-lésés » et « cérébro-lésés », le ΔBPS était aussi significativement associé au score PPI avec respectivement $p=0,005$ et $p<0,001$. Les posologies de Sufentanil n'étaient pas significativement corrélées au score PPI. La mesure du score PPI était mieux tolérée sur le plan hémodynamique et au niveau de la pression intra-crânienne que l'aspiration trachéale.

Conclusion : L'utilisation du RDP par l'intermédiaire du score PPI est corrélée aux réactions cliniques des patients de réanimation, analgésiés et non communiquant, lors d'un stimulus nociceptif standardisé, chez le patient cérébro-lésé et non cérébro-lésé. Chez le cérébro-lésé, l'utilisation du score PPI impose la prise en compte des lésions neurologiques focales du patient dans l'interprétation des résultats. Le score PPI permet donc d'évaluer de manière standardisée la profondeur d'analgésie. La place de son utilisation dans la pratique clinique reste à définir et sera l'objet d'un nouveau travail prospectif.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 01/10/13

LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR Jean-François PAYEN

Pôle Anesthésie Réanimation
CHU de Grenoble
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. avr 2007;106(4):687-95; quiz 891-2.
2. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam J-J, Jaber S. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology*. nov 2007;107(5):858-60.
3. Jong A de, Molinari N, Lattre S de, Gniadek C, Carr J, Conseil M, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care*. 18 avr 2013;17(2):R74.
4. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. août 2010;111(2):451-63.
5. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J, DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology*. déc 2009;111(6):1308-16.
6. Robinson BRH, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*. sept 2008;65(3):517-26.
7. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke K-D, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:197.
8. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MATI, et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. mai 2013;39(5):910-8.
9. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study*. *Crit Care Med*. août 2013;41(8):1983-91.
10. Sessler CN, Pedram S. Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU. *Crit Care Clin*. juill 2009;25(3):489-513, viii.
11. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. janv 2013;41(1):263-306.

12. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. [Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. French-speaking Resuscitation Society]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. août 2008;27(7-8):541-51.
13. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, Loiselle CG, Puntillo K, Gélinas C. Detecting pain in traumatic brain-injured patients with different levels of consciousness during common procedures in the ICU: typical or atypical behaviors? *Clin J Pain*. nov 2014;30(11):960-9.
14. Roulin M-J, Ramelet A-S. Behavioral changes in brain-injured critical care adults with different levels of consciousness during nociceptive stimulation: an observational study. *Intensive Care Med*. août 2014;40(8):1115-23.
15. Zafar SF, Suarez JJ. Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal. *J Crit Care*. août 2014;29(4):599-603.
16. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. mai 1993;76(5):1072-8.
17. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. oct 1996;85(4):748-54.
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*. sept 2003;91(3):347-52.
19. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(4):R161.
20. Isnardon S, Vinclair M, Genty C, Hebrard A, Albaladejo P, Payen J-F. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. juill 2013;30(7):429-34.
21. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. juin 2004;100(6):1353-72.
22. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology*. août 2003;99(2):347-59.
23. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology*. juin 2004;100(6):1373-81.

24. Larson MD, Sessler DI, Ozaki M, McGuire J, Schroeder M. Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. *Anesthesiology*. juill 1993;79(1):42-8.
25. Lukaszewicz A-C, Dereu D, Gayat E, Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg*. juin 2015;120(6):1297-300.

ANNEXES

ANNEXE 1

Formulaire d'information et de non opposition

ETUDE : Evaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient cérébrolésé 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 comme traitement de ses lésions cérébrales ainsi que 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 des 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 plusieurs fois. 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 Neurolight) 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 .../.../2014 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.

ANNEXE 2

Échelle BPS (Behavioral Pain Scale)

L'échelle BPS est une échelle comportementale de douleur utilisée en réanimation pour le patient adulte sédaté et ventilé.

Elle comporte l'évaluation de 3 critères : l'expression du visage, le tonus des membres supérieurs et l'adaptation au respirateur. Chaque paramètre est coté de 1 à 4. L'ensemble des sous-scores est additionné pour obtenir le score total qui s'étend de 3 à 12.

Critères	Description	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
	Lutte ponctuellement	2
	Lutte contre ventilateur	3
	Non ventilable	4

Payen, Crit Care Med, 2001

ANNEXE 3

Echelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) (#)		
Niveau	Description	Définition
+4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe
+3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters et/ou agressif envers l'équipe
+2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	Eveillé et calme	
-1	Somnolent	Non complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 secondes)
-2	Diminution légère de la vigilance	Ne reste éveillé que brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 secondes)
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel mais sans contact visuel
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucune réponse à l'appel, mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
-5	Non réveillable	Aucune réponse, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

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.

