

Administration peropératoire de rémifentanil guidée par l'étude du réflexe de dilatation pupillaire versus pratique standard en chirurgie coelioscopique : étude prospective, randomisée, contrôlée

Guillaume Jay

▶ **To cite this version:**

Guillaume Jay. Administration peropératoire de rémifentanil guidée par l'étude du réflexe de dilatation pupillaire versus pratique standard en chirurgie coelioscopique : étude prospective, randomisée, contrôlée. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297405

HAL Id: hal-03297405
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297405

Submitted on 23 Jul 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2018

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Guillaume JAY

Le 20 septembre 2018

Administration peropératoire de rémifentanil guidée par l'étude du réflexe de dilatation pupillaire versus pratique standard en chirurgie coelioscopique

Étude prospective, randomisée, contrôlée

Examinateurs de la thèse :

M. H. BOUAZIZ	Professeur	Président de Jury
M. G. AUDIBERT	Professeur	Juge
Mme. M.R. LOSSER	Professeur	Juge
Mme F. VIAL	Docteur en Médecine	Directrice de thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2ème sous-section : ***(Réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; addictologie)***
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER (stagiaire)
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2ème sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

==========
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre président de jury

Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez accordée lors de la réalisation de ce travail, et pour votre participation. Nous espérons en être digne.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A notre juge

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et d'apporter vos connaissances à sa critique.

Recevez mes plus sincères remerciements et tout mon respect.

A notre juge

Madame le Professeur Marie Reine LOSSER

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Vos enseignements et votre investissement universitaire forcent l'admiration. Votre service ainsi que toute son équipe resteront un des moments les plus formateurs de mon parcours.

Soyez assurée de mon plus grand respect et de ma sincère reconnaissance.

A notre juge et directrice de thèse

Madame le Docteur Florence VIAL

Tu m'as fait l'honneur d'être ma directrice de thèse en me confiant ce travail, je t'en remercie. Ton implication dans le service, mais surtout ton implication dans la formation des internes force le respect. Le stage à la maternité aura été l'un des plus marquant au cours de ma formation, et cela grâce à une équipe soudée et unie entre médecins et IADEs. Tu as réussi à créer une véritable famille au sein de ce service. Ton engagement envers l'équipe est sans limite et rassurant. Merci de m'avoir accueilli au sein de cette famille.

Je sais que notre amitié durera encore longtemps après cette formalité. Merci pour tout.

A mes Maitres et aux équipes médicales et paramédicales rencontrées.

A Emmanuel Novy, tu es un exemple à suivre pour tellement d'internes, tes connaissances et ta modestie sont incroyables. Merci pour tes conseils et ton enseignement sur le plan médical bien sûr, mais également sur le plan humain. J'espère continuer à travailler avec toi.

A Nicolas Ducrocq, j'ai eu la chance de faire 2 semestres avec toi. Ta pédagogie et tes connaissances sur la physiopathologie, qui à mon sens sont ce pourquoi l'anesthésie réanimation est si passionnante, m'ont toujours impressionnées. J'ai appris beaucoup de choses grâce à toi. Merci également de m'avoir encadré pour mon mémoire et d'être resté disponible malgré ton changement de carrière.

A Simon Lemoine, ça a été un vrai plaisir de passer ce semestre avec toi, une véritable chance pour les internes d'AR. Ton efficacité et ta polyvalence sont impressionnantes. C'est très agréable de travailler avec toi, toujours prêt à rendre service même quand ça fait mal.

A toutes les équipes des différents services dans lesquels je suis passé.

Au bloc opératoire du CHR de Thionville, merci pour votre accueil et pour m'avoir fait faire mes premiers pas en Anesthésie.

Au service de réanimation médicale, un stage hors norme avec une équipe médicale et paramédicale incroyable malgré la complexité des prises en charge. Merci aux médecins, Karine, Pierre, Manu, Nicolas, Simon, Mathieu, Julien, Antoine et au Pr Levy pour m'avoir appris les bases de la réanimation et bien plus.

Au bloc opératoire du CHU Nancy Brabois, merci à tous les médecins pour votre enseignement, et aux IADEs pour leur gentillesse et leur bonne humeur communicative. Cela aura été un vrai plaisir.

Au bloc opératoire du CHU Nancy Central, merci pour votre encadrement lors de nos premiers pas en tant que chef. Avoir des personnes expérimentées, médecins et IADEs durant nos gardes est un atout précieux.

A la réanimation chirurgicale Picard, merci à Philippe, Gaittha, Jean-François, Jean-Pierre, Pierre, Jean-Marc et au Pr Losser pour vos enseignements. La réanimation chirurgicale est une spécialité passionnante, et le travail en équipe avec nos confrères chirurgiens y prend tout son sens. Merci également à l'équipe paramédicale pour sa bonne humeur et pour ses conseils lors des gardes seniorisées.

A la Maternité Régionale du CHU de Nancy, un stage incroyable avec une ambiance de folie. L'anesthésie obstétricale est un véritable challenge, mais grâce à vous tous l'apprentissage se fait sereinement. Un grand merci aux médecins, Florence, Delphine, Nour-Eddine, Christina, Jérôme et Tiffany. Mais également aux IADEs Yves, Olivier, Véronique, Michel et Laurence, merci d'avoir participé au recueil de cette thèse, et merci pour ce semestre.

A l'unité d'anesthésie et réanimation cardiaque, une spécialité dans la spécialité. J'ai beaucoup appris durant ce stage grâce à vous. Une équipe soudée et accueillante. Merci à Mathieu, Nicolas, Thierry, Marie, Samia, Horace, Vali et à Mme Mattei.

A l'équipe du centre chirurgical Émile Gallé, merci pour votre apprentissage en anesthésie locorégionale. Cela demande un véritable savoir-faire, et beaucoup de pratique, mais rend l'anesthésie encore plus intéressante. Ce stage était un véritable plaisir.

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique. Difficile de devoir tout redécouvrir en 8ième semestre, mais cela se fait dans une ambiance sereine et joviale grâce à une équipe expérimentée et rigoureuse. Merci à Léa, Anne, Dominique, Bernard, Michel, Christina et Tiphaine.

A la réanimation polyvalente de Mercy, un stage très formateur, avec des pathologies extrêmement variées, tout comme son équipe médicale qui en fait un réel point fort. Merci pour vos enseignements, et pour m'avoir accueilli dans votre service. Merci à Guillaume, Rostane, Damien, Serge, Manu, Kévin, Adeline, Julie, Yoann, Cyril, Jessica, Béatrice, Nouchane, Amélie, Antoine et Sébastien.

A toute l'équipe d'Anesthésie de la Clinique Louis Pasteur, merci pour votre accueil et votre gentillesse. Ce stage me permet de finir l'internat en beauté avec la certitude d'avoir fait le bon choix il y a 5 ans. Merci à Élise, Arnaud, Jean-Romain, Alexis, Yves, Geoffrey, Philippe, Karim, Nicolas, Robert, Serge, Philippe, Aurélien, Daniel, Anne et Jean-Charles.

A ma famille

A Mathi, avec toi la vie est belle, tout simplement.

Merci à mes parents et à mes sœurs, Caroline et Mathilde. Votre soutien inconditionnel et votre présence à chaque étape importante m'auront permis d'avancer. J'espère pouvoir vous rendre la pareille un jour. **Merci à Thomas, Nora et Martin**.

Merci à ma deuxième famille, Pierre, Marie, Louis et Emma pour tous ces bons moments.

Merci à mes grand parents, présents et absents.

A mes amis

A ceux de toujours, Julien, Pierre, Grégoire et Olivier, merci pour votre amitié de longue date. Chaque moment avec vous est une véritable bouffée d'air frais. Toutes nos différences m'enrichissent à chaque conversation. Merci pour votre soutien durant toutes ces années.

A ceux de mes années étudiantes, Matthieu, Benjamin, Boris, Clara, Guillaume, Pauline, Caroline, Dorian, Hugo, Thibaut, Axel, Clémence, Noomane, PEL, Paul-Arthur, Marine et Raphaëlle. Nous avons passé tellement de bons moments sur les bancs de la fac et tellement plus depuis. Merci.

A ceux de mes années d'internat, Mika, Mathieu, Manon, Thibaud, Charlotte, Delphine, Guillaume P, Chloé, Guillaume O, Pascal, Margot, Thibaut, Margaux, Alix, François et Christophe. (Il y a très clairement un classement par ordre de préférence...). L'internat est passé en un clin d'œil grâce à vous. Vous êtes incroyables, j'ai hâte de vous compter parmi mes amis de toujours.

A mes co-internes de tout horizon (Anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens, cardiologues, radiologues, gynéco…). Morgane, FX, Claire, Lucie, Romain, Sylvain, Paul-Henri, Morgane, Lauriane, Pierre H, Mokhtar, Julien, Nefissa, Manu, Laura F, Julie P, François, Raouf, Nathalie, Maxime, Julie V, Hugo, Fayçal, Mathieu, Arthur... Des personnes avec lesquels on a pu simplement partager un stage, un DU, une garde ou encore un café, mais qui rendent le travail bien plus agréable. Merci !

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

1. INTRODUCTION 20

1.1. MONITORAGE DE L'ANALGÉSIE PEROPÉRATOIRE 22

1.1.1. Monitorage clinique 22

1.1.2. Monitorage instrumental 24

1.2. LA CŒLIOSCOPIE 36

1.3. JUSTIFICATIF DE L'ÉTUDE 38

2. ARTICLE 39

ABSTRACT 39

BACKGROUND 41

MATERIAL AND METHODS 42

STATISTICAL ANALYSIS 45

RESULTS 46

DISCUSSION 47

TABLES AND FIGURES 53

3. DISCUSSION 58

4. CONCLUSION 67

5. RÉFÉRENCES 68

1. Introduction

L'anesthésie générale est constituée de trois composantes principales : perte de conscience, analgésie et relaxation musculaire.

Des moyens de mesure du niveau de sédation et de relaxation musculaire simples, fiables et reproductibles existent et sont utilisés en pratique courante. L'évaluation de la profondeur d'anesthésie se fait au moyen de monitorages dérivés de l'électroencéphalogramme (index bispectral (BIS), entropie spectrale). Ceux-ci permettent d'ajuster les concentrations des agents hypnotiques afin d'éviter tout sur (1) ou sous dosage (2). Quant au monitorage de la curarisation (TOF Watch), son utilisation est recommandée afin d'ajuster les doses peropératoires de curares et de limiter les complications respiratoires postopératoires (3).

En revanche, pour l'évaluation de l'analgésie, aucune méthode validée et simple d'utilisation pour quantifier de manière fiable la balance entre nociception et analgésie n'existe. Or, l'utilisation de fortes doses d'opioïdes peropératoires est source de retard de réveil avec allongement des délais d'extubation et de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) (4), de dépressions respiratoires, de nausées et vomissements post-opératoires, de tolérance aigue aux opioïdes, et d'hyperalgésie (5) (6). A l'inverse, un sous dosage est associé à un risque de réveil peropératoire, de modifications hémodynamiques et de poussées hypertensives, d'où l'intérêt de monitorer de façon précise l'analgésie peropératoire, ce que ne permet pas le monitorage clinique (7). En effet, les données cliniques simples (fréquence cardiaque (FC), pression artérielle (PA), sueurs, larmes) ne permettent pas une bonne anticipation de la douleur, celles-ci étant peu sensibles et peu spécifiques (8). De plus, certaines techniques chirurgicales telles que la cœlioscopie, ont un retentissement direct sur l'état hémodynamique du patient. Ces variations hémodynamiques propres à la technique

de la cœlioscopie peuvent de fait, être interprétées à tort comme un défaut d'analgésie, rendant difficile le monitorage de la douleur sur ces seuls critères cliniques.

Plusieurs index (Surgical Pleth Index (SPI) Datex GE ; Analgesia Nociception Index (ANI), Metrodoloris, Lille ; Nociception Level (Nol Index)), ou scores cliniques (PRST score (blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears), Noxious Stimulus Response Index (NSRI)), basés sur les réactions végétatives du système nerveux autonome (tachycardie, hypertension artérielle, sudation, larmes) induites par les stimuli douloureux existent. La plupart de ces moyens de monitorage sont fondés sur des données hémodynamiques ce qui peut rendre leur interprétation difficile en cas de chirurgie mettant en jeu l'hémodynamique comme la cœlioscopie. L'analyse du réflexe de dilatation pupillaire, également influencé par le système nerveux autonome, est une technique qui s'avère plus sensible et plus rapide que l'étude des variations hémodynamiques (8). De plus, elle ne dépend pas de l'analyse des variations hémodynamiques soumises aux contraintes précédemment citées.

Le but de notre travail était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de la pupillométrie sur les consommations de rémifentanil peropératoire et de morphine postopératoire dans le contexte particulier de la cœlioscopie en chirurgie gynécologique, l'analgésie étant guidée ou non par l'étude du réflexe de dilatation pupillaire.

1.1. Monitorage de l'analgésie peropératoire

1.1.1. Monitorage clinique

Le monitorage de la nociception peropératoire est le plus souvent basé sur des données exclusivement cliniques. Les larmes, la sueur, la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont les paramètres les plus classiquement utilisés.

Plusieurs scores cliniques ont ainsi été développés, afin de guider au mieux l'administration des morphiniques peropératoires, tout particulièrement le score PRST (blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears) de Evans et col, ou encore l'Index de Réponse aux Stimulis Nociceptifs (NSRI).

1.1.1.1. Blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears (PRST) Score d'Evans

Le Score d'Evans est un des premiers scores cliniques publiés pour évaluer la nociception peropératoire. Ce score associe des signes cliniques objectifs et subjectifs, indépendamment du degré de myorelaxation (9).

Chaque élément composant ce score a une valeur comprise entre 0 et 2, le but étant de maintenir un score global entre 2 et 4, en adaptant les réinjections des agents analgésiques.

Ses principales limites proviennent du défaut d'interprétation des variations hémodynamiques qui peuvent être dues à des pathologies sous-jacentes (trouble de la compliance diastolique du ventricule gauche, dysautonomie diabétique), des traitements (bêta-bloquants…), des agents anesthésiques utilisés, ou encore des techniques chirurgicales, et non aux variations de l'intensité douloureuse.

Tableau 1 : Le score PRST (d'après Evans)

Paramètre	Valeur	Points
Pression artérielle systolique (mmHg)	< Contrôle + 15 %	0
	< Contrôle + 30 %	1
	> Contrôle + 30 %	2
Fréquence cardiaque (batt/min)	< Contrôle + 15 %	0
	< Contrôle + 30 %	1
	> Contrôle + 30 %	2
Sueur	Absente	0
	Moiteur au toucher	1
	Gouttes de sueur	2
Larmes	Humidité normale	0
	Humidité excessive	1
	Ecoulement larmes, paupières closes	2

Contrôle = valeur basale avant l'induction anesthésique

1.1.1.2. Index de Réponse aux Stimuli Nociceptifs (NSRI) score

L'Index de réponse aux Stimuli Nociceptifs (NSRI) établi par Schumacher en 2007 est également un index d'évaluation de l'analgésie peropératoire (10). Celui-ci est basé sur un modèle d'interaction pharmacologique entre les agents hypnotiques et analgésiques. Il est ensuite normalisé sur une échelle de 0 à 100 et étalonné de sorte qu'une valeur de 50 correspond à une tolérance de 50% à la stimulation nociceptive et une valeur de 20 correspond à une tolérance de 90% au stimulus douloureux. Selon une étude publiée en 2010, le NSRI prédirait la réponse aux stimuli nociceptifs, de façon plus efficace que l'EEG ou l'amplitude de l'onde pouls (11).

Malgré une certaine efficacité de ces techniques, ces scores d'évaluation clinique sont très peu utilisés en pratique du fait de leur complexité, de leur manque de puissance et de réactivité. Un délai moyen de plus d'une minute entre la stimulation nociceptive et le retentissement clinique est relevé dans la littérature (8). De plus, de multiples facteurs confondants, comme la présence d'une pathologie préexistante, notamment cardiaque (troubles de la compliance diastolique chez le sujet âgé, dysautonomie diabétique) ou encore certains traitements (bétabloquant, inhibiteur calcique, atropine) existent. Ceux-ci pouvant masquer certaines réactions hémodynamiques.

Tous ces éléments influent sur les modifications hémodynamiques potentielles (12). De plus, l'absence de réaction clinique ne permet pas non plus de déterminer si le niveau d'analgésie est adéquat ou excessif.

1.1.2. Monitorage instrumental

A ce jour, plusieurs moyens de monitorage de l'analgésie peropératoire existent ; le SPI, l'ANI (13), le NoL index et l'étude du réflexe de dilatation pupillaire. Ces monitorages sont soit basés sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, soit sur l'analyse du diamètre pupillaire, ces différents éléments d'évaluation étant le reflet du système nerveux autonome (SNA) sympathique et parasympathique exercé sur le nœud sinusal.

1.1.2.1. Surgical Pleth Index - Surgical Stress Index

La mesure de l'oxymétrie de pouls par photo-pléthysmographie est une technique non invasive pouvant être utilisée en routine. Ce monitorage est basé sur l'activité des vaisseaux sanguins périphériques dépendants des fibres sympathiques. La stimulation chirurgicale

entraine une vasoconstriction sous l'effet de celles-ci. Lors d'une anesthésie générale, cette réponse est normalement inhibée par les agents analgésiques.

La mesure du degré de vasoconstriction reflète le niveau d'activation sympathique périphérique du patient. A chaque pulsation, l'amplitude de l'onde pouls est différente. En effet, chaque systole apporte une nouvelle charge de sang riche en oxygène dont la densité optique est différente de celle du sang présent en diastole. C'est cette différence entre les valeurs maximales et minimales de l'intensité lumineuse au cours d'une pulsation qui est prise en compte (14). Plus le système sympathique périphérique à destinée vasculaire est activé, plus la vasoconstriction est importante, et plus l'amplitude de l'onde de pouls est diminuée.

En 2007, Huiku et al. (15) ont développé en 2 phases, un nouvel index, appelé Surgical Plethysmographic Index (SPI) ou Surgical Stress Index (SSI). Cet index est dérivé d'une formule contenant deux paramètres, l'amplitude de l'onde pouls, et l'intervalle entre deux battements cardiaques normalisés par rapport à une valeur de référence. La formule qui en découle est la suivante :

SPI = 100 – (0,7 x Amplitude onde pouls de photo-pléthysmographie normalisée + 0,3 x intervalle de pouls normalisé)

Dans cette étude, on pouvait observer une bonne corrélation entre l'intensité de la stimulation déterminée par le SPI chirurgicale et la concentration du rémifentanil. L'index SPI augmente lorsque le stress augmente et diminue lorsque l'analgésie est efficace (15).

D'autres études ont démontré la supériorité du SPI comparativement aux paramètres hémodynamiques standards de mesure de la réponse du SNA.

Gruenewald et al. ont objectivé une supériorité de l'index SPI pour détecter une réponse motrice à un stimuli tétanique comparativement au BIS, à l'entropie, et à la FC (16). L'étude portait sur 24 patients anesthésiés au sévoflurane combiné à des concentrations randomisées de rémifentanil variant de 0,2 à 4 ng/ml. Une augmentation de l'index SPI de 10 unités prédisait un mouvement avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 69%.

Ji Hye Park et al. ont comparé chez 45 enfants devant bénéficier d'une adénotonsillectomie, le SPI aux modifications hémodynamiques habituellement utilisées (FC ou PAM) (17). L'anesthésie était réalisée au sevoflurane et au fentanyl. Dans le groupe guidé par le SPI, la cible était comprise entre 20 et 50, un défaut d'analgésie étant défini par un SPI supérieur à 50. Dans le groupe témoin dans lequel l'administration de fentanyl était basée sur le monitorage clinique conventionnel, un défaut d'analgésie était défini par une augmentation de la FC ou de la PAM, supérieure à 20% par rapport à la valeur de base pré-anesthésique. Dans le groupe guidé par le SPI, la consommation de fentanyl peropératoire était significativement inférieure, 0.43 ± 0.53µg/kg versus 1.73 ± 0.59µg/kg, $p < 0.001$. Cependant, la douleur évaluée en postopératoire immédiat était significativement plus élevée dans le groupe guidé par SPI, tout comme la consommation en opioïdes en SSPI avec $0,50 \pm 0,34$µg/kg versus $0,29 \pm 0,30$µg/kg, $p = 0,04$.
Pour les auteurs, le monitorage de la douleur en anesthésie pédiatrique par le SPI semblait inadapté, du fait d'une douleur postopératoire majorée, responsable d'une agitation en SSPI trop importante.

Plus récemment, l'équipe de Ledowski et al. a mené une étude concernant 65 patients adultes devant bénéficier d'une chirurgie programmée sous anesthésie générale par sevoflurane et fentanyl (18). Dans cette étude, Ledowski a tenté d'établir une valeur seuil de

SPI permettant de prédire la survenue de douleurs postopératoires immédiates, et tenter de diminuer la consommation d'opioïdes postopératoire. Les auteurs concluent qu'un SPI supérieur à 30 lors des 10 dernières minutes de la chirurgie (jusqu'à la fermeture de la peau), était prédictif de l'intensité de la douleur postopératoire. En effet, les patients avec un SPI supérieur à 30, présentaient des douleurs postopératoires allant de modérées (Numerical Rating Scale (NRS) 4-5) à sévères (NRS 6-10) contre pas de douleurs et douleurs légères (NRS 0-3) chez les patients avec un SPI inférieur à 30, p = 0,019. Selon les auteurs, le SPI semblait utile pour prédire les douleurs postopératoires allant de modérées à sévères, si celui-ci était supérieur à 30.

Le SPI est une mesure non invasive, non influencée par la concentration en propofol (19). Son interprétation reste délicate et doit tenir compte du risque d'artefacts tels qu'une vasoconstriction, une hypovolémie, une hypothermie et/ou des mouvements. Il permet de diminuer la consommation peropératoire en opioïdes, au prix d'une douleur postopératoire importante, nécessitant des doses en opioïdes plus élevées, perdant ainsi son intérêt.

1.1.2.2. Analgesia Nociception Index

L'Analgesia Nociception Index, ANI (MetroDoloris, Lille) a été développé pour quantifier la balance nociception/antinociception. C'est un indice basé sur les fluctuations respiratoires de la fréquence cardiaque, reflet du tonus végétatif (20). Ces variations reflètent essentiellement le tonus parasympathique. L'ANI est un dispositif non-invasif, qui permet l'acquisition et l'analyse en continu du signal de l'électrocardiogramme (ECG) issu de l'enregistrement électrocardiographique utilisé pour le monitorage standard. La variabilité respiratoire de la FC est analysée au moyen d'une méthode mathématique complexe

permettant de différencier les effets sympathiques des effets parasympathiques. Le moniteur affiche un indice de 0 à 100, à chaque seconde (21). La survenue d'une stimulation nociceptive induit une baisse du tonus parasympathique, et en conséquence, une diminution du chiffre d'ANI. La baisse d'ANI se produit dans la minute suivant la stimulation, et dure environ 45 secondes. Cette technique récente, facile à utiliser a fait l'objet de plusieurs travaux confirmant la supériorité de l'ANI par rapport au monitorage classique pour la gestion de l'administration de morphinique peropératoire.

En 2012, l'équipe de Jeanne et al. a réalisé une étude évaluant l'ANI par rapport au monitorage clinique conventionnel (22). Quinze patients devant bénéficier d'une chirurgie digestive sous cœlioscopie ont été inclus. Le protocole d'anesthésie associait du propofol en administration intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) à du rémifentanil en AIVOC. L'ANI, la FC et la PAS ont été relevés à plusieurs moments clés de la procédure ; avant induction ; après induction en ventilation par volume contrôlé ; après stimulation tétanique (100Hz, 80mA, 5s) sur le nerf ulnaire ; après incision et insertion des trocarts avant l'insufflation ; per laparoscopie avec pneumopéritoine ; en cas de variation hémodynamique ; après la fin de la chirurgie, le patient étant toujours anesthésié en ventilation contrôlée. Dans ce travail, on pouvait observer une diminution des chiffres de l'ANI lors de la stimulation du nerf ulnaire et à l'insertion des trocarts, alors que la FC et la PA sont restées stables. Les auteurs ont conclu que l'ANI semblait plus sensible que la FC et la PA à une stimulation nociceptive modérée chez les patients sous anesthésie générale. Dans une autre étude, Jeanne et al. ont examiné à quel seuil, l'ANI permettait de détecter une réactivité hémodynamique, celle-ci étant définie par une augmentation de la FC ou de la PA de plus de 20% (22). Après analyse de la courbe de ROC, un seuil de 63 était défini pour la détection précoce de la réactivité hémodynamique.

Plus récemment, Le Gall et son équipe ont confirmé ces résultats (23) avec une étude regroupant 60 patients devant bénéficier d'une chirurgie bariatrique programmée sous anesthésie générale. L'anesthésie était entretenue soit par du propofol en AIVOC, soit par du sevoflurane, avec un objectif de BIS compris entre 40 et 60. Le sufentanil administré à la seringue, en fonction des variations hémodynamiques était laissé à l'interprétation de l'anesthésiste en charge dans le groupe témoin, versus une administration contrôlée par ANI afin qu'il soit compris entre 50 et 70 dans le groupe ANI. Dans le groupe guidé par l'ANI, les doses de sufentanil peropératoire étaient significativement inférieures à celles du groupe guidé par les paramètres hémodynamiques standards, avec 0,15 ± 0,05µg/kg/h versus 0,17 ± 0,05µg/kg/h, p = 0,038.

A la vue de ces études, l'ANI parait être un moyen de monitorage intéressant permettant une diminution de la consommation en opioïdes peropératoire. Cependant, plusieurs facteurs limitent son interprétation, telles les arythmies, les apnées, une fréquence respiratoire lente inférieure à 10 cycles/minutes, un volume courant variable, ou encore une respiration irrégulière. De même, l'administration de nombreux médicaments, modifiant directement l'hémodynamique du patient, comme l'atropine, les amines vaso-actives ou les bêtabloquants, rendent son utilisation aléatoire.

1.1.2.3. Nociception Level

Le NoL index (Nociception Level) est un nouveau moyen de monitorage de la nociception. Ce nouvel index repose sur une approche multiparamétrique. Celui-ci est généré en utilisant cinq paramètres différents, recueillis à partir d'une sonde digitale, connectée à un dispositif appelé PMD (Medasense Biometrics Ltd, Ramat Yishai, Israel). Ces différents

paramètres comprennent la fréquence cardiaque, l'amplitude de l'onde pléthysmographique, la conductance cutanée et leurs dérivées dans le temps. L'analyse de ces paramètres à l'aide d'une régression non linéaire permet de déterminer un indice de nociception allant de 0 à 100. Plus l'indice est petit, moins il y a de nociception.

Martini et al. ont démontré la supériorité du NoL index comparé à la FC et à la PA. En effet, aucune modification significative de la FC et la PA n'était observée lors de l'incision cutanée, alors que Nol index mettait en évidence une variation significative, $p < 0,001$. Le NoL index surpassait la FC et la PA dans la détection des événements douloureux, avec une aire sous la courbe de ROC de 0,95 ($p < 0,001$). De plus, contrairement à la FC et à la PA, le NoL index n'est pas affecté par les effets hémodynamiques du rémifentanil (24). Edry et al. confirment ces résultats. Ils ont comparé le NoL index à la FC, la PA, l'amplitude de l'onde pouls et le SPI. Dans ce travail, le NoL index permettait de discriminer les stimuli douloureux des non douloureux, avec une aire sous la courbe de ROC de 0,93, IC à 95% (0,89 – 0,97) soit une sensibilité de 87% et une spécificité de 84%. De plus, cet index varie de façon proportionnelle à l'intensité des stimuli douloureux, et de façon inversement proportionnelle à l'administration des opioïdes (25).

L'approche multiparamétrique du NoL index, le rend moins sensible aux artefacts pouvant perturber son interprétation. De plus, le monitorage continu de la balance entre nociception / anti-nociception rend son utilisation simple et pratique. D'autres études sont toujours en cours afin de tester les limites de ce nouvel algorithme, dont l'approche semble prometteuse.

1.1.2.4. Réflexe de dilatation pupillaire

1.1.2.4.1. Physiologie

L'analyse du réflexe de dilatation pupillaire est un outil d'évaluation de la douleur, utilisable aussi bien en période peropératoire que postopératoire. En effet, les variations du diamètre pupillaire sont influencées de façon constante et rapide par le système nerveux autonome (SNA).

Les centres du système nerveux autonome 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 relié aux structures musculaires intrinsèques de l'œil responsables de la modification de la taille de la pupille.

Les voies anatomiques du SNA sympathique et parasympathique sont cependant différentes. En effet, l'activation du système parasympathique (à partir du noyau pupillo-constricteur du tronc cérébral) entraine une constriction de la pupille alors que l'activation du système sympathique (au niveau de la moelle thoracique) provoque une dilatation.

Chez un patient éveillé, l'application d'un stimulus nociceptif est responsable d'une activation sympathique qui s'accompagne d'une dilatation pupillaire, alors que chez le patient anesthésié, c'est l'inactivation du système parasympathique, qui est responsable d'une dilatation pupillaire (26). En effet, le système sympathique n'a aucun impact sur le diamètre pupillaire lors de l'anesthésie, alors que le système parasympathique continue son activité.

Cette réaction est inhibée de façon dose dépendante par l'approfondissement de l'anesthésie (27).

1.1.2.4.2. Principe de la pupillométrie

La pupillométrie mesure la réactivité pupillaire secondaire à une stimulation douloureuse calibrée, et permet ainsi de monitorer la qualité de l'analgésie (28). Le principe de l'utilisation de la pupillométrie est connu depuis plus de 10 ans. L'association dans un même moniteur, d'une mesure du diamètre pupillaire en temps réel et d'un générateur de tétanos électrique, semblable à celui d'un curamètre, a récemment relancée ce monitorage. Cette combinaison permet d'établir des corrélations entre la réponse à ce stimulus et la réaction attendue aux stimulations chirurgicales comme l'incision, et donc d'adapter l'analgésie car le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) est déprimé de façon dose dépendante par l'administration des agents morphiniques (29).

Le Neurolight AlgiScan (figure 1) est un vidéo pupillomètre portable, qui permet de mesurer le diamètre de la pupille des patients de façon simple et rapide. Simultanément à la mesure pupillaire des patients, il permet de générer deux types de stimulation, lumineuse ou électrique (Neurolight AlgiScan) dans le but d'évaluer l'état analgésique et le réflexe photomoteur du patient au regard des stimulations générées. Il fournit à l'utilisateur des mesures fiables, précises et reproductibles. En quelques secondes, l'utilisateur a accès à la mesure du diamètre de la pupille, mais aussi aux caractéristiques de son évolution dynamique : minimum, maximum, latence et vitesse d'évolution.

La taille et la réactivité de la pupille sont considérées comme des informations complémentaires qui permettent d'affiner la connaissance du niveau d'analgésie.



Figure 1. Neurolight Algiscan

L'analyse pupillaire est réalisée de façon itérative :

- 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 varie de 50 à 100Hz. Une durée de stimulation de quelques secondes est suffisante pour permettre l'apparition d'une variation du RDP (30). L'intensité peut être choisie de 5 à 80 mA. Le caractère reproductible de la mesure permet d'évaluer un stimulus nociceptif par comparaison à un stimulus nociceptif calibré afin d'établir des corrélations entre la réponse à ce stimulus et la réaction attendue aux stimulations chirurgicales comme l'incision, et donc d'adapter l'analgésie.
- soit par stimulation au cours de la chirurgie avec mesure du RDP. La présence d'une réactivité pupillaire importante est alors le reflet d'un défaut d'analgésie.

1.1.2.4.3. Efficacité de la pupillométrie

Plusieurs études ont démontré que l'étude du réflexe de dilatation pupillaire est un paramètre d'évaluation plus sensible que les modifications hémodynamiques lors d'une stimulation douloureuse (8) (31) (32). Ce monitorage permettrait ainsi une meilleure titration

de l'analgésie en peropératoire, et donc de diminuer les délais d'extubation en SSPI secondaires à un éventuel surdosage (33), et de diminuer également la douleur en postopératoire immédiat (34).

En pédiatrie, lors d'une anesthésie associant sévoflurane et alfentanil, la dilatation pupillaire est un indice de nociception plus sensible et plus rapide que les variations hémodynamiques (PA, FC). En effet, Constant et al. observait une augmentation du diamètre pupillaire de 200% (± 40) par rapport à la valeur de départ alors que la FC et la PA n'augmentait que de 10%, 60 secondes après la stimulation (8).

Sabourdin confirmait la supériorité de la pupillométrie comme moyen de monitorage de la nociception en peropératoire (31). En comparant l'administration de rémifentanil basé sur l'interprétation du réflexe de dilatation pupillaire d'une part, et sur l'interprétation des variations hémodynamiques standards d'autre part, une différence significative de consommation en opioïde peropératoire avait été retrouvé ; 3,8 μg/kg/h pour le groupe pupillométrie, versus 7,9 μg/kg/h pour le groupe standard, soit une différence de 4,2 μg/kg/h, $p < 0,001$. Une différence de consommation en morphinique en postopératoire avait également était mise en évidence dans cette étude, en faveur du groupe pupillométrie, avec une consommation de 0,3 ± 0,1 mg/kg versus 0,4 ± 0,2 mg/kg, $p = 0,048$. Abad Torrent et al. confirmaient ces résultats, notant également une diminution de consommation en opioïdes dans les 12 premières heures postopératoire lorsque l'analgésie peropératoire était guidée par la pupillométrie (34).

Jakuscheit et al. ont démontré l'existence d'une corrélation entre le réflexe de dilatation pupillaire et la douleur postopératoire immédiate ainsi que le délai d'extubation. Le réflexe de dilatation pupillaire était associé de manière significative, Spearman $\rho = -0,28$, $p < 0,01$, à

l'intensité de la douleur en post-opératoire immédiat et aux délais d'extubation, $\rho=0,33$ avec $p<0,01$.

Ces résultats suggèrent que l'évaluation de la dilatation pupillaire pourrait représenter une mesure plus sensible de la composante analgésique de l'anesthésie que les techniques conventionnelles basées sur les variations hémodynamiques. Ce monitorage pourrait s'avérer particulièrement intéressant dans les chirurgies s'effectuant sous cœlioscopie, technique directement pourvoyeuse de modifications hémodynamiques, et ainsi éviter des défauts d'interprétations de ces variations, pouvant amener à tort à des réinjections de produits analgésiques, et conduire ainsi à un surdosage, et aux complications qui en découlent.

1.2. La cœlioscopie

La cœlioscopie est une approche chirurgicale moderne mini-invasive qui offre de nombreux avantages par rapport à la laparotomie. Cette technique induit un retentissement hémodynamique propre, qui peut interférer avec l'analyse des données hémodynamiques sur lesquels se base l'évaluation de l'analgésie peropératoire. Ceci peut conduire à des défauts d'interprétation et mettre en défaut les moyens de monitorage, basés sur les variations hémodynamiques, ce défaut d'interprétation amenant à conclure à tort, à un défaut d'analgésie.

En effet, le pneumopéritoine, propre à la cœlioscopie accroît l'activité sympathique cardiaque et induit une réponse hémodynamique au stress par activation du système neuro-hormonal vaso-actif (35). En découle une augmentation des concentrations de vasopressine, de noradrénaline et de rénine, engendrant des modifications hémodynamiques spécifiques responsable d'un accroissement de la pression artérielle (PA), des résistances vasculaires systémiques (RVS), des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et de la fréquence cardiaque (FC). Les autres modifications hémodynamiques inhérentes à la cœlioscopie incluent une réduction du retour veineux, du débit cardiaque (QC), du volume d'éjection systolique (VES) (36) et une augmentation de la post-charge (37). A l'inverse, sur le plan ventilatoire, une augmentation des pressions des voies aériennes, une diminution de la compliance pulmonaire, une hypercapnie et une acidose par réabsorption de dioxyde de carbone sont observées. L'insufflation de dioxyde de carbone diminue également la contractilité myocardique, sensibilise le myocarde aux effets arythmogènes des catécholamines, et stimule le système sympathique (38).

Ces effets hémodynamiques sont accentués chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, ou encore prenant certains traitements influençant directement les réponses hémodynamiques.

1.3. Justificatif de l’étude

En l'absence de monitorage de l'analgésie, les modifications hémodynamiques induites potentiellement par la cœlioscopie comme la tachycardie et l’hypertension artérielle, sont le plus souvent traitées par un approfondissement hypnotique, une administration de morphinique plus importante, une augmentation de la ventilation minute ou encore par un approfondissement des hypnotiques en l’absence d’un BIS. Or, l’augmentation inutile des posologies d'agents analgésiques voire des hypnotiques peut conduire à des retards de réveil, à un allongement des délais d’extubation et de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). A l’inverse, un sous dosage en morphiniques participerait aux phénomènes de mémorisation, de réveil peropératoire, pouvant passer inaperçu lorsque les patients sont curarisés.

Le recours à un monitorage simple et fiable de l’analgésie afin de pouvoir administrer des doses de morphiniques adaptées aux besoins de chaque patient en fonction des différents temps de la chirurgie serait donc intéressant. D’où l’intérêt de ce travail, visant à évaluer l’étude du réflexe de dilatation pupillaire comme moyen de monitorage de l’analgésie en peropératoire au cours de la cœlioscopie.

2. Article

ABSTRACT

BACKGROUND

Evaluation of the balance nociception-anti-nociception has always been a challenge during a general anesthesia. Pupillometry could be a good monitoring. The goal of this prospective, single-blinded and parallel–arm randomized study was to evaluate intraoperative remifentanil consumption in patients undergoing gynecologic or digestive surgery under laparoscopy.

METHODS

After obtaining ethical approval, and written informed consent, 100 patients were randomly assigned to a pupillometry group (pupillometry-guided analgesia) or a control group (standard practice analgesia). In each group, anesthesia was maintained with propofol and remifentanil-target controlled infusion. Propofol administration was according to entropy in both groups. In the pupillometry group, remifentanil administration was guided by pupillary diameter changes, whereas in the control group, remifentanil was administrated according to standard clinical practice.

RESULTS

Data from 95 patients were analyzed. Intraoperative remifentanil requirement was lower in pupillometry-guided group than in control group, with 0,10 ± 0,03 vs. 0,14 ± 0,03 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, $p < 0,0001$. Intraoperative propofol consumption was similar in each group. There was no significant difference in postoperative morphine consumption, with 4,1 vs 4,5 mg, $p = 0,52$.

CONCLUSIONS

Pupillometry-guided analgesia reduced intraoperative remifentanil consumption but did not decrease the consumption of postoperative morphine.

BACKGROUND

General anesthesia results from the combined effects of three main components: hypnosis, myorelaxation, and analgesia. Although monitoring of the cerebral hypnotic drug effect derived from processed EEG variables and muscle relaxation has become available for clinical practice, perioperative assessment of nociception remains a challenge. In routine, the administration of analgesics still depends on conventional empirical approaches based on clinical signs (movements, tachycardia, hypertension, tearing, sweating) that have been proven to carry low specificity and sensitivity as indicators of nociception balance during general anesthesia. The lack to obtain an adequate balance between nociception and antinociception may lead to under-dosing opioids with a risk of movements, and hemodynamic changes (7) or over-dosing associated with hemodynamic instability and postoperative hyperalgesia (5,6). It is the reason why many publications have focused on the performances and the specificities of different monitors available to quantify perioperative autonomic activation. Among all these devices, pupillometry seems to be a reliable tool for different reasons. First, variations in pupillary diameter are constantly and quickly influenced by the autonomic nervous system. Another reason is that the pupillary dilatation is proportional to the intensity of pain and inversely proportional to the amount of opioid administration (29). The last reason is the fact that pupillometry is independent of hemodynamic variability, particularly hemodynamic changes due to surgical procedure as laparoscopy. Only one study reports reduced remifentanil consumption with pupillometry guided administration of intraoperative remifentanil based on a cut-off pupillary diameter of 30%. Further studies suggested that the clinically relevant thresholds of pupillary dilatation to characterize insufficient or excessive analgesia is lower (28,39,40).

The aim of our study was to prospectively evaluate the intraoperative remifentanil requirement with a stepwise adaptation of remifentanil targets based on pupillometry values

based on a cut-off diameter of 15% versus standard practices of administration during laparoscopic surgery.

MATERIAL AND METHODS

This prospective, single-blinded, and parallel-arm randomized study was conducted from March 2014 to November 2017 at the University Hospital of Nancy, France, after approval from the institutional review Board (Comité de Protection des Personnes Est III (n°130903). This study is registered with clinicaltrials.gov identifier n°NCT02116868. Written informed consent was obtained from all patients before participation and the trial was conducted in accordance with the declaration of Helsinki.

Inclusion criteria were all patients over 18 years old, classified as American Society of Anesthesiologists physical status I to IV undergoing an elective laparoscopy under general anesthesia. Patients with a Body Mass Index (BMI) > 35kg/m^2; preoperative neuropathic pain or opioid medication; intolerance to trial medication; neurological disorders affecting the Central Nervous System (CNS); any ophthalmological disease (diabetic retinopathy); alcohol abuse and medications that could interfere with the pupillary dilatation reflex (dropéridol, metoclopramide) were excluded.

After inclusion, patients were randomized into one of the two study group: pupillometry group or standard practice group. A computer-generated randomization sheet was use for grouping. An opaque sealed envelope containing the allocation group of the patient was inserted into her medical file. The envelope was opened by the investigator on the day of the surgery, in the operating room.

All patients were premedicated with 1 to 2 mg/kg of hydroxyzine orally, the evening before and 1 hour before the surgery. On arrival in the operating theatre, an intravenous catheter was inserted into a large forearm vein and standard monitoring (non-invasive blood pressure, ECG, pulse oximetry), bispectral index (Index Bispectral, BIS Aspect Medical

Systems, Inc. Natick, USA; or SEDLine Patient State Index, PSI, Masimo Europe Limited, Ecully, France) and neuromuscular blocking agents monitoring ((TOF watch; Spacelabs Healthcare, USA) were applied. In all patient, anesthesia was supervised by an experienced staff anesthesiologist.

Pupillary diameter measurements were performed with the video pupillometer Algiscan (ID Med, Marseille, France). Measures were made possible by an infrared camera that recognizes, tracks the pupil. No part of the pupillometer ever touched the analyzed eye. The contralateral eye remained closed. Every measure required holding the eyelid open for approximately 5s, then the eye is closed again until the next measure. The baseline of the pupillary diameter (about 2 mm under general anesthesia) and its variations in response to painful stimulation were measured in real time with a manufacturer-specified accuracy of 0.05 mm. In this study, a calibrated tetanus of 60 mA was applied maintained for 5 s on the skin of the inner part of their forearm, to stimulate the ulnar nerve, or on the great pectoral muscle for each evaluation before surgical incision.

In each group, anesthesia was induced with propofol and remifentanil via a target-controlled intravenous infusion pump (Orchestra® Primea system- Fresenius-Kabi). Using the Schnider model, the initial effect-site target concentration (Ce) of propofol administration was set at 2 µg/ml. Using the Minto model, the initial remifentanil Ce was set at 4 ng/ml. Propofol Ce were adjusted to maintain a BIS between 40 and 60, or a PSI between 25 and 50 throughout the procedure. Before intubation, remifentanil predicted side-effect concentration was adjusted differently according to the patient's group. In the standard group, intraoperative Ce remifentanil was left to the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient according to his usual practice. In the pupillometry group, Ce remifentanil was adjusted by 0,5 ng/ml step wisely with 5 min intervals in order to obtain a pupillary diameter (RDP) under 15% of the baseline for a titanic stimulation of 60 mA (Figure 1). Baseline pupillary diameter

were recorded before stimulation under stable anesthesia after loss of consciousness. Oxygen was given by facemask, and the patient received a bolus of 0.6 mg/kg of rocuronium, or 0.15 mg/kg of cisatracurium. The trachea was then intubated, and the ventilation was adjusted to maintain end-tidal carbon dioxide between 35 and 45 mmHg. If the train-of-four (TOF) induced more than two responses, a bolus of neuromuscular agents was injected until the beginning of the wound closure. Immediately after intubation, Ce remifentanil was reduced in both group to 2 ng/ml. Baseline values including non-invasive blood pressure, heart rate, ventilator parameters, BIS values, SpO2, TOF, end-tidal carbon dioxide, and pupillary diameter were recorded before intubation, after intubation, at incision, at pneumoperitoneum, every 10 minutes throughout the procedure, if an hemodynamic change happened defined by a blood pressure and/or heart rate increased by more than 20% compared to baseline, a heart rate up to 85 beats/min or less than 55 beats/min, a blood pressure up to 140/90 mmHg, or finally an hypotension less than 90/60mmHg. Before incision, in the pupillometry group, Ce remifentanil was adjusted at the same level for intubation and values of pupillary diameter were recorded before any surgical stimulation (figure 1). Throughout the procedure, Ce remifentanil in the standard group was adjusted according standard practice. Pupillary diameter was measured every 10 min by an independent investigator who had no input on the clinical management. In the pupillometry group, Ce remifentanil was modified according a stepwise protocol detailed in figure 1. If pupillary diameter was increased by more than 15% compared with baseline, remifentanil concentration was increased by 0,5 ng/ml. If pupillary diameter was increased by 5 to 15% compared to baseline, Ce remifentanil was not changed, also if blood pressure and/or heart rate weren’t increased by more than 20% compared to baseline or heart rate up to 85 bpm or blood pressure up to 140/90 mmHg. If blood pressure and/or heart rate were increased by more than 20% compared to baseline or heart rate up to 85 beats/min or blood pressure up to 140/90 mmHg and PDR were lower than 15 %, patient

received a bolus of 0,5 to 1 mg of nicardipine or 0,5 mg/kg of esmolol or urapidil 2.5 to 5 mg. Finally, if the pupillary diameter remained within 5 % of baseline, a new evaluation of the pupillary diameter was done, to confirm this value after 10 minutes, if the values was confirmed, Ce remifentanil was decreased by 0,2 ng/ml.

A prevention of postoperative nausea and vomiting was performed before the end of the procedure with 8 mg of dexamethasone and 4 mg of ondansetron. Administration of droperidol or metoclopramide was possible in the recovery room

Postoperative analgesia was standardized in the both group: all patients received 1g of intravenous (iv) paracetamol, 50 mg of ketoprofen or 20 mg of nefopam in case of contraindication, and 0,1mg/kg of morphine just before the skin closes. Remifentanil was stopped at the completion of wound closure. In the recovery room, pain was evaluated by a Simple Verbal Scale (SVS); if it was greater than or equal to 2, a titration of morphine was administered intravenously by bolus of 3 mg every 5 min until the score was under 2/4. The main outcome measure was the intraoperative remifentanil consumption. Were analyzed during the surgery propofol consumption, vasopressor administration, time to extubation, In the recovery room, postoperative nausea and vomiting, pain score, morphine consumption, time to leave the recovery room.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics for quantitative variables were expressed as a mean + SD or median (range) and for qualitative variables as percentages.

Comparative analyses – Sociodemographic, preoperative, operative and postoperative characteristics between 2 groups were compared using the Pearson or Fisher's exact test for

categorical variables and the Student's t test or Wilcoxon-Mann-Whitney test for continuous variables. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Statistical analyses were performed using SAS (version 9.4, SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Ninety-five patients of one hundred recruited patients were included in the final analysis. Five patients were secondarily excluded due to data lost, technical problem with TCI pump, protocol violation or technical surgery modified. Thus, data were analyzed for 48 patients in the pupillometry group and 47 patients in the standard group. Details are given in the flow chart provided in figure 2. Demographic data and surgery were similar in both groups (Table. 1).

Intraoperative data are described in table 2. Remifentanil consumption was significantly lesser in the pupillometry group than in the standard group, with 0,10 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ versus 0,14 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, $p < 0,0001$. Propofol consumption was similar in both groups, with 1195 mg in the pupillometry group versus 1240 mg in the standard group ($p = 0,386$).

Mean intraoperative heart rate and blood pressure were similar in both groups. Patients in the pupillometry group had significantly more episodes of hypertension, ($p = 0,0091$), tachycardia ($p = 0,0076$) and more antihypertensive drug administrations. No difference in term of perioperative bradycardia was found between groups. Ephedrine requirement and incidence of perioperative hypotension were similar in both groups (Table. 2). Mean duration of anesthesia and the mean time from the end of surgery to extubation were not different in the pupillometry and the standard groups.

Postoperative data are described in table 3. In our study, rescue analgesic requirements with morphine in the recovery room were similar in both groups, (4,1 mg in the pupillometry

group versus 4,5mg in the standard group (Wilcoxon's test) P = 0,52). Postoperative pain levels were low. SVS scores were not statistically different between the two groups at all major time points (Table. 3).

There were also no significant differences between the groups with regard to postoperative nausea vomiting (Table. 3), length of stay in the recovery room.

DISCUSSION

This study demonstrated that during laparoscopic surgery, the use of pupillometry to guide perioperative analgesia reduced intraoperative remifentanil consumption compared with standard practice. The standard management of perioperative opioids administration relies mainly on appreciation of hemodynamic variations. Indeed, nociceptive stimulations induce an increase of heart rate and blood pressure by an increased in sympathetic activity and a decreased in parasympathetic activity. During surgery and especially during laparoscopy, interfering physiological processes such as pneumoperitoneum, bleeding, patient's treatments can modify these hemodynamic responses. Using hemodynamic variations to assess analgesia often conducts to insufficient analgesia known to be deleterious (tachycardia, hypertension, stress) or excessive intraoperative remifentanil administration that might lead to hyperalgesia and increased postoperative morphine consumption.

Many monitors (SPI, pupillometry,….) have been test to guide remifentanil infusion. All these studies confirmed our results and demonstrated a decrease in intraoperative remifentanil consumption compared with standard practice. These results confirm that monitoring the nociception-antinoception balance with such devices can individually customize the intraoperative dose of opioids avoiding underdosage and overdosage.

Although intraoperative remifentanil consumption in our study was significantly reduced when compared with standard practices, it was higher than in other further studies using

analgesia assessment monitors. Only one randomized study has investigated guide remifentanil infusion with pupillometry, their mean remifentanil consumption was evaluated to 0,06 μg/kg/min versus 0,1μg/kg/min in our study. The protocol used to guide remifentanil concentrations in our pupillometry group explains certainly this difference. First, the choice of the percentage of pupillary dilatation to characterize analgesia was different. In their study, perioperative concentrations of remifentanil were increased when the PDR increased by more than 30% against 15% in our work. The clinical relevant cut-off of the pupillary dilatation leading to change opioids concentration is a major issue. In awake patients, the cut-off point, corresponding to the PDR value predicting a verbal pain score of 1 on a 4-point scale with the best sensitivity (94%) and specificity (91%) was calculated to be 23% (39). In another study conducted in 2013 by Isnardon, the authors explore the performance of pupillometry to detect differences in pupillary reflex dilation response to a standardized noxious stimulus applied to each leg following unilateral popliteal sciatic nerve block during general anesthesia. They concluded that under continuous remifentanil infusion pupillary reflex dilation amplitudes of only 15 to 20% the PDR in response to stimulation of the untreated territory were find (28). This threshold is confirmed by another study carried out in intensive care by Paulus and his team found a threshold of 13 % (40). Based on these findings, we decided to take a threshold of 15% in order to evaluate intraoperative analgesia as accurately as possible. Another explanation is the design of our protocol. In Sabourdin's study remifentanil concentrations were decreased by 0,5 ng/ml if the pupillary diameter remained within 5% of the baseline, in our study two measures were necessary for decreasing remifentanil concentrations by 0,2 ng/ml. Due to the fact that there is an interindividual variability of remifentanil effects on pupillary diameter, and an intraindividual variability of pupillary diameter in absence of nociceptive stimulation, we preferred adapted remifentanil concentration after two measures.

The mean remifentanil consumption observed in our standard group was on the otherwise consistent with data reported in other studies involving intravenous anesthesia with propofol and remifentanil for laparoscopy (41,42).

The relationship between high intraoperative doses of remifentanil and postoperative morphine requirements is often evocated and attributed to the development of opioid-induced hyperalgesia. (43). In our study, despite a significant difference in perioperative remifentanil consumption, we failed to find any significant difference in postoperative morphine consumption between the pupillometry group and the standard group. That may be explained by low concentrations of intraoperative remifentanil. Indeed, numerous authors report that only intraoperative administration of remifentanil greater than 0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ are associated with higher postoperative morphine consumption (8). In a review published in 2015, Angst and al. compared the impact on postoperative pain of two different dosages of remifentanil (44). The authors concluded that an increase in postoperative morphine consumption was noted only for dosages ranging from 0,20 to 0,40 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ against 0,10 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$. However, further studies using pupillometry to guide remifentanil concentration found a significant difference in postoperative morphine consumption despite the fact that their intraoperative remifentanil consumption was below the threshold of 0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ found in the literature. That may be explained by the perioperative administration of a multimodal analgesia based on an association of paracetamol, AINS or nefopam and a shorter time of evaluation of the morphine consumption (surgery and recovery room) in our study. In Sabourdin's study, the total morphine consumption was collected 12 hours after the end of the surgery and postoperative analgesia combined just a bolus of 0,10 mg/kg of morphine with 1g of paracetamol without NSAIDs despite the fact that they allow a reduction of opioids more important than paracetamol especially during laparoscopy and have

a synergistic action when combined to paracetamol (45,46). Cumulative 0-to 12 hours morphine was effectively reduced but was very low in both group with respectively 0,3 versus 0,4 mg/kg in pupillometry and standard group with a difference of 1 mg of morphine for a patient weighting 60 kg. Same results in the survey of Abad Torrent and al which evaluated the impact of intraoperative analgesia controlled by pupillometry on postoperative analgesic consumption and pain scores 12 hours after a gynecologic surgery. Perioperative analgesia associated only paracetamol and NSAIDs without morphine. The authors noted a significantly difference in morphine consumption in the hospital room, doses were very low in both group (34).

Immediate postoperative pain scores in the recovery room were low and similar in both groups. Although Sabourdin and al found a difference in postoperative morphine consumption, VAS score found in their study were not statistically different between either the two groups (31).

Abad Torrent reported a significant difference in postoperative pain intensity between the pupillometry group and standard practice with higher VAS at H+3, H+8 and H+12 but measured VAS were low varying on average of 2 to 3, with an extremely close confidence interval.

Another objective of our study was to determine if pupillometry by reducing opioid consumption can decrease the cardiovascular impact of anesthesia and especially intraoperative hypotension well known to be a risk factor for myocardial ischemia and renal failure postoperative (47). As reported by Sabourdin, the incidence of arterial hypotension and vasopressor treatment in the pupillometry and control group were similar. (31). Our protocol prioritizing pupillary diameter reflex over hemodynamic variations, consequently the administration of nicardipine and episodes of hypertension were more frequent in the

pupillometry group as in further studies. All hypertensive episodes were associated with pupil diameter variations less than 15% with baseline and a BIS or PSI, ranging from 30 to 60 or 25 to 50 respectively, in 93% of cases. This confirms that these intraoperative hemodynamic hypertensive changes were not due to a lack of analgesia or sleepiness.

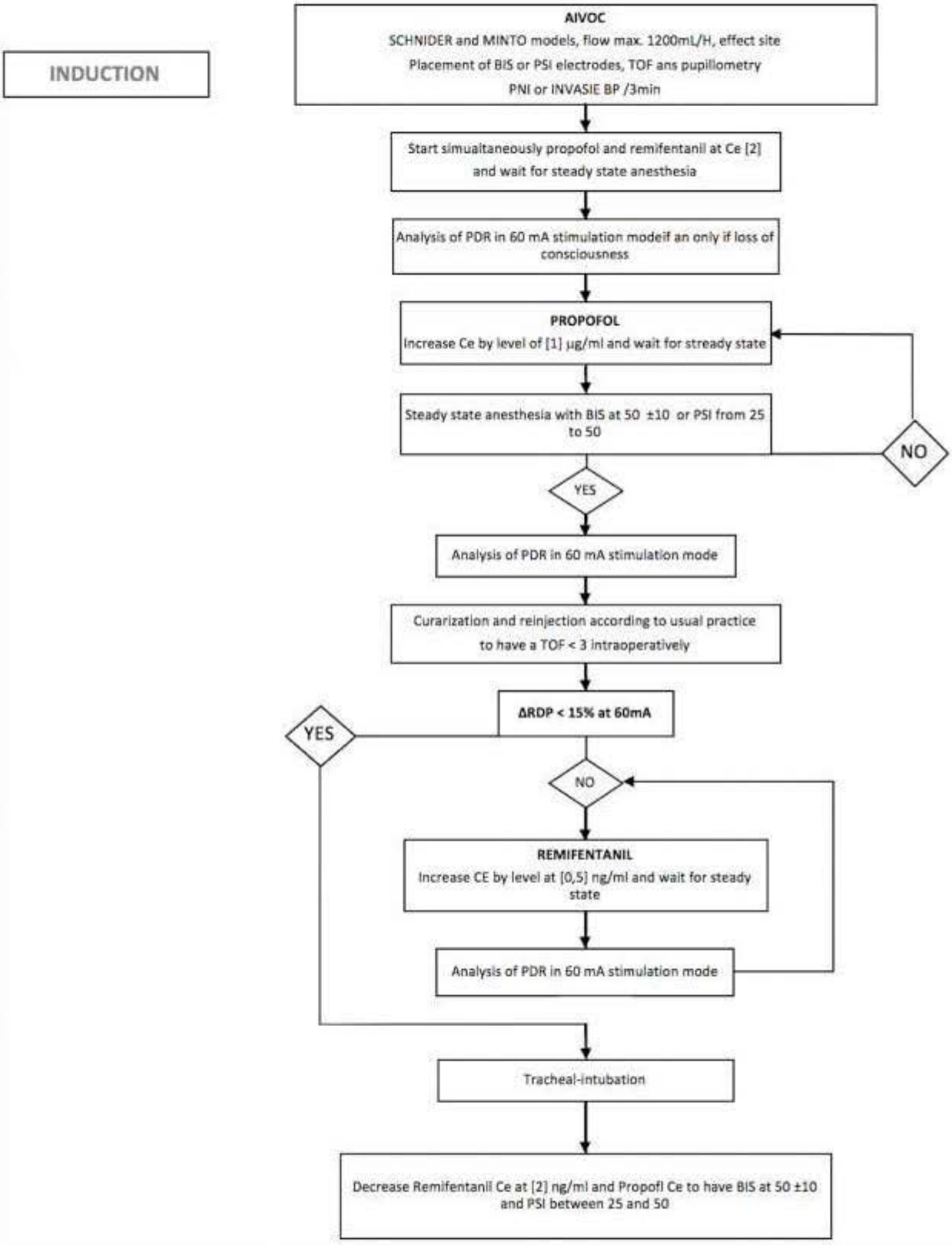
In the literature, the incidence of PONV during laparoscopy is about to 54 % (48) without prevention and 10 % with a pharmacological prevention (49). In our work, the incidence of post-operative nausea and vomiting (PONV) was very low in both groups due to a systematic prevention by ondansetron and dexamethasone when the Apfel score was greater than 2. No prevention with droleptan was used due to its effects on the pupillary reflex (50).This incidence was lower than the data of Sabourdin (40%) without prevention.

This study has the following limitations. First, our study included essentially young and healthy women with an average age of 50 and an ASA score of 2, so our results cannot be extrapolated to old and fragile patients. The PDR was measured every 10 minutes so that transient episodes of hypertension or hypotension might not have been detected. Baseline diameter was obtained by a single instantaneous measurement, after loss of consciousness and before intubation during steady state anesthesia. This single measurement does not allow the assessment of intraindividual variability of pupillary diameter without nociceptive stimulation. Hyperalgesia and chronic pain have not been evaluated, and further studies are necessary to confirm any possible benefits.

Our results suggest that the main problem with the use of the pupillometry is the clinically thresholds of pupillary dilatation. With a cut-off of 15%, the use of pupillometry to guide analgesia reduced intraoperative remifentanil consumption but not postoperative morphine

requirements. Further studies are required to confirm the possible consequence of decreasing intraoperative remifentanil in terms of chronic pain.

TABLES AND FIGURES



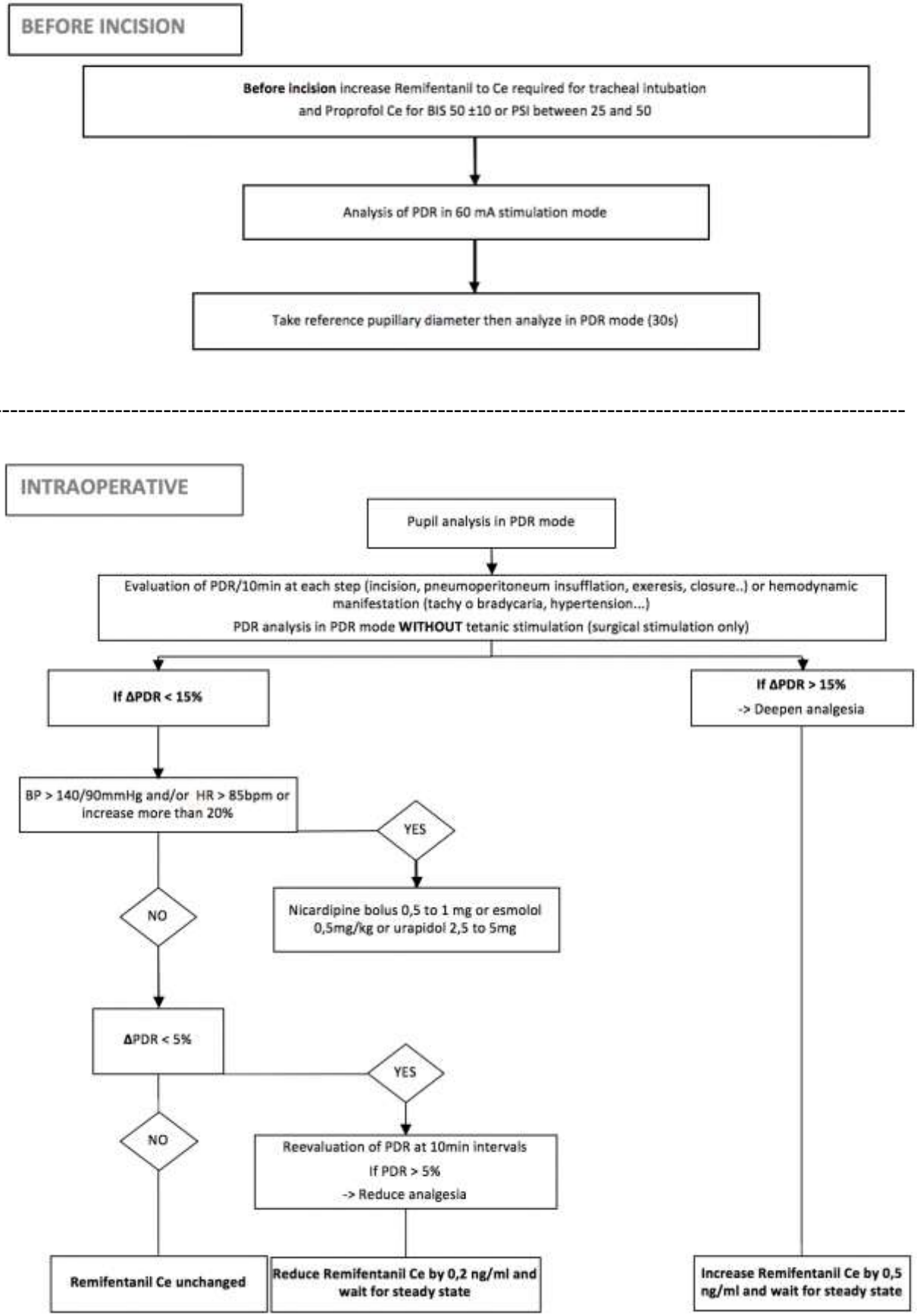


Figure 1. Pupillometry group protocol

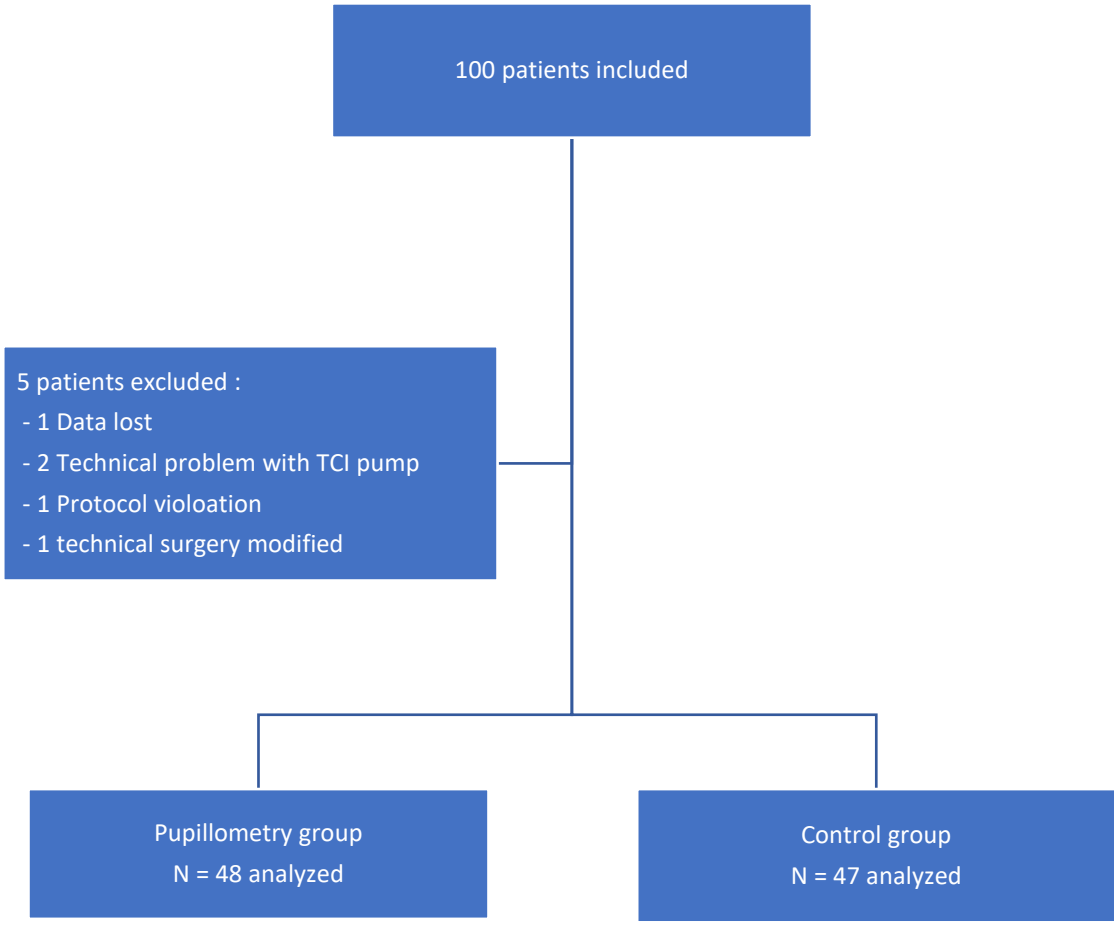


Figure 1 : Flow chart

Table 1. Demographic data

	pupillometry N=48 (50,5%)			standard N=47 (49,5%)			
	N	%/moy	SD*	N	%/moy	SD*	p**
ASA							0,459
1	19	39,6		24	51,1		
2	25	52,1		21	44,7		
3	4	8,3		2	4,3		
Sex							0,0389
female	43	91,5		48	100		
male	4	8,5		0	0		
Age (yr)	47	51,7	14,8	48	50,1	14,9	0,587
Weight (kg)	48	67,2	11,8	46	67,4	11,6	0,9699
Height (cm)	48	163,1	5,9	46	164,2	7,5	0,5686
BMI ($kg.m^{-2}$)	48	25,2	4,2	46	24,7	4,2	0,4757
Type of surgery							0,9423
Gynecological	43	89,5		42	89,3		
Digestive	5	10,5		5	10,7		
Heart Beat (beats/minutes)	48	77,8	14	46	75	11,2	0,2262
Systolic blood pressure (mmHg)	48	130	19,7	46	127,4	18,1	0,467
Diastolic blood pressure (mmHg)	48	76,5	11,2	46	75,6	12,7	0,6236

Table 2. Intraoperative data

	pupillometry N=48 (50,5%)			standard N=47 (49,5%)			
	N	%/moy	SD*	N	%/moy	SD*	p**
Propofol (mg)	47	1.195,8	567,9	47	1.240,3	444,8	0,3867
Duration of anesthesia (min)	47	141,8	54	47	144,8	45,3	0,5073
Remifentanil microg.kg-1.min-1	47	0,1	0,03	46	0,14	0,03	**<0,0001**
High Blood Pressure	15	31,3		4	8,5		0,0091
Patients requiring treatment	15	100		4	100		0,0091
Low Blood Pressure	20	41,7		22	46,8		0,6817
Patients requiring treatment	17	85		13	59,1		0,0913
Tachycardia	10	20,8		1	2,1		0,0076
Patients requiring treatment	7	70		0	0		0,3636
Bradycardia	3	6,3		1	2,1		0,617
Patients requiring treatment	1	33,3		1	100		1

Table 3. Postoperative data

	Pupillometry N=48 (50,5%)			Standard N=47 (49,5%)			
	N	%/moy	SD*	N	%/moy	SD*	p**
Nausea	4	8,3		2	4,3		0,6773
Vomiting	0	0		1	2,1		0,4947
Delays of extubation	48	9,48	7,03	47	8,34	4,65	0,6599
Morphine	48	4,1	5,5	47	4,5	5,7	0,5188
SVS entry into the PACU							0,2762
Any	27	56,3		22	46,8		
Slight pain	8	16,7		5	10,6		
Moderate pain	4	8,3		10	21,3		
Severe pain	8	16,7		10	21,3		
Unbearable pain	1	2,1		0	0		
SVS exit from the PACU							0,0523
Any	17	35,4		20	42,6		
Slight pain	29	60,4		19	40,4		
Moderate pain	2	4,2		8	17		

3. Discussion

Ce travail confirme que le monitorage de l'analgésie par la pupillométrie, permet une réduction significative des doses peropératoires de rémifentanil lors de chirurgies gynécologiques et digestives sous cœlioscopie. Ces résultats sont en accord avec ceux de Sabourdin et al., seule équipe ayant comparé les concentrations de rémifentanil guidées par pupillométrie en cœlioscopie (31). Dans leur travail, une diminution significative de doses de rémifentanil peropératoire était également observée de l'ordre de de 0,06 μg/kg/min versus 0,13 μg/kg/min dans le groupe standard, $p < 0,001$ (31). Dans notre étude, la dose moyenne de rémifentanil dans le groupe pupillométrie était légèrement plus élevée de l'ordre de 0,10 μg/kg/min versus 0,14 μg/kg/min dans le groupe standard. Le choix du protocole de modifications des concentrations de rémifentanil dans le groupe guidé par la pupillométrie dans notre étude explique en grande partie cette différence. Dans le travail de Sabourdin, les concentrations de rémifentanil étaient augmentées en cas de variation du diamètre pupillaire de plus de 30% contre 15% dans notre travail. Entre 15 et 30% de variations aucune adaptation n'était réalisée dans leur travail. En dessous de 5% de variation, la concentration de rémifentanil était d'emblée diminuée de 0,5 ng/ml alors que dans notre travail la diminution n'était que de 0,2 ng/ml si deux valeurs de suite étaient inférieures à 5%. Le choix des valeurs seuils de variations du diamètre pupillaire est capital.

En effet, plusieurs études ont tenté de définir un seuil de variation du diamètre pupillaire pour lequel l'analgésie serait jugée suffisante. En 2012, Aissou et al. avaient mis en évidence un seuil de 23%. Pour ce faire, ils avaient évalué la douleur en postopératoire de chirurgie générale en SSPI à l'aide d'une échelle verbale comportant 5 niveaux (0 = nulle, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = extrême), puis ils l'ont comparée dans un second temps à la variation du diamètre pupillaire mesurée par un pupillomètre après avoir appliqué un stimulus nociceptif standardisé (une pression constante de 200kPa pendant 10 secondes à 2cm de

l'incision chirurgicale). Les patients qui avaient une douleur strictement supérieure à 1, enregistraient une variation du diamètre pupillaire supérieure à 23%. En dessous de ce seuil, les patients n'avaient pas besoin de titration en morphine. Ce seuil avait une bonne sensibilité et une bonne spécificité, de respectivement 93 et 94%. (39). En 2013, une autre étude menée par Isnardon, avait également essayé d'établir un seuil de variation du diamètre pupillaire. L'étude s'était déroulée chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie du pied sous anesthésie générale (propofol et rémifentanil en AIVOC) associée à un bloc antalgique du nerf sciatique (10ml de Lidocaine 1% associée à 10ml de Naropéine 0,75%). Après l'induction, une fois le patient stable sous anesthésie générale, ils ont appliqué un stimulus tétanique nociceptif (100Hz, 60mA) sur la peau dans une zone innervée par le nerf sciatique, sur la jambe bloquée, puis sur la jambe non bloquée, tout en mesurant le diamètre de la pupille. Enfin, ils ont comparé les variations du diamètre pupillaire entre la jambe bloquée et la jambe non bloquée, le patient étant son propre témoin. La variation du diamètre pupillaire était de 2% lors du stimuli sur la jambe bloquée, contre 17% sur la jambe non bloquée. La médiane de la différence entre les seuils était de 15% (28). Une autre étude datant de 2013 réalisée par Paulus et son équipe, avait mis en évidence un seuil de variation de 13% (40) du diamètre pupillaire, chez des patients intubés et sédatés en réanimation. L'analgésie était évaluée selon l'échelle Behavioral Pain Scale (BPS) chez 40 patients. Un défaut d'analgésie était défini par une augmentation de 1 point sur cette échelle après la réalisation d'une aspiration endotrachéale. Par la suite une stimulation tétanique à différents niveaux d'intensités (10, 20 et 40mA) était réalisée chez chaque patient. La meilleure corrélation a été mise en évidence pour des stimulations tétaniques de 40mA, avec un seuil de variation du diamètre pupillaire de 13%.

Dans notre étude, nous avons fait le choix de prendre un seuil de 15% afin d'évaluer au plus juste l'analgésie peropératoire.

L'intérêt de réduire la consommation de rémifentanil peropératoire, est de limiter les complications liées à l'utilisation de fortes doses en peropératoire. En effet, malgré des propriétés pharmacologiques extrêmement intéressantes (durée d'action brève, demi-vie courte, récupération prévisible et rapide indépendante de la durée de perfusion (51)) le rémifentanil est responsable de deux problèmes distincts ; d'une part le risque de développer une tolérance aigue aux opioïdes engendrant une augmentation des consommations en morphiniques en post-opératoire, et d'autre part par la survenue d'une hyperalgésie post opératoire (43). En effet, dans une étude récente menée par Yu Eh et al, l'administration peropératoire de rémifentanil à des doses supérieures à 0,25μg/kg/min, était associée à une consommation en morphine postopératoire plus élevée, suggérant ainsi une tolérance aigue aux opioïdes (43). En 2015, l'équipe de Angst avait déjà tiré les mêmes conclusions, en réalisant une revue de la littérature sur l'utilisation du rémifentanil en peropératoire, sur une quinzaine d'études réalisées dans les années 2000. Toutes comparaient l'impact de deux posologies différentes de rémifentanil sur la douleur postopératoire (44). Là encore, une augmentation des consommations de morphine postopératoire était relevée pour des posologies allant de 0,20 à 0,40 μg/kg/min. Ce phénomène n'était pas relevé pour des consommations plus faibles de l'ordre de 0,10 μg/kg/min ce qui souligne l'intérêt de limiter les doses de rémifentanil peropératoire.

Dans notre étude, aucune différence significative de consommation en morphine postopératoire n'est observée entre les deux groupes, malgré une différence significative d'administration de rémifentanil peropératoire. Ceci est vraisemblablement lié à la faible consommation de rémifentanil dans les deux groupes étudiés et au protocole utilisé. En effet, dans chaque groupe, les doses de rémifentanil étaient bien inférieures au seuil au-dessus duquel elles sont responsables des phénomènes de tolérance aigue aux opioïdes (0,25 μg/kg/min) décrits dans la littérature. Sabourdin et al, avaient quant à eux mis en évidence

une différence significative de consommation de morphine (31), malgré le fait que les consommations peropératoire de rémifentanil étaient également inférieures au seuil de 0,25 μg/kg/min retrouvé dans la littérature. Cette différence est probablement multifactorielle. D'une part elle peut être liée à la différence des doses de rémifentanil peropératoire entre les deux groupes plus importants dans l'étude de Sabourdin (0,07 μg/kg/min entre les deux groupes pour Sabourdin versus 0,04 μg/kg/min dans notre travail) ; et d'autre part à une prise en charge différente de la douleur postopératoire. Dans notre travail, la douleur postopératoire était systématiquement anticipée par l'administration peropératoire d'un bolus de morphine de 0,10 mg/kg associé à une coanalgésie par Paracétamol ; Kétoprofène, ou Nefopam s'il existait des contre-indications aux AINS. Dans l'étude de Sabourdin, seule une injection de morphine à 0,10 mg/kg et du paracétamol étaient administrés. Or, les AINS permettent une diminution des morphiniques plus importantes que l'utilisation de paracétamol seul (45). L'effet d'épargne morphinique des AINS est importante, d'environ 50% (46). L'équipe de Abad Torrent avait également mis en évidence une différence de consommation de morphine entre le groupe pupillométrie et le groupe standard (34), cependant dans leur travail, les seuls agents analgésiques administrés en peropératoire étaient du paracétamol et des AINS, la morphine étant utilisée seulement en postopératoire en fonction de l'intensité douloureuse des patients.

Cette différence de résultat, peut également provenir du fait que la consommation en morphine dans notre étude était relevée uniquement en SSPI, soit en moyenne pendant 1,85h, contre un recueil de 12h dans les études de Sabourdin et de Abad Torrent.

Le second phénomène décrit lors de l'utilisation de fortes doses peropératoires de rémifentanil est l'hyperalgésie induite par les opiacés. Une étude récente a en effet mis en évidence une augmentation de l'activation des récepteurs au N-Méthyl-d-Aspartate (NMDA)

de la moelle épinière, chez les patients sous rémifentanil, qui serait responsable d'une hyperalgésie postopératoire (52). Des doses peropératoires de rémifentanil supérieures à 0,20 μg/kg/min, conduiraient à ce phénomène d'hyperalgésie postopératoire induite par les opiacés. Ces résultats sont confirmés par le travail de Yu Eh et al. Dans cette série, les patients ayant reçu des doses importantes de rémifentanil, avaient des seuils de douleur significativement inférieurs, au touché, au froid, ou encore à la pression (43). La méta-analyse réalisée par Fletcher et Martinez (6) portant sur vingt-sept études et 1494 patients, mettait clairement en évidence que les patients traités par des fortes doses d'opioïdes en peropératoire rapportaient une intensité de douleurs postopératoires ainsi qu'une consommation en morphinique postopératoire dans les 24 premières heures plus élevées.

Sur le plan de la douleur postopératoire immédiate évaluée en SSPI, aucune différence n'a été établie, que ce soit à l'entrée en SSPI ou à la sortie. Les scores des échelles verbales simples (EVS) étaient comparables, que l'analgésie soit guidée par pupillométrie ou non. Dans l'étude de Sabourdin, aucune différence significative en terme d'intensité douloureuse n'avait également été mise en évidence, alors qu'il existait une différence significative de consommation en morphinique postopératoire (31). Dans le travail de Abad Torrent, une différence significative d'intensité douloureuse était présente en postopératoire entre le groupe pupillométrie et le groupe contrôle. La douleur était mesurée avec une échelle visuelle analogue (EVA) à H+3, H+8 et H+12. Cette différence significative était présente à chaque évaluation, cependant, les EVA mesurées étaient faibles, variant en moyenne de 2 à 3, avec des intervalles de confiance extrêmement rapprochés (H+3 EVA 2 IC (1,29-2,11) contre 3 IC (2,36-3,71) ; H+8 EVA 1 IC (0,61-1,39) contre 2 IC (1,53-2,54) ; H+12 EVA 1 IC (0,62-1,31) contre 2 IC (1,39-2,34)). Le type de chirurgie (laparotomie) et l'absence d'administration peropératoire de morphine expliquent là encore vraisemblablement ce type de résultats.

Un autre objectif de notre étude était de savoir si l'étude du réflexe de dilatation pupillaire, en réduisant la consommation de rémifentanil, permettait de limiter le retentissement cardiovasculaire de l'anesthésie, en diminuant les variations hémodynamiques peropératoires. En effet, les épisodes d'hypotension peropératoire sont des facteurs de risque connus d'ischémie myocardique et d'insuffisance rénale postopératoire (53). Dans une étude rétrospective étudiant l'impact des variations peropératoires tensionnelles sur la mortalité, Monk démontre que la survenue d'épisodes d'hypotension (PAM inférieure à 50 mmHg et/ ou PAS inférieure 70mmHg) induit une augmentation de la mortalité dans les 30 jours postopératoires (47). L'hypotension artérielle peropératoire est souvent d'origine multifactorielle. La pression artérielle systolique initiale, l'âge, le sexe, l'ASA ou encore la notion d'urgence sont des facteurs indépendants prédictifs d'hypotension artérielle lors d'une anesthésie générale (54). Dans cette même étude de Monk, aucune corrélation entre hypertension artérielle et mortalité dans les 30 jours postopératoires n'était par contre mise en évidence. Dans notre étude, l'incidence des hypotensions artérielles concernant le groupe pupillométrie et le groupe contrôle était similaire, de même que la fréquence de recours à un traitement vasopresseur. Il en est de même dans l'étude de Sabourdin, (31).

L'incidence des épisodes d'hypertension artérielle était quant à elle significativement plus élevée dans le groupe pupillométrie, avec un recours plus fréquent aux agents antihypertenseurs. Tous les épisodes hypertensifs relevés étaient associés à des variations du diamètre pupillaire inférieures à 15%, et avaient un BIS ou un PSI, compris respectivement entre 30 et 60 ou 25 et 50 dans 93% des cas. Ces résultats confirment que les variations hémodynamiques peropératoires hypertensives ne sont pas systématiquement dues à un défaut d'analgésie, ou encore d'endormissement, résultats en accord avec ce qu'on peut trouver dans la littérature. Dans le travail de Sabourdin, une différence significative concernant l'incidence des hypertensions artérielles peropératoires avec nécessité de recours à un traitement

antihypertenseur dans le groupe pupillométrie était également observée (31). Ces épisodes d'hypertension artérielle peropératoire sont certainement liés à la diminution des doses de rémifentanil peropératoire, révélant des variations hémodynamiques indépendantes de la douleur. En effet, en l'absence de monitorage de l'analgésie, les doses d'agents morphiniques sont souvent augmentées en peropératoire afin de moduler les réactions cardio-vasculaires que celles-ci soient liées ou non à des stimuli nociceptifs liés à la chirurgie (55). La chirurgie coelioscopique induit tout particulièrement des modifications hémodynamiques propres (diminution du retour veineux, tachycardie, hypertension, sécrétion de vasopressine, élévations de la post-charge) qui peuvent être interprétées à tort comme un défaut d'analgésie (35) d'où l'intérêt d'un monitorage indépendant des modifications hémodynamiques.
L'incidence des bradycardies était similaire dans les deux groupes alors que la fréquence des tachycardies était significativement plus élevée dans le groupe pupillométrie. Le RDP était adapté dans 80% des épisodes de tachycardies, ainsi que l'EEG dans 100% des cas.

Dans ce travail, l'incidence des NVPO était faible. Toute chirurgie confondue, l'incidence des NVPO dans la littérature est de l'ordre de 30% après une anesthésie générale, allant jusqu'à 80% chez les patients à haut risque (56). L'utilisation d'une prophylaxie antiémétique permet de réduire de 25% les NVPO par antiémétique avec un effet additif (57). La chirurgie gynécologique, la cœlioscopie, le genre féminin sont des facteurs de risque connus de NVPO (49). L'association d'une anesthésie totale intraveineuse au propofol en AIVOC à une prévention médicamenteuse systématique par ondansétron et dexaméthasone est vraisemblablement à l'origine du faible taux de NVPO de notre travail quel que soit le groupe étudié. En effet, le recours à une anesthésie totale intraveineuse permet de réduire le risque de NVPO d'environ 25% par rapport à une anesthésie entretenue par halogénés (57). Le propofol est efficace chez tous les patients pour réduire le risque de NVPO (56). Aucune

prévention par droleptan n'a été réalisée afin de ne pas perturber le réflexe pupillaire (50). Dans l'étude de Sabourdin, il n'existait également aucune différence concernant l'incidence des nausées vomissements peropératoires, même avec un relevé des données sur 12 heures postopératoires.

Les délais d'extubation dans notre travail étaient courts, inférieurs à 10 minutes dans les 2 groupes sans différence significative entre les groupes, vraisemblablement du fait des faibles posologies de rémifentanil utilisées en peropératoire, et de la durée opératoire courte (143 minutes).

Notre travail présente plusieurs limites. En effet, initialement l'étude devait être réalisée sur deux sites distincts, le bloc de chirurgie digestive du CHRU de Nancy Brabois, et le bloc de chirurgie gynécologique de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. L'inclusion devait se faire à part égale, 50 patients devant bénéficier d'une chirurgie digestive, et 50 patients devant bénéficier d'une chirurgie gynécologique. Cette répartition avait pour but de mélanger deux types de population, d'une part des sujets âgés avec de nombreuses comorbidités, et d'autre part des femmes jeunes en bonne santé. Finalement, sur les 95 patients analysés dans l'étude, seulement 10 ont bénéficié d'une chirurgie digestive, soit 11% des patients de l'étude. De ce fait la population de l'étude était majoritairement féminine, 96% de l'échantillon, avec un âge moyen de 50 ans, et un score ASA majoritairement de 1 et 2.

Le choix d'un seuil de 15% s'est fait en accord avec les données retrouvées dans la littérature, cependant notre protocole était rigide. La consommation de remifentanil peropératoire aurait pu être encore plus basse si les changements de concentrations de rémifentanil étaient plus importants, de l'ordre de 0,5ng/ml comme dans l'étude de Sabourdin, et si ils se faisaient sans attendre deux mesures du diamètre pupillaire.

L’absence de différence significative de consommation en morphine postopératoire peut être expliquée par l’administration systématique d’un bolus de morphine avant l’arrêt de la perfusion de rémifentanil, 30 minutes avant la fin de l’intervention. Afin d’étudier la consommation de morphine postopératoire, et la différence de l’intensité douloureuse en postopératoire immédiat, il aurait probablement été plus judicieux de ne pas administrer de morphine en peropératoire, d’autant plus que les niveaux de douleurs des cœlioscopies gynécologiques sont faibles. Cela aurait permis un recueil plus exhaustif en SSPI. Cependant comme l’étude prévoyait l’inclusion d’autres chirurgies, plus douloureuses, l’administration de morphine peropératoire était indispensable.

L’un des principaux intérêts de diminuer les consommations de rémifentanil peropératoire étant de limiter le risque d’hyperalgésie induite par les opiacés, une mesure objective de l’hyperalgésie à l’aide d’une algomètre ou de poils de Von Frey aurait pu être réalisée sur chaque patient, avant et après la chirurgie. Aucune étude de l’incidence des douleurs chroniques postopératoires n’a été réalisée dans ce travail. Pour se faire, un questionnaire DN4 à 1 mois et à 3 mois de la chirurgie aurait pu être proposé.

4. Conclusion

Chez des sujets jeunes sans comorbidité, en chirurgie gynécologique sous cœlioscopie, la pupillométrie permet uniquement de diminuer la consommation d'opioïdes peropératoires. L'incidence des épisodes d'hypotension peropératoire, la consommation de morphine postopératoire, les scores de douleur en SSPI, l'incidence des NVPO et les délais d'extubation et de séjour en salle de réveil sont inchangés.

5. Références

1. Allen M, Leslie K, Hebbard G, Jones I, Mettho T, Maruff P. A randomized controlled trial of light versus deep propofol sedation for elective outpatient colonoscopy: recall, procedural conditions, and recovery. Can J Anaesth J Can Anesth. nov 2015;62(11):1169-78.

2. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. Anesthesiology. oct 2012;117(4):717-25.

3. Brull SJ, Kopman AF. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. Anesthesiology. janv 2017;126(1):173-90.

4. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg. janv 2005;100(1):4-10.

5. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. août 2000;93(2):409-17.

6. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth. juin 2014;112(6):991-1004.

7. Guignard B. Monitoring analgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. mars 2006;20(1):161-80.

8. Constant I, Nghe M-C, Boudet L, Berniere J, Schrayer S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. Br J Anaesth. mai 2006;96(5):614-9.

9. Rosen M. Consciousness, Awareness, and Pain in General Anesthesia. First Edition edition. Lunn JN, éditeur. London ; Boston: Butterworth-Heinemann; 1987. 208 p.

10. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Remifentanil Regarding Hypnosis, Tolerance of Laryngoscopy, Bispectral Index, and Electroencephalographic Approximate Entropy: Anesthesiology. juin 2004;100(6):1353-72.

11. Luginbühl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, Vereecke H, Heyse B, Bouillon TW, et al. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. Anesthesiology. avr 2010;112(4):872-80.

12. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth. juin 2013;110(6):1024-30.

13. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B. Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. Minerva Anestesiol. mai 2015;81(5):480-9.

14. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. Acta Anaesthesiol Scand. sept 2009;53(8):975-85.

15. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. Br J Anaesth. avr 2007;98(4):447-55.

16. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, et al. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth. oct 2009;103(4):586-93.

17. Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS. Comparison of Surgical Pleth Index-guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. juin 2015;122(6):1280-7.

18. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. BJA Br J Anaesth. 1 sept 2016;117(3):371-4.

19. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NBK, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol–remifentanil infusion. Br J Anaesth. sept 2007;99(3):359-67.

20. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2009;2009:1840-3.

21. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2010;2010:1194-7.

22. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. J Clin Monit Comput. août 2012;26(4):289-94.

23. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. Anaesth Crit Care Pain Med. oct 2017

24. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology. sept 2015;123(3):524-34.

25. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. Anesthesiology. juill 2016;125(1):193-203.

26. 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.

27. Sabourdin N, Peretout J-B, Khalil E, Guye M-L, Louvet N, Constant I. Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study. Anesth Analg. 19 janv 2017;

28. 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.

29. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology. oct 1997;87(4):849-55.

30. Rantanen M, Yppärilä-Wolters H, van Gils M, Yli-Hankala A, Huiku M, Kymäläinen M, et al. Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth. oct 2007;99(4):509-13.

31. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M-L, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. Anesthesiology. 2017;127(2):284-92.

32. 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.

33. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 30 janv 2017;

34. Abad Torrent A, Rodríguez Bustamante V, Carrasco Fons N, Roca Tutusaus FJ, Blanco Vargas D, González García C. The use of pupillometry as monitoring of intraoperative analgesia in the consumption of analgesics during the first 12hours after surgery. Rev Esp Anestesiol Reanim Engl Ed. mai 2016;63(5):253-60.

35. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, Eliet J, Serradel-Le Gal C, Vergnes C, et al. The relationship among carbon dioxide pneumoperitoneum, vasopressin release, and hemodynamic changes. Anesth Analg. août 1999;89(2):278-83.

36. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Kraus T, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. Dig Surg. 2004;21(2):95-105.

37. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, Jones DB, Cigarroa JE. Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. Circulation. 14 févr 2017;135(7):700-10.

38. Koivusalo AM, Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand. août 2000;44(7):834-41.

39. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective Assessment of the Immediate Postoperative Analgesia Using Pupillary Reflex Measurement: A Prospective and Observational Study. Anesthesiology. mai 2012;116(5):1006-12.

40. 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. 2013;17(4):R161.

41. Liu N, Le Guen M, Benabbes-Lambert F, Chazot T, Trillat B, Sessler DI, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanil guided by the spectral M-Entropy monitor. Anesthesiology. févr 2012;116(2):286-95.

42. Pokkinen SM, Yli-Hankala A, Kalliomäki M-L. The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. Acta Anaesthesiol Scand. sept 2014;58(8):980-5.

43. Yu EHY, Tran DHD, Lam SW, Irwin MG. Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? Anaesthesia. nov 2016;71(11):1347-62.

44. Angst MS. Intraoperative Use of Remifentanil for TIVA: Postoperative Pain, Acute Tolerance, and Opioid-Induced Hyperalgesia. J Cardiothorac Vasc Anesth. juin 2015;29 Suppl 1:S16-22.

45. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. Br J Anaesth. mars 2011;106(3):292-7.

46. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient-controlled Analgesia Morphine Side Effects: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Anesthesiology. juin 2005;102(6):1249-60.

47. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. Anesthesiology. août 2015;123(2):307-19.

48. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology. juill 1992;77(1):162-84.

49. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. Br J Anaesth. juin 2011;106(6):832-9.

50. Larson MD. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. Anesth Analg. déc 2003;97(6):1652-6.

51. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. Anesthesiology. janv 1997;86(1):24-33.

52. Ye L, Xiao L, Bai X, Yang S, Li Y, Chen Y, et al. Spinal mitochondrial-derived ROS contributes to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia via modulating NMDA receptor in rats. Neurosci Lett. nov 2016;634:79-86.

53. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. Anesthesiology. sept 2013;119(3):507-15.

54. Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. Br J Anaesth. 1 juill 2017;119(1):57-64.

55. Aken HV, Meinshausen E, Prien T, BrüSsel T, Heinecke A, Lawin P. The Influence of Fentanyl and Tracheal Intubation on the Hemodynamic Effects of Anesthesia Induction with Propofol/N2O in Humans: Anesthesiology. janv 1988;68(1):157-63.

56. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg. janv 2014;118(1):85-113.

57. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, Danner K, Danzeisen O, Eberhart LHJ, et al. [A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting]. Anaesthesist. mars 2005;54(3):201-9.

VU

NANCY, le **09 juillet 2018**
Le Président de Thèse

Professeur Hervé BOUAZIZ

NANCY, le **12 juillet 2018**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10349

NANCY, le **13 juillet 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME

INTRODUCTION
L'évaluation de la balance nociception / anti-nociception a toujours été un challenge en anesthésie. Les surdosages et /ou sous dosages en opioïdes peropératoires sont responsables de nombreuses complications. Un monitorage fiable et reproductible de l'analgésie peropératoire permettrait une meilleure prise en charge. La pupillométrie par son indépendance aux variations hémodynamiques semble être un moyen de monitorage adapté. Le but de cette étude prospective, randomisée, multicentrique était d'évaluer la consommation peropératoire de rémifentanil chez les patients bénéficiant d'une chirurgie gynécologique ou digestive sous cœlioscopie, l'analgésie étant guidée ou non par pupillométrie.

MATERIELS ET METHODE
Après avoir obtenu l'autorisation du comité d'éthique, et le consentement écrit des patients, 100 patients ont été randomisés et assignés dans l'étude, soit dans le groupe pupillométrie, soit dans le groupe standard. Dans chaque groupe, l'anesthésie était réalisée en intra-veineuse exclusivement avec objectif de concentration par popofol et remifentanil. L'administration de propofol était réalisée en fonction de l'entropie (BIS ou PSI) dans les 2 groupes. Dans le groupe pupillométrie, le rémifentanil était administré en fonction des variations du diamètre pupillaire, tandis que dans le groupe standard, il était administré selon les variations hémodynamiques.

RESULTATS
Les données de 95 patients ont été analysées. La consommation de remifentanil était moins importante dans le groupe pupillométrie, comparée au groupe standard avec 0,10 ± 0,03 vs. 0,14 ± 0,03 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, $p < 0,0001$. La consommation de propofol était similaire dans chaque groupe. Il n'y avait pas de différence significative de consommation en morphine postopératoire entre les groupes, avec 4,1 vs 4,5 mg, $p = 0,52$.

CONCLUSIONS
La pupillométrie permet une diminution de la consommation en remifentanil peropératoire. Cependant, aucune différence significative de consommation en morphine postopératoire n'a été mise en évidence.

TITRE EN ANGLAIS: Pupillary dilatation reflex guided intraoperative remifentanil administration versus standard practice in laparoscopic surgery

THESE : ANESTHESIE-REANIMATION – ANNEE 2018

MOTS CLES : pupillométrie ; réflexe de dilatation pupillaire ; analgésie.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex