



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
2015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Léa PETRY

le 25 Septembre 2015

**INTERET DE L'ETUDE DU REFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE SUR LA
CONSOMMATION DE REMIFENTANIL PEROPERATOIRE ET DE MORPHINE EN
POSTOPERATOIRE IMMEDIAT EN CHIRURGIE COELIOSCOPIQUE.**

Etude préliminaire à la maternité régionale, prospective, randomisée, contrôlée.

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN

Professeur

Président de Jury

M. Ph. JUDLIN

Professeur

Juge

Mme MR. LOSSER

Professeur

Juge

Mme F. VIAL

Docteur en Médecine

Juge



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 Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

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

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre

GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre

LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN

- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel

RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -

Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert

UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT

- Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT
- Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ;

addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim

OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

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 Würzburg (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)

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale

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

Nous vous remercions de votre professionnalisme et de la confiance que vous nous avez accordée dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et notre profond respect.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Recevez nos plus sincères remerciements et toute notre considération.

Madame le Professeur Marie Reine LOSSER

Professeur d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Nous avons apprécié votre professionnalisme et vos qualités pédagogiques qui nous a permis d'acquérir de précieuses connaissances.

Veillez trouver ici, l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Madame le Docteur Florence VIAL

Docteur en Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un grand honneur de vous voir siéger dans ce jury.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre générosité et votre pédagogie qui impose le plus grand respect.

Veillez trouver ici, l'expression de toute notre considération.

A la famille,

A ma maman, pour ton soutien « inconditionnel ». Tu as toujours été là pour me soutenir, m'encourager, croire en moi. Ta présence et tes encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Je suis fière de t'avoir avec moi. Ton soutien et ton réconfort ont été indispensables.

A mon frère, Thibaut, l'océan nous sépare et pour autant nous n'avons jamais été si proches. Les moments passés ensemble sont un vrai bol d'air et un réel bonheur. Merci pour ton soutien. A Julie et Théo, mes caribous, que vos sourires me rendent heureuse ! A la famille que vous formez avec Titi, et avec qui tout est simple. Merci d'avoir été présents pendant l'écriture de cette thèse, pour les cours de « soutien » Excel, et pour tout le reste. Ne changez rien.

A mon papa, tu as choisi de partir bien trop tôt. J'espère que tu es fier de ta fille. Je ne t'oublie pas.

A mes grands-parents, Papi Hubert, Mamie Edith, Mamie Georgette ; pour votre soutien sans faille, merci d'être venu me soutenir et partager ce moment aujourd'hui. Papi Alfred, tu es toujours dans ma mémoire.

A toute la famille « Bado », Christine et Jacques, Alix, les mini belettes Nila et Paoni, Gala, Olivier et Laurence, Adryan, Norbert, Clément.

Aux « Petry », Kiki et Anne, Victor, Léonore (ma doucette), Yéyé, Ugo, Livio.

Les rares moments passés ensemble sont toujours un plaisir.

Aux amis,

Aux amis de toujours,

Anne-So, ma biche, on se connaît depuis le collège, tant d'années passées ensemble. Nous ne nous sommes jamais perdues de vue. Merci pour ta générosité, ton soutien sans faille, ta gentillesse. Amies pour la vie !

Aux koepines du lycée, à Pola ma chatte d'amour (et à Benoit et Louise), un grand saut d'amour dans la face à chaque retrouvailles, TM TM !! Merci pour tout et pour tout le reste. A Mél et Aude, à nous quatre, qu'est ce qu'on s'en est payé des tranches de rigolade mémorables... « *Ce soir mes yeux n'ont jamais été aussi long* »

Aux amis de médecine,

Saïd, mon allier depuis la P1, quel chemin parcouru depuis le voyage en bus pour le WEI !! Je me réjouis de te voir aussi épanoui ! Je suis fière de toi.

Julie, « les deux doigts du TV », tout est dit ! I love you darling.

Anne-Laure, la coloc était juste une expérience inoubliable. A tous nos voyages, à toutes nos soirées et à tout ce qui nous reste à vivre ensemble.

Laurianne, toujours présente pour les moments heureux, dans les moments de doutes aussi, merci pour ton écoute et ta présence. A Loulou et au roi Arthur.

Dan, geek forever, merci pour ton soutien en toutes circonstances.

Martin et Anne-Lise, merci d'avoir partagé ces moments précieux lors de l'écriture de ce travail. Vos encouragements m'ont beaucoup aidée.

Lorraine, pour ta douceur et ta joie de vivre !

Tomtom, pour ta générosité, tu feras un chirurgien fantastique j'en suis persuadée.

Myckael, discret, attentionné, toujours le mot qu'il faut. Merci d'être là. A Myckaeline.

Solène (soso), enfin nous allons pouvoir reprendre les apéros place Stan et les repas de gonzesses !

Clacla et David, les meusiens, merci pour vos escapades champêtres ! A quand la prochaine ?

Matthias Bats, pti'suisse, passe moi les trésors !

Aux filles de la danse,

Ann'so, Anne'cha, Aude (ma biche), Cécile. Merci pour votre soutien et de m'avoir permis de me changer les idées quand il le fallait !

Une mention spéciale à Sophie, merci pour ton soutien durant toutes ces années d'études, tu as su trouver les mots justes à chaque moment de doute, ton coaching m'a beaucoup aidée !

A toutes les personnes avec qui j'ai partagé ma formation et qui m'ont appris mon métier,

A ma promo,

Jérôme, mon feu, pour tous les moments partagés, DU, footings, séances « putinage », terrasses les jours de RS, bières, café-clopes, confidences, pour ta disponibilité et tes conseils qui sont toujours justes et réconfortants

Adeline, mon binôme, nous avons appris l'anesthésie-réa côte à côte, les inséparables et addicts de Nespresso/Tagada... Tu me manques

Mon Benoît, tu es mon meilleur anti-dépresseur, « free-hugs » à volonté!!

Aurélié, thésées le même jour ma biche, merci pour ces bons moments passés ensemble à et en dehors de l'hôpital

Caro, Pierre Lux, Seb « Ligier », Maxou, Benoît L., Alice, Peguy, Anaïs, Nathanaël.

A mes co-internes et assistants,

Anne, ma Biche, pour ta gentillesse, jamais un mot plus haut que l'autre, j'ai hâte de partager mon clinicat avec toi,

Julie, encore une biche, merci d'avoir partagé mon internat ; Kevin alias kéké, tu fais parti de ma promo ; Mory, Chouchou, Remi, le Rouge, Alexia, merci pour ces bons moments,

A la team de réa med, Marine, Amandine, Nico, entre Johnny Hallyday et Patrick Sébastien...ce semestre aura été mémorable,

Aux bretons, Pauline, avec une mention spéciale « cœur-cœur », Adel, Simon, David, Damien, Marie, Agathe, Matthieu...

Aux pédiatres, Anne-cha ma chouchoute, Chloé, Isabelle J et M, Aurélié.

A Philippe, pour ton aide durant l'élaboration de ce travail, merci pour tes conseils, ta disponibilité et pour le prêt de ton Mac !

A toute l'équipe médicale et paramédicale de Verdun, qui m'a fait découvrir et aimer notre discipline. Merci pour vos apprentissages, votre simplicité et aussi votre soutien dans cette période qui n'a pas été facile (je pense particulièrement à Armelle)

A l'équipe de Réa Neurochir, première expérience en réanimation, ... Merci aux Pr Audibert pour votre compétence et vos enseignements et au Pr Mertes également. Docteur Agnès Masson, tu m'as fais découvrir l'anesthésie pédiatrique, c'est un réel plaisir de travailler à tes côtés

A TOUTE l'équipe d'anesthésie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants, merci pour votre confiance et votre accueil. Merci de m'avoir fait aimé l'anesthésie pédiatrique, merci pour vos compétences et votre professionnalisme. Je suis heureuse de venir travailler avec vous.

A l'équipe de la mat, aux médecins, aux IADES, merci pour cette ambiance de travail merveilleuse.

Merci particulièrement à Florence, pour m'avoir guidée et soutenue dans l'élaboration de ce travail. Merci pour ton attention, pour le temps que tu m'as accordé, pour tes qualités d'enseignement, et aussi pour l'amie que tu es devenue, merci pour ta confiance, et ton écoute.

Merci au Pr Bouaziz pour son enseignement.

Au personnel de la réa pic, une équipe formidable, une ambiance inégalable, des co-internes au top. Merci à tous les Dr J... pour la transmission de leur savoir en réanimation chirurgicale. Clairette, Marionnette, Cricri, Audrey, Laurette et toutes les autres, vous êtes parfaites !

A la CGU, pour m'avoir transmis votre savoir et votre professionnalisme.

Merci aux IADES du bloc Lepoire de nous accompagner dans nos premiers pas de grand docteur pendant les gardes séniorisées !

A la CTO/chir de la main, merci pour votre énergie, vos enseignements, et votre bonne humeur

A toute l'équipe de la réa médicale central, pour les bons moments passés ensemble. Merci à l'équipe médicale pour votre confiance, Marie Conrad, Damien Barraud, Aurélie Cravoisy, Sebastien Gibot et Pr Bollaert, vous m'avez permis de faire mes premiers pas en tant que « sénior » et je vous en suis très reconnaissante!! Merci à l'équipe paramédicale qui est la meilleure team !!

Sans oublier la reine du château, CDLR, ma reine, merci pour ta gentillesse, ton affection, ton amour sans faille, ta fidélité, ton réconfort... Je pourrais continuer encore, tellement il y a de qualités qui te caractérisent. Tu seras toujours dans mon cœur, MA REINE.

Aux rennais, aux « p'tits doudous de l'hôpital Sud », pour leur accueil, leur apprentissage, leur innovations... LES HEROS, C'EST VOUS !

A la réa Ped, merci pour votre accueil, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour ce qui reste à partager pendant le clinicat !

Enfin, à tous ceux que j'ai oublié...

SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	19
2	EVALUATION DE L'ANALGESIE PER-OPERATOIRE	20
2.1	MONITORAGE CLINIQUE.....	20
2.2	MONITORAGE INSTRUMENTAL DE L'ANALGESIE.....	22
2.2.1	SURGICAL STRESS INDEX (SSI)/ SURGICAL PLETHYSMOGRAPHIC INDEX (SPI) .	22
2.2.2	ANALGESIA NOCICEPTION INDEX (ANI)	24
2.2.3	PUPILLOMETRIE	25
2.2.3.1	Bases physiologiques	25
2.2.3.2	Réalisation technique.....	27
2.2.3.3	Intérêt démontré dans la littérature	28
3	COELIOSCOPIE	30
4	JUSTIFICATION DE L'ETUDE	31
5	MATERIEL ET METHODES	32
5.1	Information, consentement et randomisation	32
5.2	Protocole d'anesthésie	32
5.3	Mesures de pupillométrie	34
5.4	Protocole d'analgésie post-opératoire.....	35
5.5	Sélection des patientes.....	36
5.5.1	Critères d'inclusion.....	36
5.5.2	Critères de non-inclusion	36
5.6	Critères de jugements.....	37
5.6.1	Critère de jugement principal	37
5.6.2	Critères de jugements secondaires	37
6	ANALYSE STATISTIQUE	38
7	RESULTATS	39
7.1	Population et intervention	39
7.2	Objectif principal	41
7.3	Objectifs secondaires	43
7.3.1	Evènements hémodynamiques peropératoires	43
7.3.2	Données post-opératoires :	45
8	DISCUSSION.....	46
9	CONCLUSION	51
10	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52

LISTE DES ABREVIATIONS :

AIVOC : Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration

ANI : Analgesia Nociception Index

BIS : index bispectral

Ce : concentration au site effet

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EVS : échelle verbale simple

FC : fréquence cardiaque

HTA : hypertension artérielle

HTCA : hystérectomie coelio-assistée

NVPO : Nausées Vomissements Post Opératoire

PA : pression artérielle

PAM : pression artérielle moyenne

PPGA : amplitude de l'onde de pouls

RDP : réflexe de dilatation pupillaire

SNA : système nerveux autonome

SPI : Surgical Plethysmographic Index

SSI : Surgical stress Index

SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle

QC : débit cardiaque

VES : volume d'éjection systolique

1 INTRODUCTION

L'analgésie, l'hypnose et le relâchement musculaire sont les trois composantes principales d'une anesthésie générale. Le monitoring de la profondeur d'anesthésie à partir de l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG), ainsi que le monitoring du relâchement musculaire par électromyographie sont des techniques fiables, validées, utilisées en pratique courante.

En revanche, la qualité de l'analgésie peropératoire reste un élément difficile à évaluer. En l'absence de monitoring de l'analgésie, l'administration peropératoire des agents morphiniques se base essentiellement sur des paramètres cliniques peu sensibles et peu spécifiques (1). Or, certaines chirurgies ou pathologies induisent des modifications hémodynamiques pouvant être interprétées à tort comme une insuffisance d'analgésie. Ces manifestations cliniques sont le plus souvent traitées par un approfondissement hypnotique, une administration de morphinique plus importante et une augmentation de la ventilation minute. L'augmentation inutile des posologies d'hypnotiques et d'agents morphiniques conduit tout particulièrement chez les patients âgés ou fragiles (ASA III-IV) à des retards de réveil, à un allongement des délais d'extubation et de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) (2).

Plusieurs systèmes d'évaluation de l'analgésie peropératoire sont apparus récemment notamment l'étude du réflexe de dilatation pupillaire (RDP) par pupillométrie. Le but de ce travail était de comparer les consommations de rémifentanil peropératoire et de morphine postopératoire au décours de coelioscopies en chirurgie gynécologique, l'analgésie étant guidée ou non par pupillométrie.

2 EVALUATION DE L'ANALGESIE PER-OPERATOIRE

2.1 MONITORAGE CLINIQUE

La fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA), les larmes, la sueur, les mouvements sont les paramètres cliniques les plus classiquement évalués comme reflet du niveau d'analgésie peropératoire.

Afin de standardiser les pratiques, plusieurs algorithmes de décision ont été proposés dans le but de guider les réinjections d'agents anesthésiques au bloc opératoire. Le plus connu est le PRST Score (blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears) de Evans et coll publié en 1987 (3). Ce score, indépendant du degré de curarisation, utilisait comme signes cliniques la PA, la FC, les larmes, et la sueur (Tableau1). A chaque item était attribué une valeur comprise entre 0 et 2, le but étant de guider les réinjections d'agents anesthésiques pour maintenir un score global entre 2 et 4.

Signe clinique	Condition	Score
Pression artérielle systolique (mmHg)	< contrôle + 15	0
	< contrôle + 30	1
	> contrôle + 30	2
Fréquence cardiaque ($b \cdot \min^{-1}$)	< contrôle + 15	0
	< contrôle + 30	1
	> contrôle + 30	2
Sueurs	Aucune	0
	Peau humide au toucher	1
	Gouttes de sueurs visibles	2
Larmes	Pas de larmes en excès yeux ouverts	0
	Yeux larmoyants quand on les ouvre	1
	Larmes qui coulent des yeux même fermés	2
Score global		= Somme
Un score ≥ 3 nécessite une action corrective.		

Tableau 1. PRST score décrit par Evans et al. (1987)

En 2006, Luginbühl et al. ont proposé d'utiliser la pression artérielle moyenne (PAM) pour monitorer l'analgésie peropératoire (4). Treize patients ASA 1 - 2 bénéficiant d'une chirurgie du rachis ont été inclus dans ce travail. L'entretien de l'anesthésie était assuré par de l'isoflurane pour maintenir des valeurs de BIS entre 50 à 60. La concentration d'alfentanil était ajustée selon un modèle en boucle fermée ciblant une PAM à 70 mmHg, avec pour valeur minimale, 100 ng/ml d'alfentanil. Pour les auteurs, ce modèle d'administration de

morphinique en boucle fermée permettrait d'obtenir, aux vues des objectifs de PAM relevés, une précision d'analgésie similaire aux modèles étudiés pour les hypnotiques basés sur l'EEG dans le monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Cependant, l'effectif de cette étude était limité (N=13), la population jeune, en bonne santé, sans comorbidité et les indicateurs d'analgésie n'étaient basés que sur la variation peropératoire de la pression artérielle moyenne. Les délais de réveil et l'évaluation de la douleur postopératoire n'ont pas été évalués dans cette étude.

Le NSRI score (Noxious Stimulation Response Index) établi par Schumacher en 2007, est également un score utilisable pour guider l'évaluation de l'analgésie peropératoire.(5) Cet index est obtenu à partir d'une formule complexe prenant en compte les modèles d'interaction pharmacologique entre hypnotique et morphinique. 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. Pour Luginbühl et al. ce score prédirait la réponse à la stimulation nociceptive de façon plus efficiente que le BIS (index bispectral), l'EEG ou l'amplitude de l'onde de pouls (6).

Cependant, en pratique, ces scores sont peu utilisés car l'évaluation du niveau d'analgésie par les paramètres cliniques comporte de nombreuses limites.

En effet, la réactivité aux stimulations douloureuses et aux scores qui en découlent ne peut être observée qu'à posteriori. En d'autres termes, il faut d'abord appliquer le stimulus douloureux avant de conclure, en voyant le patient réagir, que le niveau d'anesthésie est insuffisant. Un délai de plus d'une minute entre la stimulation nociceptive et le retentissement clinique est relevé en moyenne dans la littérature (1).

De plus, il existe de multiples causes de blocage de la réactivité des patients, même si le niveau d'anesthésie est insuffisant. En effet, de nombreux facteurs confondants tels que la présence d'une pathologie sous-jacente (troubles de la compliance diastolique du ventricule gauche ou dysautonomie du diabétique), les situations cliniques (états de choc) ou la prise /administration de traitements (alpha, ou β -bloquants, les inhibiteurs calciques) modifient la

réactivité hémodynamique. Tous ces éléments influent sur la relation entre l'intensité du retentissement hémodynamique et l'effet pharmacodynamique cérébral des stimulations douloureuses (7). Les curares utilisés en peropératoire modifient également la réactivité des patients supprimant toute réactivité motrice.

Inversement, l'absence de réaction clinique ne permet pas de déterminer si le niveau d'anesthésie est adéquat ou excessif, tant que l'on n'a pas atteint un surdosage assez marqué pour provoquer des effets secondaires. Or, ce surdosage risque de se traduire par un retard de réveil, un retentissement hémodynamique délétère, ou des risques de dépression respiratoire postopératoire (8).

2.2 MONITORAGE INSTRUMENTAL DE L'ANALGESIE

Plusieurs systèmes d'évaluation de l'analgésie peropératoire sont apparus récemment, les uns basés sur l'analyse de la variabilité de la FC, les autres sur l'analyse du diamètre pupillaire, ces éléments d'évaluation étant le reflet du système nerveux autonome sympathique et parasympathique exercé sur le nœud sinusal.

2.2.1 SURGICAL STRESS INDEX (SSI)/ SURGICAL PLETHYSMOGRAPHIC INDEX (SPI)

L'idée de ce monitoring est de se baser sur l'activité des vaisseaux sanguins périphériques, celle-ci étant sous la dépendance de fibres sympathiques, dont la stimulation entraîne une vasoconstriction. La mesure du degré de vasoconstriction pourrait s'avérer un bon reflet du niveau d'activation sympathique périphérique du patient. En effet, à chaque pulsation, l'amplitude de l'onde de pouls est différente. Cette variabilité d'amplitude est un reflet de l'activité sympathique à destination vasculaire périphérique. Le PPGA = amplitude de l'onde de pouls, différence entre les valeurs maximales et minimales de l'intensité lumineuse au cours d'une pulsation, est le paramètre le plus étudié (9). Plus le 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, l'équipe finlandaise de Huiku a proposé pour la première fois d'utiliser la variabilité d'amplitude de l'onde de pouls afin de monitorer l'analgésie en cours d'anesthésie générale (10). Ils ont développé en 2 phases, un index de nociception, appelé SPI «Surgical Plethysmographic Index» ou SSI (Surgical Stress Index). Cet index est dérivé d'une formule contenant 2 paramètres, l'amplitude maximale de l'onde de pléthysmographie et la variabilité du rythme cardiaque, normalisés par rapport à une valeur de référence ($SPI = 100 - (0,7 \times \text{Amplitude onde pouls} + 0,3 \times \text{variabilité rythme cardiaque normalisée})$). Dans cette étude, l'utilisation du SPI permettait de confirmer la corrélation existant entre intensité de la stimulation chirurgicale et concentration de rémifentanil. Le SPI augmente avec l'augmentation du stress, et diminue en cas d'analgésie efficace.

Trois autres études ont confirmés l'intérêt du SPI pour le monitoring de l'analgésie comparé aux paramètres classiques de mesure de la réponse du système nerveux autonome (SNA). Pour Struys et al., chez des patients ASA 1 recevant un stimulus douloureux standardisé (stimulation tétnique de 100Hertz (60 mA)), sous propofol-rémifentanil à différents plateaux de concentration, le SSI était le paramètre le mieux corrélé à la concentration cible de rémifentanil, par rapport à l'entropie, la FC, et le PPGA (11). En revanche, le SSI n'était pas corrélé à la concentration cible de propofol. Gruenewald et al. ont aussi démontré, dans un groupe de 24 patients, anesthésiés par du sévoflurane combiné à des concentrations randomisées de rémifentanil variant de 0, 2 et 4 ng/ml, que l'index SPI était la meilleure variable pour détecter une réponse motrice à un stimulus tétnique versus le BIS, l'entropie, et la FC (12). De plus, une augmentation de l'index SPI de 10 unités prédisait un mouvement avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 69%. Chen et al. ont comparé de manière prospective et randomisée le contrôle d'une anesthésie intraveineuse (propofol-rémifentanil) en mode AIVOC en titrant le rémifentanil soit sur la base du SPI pour maintenir une valeur entre 20 et 50, soit en utilisant les paramètres cliniques habituels. Le débit de rémifentanil était statistiquement supérieur dans le groupe contrôle comparé au groupe SPI ($12,3 \pm 5,2$

$\mu\text{g/kg/h}$ versus $9,5 \pm 3,8 \mu\text{g/kg/h}$). Le groupe de patients SPI présentait également une meilleure stabilité hémodynamique et moins d'effets secondaires (13). Quant à Bonhomme, il ne met pas en évidence d'avantages du SPI par rapport à la PAM ou à la FC dans l'évaluation de la balance nociception-antinociception en neurochirurgie après utilisation de 3 paliers de concentration de rémifentanyl (14). Cependant, ils concluent que la combinaison du SPI, de l'estimation du volume intravasculaire par la variation du pic de l'onde de pression artérielle, de la prise en compte des antécédents d'hypertension artérielle (HTA), permettrait de prédire la concentration au site effet (C_e) rémifentanyl suite à une stimulation nociceptive. En conclusion, la mesure du SPI est une méthode d'évaluation de l'analgésie non invasive, et peu coûteuse. Son utilisation clinique réduit la consommation peropératoire du rémifentanyl chez des patients ASA 1 et 2 bénéficiant d'une chirurgie mineure. Son utilisation doit systématiquement être interprétée en fonction du contexte clinique et du risque d'artefacts, tels la vasoconstriction, l'hypovolémie, l'hypothermie et les mouvements.

2.2.2 ANALGESIA NOCICEPTION INDEX (ANI)

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 (15). 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 ECG issu de l'enregistrement électrocardiographique utilisé pour le monitoring standard. La variabilité respiratoire de la FC est analysée par une méthode mathématique complexe (ondelettes) permettant de différencier les effets sympathiques des effets parasympathiques. Le moniteur affiche un indice de 0 à 100, à chaque seconde (16). 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 est en cours d'investigation afin de préciser sa pertinence clinique dans le monitoring de la nociception.

En effet, la capacité de l'ANI à détecter une stimulation nociceptive standardisée lors d'une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) associant propofol et rémifentanil a été récemment rapporté par l'équipe de Gruenewald en 2013 (7). Dans cette étude, 25 patients anesthésiés avec du propofol ajusté pour un objectif de BIS entre 30 et 60 étaient étudiés lors de la pose d'un masque laryngé. Le rémifentanil était augmenté par paliers de concentration au site effet de 0,2 et 4 ng/ml. A chaque palier, une stimulation tétnique était appliquée. L'ANI, le BIS, la FC et la PA étaient relevés avant et après la pose du masque laryngé ainsi qu'avant et après chaque palier. L'ANI était significativement modifié ($p < 0.05$) à chaque palier, contrairement au BIS, à la FC et à la PAM.

Cependant, de nombreux médicaments (agonistes et antagonistes α et β -adrénergiques) ou pathologies (arythmie, dysautonomie, diabète..) couramment rencontrés en anesthésie ont également une influence plus ou moins directe sur la régulation du système nerveux autonome et donc potentiellement sur le calcul de l'ANI. Celui-ci nécessite par ailleurs une fréquence respiratoire supérieure à 8 cycles/min, ce qui rend son interprétation difficile dans les minutes suivant l'apnée obtenue pendant la phase d'induction de l'anesthésie générale.

2.2.3 PUPILLOMETRIE

2.2.3.1 Bases physiologiques

L'analyse du RDP est également un outil d'évaluation de la douleur, utilisable aussi bien en période peropératoire qu'en postopératoire immédiat. En effet, sous l'effet d'une stimulation nociceptive, une dilatation de la pupille est constatée.

Les variations du diamètre pupillaire sont influencées de façon constante et rapide par le SNA décomposé en SNA sympathique et parasympathique. Les centres du SNA se situent au niveau du tronc cérébral ou de la moelle épinière. Un premier neurone pré-ganglionnaire relie le centre intra-axial au ganglion végétatif. Il fait synapse avec un deuxième neurone

post-ganglionnaire, qui rejoint les structures musculaires intrinsèques de l'œil et est responsable par son action d'une modification de taille de la pupille. Les voies anatomiques du SNA sympathique et parasympathique sont cependant différentes.

L'activation du système sympathique (récepteurs α adrénergiques) au niveau de la moelle thoracique provoque une dilatation pupillaire (mydriase) alors que l'activation du système parasympathique, à partir du noyau pupillo-constricteur du tronc cérébral, entraîne une constriction de la pupille (myosis) (Figure 1).

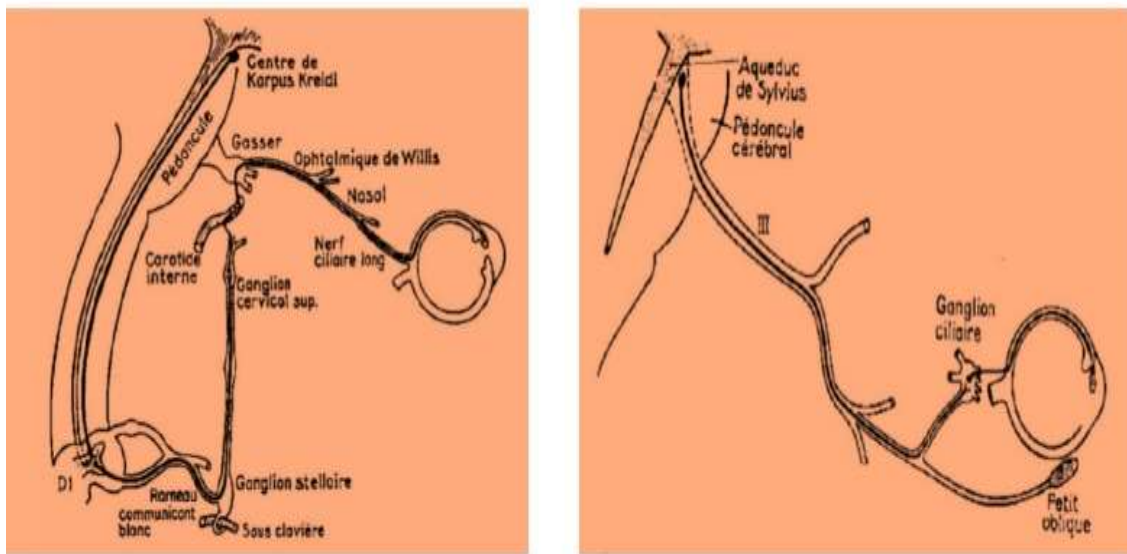


Figure 1. Voie sympathique (à gauche) et parasympathique (à droite) oculaire.

Chez le sujet anesthésié, la stimulation douloureuse entraîne une inactivation du système parasympathique, elle-même responsable d'une dilatation pupillaire (17). Dans tous les cas, la stimulation des nocicepteurs périphériques met en jeu des fibres nociceptives rapides A δ . Cette réaction est inhibée de façon dose dépendante par l'approfondissement de l'anesthésie.

2.2.3.2 Réalisation technique

Il existe actuellement plusieurs moyens de mesure du diamètre pupillaire (Figure2) :

- soit par un enregistrement continu,
- soit par des mesures répétées des variations de diamètre pupillaire au cours de la chirurgie (RDP : réflexe de dilatation pupillaire). La présence d'une réactivité pupillaire importante est alors le reflet d'un défaut d'analgésie. (Figure 3)
- soit par mesure ponctuelle du RDP suite à l'application d'un stimulus calibré d'intensité prédéfinie ou d'intensité progressivement croissante. Le stimulus tétanique est appliqué sur la peau par l'intermédiaire d'électrodes. La fréquence de stimulation est de 50 à 100Hz. Une durée de stimulation de quelques secondes est suffisante à l'apparition d'une variation du RDP (18). L'intensité peut être choisie de 5 à 80 mA sur les dispositifs utilisés en France, pouvant être calibrée. 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.



Figure 2. Vidéopupillomètre AlqiScan™



Figure 3. Données fournies par le pupillomètre

2.2.3.3 Intérêt démontré dans la littérature

La pupillométrie, a démontré son efficacité dans plusieurs études. Une relation linéaire entre la dilatation pupillaire à une stimulation douloureuse (un tétanos à 100 Hz pendant 10 secondes à une intensité de 60 mA) et la concentration de rémifentanyl au site effet a été mise en évidence par Barvais et al, chez 12 patients endormis pour une chirurgie périphérique mineure sous anesthésie générale associant du propofol à du rémifentanyl (19). Cette corrélation existait aussi en cas d'utilisation d'alfentanil et d'isoflurane chez des volontaires sains recevant un stimulus tétanique standardisé (20).

Le RDP est déprimé de façon dose dépendante par l'administration de morphiniques, que ce soit l'alfentanil (1,20) ou le rémifentanyl. Ceci permet d'envisager le monitoring de l'analgésie par l'étude du RDP.

En pédiatrie, lors d'anesthésie associant du sévoflurane à de l'alfentanil, la dilatation pupillaire s'avère un indice de nociception plus sensible et plus rapide que les variations hémodynamiques (PA systolique, diastolique et FC). Après stimulation douloureuse, Constant et al. démontrait que le RDP augmentait de 200% (± 40) par rapport à la valeur de départ alors que la FC et la PA n'augmentaient que de 10%, 60 secondes après la

stimulation (1). De même, chez 13 adultes volontaires, la dilatation pupillaire apparaissait comme un paramètre d'évaluation plus sensible que les modifications hémodynamiques lors de stimulations téaniques sous anesthésie associant agent halogénés et alfentanil. En effet, une augmentation de 265% du diamètre pupillaire était observée contre une augmentation de 19% pour la FC et 13% pour la PA (21).

Ces résultats suggèrent que l'évaluation de la dilatation pupillaire pourrait représenter une mesure sensible de la composante analgésique de l'anesthésie tout particulièrement dans les chirurgies jouant un propre rôle sur le système cardiovasculaire.

3 COELIOSCOPIE

La coelioscopie est une intervention ayant un retentissement hémodynamique propre qui rend encore plus difficile l'interprétation des données hémodynamiques, pouvant être interprétées à tort comme une insuffisance d'analgésie. En effet, le pneumopéritoine accroît l'activité sympathique cardiaque et induit une réponse hémodynamique de stress par activation du système neurohormonal vasoactif (22). L'évolution des concentrations de vasopressine, de noradrénaline et de rénine est parallèle aux modifications hémodynamiques entraînant un accroissement de la PA, des résistances vasculaires systémiques (RVS), des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et de la fréquence cardiaque (FC). Les autres modifications hémodynamiques inhérentes à la coelioscopie incluent une réduction du retour veineux, du débit cardiaque (QC), et du volume d'éjection systolique (VES) (23). L'hypercapnie et l'acidose, conséquences de la réabsorption de dioxyde de carbone diminuent également la contractilité myocardique, sensibilisent le myocarde aux effets arythmogènes des catécholamines, et stimulent le système sympathique (24).

En l'absence de monitoring de l'analgésie, l'HTA et la tachycardie sont le plus souvent traitées par un approfondissement hypnotique, une administration de morphinique plus importante et une augmentation de la ventilation minute. L'augmentation inutile des posologies d'hypnotiques mais surtout de morphiniques chez les patients âgés ou fragiles (ASA 3-4) 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. Il serait donc intéressant d'utiliser un monitoring simple et fiable de l'analgésie afin de pouvoir administrer des doses de morphinique adaptées aux besoins de chaque patient en fonction des différents temps de la chirurgie.

4 JUSTIFICATION DE L'ETUDE

En 2012, une étude pilote, observationnelle, prospective a été réalisée à la Maternité Régionale de Nancy dans le but d'observer, à l'aide de la pupillométrie, la pertinence des prescriptions de rémifentanil au décours des coélioscopies en gynécologie. Les résultats de cette étude confirmaient que les modifications hémodynamiques sont un mauvais reflet de l'analgésie peropératoire en coélioscopie. Ainsi, l'utilisation de la pupillométrie s'avérerait un outil intéressant pour titrer les agents morphiniques en peropératoire afin de limiter les épisodes d'hypotension et les défauts d'analgésie peropératoires.

A l'issue de ce travail et après accord du CPP EST III, une étude prospective, bicentrique, randomisée, contrôlée a été débutée en Mars 2014 au CHU de Nancy. Son objectif est d'évaluer l'intérêt de l'étude du réflexe de dilatation pupillaire sur la consommation de rémifentanil peropératoire et de morphine en postopératoire immédiat en chirurgie coelioscopique.

Dans ce travail, nous présenterons les données recueillies à la Maternité Régionale de Nancy.

5 MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée en deux groupes parallèles, en simple aveugle, menée au CHU de Nancy chez des patients devant bénéficier d'une coelioscopie programmée. Dans le groupe de la Maternité Régionale, il s'agissait de patientes opérées d'une coelioscopie gynécologique programmée.

5.1 Information, consentement et randomisation

Les sujets ont été inclus dans cette étude après information et recueil de leur consentement éclairé, lors de la visite préanesthésique, réalisée la veille de l'intervention, dans le service de chirurgie. La randomisation a été réalisée par le Service d'Anesthésie Réanimation du CHU de Brabois à partir d'une génération aléatoire de numéros. Le cahier d'observation ainsi que l'enveloppe de randomisation étaient joints au dossier d'anesthésie lors de la visite préanesthésique.

5.2 Protocole d'anesthésie

Toutes les patientes étaient prémédiquées avec de l'hydroxyzine (1 à 2 mg/kg) par voie orale la veille au soir et le matin même, une heure avant l'intervention. Le traitement habituel notamment antihypertenseur était poursuivi jusqu'à la veille de l'intervention.

A l'arrivée en salle d'intervention, les patients étaient perfusés et monitorés de façon classique (mesure non invasive de la pression artérielle, électrocardioscope, saturation en oxygène, Index Bispectral (BIS, Aspect Medical Systems, Inc. Natick, USA), curamètre (TOF Watch). L'enveloppe de randomisation était alors décachetée par l'investigateur.

Une anesthésie standardisée était réalisée associant du propofol en administration intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) selon le modèle de Schnider, associé à du rémifentanil en AIVOC (modèle de Minto). L'AIVOC était réalisée au moyen d'une base Primea (Fresenius Kabi, Orchestra®) ciblant le site effet (cerveau). L'anesthésie était débutée simultanément avec une concentration de propofol de 2 µg/ml au site effet (Ce) et

de rémifentanil à 2 ng/mL (Ce). La posologie du propofol était ensuite adaptée par palier de 1µg/mL au site effet de manière à obtenir un BIS à 50 +/- 10. La concentration de rémifentanil n'était pas modifiée tant que le BIS n'avait pas atteint cette cible. Une fois obtenu un BIS à 50 +/- 10, la concentration de rémifentanil était adaptée en fonction du groupe attribué (annexe 3 et 4) :

- Dans le groupe guidé par la pupillométrie (PP), la concentration de rémifentanil était adaptée par palier de [0.5] ng/mL jusqu'à obtenir une variation de RDP inférieure ou égale à 15 % après une stimulation tétnique de 60mA.
- Dans le groupe standard (ST), la concentration de rémifentanil était adaptée en fonction des pratiques habituelles.

Parallèlement, une curarisation par cisatracurium, atracrium ou rocuronium monitorée par un curamètre (TOF Watch SX®) était administrée dans les deux groupes après vérification de la possibilité d'une ventilation au masque. Les réinjections étaient réalisées de manière à obtenir un train de quatre (TOF) inférieur ou égal à 2 réponses.

Tous les patients étaient ensuite systématiquement intubés. Après l'intubation, dans les 2 groupes, la concentration au site effet de rémifentanil était placée de nouveau à 2 ng/ml. La concentration de propofol était quant à elle ajustée afin de maintenir le BIS à 50 +/- 10. Avant l'incision H0, les concentrations de produits étaient adaptées de la manière suivante :

- Dans le groupe PP, la concentration (Ce) de rémifentanil au site effet était identique à celle utilisée avant l'intubation.
- Dans le groupe ST, la Ce de rémifentanil était adaptée par l'anesthésiste en fonction de ses pratiques habituelles.

Pendant le reste de l'intervention, les concentrations de rémifentanil étaient adaptées selon les habitudes de chaque praticien dans le groupe ST. Dans le groupe PP, la concentration de rémifentanil était modifiée en fonction de l'analyse de la variation du RDP. L'analyse du RDP était réalisée toutes les 10 minutes, ainsi qu'à chaque étape clé, incision, insufflation du pneumopéritoine, exérèse de la pièce, début et fin de fermeture ainsi qu'en cas de survenue d'un événement hémodynamique (bradycardie soit FC < 55 bpm, hypotension artérielle soit

TA < 90/60 mmHg, élévation tensionnelle et/ou de la fréquence cardiaque de plus de 20% par rapport aux valeurs de base ou FC > 90 bpm ou TA > 140/90 mmHg).

Dans les deux groupes la concentration de propofol était adaptée au BIS avec un objectif de 50+/-10.

Pendant toute l'intervention, une mesure invasive ou non invasive de la pression artérielle était effectuée toutes les trois minutes à l'induction puis toutes les 5 minutes une fois l'incision réalisée. L'administration de dropéridol ou de métoclopramide était contre indiquée en peropératoire car l'utilisation de ces médicaments s'accompagne d'une modification du diamètre pupillaire (25). La prévention des nausées et vomissements postopératoire était alors réalisée en peropératoire par de la dexaméthasone et/ou de l'ondansétron. L'administration de dropéridol ou de métoclopramide était possible dès le réveil.

5.3 Mesures de pupillométrie

Les mesures de pupillométrie étaient réalisées avec le vidéo pupillomètre AlgiScan™(Figure2). L'œil controlatéral était maintenu fermé. Le pupillomètre était appliqué sur l'œil (toujours le même) de manière à le maintenir dans l'obscurité. La pupille était placée au centre de l'écran. Après dégraissage de la peau, deux électrodes étaient placées au niveau du nerf ulnaire ou au niveau du muscle grand pectoral en cas de positionnement les deux bras le long du corps. Le diamètre pupillaire de base (2 mm environ sous anesthésie générale) et ses variations en réponse à une stimulation douloureuse étaient mesurés en temps réel avec une précision garantie par le fabricant de 0,05 mm.

Dans le groupe standard, l'investigateur réalisait une mesure de réponse pupillaire à une stimulation tétanique de 60 mA maintenue pendant cinq secondes réalisée sur le nerf ulnaire à différents temps :

- à l'induction, lorsque la concentration de rémifentanyl était à l'équilibre à 2 ng/ml et celle de propofol à 2 µg/ml si le patient avait perdu connaissance

- à l'induction, une fois le propofol adapté pour obtenir un BIS à 50+/- 10, ou PSI entre 25 et 50.
- avant la laryngoscopie
- après l'intubation
- avant l'incision chirurgicale

Dans le groupe PP, l'investigateur ou le responsable de l'anesthésie effectuaient des mesures similaires.

Pour chaque mesure, était noté le pourcentage de dilatation en réponse à la stimulation tétnique. Dans le groupe ST, le responsable de l'anesthésie du patient était en aveugle du résultat des mesures. Dans le groupe PP, le responsable de l'anesthésie adaptait le débit de rémifentanil aux résultats de la pupillométrie en fonction du protocole. Dans les deux groupes, une étude du RDP, SANS stimulation tétnique, était réalisée toutes les dix minutes en peropératoire, ainsi qu'aux événements clefs : incision, pneumopéritoine, lors de l'ablation de la pièce, en cas de survenue d'une hypertension, d'une tachycardie ou de tout autre événement indésirable per opératoire ainsi qu'à la fermeture et lors de chaque changement de débit de la perfusion de rémifentanil dans le groupe ST.

5.4 Protocole d'analgésie post-opératoire

L'analgésie postopératoire était standardisée et anticipée en peropératoire dans chaque groupe par l'administration de 1 g de paracétamol, 50 mg de kétoprofène ou en cas de contre-indication 20 mg de nefopam, ainsi que 0,1 mg/kg de morphine en intraveineux juste avant la fermeture cutanée (Annexe 6).

En SSPI, si la douleur évaluée par l'échelle verbale simple (EVS) était supérieure ou égale à 2, une titration morphine de 2mg/5min était réalisée jusqu'à l'obtention d'une EVS inférieure ou égale à 1 en l'absence de toute cause nécessitant une reprise chirurgicale immédiate.

5.5 Sélection des patientes

5.5.1 CRITERES D'INCLUSION

- Consentement éclairé daté et signé par l'investigateur et le sujet
- Affiliation à un régime de Sécurité Sociale
- Consultation d'anesthésie et visite pré anesthésique préalable
- ASA 1 à 4
- Coelioscopie programmée
- Protocole d'anesthésie standardisé avec curare

5.5.2 CRITERES DE NON-INCLUSION

- Urgence ou nécessité d'intubation à séquence rapide
- Mineure de moins de 18 ans ou sujet majeur protégé ou en incapacité de coopérer
- BMI supérieur à 35 kg.m-2
- Refus de participer ou de signer un formulaire de consentement
- Allergie ou contre-indication à l'un des médicaments de l'étude
- Présence d'une neuropathie ou d'une rétinopathie diabétique
- Présence d'une pathologie ou un implant oculaire
- Prise de médicaments entraînant d'éventuelles modifications du réflexe pupillaire (métoclopramide, dropéridol)
- Consommation chronique de morphiniques ou d'antalgiques de palier 2
- Intoxication éthylique sévère ou prise de stupéfiants
- Douleurs neuropathiques préexistantes
- Troubles neurologiques affectant le système nerveux central (spino-cérébelleux)

5.6 Critères de jugements

5.6.1 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était la consommation de rémifentanil et de morphine per et postopératoire immédiat de morphiniques au décours de coéloscopies gynécologiques dont l'analgésie était guidée ou non par l'utilisation d'un pupillomètre.

5.6.2 CRITERES DE JUGEMENTS SECONDAIRES

Les critères secondaires étaient de décrire et de comparer les différents critères d'évaluation suivants en fonction de l'utilisation ou non de la pupillométrie :

- Incidence des épisodes d'hypo- et hypertension peropératoires
- Incidence de l'utilisation de vasopresseurs ou des anti-hypertenseurs en peropératoire
- Quantité de remplissage vasculaire
- Scores de douleurs postopératoires
- Incidence des nausées vomissements postopératoires
- Délai d'extubation
- Durée de séjour en SSPI

6 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée par Dr. Phi Linh Nguyen-Thi ; Unité ESPRI-BioBase – Méthodologie – Réglementation – Biostatistique ; Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique – PARC, CHRU de Nancy.

Les variables quantitatives sont décrites en termes d'effectifs et de moyennes $\pm$ écarts-types, minimum - Q1 - médiane - Q3 - maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en termes d'effectifs (N) et de pourcentages (%) pour chaque modalité.

L'effectif étant de petite taille, des tests non paramétriques ont été utilisés pour comparer les deux groupes. Les variables quantitatives à l'aide du test de Wilcoxon, les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Fischer. Un test de tendance de Cochran et Armitage a été réalisé afin de comparer les variables dans chaque groupe à chaque temps opératoire. Le seuil de significativité retenu était $p < 0.05$.

L'analyse statistique a été réalisée de manière informatique au moyen du logiciel statistique SAS version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

7 RESULTATS

7.1 Population et intervention

Quarante-six patientes, de score ASA 1 à 3, de sexe féminin ont été incluses. Les caractéristiques démographiques sont décrites ci-dessous (Tableau 2). Il s'agissait de chirurgie gynécologique par voie coelioscopique, celles-ci étant décrites dans la figure 4.

La durée moyenne d'intervention était de 98 min ($\pm$ 49).

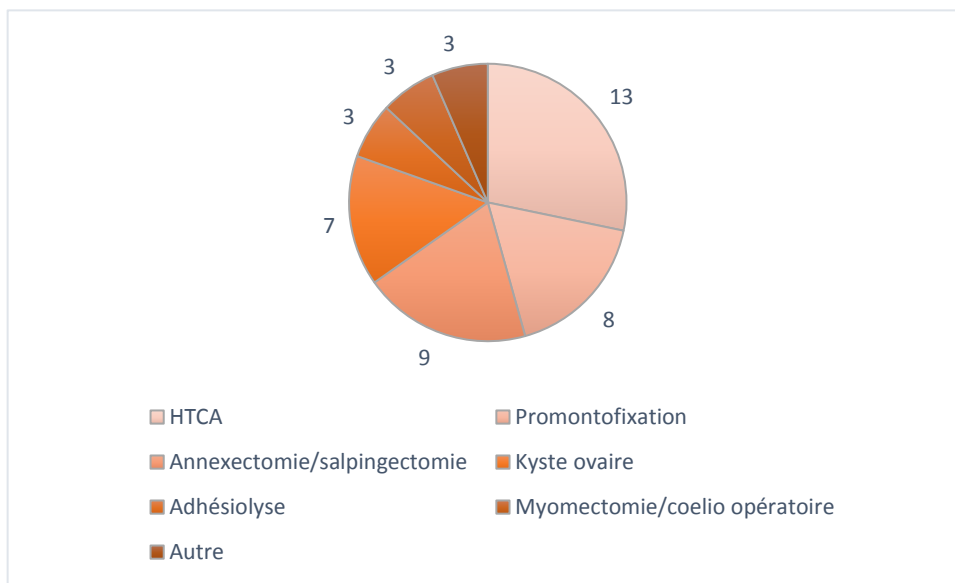


Figure 4. Type de chirurgies coelioscopique. Effectif donné en valeur absolue ; N=46.

	N	%	Moyenne	ET*	Médiane	Q1	Q3	Min	Max
Age	46		47	15	49	35	55	22	86
Centre									
Maternité	46	100							
Groupe									
Pupillomètre (PP)	23	50							
Standard (ST)	23	50							
ASA									
1	20	43,5							
2	24	52,2							
3	2	4,3							
Antécédent HTA	9	19,6							
Traitement cardiotrope	12	26,1							
Poids	45		67	13	65	59	78	42	97
Taille	45		163	7	162	160	168	150	178
IMC	46		25	4	24	22	27	18	39
Type chir									
gynécologique	46	100							
Conversion									
non	44	95,7							
oui	2	4,3							
Geste chirurgical									
HTCA	13	28,3							
Promontofixation	8	17,4							
Annexectomie/ salpingectomie	9	19,6							
Kyste ovaire	7	15,2							
Adhésiolyse	3	6,5							
Myomectomie/coelio opératoire	3	6,5							
Autre	3	6,5							
FC Induction	46		75	14	76	65	84	52	122
PAS Induction	46		129	20	127	113	140	100	182
PAD Induction	46		77	12	74	69	86	55	110

Tableau 1 Caractéristiques démographiques des patientes. *N=effectif ; valeurs rendues en terme de moyenne ± écart-type*, de médiane et interquartile.*

7.2 Objectif principal

La consommation moyenne de rémifentanyl peropératoire était de 0,12µg/kg/min ($\pm 0,04$).

La consommation moyenne totale de morphine en postopératoire était de 9,8 mg ($\pm 6,2$).

	N	Moyenne	Ecart-type ($\pm$)
Rémifentanyl (µg/kg/min)	43	0,12	0,04
Morphine peropératoire (mg)	46	5,9	2,9
Morphine titration SSPI (mg)	46	3,9	5,1
Morphine totale (mg)	46	9,8	6,2

Tableau 2. Consommation de morphiniques en per et postopératoire immédiat. *N = effectif, valeurs données en terme de moyenne $\pm$ écart-type.*

En peropératoire, la consommation moyenne de rémifentanyl était significativement plus faible dans le groupe pupillométrie (PP) vs le groupe standard (ST) ($0,097 \pm 0,03$ vs $0,15 \pm 0,04$ µg/kg/min, $p < 0,0001$) (Tableau 4). De même, la concentration moyenne au site effet (C_e) de rémifentanyl (Figure 5) était plus faible dans le groupe PP pendant toute la durée peropératoire ($p = 0,001$).

Il n'existait pas de différence significative en termes de consommation de morphine postopératoire que les patientes aient été guidées par la pupillométrie ou non ($5,6 \pm 2,9$ mg dans le groupe PP vs $6,2 \pm 2,9$ mg dans le groupe ST).

Le recours à la titration morphine ne différait pas dans les deux groupes.

	Pupillomètre (PP)			Standard (ST)			p**
	N=23 (50%)			N=23 (50%)			
	N	% / Moyenne	ET*	N	% / Moyenne	ET*	
Rémifentanyl (µg/kg/min)	22	0,09	0,03	21	0,15	0,04	0,0001
Morphine peropératoire (mg)	23	5,6	2,9	23	6,2	2,9	0,34
Morphine titration (mg)							0,68
0	12	52,2		10	43,5		
2	0	0		2	8,7		
3	1	4,3		2	8,7		
4	2	8,7		3	13		
6	1	4,3		2	8,7		
8	2	8,7		0	0		
9	1	4,3		0	0		
10	2	8,7		2	8,7		
11	1	4,3		0	0		
15	0	0		1	4,3		
17	1	4,3		0	0		
20	0	0		1	4,3		
Morphine totale (mg)	23	9,5	6,2	23	10,1	6,3	0,52

Tableau 3. Comparaison de consommation en morphiniques en per et postopératoire immédiat. Valeurs données en moyennes ± écart-type*, comparaison par test de Wilcoxon**

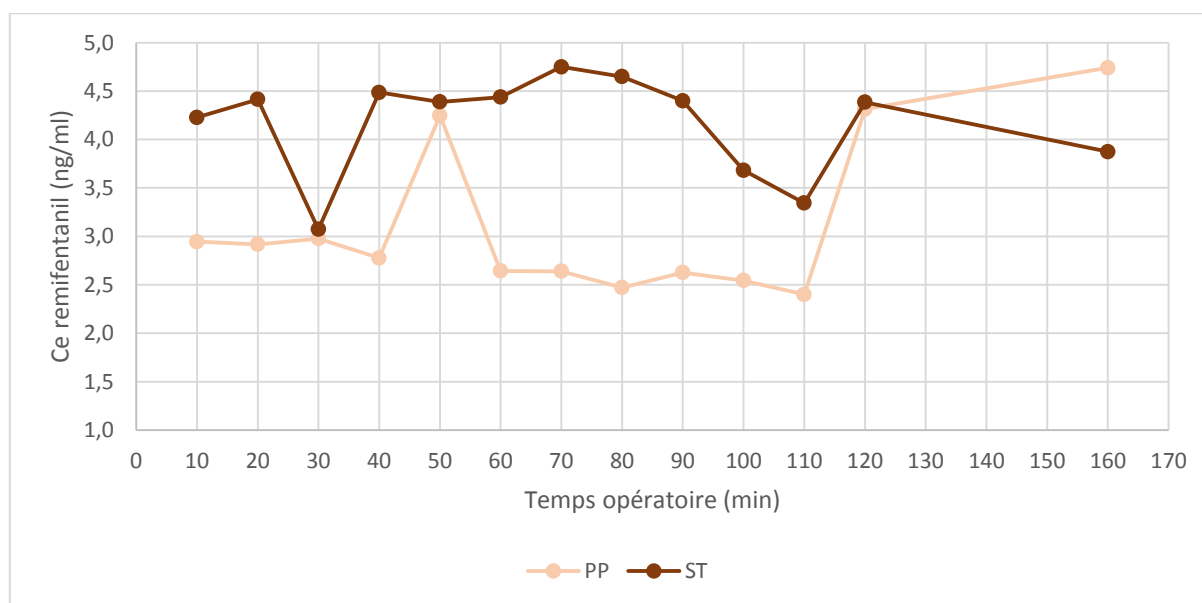


Figure 5. Consommation moyenne au site effet (Ce) de rémifentanyl per-opératoire. ($p=0.001$, Test de Cochran-Armitage)

7.3 Objectifs secondaires

7.3.1 EVENEMENTS HEMODYNAMIQUES PEROPERATOIRES

Les variations de PAS en fonction du temps sont regroupées dans la figure 6.

Une baisse de plus de 20% de la pression artérielle moyenne était constatée lors de l'induction et ce, que l'anesthésie soit guidée ou non par la pupillométrie. Les variations de PAS peropératoire étaient comprises entre 0 et 20% dans les deux groupes.

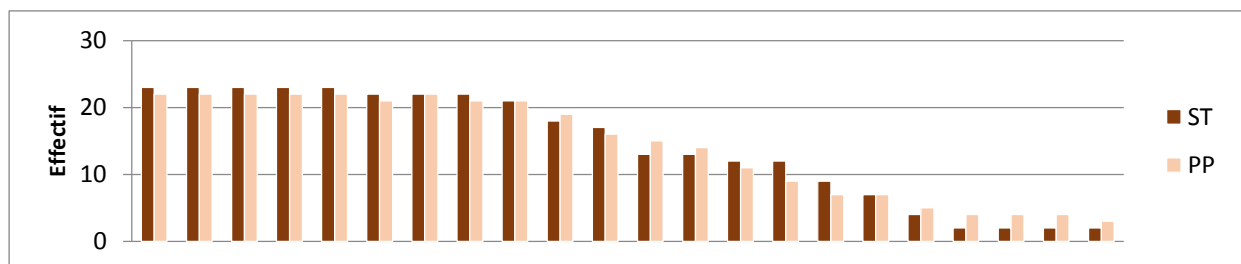
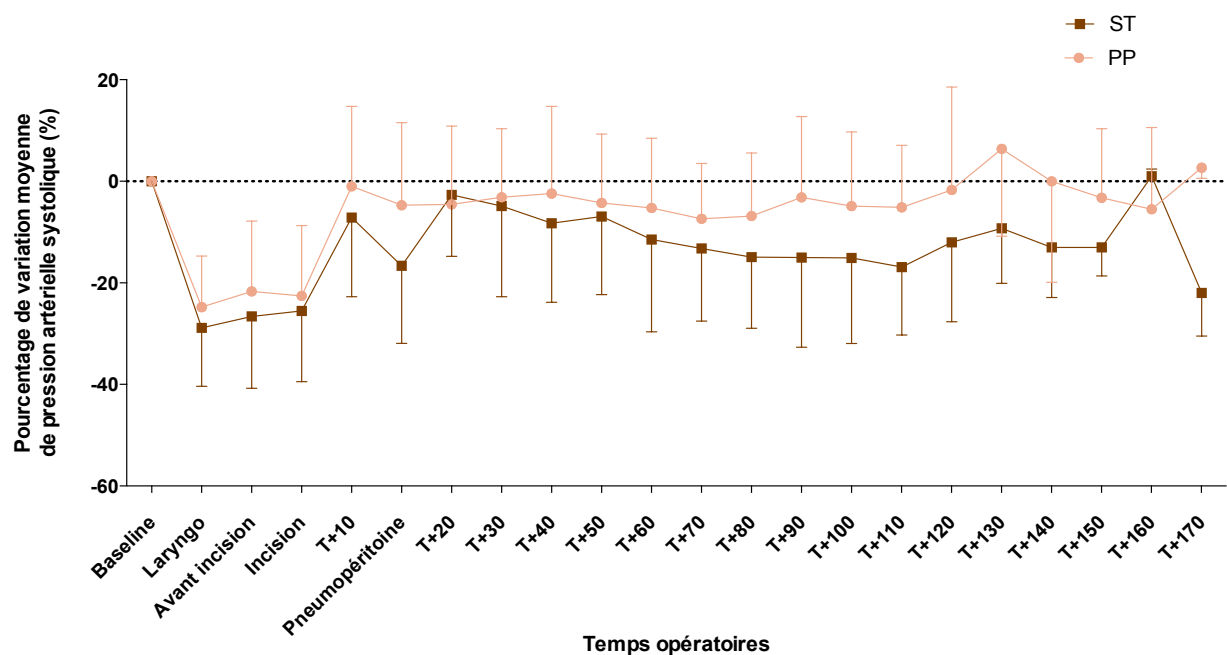


Figure 6. Pourcentage de variation de la PAS aux différents temps opératoires. ST = groupe standard, PP = groupe pupillométrie ; Effectifs donnés en valeur absolue, soit le nombre de patientes à chaque temps opératoire et dans chaque groupe (PP et ST).

Cinquante pourcents des patientes (n=23/46) ont eu recours à un traitement vasopresseur par éphédrine. L'utilisation d'éphédrine était identique dans les deux groupes avec une posologie moyenne de 6 mg ($\pm 7,5$). (Tableau 5, Figure 7)

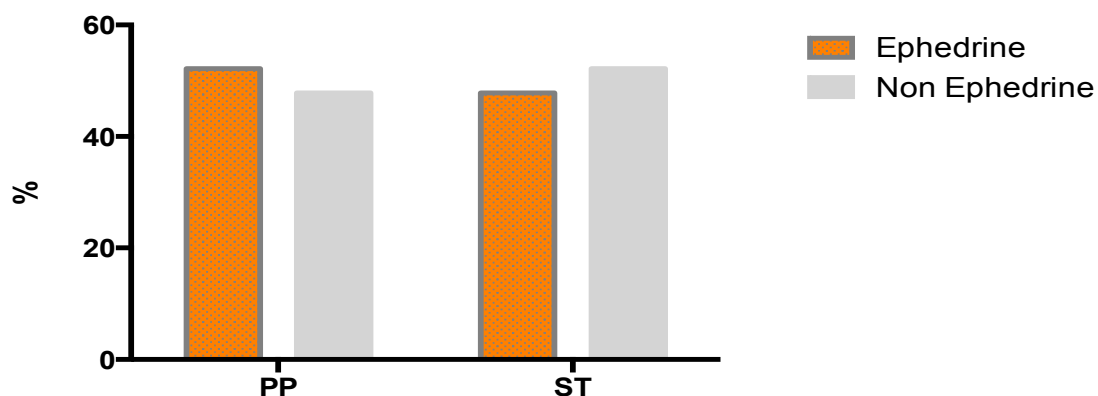


Figure 7. Comparaison de l'utilisation d'éphédrine dans les deux groupes. Données exprimées en pourcentage. PP = pupillomètre ; ST= standard.

Quatre-vingt-neuf pourcents des patientes (n=41/46) ont reçu un remplissage vasculaire durant l'intervention, d'une quantité moyenne de 1144 ml (± 413).

Treize pourcents des patientes (n=6/46) ont bénéficié d'un traitement antihypertenseur par Nicardipine dont 83% (n=5/6) dans le groupe PP.

	N	%	Moyenne	ET*
Ephédrine (mg)	23	50	6	7,5
Remplissage vasculaire (ml)	41	89	1144	413
Nicardipine (mg)	6	13	0,2	0,5
Urapidil (mg)	0	0	0	0
Esmolol (mg)	2	4	2,2	11,1

Tableau 4. Utilisation de vasopresseurs et antihypertenseurs en peropératoire. N étant l'effectif exprimé en valeur absolue et en pourcentage, résultats rendus en terme de moyenne $\pm$ écart-type*

Le range du BIS, monitoring de la profondeur de l'anesthésie, était respecté en moyenne dans 70% des cas (N=31/46). En d'autres termes, 15 patientes (32%) avaient un BIS inférieur à 40 lors de la laryngoscopie.

7.3.2 DONNEES POST-OPERATOIRES

La durée moyenne de séjour en SSPI était de 105 min (± 32). Le délai moyen d'extubation était de 7 minutes ($\pm 0,002$), identique dans les deux groupes (ns).

L'évaluation de la douleur postopératoire par l'EVS mettait en évidence des scores majoritairement compris entre 0 et 2 à l'entrée en SSPI ; entre 0 et 1 à la sortie. Aucune différence n'était observée selon le groupe.

		N	%
EVS arrivée SSPI			
	0	19	41
	1	8	17
	2	10	22
	3	8	17
	4	1	2
EVS sortie SSPI			
	0	16	35
	1	24	52
	2	6	13

Tableau 5. Score de douleur (EVS) en SSPI. Effectif exprimé en valeur absolue (N) et en pourcentage.

L'incidence des nausées vomissements postopératoires (NVPO) était quasiment nulle, quel que soit le groupe (aucun vomissement dans les deux groupes, 0,9% de nausées (n=2/23) dans le groupe PP vs 0% dans le groupe ST).

8 DISCUSSION

Notre travail confirme que l'utilisation du pupillomètre comme monitoring de l'analgésie, afin de titrer les doses de rémifentanyl peropératoire, permet une épargne significative d'agents morphiniques peropératoire. A ce jour, il n'existe pas de données scientifiques évaluant l'intérêt de la pupillométrie dans l'épargne morphinique per-opératoire.

Nos résultats sont à souligner notamment car le rémifentanyl est l'opioïde de choix des protocoles d'anesthésie intraveineuse exclusive de part ses propriétés pharmacologiques (26,27).

La réduction des doses de morphiniques utilisées en peropératoires serait d'autant plus intéressante que le rémifentanyl induit des phénomènes de tolérance aiguë (28). En effet plusieurs auteurs, confirment que l'utilisation peropératoire de posologies élevées de morphiniques d'action brève, comme le rémifentanyl est susceptible de générer de tels phénomènes du fait d'une baisse de leur puissance, responsable d'une demande postopératoire en opiacés plus élevée (29,30). Des doses peropératoire élevées de rémifentanyl ($0,3\mu\text{g/kg/min}$) doubleraient la consommation de morphine postopératoire, par rapport à des doses à $0,1\mu\text{g/kg/min}$ (31). Même conclusion pour Angst en 2015, dans une revue de la littérature sur l'utilisation du rémifentanyl en peropératoire, faisant état d'une quinzaine d'études datant des années 2000, toutes comparaient l'impact de deux posologies différentes de rémifentanyl sur la douleur postopératoire (32). Une augmentation des consommations de morphine postopératoire était relevée pour des posologies à $0,2-0,4\mu\text{g/kg/min}$ vs $0,1\mu\text{g/kg/min}$. Dans notre travail, les consommations de rémifentanyl utilisées étaient faibles ($0,12\mu\text{g/kg/min}$ en moyenne), laissant penser que dans les deux groupes, le risque de survenue d'une tolérance aiguë aux morphiniques soit faible, d'autant plus dans le groupe pupillométrie dont les consommations moyennes sont significativement plus basses. Les posologies utilisées dans notre travail sont superposables à celles mesurées par Guglielminotti et al. (33). Cette étude réalisée récemment suggérait que la modification du RDP en réponse à une stimulation nociceptive permettrait de prédire les mouvements à

l'incision avec une précision équivalente aux modèles pharmacologiques de perfusion anesthésique intraveineux (TIVA) propofol/rémifentanil. Dans cette étude, un seuil de Ce rémifentanil à 3ng/ml définissait le groupe des patients ne présentant pas de mouvement à l'incision ce qui concorde avec les données de ce travail, dans le groupe pupillométrie.

Concernant la douleur postopératoire immédiate, celle-ci était anticipée par l'administration de morphine (0,15 mg/kg) de façon protocolaire avant la fin de la perfusion de rémifentanil, comme le recommande la littérature (34,35). Aucune différence en termes de consommation en morphiniques postopératoires n'était observée malgré la baisse significative de posologies de rémifentanil utilisées dans le groupe guidé par le pupillomètre ce qui là aussi confirme les données de la littérature pour de faibles consommation de rémifentanil peropératoires (32).

Autre phénomène postopératoire décrit lors de l'utilisation de morphiniques à courte durée d'action, c'est l'hyperalgésie postopératoire. Sa physiopathologie est complexe. L'administration de morphinique à fortes doses pour bloquer les afflux nociceptifs entraînerait une activation des récepteurs NMDA, responsable d'hyperalgésie postopératoire (36–38). Les opioïdes participent au développement de ces phénomènes d'hypersensibilité car ils possèdent des effets hyperalgésiants d'origine centrale qui s'expriment cliniquement lors de la disparition de leur effet antalgique de plus courte durée (39). De fait, la diminution des doses de morphiniques peropératoire permet de réduire cette hyperalgésie secondaire postopératoire tout en traitant l'hyperalgésie primaire liée au traumatisme provoqué par la chirurgie. Une méta-analyse récente (27 études) de Fletcher et Martinez visant à étudier les conséquences de l'utilisation de fortes posologies de morphiniques peropératoires confirme le fait que de fortes doses d'opioïdes peropératoires sont associées à des scores de douleur postopératoires plus élevés et une consommation de morphine postopératoire plus importante (40).

Ces résultats ne sont pas observés de manière significative dans notre travail d'une part du fait du faible effectif, du type de chirurgie (coelioscopie) et d'autre part d'une consommation

totale faible en rémifentanil ($0,12\mu\text{g/kg/min}$). Cortinez ne montrait pas non plus de phénomène d'hyperalgésie postopératoire après chirurgie gynécologique sous rémifentanil même à des doses plus élevées ($0,23\mu\text{g/kg/min}$) (41). De plus, il semble clairement établi que ces phénomènes d'hyperalgésie et de tolérance aux opiacés sont également dépendants du temps de perfusion de rémifentanil. Or le temps d'intervention moyen pour notre travail était court, de 98 min (± 49).

Un autre objectif de cette étude était de savoir si l'utilisation du pupillomètre, en réduisant la consommation de morphiniques permettait de limiter le retentissement cardiovasculaire de l'anesthésie. Or dans ce travail, l'incidence des épisodes d'hypotension artérielle peropératoire était élevé avec 74 % de baisse de plus de 20% de la PAS à l'induction (laryngoscopie). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (42–44). Une revue de la littérature à partir de 130 études, incluant 15 509 patients subissant une chirurgie non cardiaque programmée (dont 11% était de la chirurgie gynécologique), relevait une incidence peropératoire de 41% de pression artérielle systolique inférieure à 80mmHg. Quatre-vingt-treize pourcents des patients présentaient au moins un épisode de $\text{PAS} < 20\%$ de la valeur préopératoire (42). Le retentissement de ces événements hémodynamiques peropératoires n'est pas négligeable. Pour Lonjaret, une instabilité tensionnelle péri-opératoire est associée à des complications cardiaques, rénales et neurologiques (43). Même si le seuil et la durée des épisodes d'hypotension qui engendreraient des complications n'est pas clairement défini, il paraît raisonnable de définir l'hypotension péri-opératoire comme une diminution de 20% de la pression artérielle systolique (PAS) par rapport à la valeur initiale, définition retenue dans cette série. Kheterpal a démontré qu'une chute de 40% de la pression artérielle moyenne (PAM) ou un épisode de $\text{PAM} < 50\text{mmHg}$ en peropératoire serait un facteur prédictif de complications cardiovasculaires postopératoires (45). Même de brefs épisodes de $\text{PAM} < 55\text{mmHg}$ seraient associés à des atteintes rénales et myocardiques après une chirurgie non cardiaque, relatent Walsh et al. concernant une étude observationnelle incluant 33 330 interventions (44).

L'hypotension peropératoire est le plus souvent d'origine multifactorielle, source d'une

morbidité importante d'autant plus que les patients opérés sont âgés. L'une des étiologies de ces hypotensions est le retentissement hémodynamique des agents pharmacologiques nécessaires à l'anesthésie générale, plus particulièrement à l'induction (26,27). Dans cette étude préliminaire, la titration morphinique peropératoire guidée par la pupillométrie ne permet pas de prévenir les épisodes d'hypotension artérielle tout particulièrement à l'induction malgré une diminution des consommations peropératoires de remifentanyl. A l'inverse, les épisodes d'hypertension peropératoire peuvent également être délétères en termes de risque cardiovasculaire. Néanmoins, une récente publication ne mettait pas en évidence de lien entre les épisodes hypertensifs peropératoires et la mortalité à 30 jours, alors que l'hypotension oui (46). Ainsi, l'incidence dans notre travail y est très faible, avec un recours à un traitement antihypertenseur chez seulement 6 patientes (13%).

L'incidence des NVPO rapportées dans ce travail était quasiment nulle. Toute chirurgie confondue, celle-ci est d'environ 20 à 30% dans la littérature (47). Les laparoscopies gynécologiques font partie des chirurgies à risque de NVPO d'autant plus que la population concernée est jeune (48). Cette plus faible incidence observée dans ce travail est vraisemblablement liée à l'utilisation d'une anesthésie intraveineuse exclusive (49), à la réalisation d'une prévention systématique des NVPO par ondansétron et dexaméthasone dès un score d'Apfel à 2, et la faible consommation de remifentanyl. Aucune prévention par droleptan n'a été réalisée afin de ne pas perturber le réflexe pupillaire celui-ci affectant directement ce dernier (25). De plus, l'incidence des NVPO de ce travail se limitait au temps de SSPI alors que dans la plupart des études, le recueil se fait sur les 24 premières heures postopératoires.

Les délais d'extubation dans notre travail sont courts, sans différence significative entre les deux groupes, expliqués par l'utilisation de faibles posologies de morphiniques et de durées opératoires courtes (98 min). Aucune données comparant les délais d'extubation, que l'anesthésie soit guidée par pupillométrie ou non, n'ont été décrites.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Premièrement, ce travail est une analyse intermédiaire dont le recueil est encore en cours sur le site du CHU de Brabois. Le but initial du travail était de mélanger deux types de population d'une part des femmes jeunes en bonne santé d'autre part des sujets plus âgés avec de nombreuses comorbidités. L'échantillon analysé dans ce travail comprend avant tout des patientes jeunes, d'âge moyen 47 ans, et de score ASA 1 ou 2 majoritairement. Pour autant, chez ces patientes chez qui on attendait des consommations élevées de rémifentanyl, la consommation moyenne était faible et une différence de consommation de rémifentanyl est notée en cas d'utilisation de la pupillométrie.

Concernant les épisodes hypotensifs, nous pouvons suggérer qu'ils sont majoritairement provoqués par l'utilisation d'hypnotique intraveineux d'autant plus que nous avons relevé une incidence de 32% des patientes qui avaient une valeur de BIS en dessous du seuil fixé par le protocole.

Aucune différence significative de consommation de morphine en post-opératoire n'a été mise en évidence. Ceci peut être expliqué par l'administration systématique d'un bolus de morphine avant l'arrêt de la perfusion de rémifentanyl. Il aurait été plus judicieux de limiter l'administration de morphiniques à la salle de réveil d'autant que les niveaux de douleurs des coelioscopies gynécologiques est faible et aurait permis un recueil plus exhaustif en salle de réveil. Cependant comme l'étude prévoyait l'inclusion d'autres chirurgies, l'administration de morphine peropératoire a été retenue.

Sur le plan des NVPO, l'utilisation systématique d'une prévention et un recueil cours sur le temps de salle de réveil n'a pas permis non plus de mettre en évidence de différence.

9 CONCLUSION

L'étude du RDP est un indice plus sensible et plus rapide que les variations hémodynamiques comme reflet de l'analgésie au cours d'une anesthésie générale. L'utilisation de la pupillométrie comme monitoring peropératoire de l'analgésie permet de réduire les consommations de morphiniques pendant l'intervention sans diminuer l'incidence des phénomènes d'hypotensions peropératoires dans une population de sujets jeune en bonne santé. La consommation de morphine postopératoire, l'incidence des NVPO, les délais d'extubation et de séjour en salle de réveil quant à eux ne sont pas modifiés par l'utilisation de la pupillométrie. Il faudra attendre la fin des inclusions et l'analyse bicentrique de ce travail pour pouvoir rendre les conclusions définitives.

10 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Constant I, Nghe M-C, Boudet L, Berniere J, Schraye 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*. 2006 May 1;96(5):614–9.
2. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):4–10.
3. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG. Relationship Between Lower Oesophageal Contractility, Clinical Signs and Halothane Concentration During General Anaesthesia and Surgery in Man. *Br J Anaesth*. 1987 Nov 1;59(11):1346–55.
4. Luginbühl M, Bieniok C, Leibundgut D, Wymann R, Gentilini A, Schnider TW. Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: clinical evaluation of a novel model-based predictive controller. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):462–70.
5. 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*. 2004 Jun;100(6):1353–72.
6. 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*. 2010 Apr;112(4):872–80.
7. 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*. 2013 Jun;110(6):1024–30.
8. Li X, Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg*. 2001 Jul;93(1):204–9.
9. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Sep;53(8):975–85.
10. 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*. 2007 Apr;98(4):447–55.
11. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blysaert NBK, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):359–67.
12. 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*. 2009 Oct;103(4):586–93.
13. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Ilies C, Hoecker J, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1175–83.

14. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106(1):101–11.
15. 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.
16. 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.
17. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1996 Oct;85(4):748–54.
18. 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*. 2007 Oct;99(4):509–13.
19. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 2003 Sep 1;91(3):347–52.
20. 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*. 1997 Oct;87(4):849–55.
21. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 May;76(5):1072–8.
22. 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*. 1999 Aug;89(2):278–83.
23. 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.
24. Koivusalo AM, Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Aug;44(7):834–41.
25. Larson MD. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1652–6.
26. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):10–23.
27. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):24–33.

28. Laulin JP, Célèrier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience*. 1999 Mar;89(3):631–6.
29. Coquin J, Tafer N, Mazerolles M, Pouquet O, Pfeiff R, Richebé P, et al. Monitoring de la dilatation pupillaire dans l'évaluation d'une tolérance aiguë au rémifentanil en chirurgie cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2009 Nov;28(11):930–5.
30. Dualé C, Julien H, Pereira B, Abbal B, Baud C, Schoeffler P. Pupil diameter during postanesthetic recovery is not influenced by postoperative pain, but by the intraoperative opioid treatment. *J Clin Anesth*. 2015 Feb;27(1):23–32.
31. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Mar;20(1):161–80.
32. Angst MS. Intraoperative Use of Remifentanil for TIVA: Postoperative Pain, Acute Tolerance, and Opioid-Induced Hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Jun;29 Suppl 1:S16–22.
33. Guglielminotti J, Grillo N, Paule M, Mentré F, Servin F, Montravers P, et al. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology*. 2015 May;122(5):985–93.
34. Muñoz HR, Guerrero ME, Brandes V, Cortinez LI. Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2002 Jun;88(6):814–8.
35. Derrode N, Lebrun F, Levron J-C, Chauvin M, Debaene B. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):842–9.
36. Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):308–9.
37. Richebe P, Cahana A, Rivat C. Tolerance and opioid-induced hyperalgesia. Is a divorce imminent? *Pain*. 2012 Aug;153(8):1547–8.
38. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg*. 1998 Jun;86(6):1307–11.
39. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience*. 1998 May;84(2):583–9.
40. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):991–1004.
41. Cortinez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001 Dec;87(6):866–9.
42. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007 Aug;107(2):213–20.

43. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integr Blood Press Control*. 2014;7:49–59.
44. 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*. 2013 Sep;119(3):507–15.
45. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, Rosenberg AL, Shanks AM, Zhang L, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*. 2009 Jan;110(1):58–66.
46. 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*. 2015 Aug;123(2):307–19.
47. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992 Jul;77(1):162–84.
48. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992;69(7 Suppl 1):24S – 32S.
49. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409–17.

ANNEXE 1 :

NOM:
PRENOM:
DATE NAISSANCE:

AGE:
SEXE: F ☐ - M ☐
POIDS (kg):
TAILLE (cm):
IMC:
ASA:

Type de chirurgie:

- ☐ Viscérale
☐ Gynécologique

Geste opératoire:

Conversion laparotomie:

☐ OUI - ☐ NON

Critères d'exclusion:

- ☐ Urgence
☐ Pathologie oculaire
☐ BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$
☐ Douleur neuropathie
☐ Dysautonomie
☐ Traitement au long cours par morphinique
☐ Prise de dropéridol ou métoclopramide
☐ Intoxication alcoolique sévère ou usage de stupéfiants

N° Randomisation:

Groupe: ☐ STANDARD - ☐ GUIDÉ

INDUCTION

Temps	FC	PA	BIS	TOF	Ce PROP	Ce REMI	$\Delta\text{RDP à } 60\text{mA}$
AVANT INDUCTION							
Ce PROP et REMI à [2]							
BIS à 50 ± 10							
AVANT LARYNGOSCOPIE							
APRES INTUBATION							
AVANT INCISION							

EVENEMENTS PER et POST INDUCTION

	OUI	NON	TRAITEMENT
PA > 140/90 mmHg ou $\uparrow$ de 20% base	☐	☐	
FC > 90 BPM ou $\uparrow$ de 20% base	☐	☐	
PA < 90/60 mmHg	☐	☐	
FC < 55 BPM	☐	☐	

PER OPERATOIRE

Temps	FC	PA	BIS	TOF	Ce PROP	Ce REMI	$\Delta\%RDP$
INCISION (H)							
H+10							
H+20							
H+30							
H+40							
H+50							
H+60							
H+70							
H+80							
H+90							
H+100							
H+110							
H+120							
H+130							
H+140							
H+150							
H+160							
H+170							
H+180							
H+200							
H+220							
H+240							
H+260							
H+280							
H+300							

EVENEMENTS PER OPERATOIRE

Temps	FC	PA	BIS	TOF	Ce PROP	Ce REMI	$\Delta\%RDP$
INCISION (10H05)							
PNEUMOPERITOINE (10H20)							
EXERESE PIECE (10H45)							
DEBUT FERMETURE (10H50)							
FIN FERMETURE (11H05)							

Heure	Evénement hémodynamique (HTA, Tachycardie...)	BIS	Ce PROP	Ce REMI	$\Delta\%RDP$	TRAITEMENT

POSOLOGIES TOTALES

MEDICAMENT	POSOLOGIE TOTALE	DUREE PERFUSION
PROPOFOL		
REMIFENTANIL		
CURARE (=)		
EPHEDRINE		
NICARDIPINE, URAPIDIL ou ESMOLOL		
REPLISSAGE VASCULAIRE		

EVENEMENTS POST OPERATOIRE EN SSPI

Heure arrivée :

Heure de sortie théorique (ALDRETE à 10) :

Temps passé en SSPI (min) :

	OUI	NON
Nausées	☐	☐
Vomissements	☐	☐

EVALUATION DE LA DOULEUR

EVS à l'arrivée en SSPI (à entourer) :

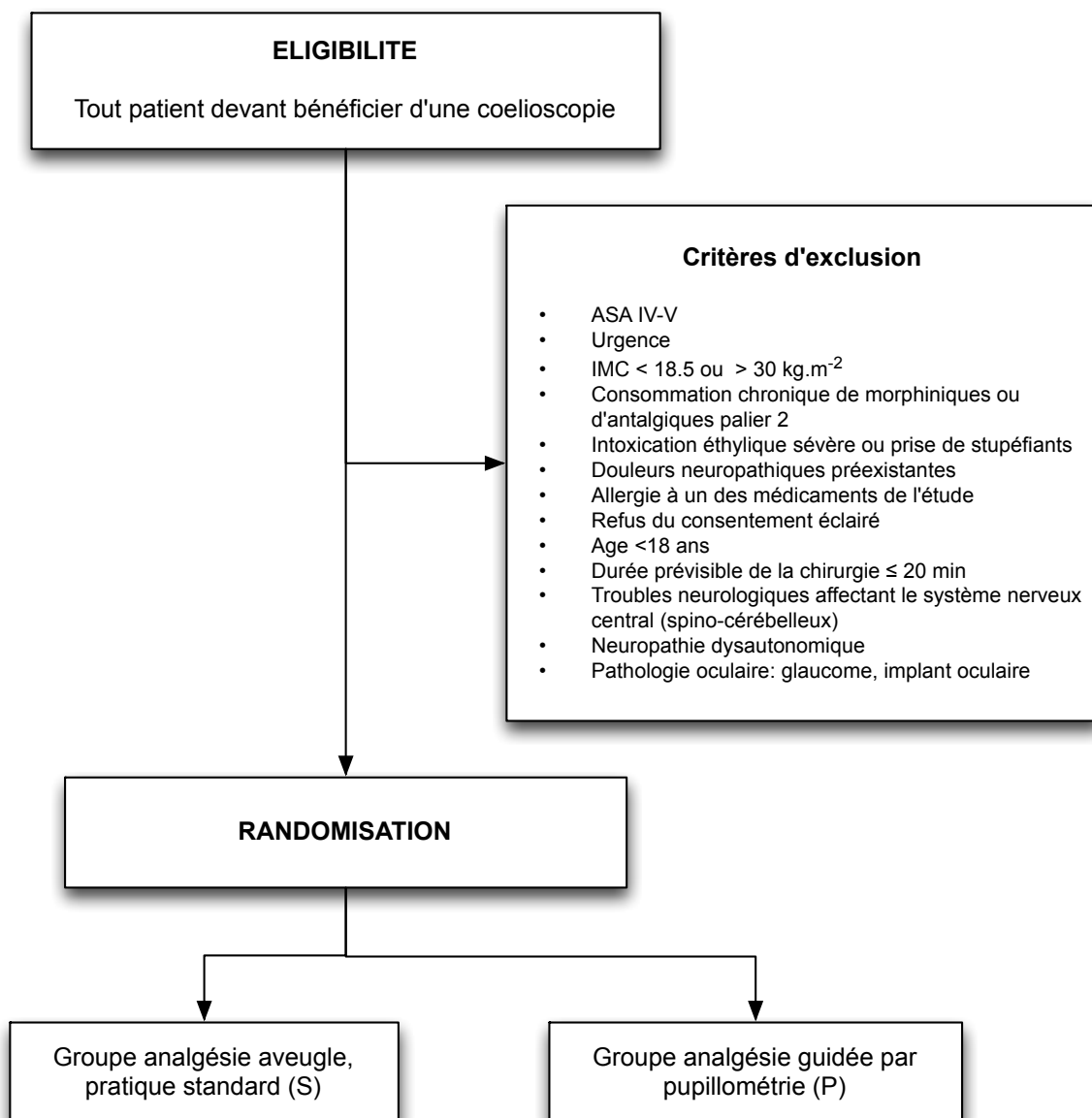
EVS	0	1	2	3	4
-----	---	---	---	---	---

Dose totale de titration en morphine (2mg/5min) pour $EVS \leq 1$ (en mg) :

EVS à la sortie de SSPI (à entourer) :

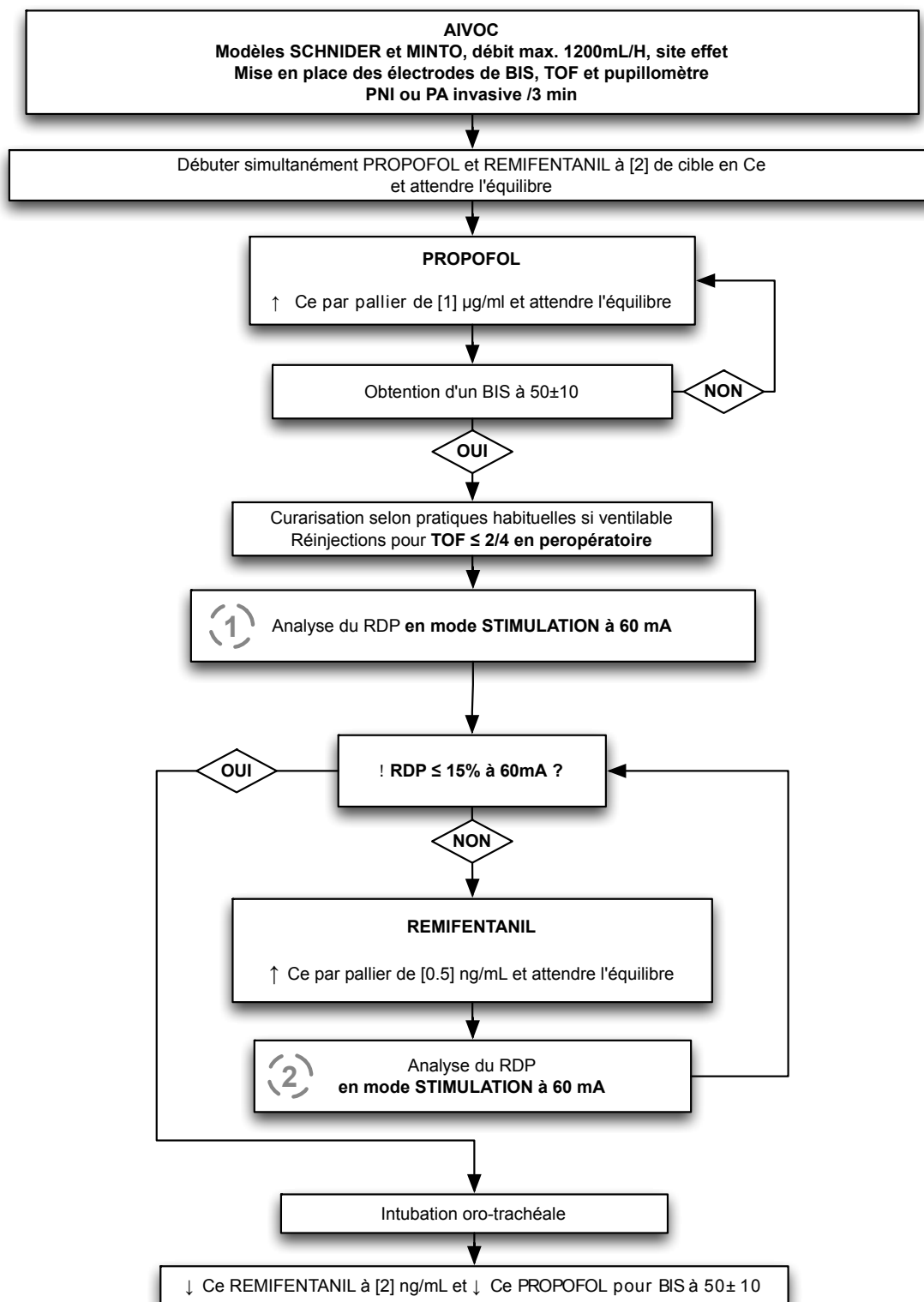
EVS	0	1	2	3	4
-----	---	---	---	---	---

ANNEXE 2. Design de l'étude

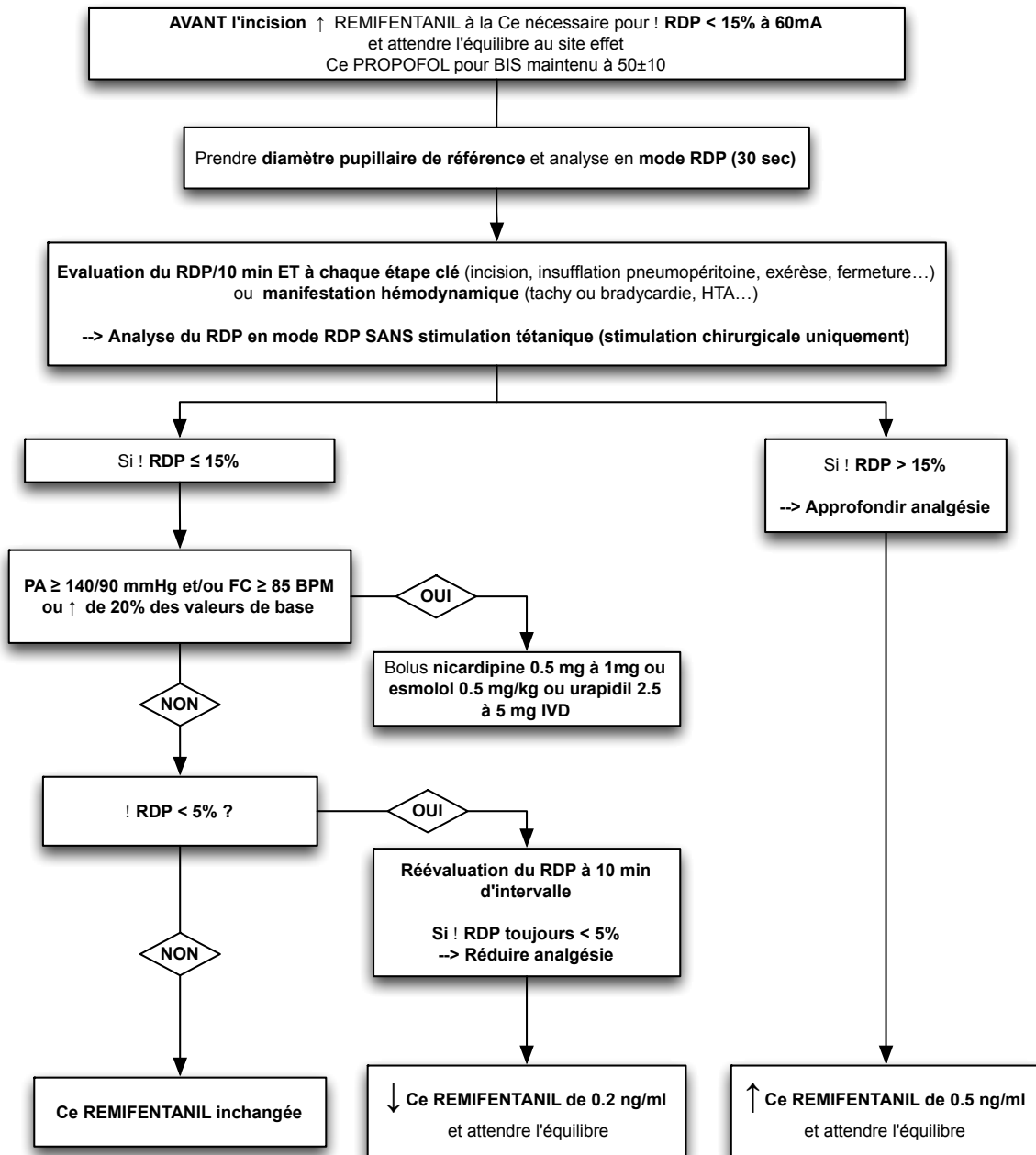


Groupe analgésie guidée par pupillométrie

Induction

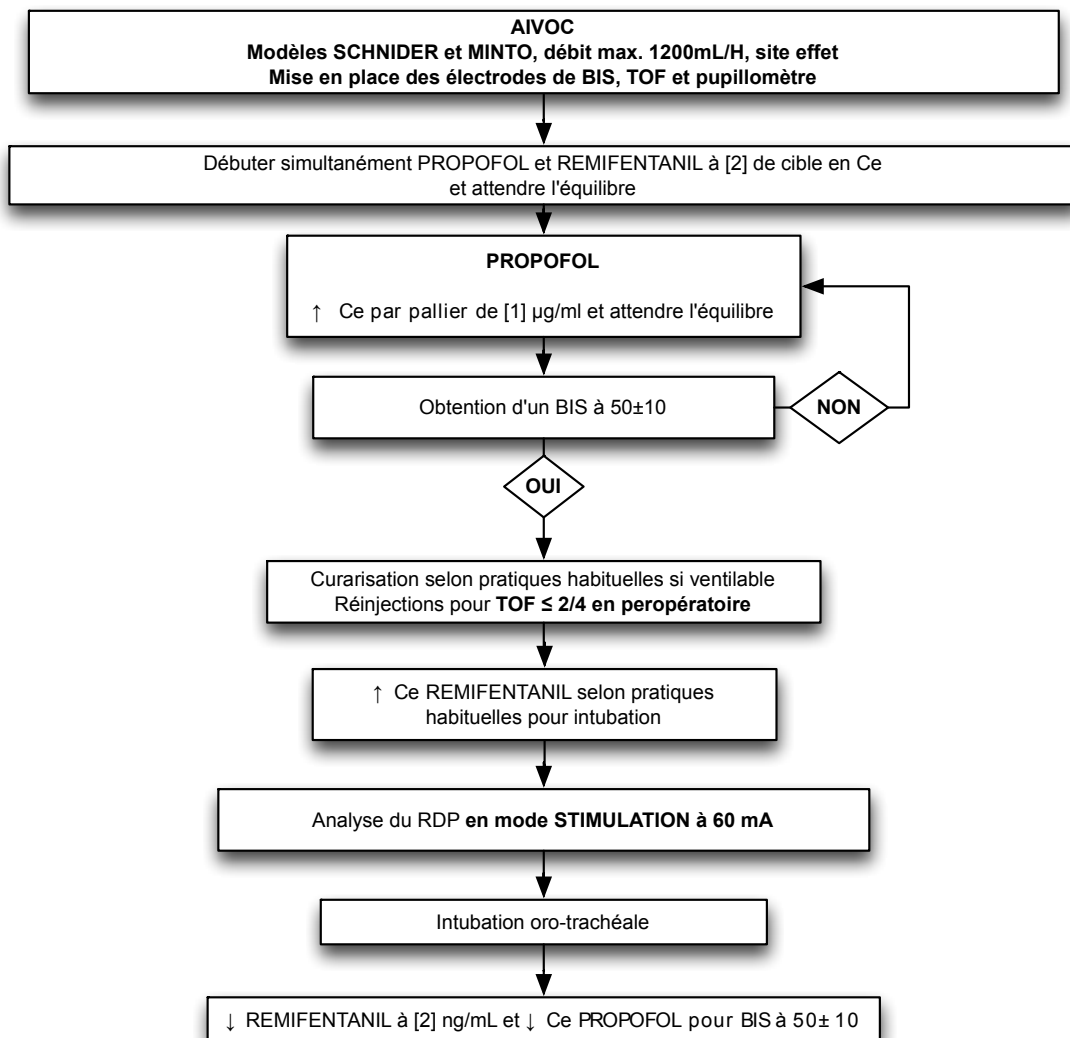


Per opératoire

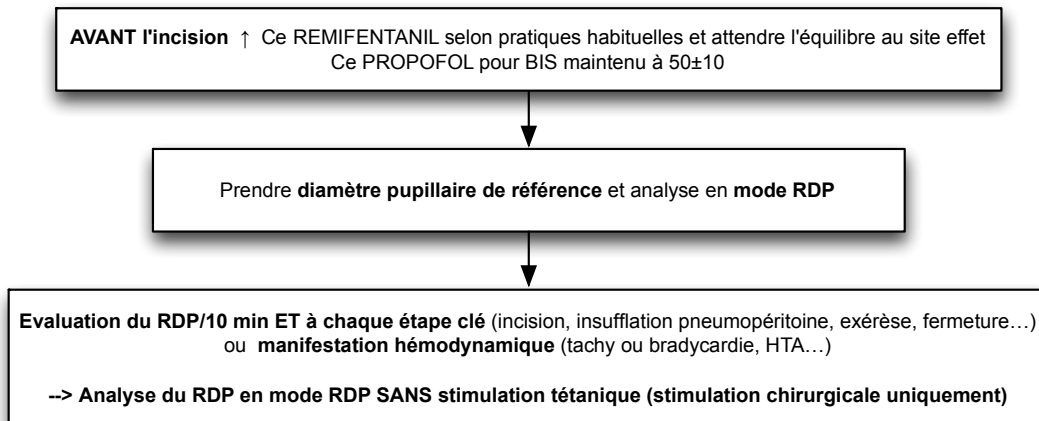


Groupe pratique standard

Induction



Per opératoire



Gestion des évènements peropératoires

Traitement de l'hypotension artérielle ($PAS \leq 60$ mmHg ou $\downarrow$ 20% de la valeur de base)

- Remplissage vasculaire par Ringer lactate 250 à 500 ml
- $\pm$ EPHEDRINE 3 à 12mg IVD

Traitement de la bradycardie ($FC < 40BPM$)

- ATROPINE 0,5 à 1 mg IVD

Prévention NVPO:

- Dexamethasone 4mg
- Ondansétron (Zophren®) 4mg

Contre indication au droperidol et metoclopramide avant la SSPI (interaction avec RDP)

Critères de sortie secondaire de l'étude:

Administration d'atropine, de droperidol ou de metoclopramide en per opératoire

ANNEXE 6

Gestion de la période post opératoire

A la fermeture cutanée:

- Paracétamol 1g IVL
- AINS: Ketoprofène 50 mg en l'absence de contre indication ou nefopam 20 mg si contre indication IVL
- Morphine 0.1 mg/kg IV

En fin d'intervention avant réveil et extubation:

- Antagonisation de la curarisation
- Administration de la prévention NVPO par dropéridol si besoin

En SSPI

Evaluation de la douleur par échelle simplifiée (EVS)

- EVS=0 -> pas de douleur
- EVS=1 -> douleur simple
- EVS=2 -> douleur modérée
- EVS=3 -> douleur sévère
- EVS=4 -> douleur extrême

Evaluation de la douleur par échelle visuelle analogique (VAS)

Si EVS≥2 et/ou EVA ≥ 30/100

=> Titration morphine: **2 mg/5min**

Score d'Aldrete
NVPO

VU

NANCY, le **28 juin 2015**
Le Président de Thèse

Professeur Claude MEISTELMAN

NANCY, le **28 juillet 2015**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Karine ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 7038

NANCY, le **1^{er} septembre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

RESUME DE LA THESE

Introduction :

En l'absence de monitoring spécifique de l'analgésie, l'administration peropératoire des agents morphiniques se base essentiellement sur la survenue de modifications hémodynamiques. L'analyse du réflexe de dilatation pupillaire (RDP) pourrait être un outil intéressant dans ce contexte, celui-ci étant un bon reflet de la stimulation du système nerveux autonome. Le but de cette étude était de comparer la consommation de morphiniques (rémifentanil et morphine) en per et postopératoire immédiat au décours d'une chirurgie coelioscopique, l'analgésie étant guidée ou non par l'utilisation d'un pupillomètre.

Matériel et méthode :

Etude prospective, contrôlée, randomisée, avec l'accord du CPP EST 3 chez des patientes opérées d'une chirurgie coelioscopique réglée. Etude préliminaire menée à la Maternité Régionale de Nancy. Inclusions après information, et consentement. Randomisation à la visite préanesthésique. Une anesthésie IV standardisée était réalisée en mode AIVOC (propofol/rémifentanil). Les posologies de rémifentanil étaient adaptées en fonction du RDP dans le groupe « pupillomètre » (PP), et laissées à l'appréciation de l'opérateur dans le groupe « standard » (ST). Une mesure de RDP était réalisée à l'induction, lors de la laryngoscopie, avant l'incision, à l'incision, au pneumopéritoine puis toutes les dix minutes à partir de l'incision. La consommation de morphine postopératoire était relevée en SSPI ainsi que les scores de douleur et l'incidence des NVPO.

Résultats :

Quarante six patientes de score ASA 1 à 3 ont été incluses. La consommation moyenne de rémifentanil peropératoire ($\mu\text{g/kg/min}$) était significativement plus faible dans le groupe PP ($0,09 \pm 0,03$ vs $0,15 \pm 0,04$, $p < 0,0001$). Une baisse de plus de 20% de la pression artérielle moyenne était constatée lors de l'induction et ce que l'anesthésie soit guidée ou non par la pupillométrie. La consommation moyenne de morphine postopératoire était identique dans les deux groupes : $9,8 \pm 6,2\text{mg}$ dans le groupe PP vs ST $9,5$ vs $10,1$; $p = 0,52$. Aucune différence en termes de NVPO, de score de douleurs postopératoires, de délai d'extubation n'était notée.

Discussion :

L'utilisation de la pupillométrie comme monitoring peropératoire de l'analgésie permet de réduire les consommations de morphiniques pendant l'intervention sans diminuer l'incidence des phénomènes d'hypotensions peropératoires dans une population de sujets jeunes en bonne santé.

TITRE EN ANGLAIS: Interest in the study of pupil dilation reflex on the consumption of intraoperative remifentanil and morphine immediately after surgery in laparoscopic surgery. Preliminary study at the Regional Maternity, prospective, randomized, controlled.

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS: pupillometry, intraoperative monitoring, anesthesia, laparoscopy, remifentanil

INTITULÉ ET ADRESSE :

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