

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 056

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES Anesthésie - Réanimation)

par

Julien Théraud
né le 25/01/1985

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2013

Peut-on prédire un défaut d'analgésie par la mesure du réflexe de dilatation pupillaire chez le patient sédaté de réanimation ?

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme PAULUS

Membres du jury : Madame le Professeur Corinne LEJUS
Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE
Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Remerciements au Professeur Karim Asehnoune, au Docteur Jérôme Paulus, à mes professeurs, à ma famille et à mes amis.

SOMMAIRE

1. Index des figures et des tableaux.....	p 5
2. Introduction.....	p 6
3. Matériel et méthode.....	p 12
3.1 Typologie de l'étude	p 12
3.2 Population de l'étude	p 12
3.3 Mesures du diamètre pupillaire	p 13
3.4 Protocole de l'étude	p 14
3.5 Analyse statistique	p 15
4. Résultats.....	p 17
4.1 Population de l'étude	p 17
4.2 Douleur induite par une aspiration endotrachéale chez les patients profondément sédatés	p 19
4.3 Comparaison de la variation du diamètre pupillaire entre les patients ayant un niveau d'analgésie suffisant et ceux ayant un niveau d'analgésie insuffisant	p 19
4.4 Valeurs prédictives des stimulations téaniques sur un défaut d'analgésie lors de l'aspiration endotrachéale	p 22
4.5 Tolérance des stimulations électriques téaniques	p 25
5. Discussion.....	p 27
6. Conclusion.....	p 32
7. Bibliographie.....	p 33
8. Annexe.....	p 38

1. Index des figures et des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion p 18

Tableau 2 : Modification des valeurs physiologiques et comportementales des patients avant et après aspiration endotrachéale p 20

Tableau 3: Valeurs prédictives des variations du diamètre de la pupille pendant la stimulation tétanique sur le défaut d'analgésie lors d'une aspiration endotrachéale p 23

Figure 1 : Comparaison de la variation du diamètre de la pupille pour une intensité de stimulation de 10, 20 et 40 mA entre les patients qui présentent une analgésie suffisante et ceux qui présentent une analgésie insuffisante lors de l'aspiration endotrachéale p 21

Figure 2 : Courbes ROC de la variation du diamètre de la pupille pour des intensités de stimulation de 10, 20 et 40 mA sur la prédiction d'un défaut d'analgésie lors de l'aspiration endotrachéale p 24

Figure 3 : Tolérance des stimulations électriques tétaniques p 26

2. Introduction

La sédation est un terme général qui désigne l'utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinés à assurer le confort du patient à la fois physique et psychique et à faciliter les techniques de soins. La sédation regroupe deux composantes que sont la narcose et l'analgésie, regroupées sous le terme de « sédation analgésie ». On distingue la sédation analgésie dite « thérapeutique » de la sédation analgésie dite « de confort » [1]. La sédation analgésie thérapeutique est une sédation profonde. Elle fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de nombreuses pathologies de réanimation comme le syndrome de détresse respiratoire aigu ou le traumatisme crânien grave. Ainsi, en permettant une adaptation parfaite du patient au respirateur, elle est l'assurance d'échanges gazeux corrects. La sédation analgésie de confort permet quant à elle de prendre en charge la douleur des patients et d'améliorer leur tolérance à l'environnement médicalisé de réanimation. D'une manière générale, cette sédation a pour objectifs de permettre au patient d'être calme, conscient, confortable et non douloureux [2].

La prise en charge de la douleur du patient de réanimation est essentielle. Une douleur non soulagée peut induire un stress prolongé de l'organisme et ainsi prédisposer un patient de réanimation à une insuffisance surrénalienne, diminuer ses défenses immunitaires et affecter son métabolisme du glucose en augmentant la résistance à l'insuline [3,4]. Elle peut être également délétère chez le patient coronarien par augmentation de la demande métabolique du myocarde associée à une consommation

accrue en oxygène. Enfin, un défaut d'analgésie peut entraîner un état d'agitation du patient qui est associé à un risque plus élevé d'auto-extubation, d'arrachement de cathéters ou de systèmes de drainage, ou bien de traumatismes.

Mais à contrario, il a été montré qu'une sédation excessive peut-être responsable d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique pouvant aller jusqu'à 50 % chez le patient de réanimation [5]. En effet, dans une étude publiée en 1998, Kollef et al montrent que l'utilisation d'une sédation continue chez le patient de réanimation peut être associée à une prolongation de la ventilation mécanique, en comparaison aux patients ne recevant pas de sédation en continue (patients non sédatisés ou recevant une sédation par bolus). Ce résultat est ensuite confirmé par l'étude de Kress et al publiée en 2000 [6].

Il semble important d'évaluer au mieux la sédation des patients pour que celle-ci ne soit ni excessive, ni insuffisante. Cependant, l'évaluation de la douleur reste difficile, notamment chez le patient profondément sédatisé de réanimation sous ventilation mécanique. En effet, ces patients ne peuvent pas donner leur propre opinion. Leur douleur est de ce fait rarement évaluée. Par exemple, dans l'étude Dolorea, seulement 42% des patients ont bénéficié d'une évaluation de leur douleur au 2^{ème} jour d'hospitalisation en unités de soins intensifs, alors que dans le même temps 90% des patients ont reçu un traitement par opiacés [7].

Les stimuli nociceptifs sont pourtant fréquents dans les services de réanimation. On estime ainsi à environ 60% la proportion de patients de réanimation qui ressentent une douleur aiguë d'intensité modérée [8]. Les causes de ces douleurs aiguës les plus

fréquemment retrouvées chez ces patients sont la chirurgie, la ventilation mécanique et les procédures de soins telles que l'aspiration endotrachéale [8, 9, 10].

De nombreux outils d'évaluation de la douleur ont récemment été décrits ou sont en cours d'évaluation. Parmi eux, la vidéopupillométrie analyse entre autre le réflexe de dilatation pupillaire. Ce réflexe correspond à une dilatation de la pupille en réponse à une stimulation nociceptive et survient à la fois chez les patients éveillés et sédatisés. Plusieurs études cliniques ont suggéré que la réactivité de la pupille pouvait refléter l'équilibre analgésie nociception en anesthésie [11, 12]. Des études ont notamment montré une plus grande sensibilité de la variation du diamètre pupillaire comme mesure de la nociception par rapport aux réflexes circulatoires [12, 13, 14]. L'étude de Constant et al a ainsi montré que le réflexe de dilatation pupillaire était un marqueur de la nociception plus précoce et plus sensible que les modifications hémodynamiques ou les variations de l'index bispectral chez des enfants au cours d'une anesthésie générale [14]. Et plus récemment, en post opératoire immédiat, il a été montré que le réflexe de dilatation pupillaire et l'échelle verbale simple étaient corrélés de façon significative [15]. L'étude prospective d'Aissou et al publiée en 2012, suggère ainsi qu'une augmentation du diamètre pupillaire de plus de 23% après réalisation d'un stimulus nociceptif standardisé est associée à une probabilité élevée d'avoir une EVS (Echelle Verbale Simple) supérieure à 1 chez les patients en post opératoire immédiat.

Pour notre étude, le vidéopupillomètre utilisé est l'appareil Algiscan® mis au point par la société Idmed (Marseille, France). Cet appareil est maintenant distribué par l'entreprise Gamida. Il s'agit d'un pupillomètre portable de petite taille, d'un poids d'environ 300 g et qui est associé à une stimulation électrique tétanique. Des

électrodes de stimulations spécifiques permettent d'obtenir une reproductibilité des stimulations électriques. Cet appareil récent est équipé d'un système optique télécentrique qui ne nécessite aucune phase de calibration ou de compensation en fonction de la physiologie du patient. Il permet de réaliser des mesures multiples et répétées de la pupille avec une fréquence de 67Hz (diamètre instantané, diamètre minimal et maximal de la pupille, courbe d'évolution du diamètre, latence de réaction, réactivité de la pupille en %). Les mesures sont réalisées avec une résolution de 0.01 mm. A noter que cet appareil permet aussi la mesure du réflexe photomoteur par le déclenchement d'une stimulation lumineuse de 320 Lux.

La pupille est une ouverture dilatable et contractile du centre de l'iris par laquelle passent les rayons lumineux. Deux muscles antagonistes contrôlent le diamètre de la pupille. Le muscle dilatateur de la pupille est responsable, par sa contraction, d'une augmentation de la taille pupille (mydriase). Il s'agit d'une lame musculaire lisse circulaire présente à la surface de l'iris. Le second muscle est le sphincter de la pupille. Il est prépondérant dans la motricité pupillaire et est responsable d'une diminution de la taille de la pupille (myosis). Il s'agit d'un muscle lisse plat dont les fibres sont disposées de façon concentrique au niveau de l'iris.

L'innervation des muscles de l'iris est assurée par le système nerveux végétatif parasympathique et sympathique. Le système nerveux parasympathique est responsable de l'irido constriction. Les fibres parasympathiques prennent leur origine dans le pédoncule cérébral. Le centre parasympathique est ainsi constitué du noyau

d'Edinger Westphal et du noyau antéro médian. Un premier neurone pré ganglionnaire myélinisé relie ce centre intra axial au ganglion ophtalmique. Le neurone post ganglionnaire non myélinisé innerve les fibres musculaires de l'iris par l'intermédiaire du neurotransmetteur Acétylcholine. Le système sympathique (également appelé orthosympathique) contrôle la dilatation de la pupille. Le centre irido dilatateur principal est le centre cilio spinal de Budge et Waller qui se situe principalement dans la substance grise de la moelle spinale au niveau de la première vertèbre thoracique. Les fibres sympathiques pré ganglionnaires myélinisées font synapse avec les neurones post ganglionnaires dans le ganglion cervical supérieur. Ces neurones rejoignent ensuite les fibres musculaires dilatatrices de l'iris en cheminant le long de l'artère carotide puis de la division ophtalmique du nerf trijumeau. Le neurotransmetteur des neurones post ganglionnaires sympathique est la noradrénaline [16].

Il est observé une dilatation de la pupille dans les suites d'une stimulation nociceptive. Ce réflexe de dilatation pupillaire correspond à un réflexe nerveux sympathique chez le patient éveillé [17]. Chez le patient sédaté, cette dilatation de la pupille semble être provoquée par à une inhibition du système nerveux parasympathique par inhibition du noyau pupilloconstricteur [18].

Pour cette étude, nous avons étudié le réflexe de dilatation de la pupille. Le vidéopupillomètre permet ainsi de mesurer l'amplitude du Réflexe de dilatation pupillaire qui est la différence entre la taille de la pupille après stimulation nociceptive

et la taille de la pupille avant stimulation nociceptive divisée par la taille initiale de la pupille. Le résultat est exprimé en pourcentage.

RDP : Réflexe de Dilatation Pupillaire (exprimé en pourcentage), DPMax : Diamètre Pupillaire Maximal, DPMin : Diamètre Pupillaire Minimal

$$RDP = [(DPMax - DPMin) / DPMin] \times 100$$

Le vidéopupillomètre couplé à une stimulation tétanique semble intéressant pour évaluer la douleur chez les patients pour lesquels une expression de la douleur par la communication est impossible. Prévoir un défaut d'analgésie avant la réalisation d'une stimulation potentiellement nociceptive serait utile pour la prise en charge de la douleur, en particulier en unité de réanimation avant la réalisation de procédures de soins courants telle une aspiration endotrachéale. Le fait de pouvoir prédire un défaut d'analgésie avant la réalisation d'une telle procédure permettrait non seulement de prendre en charge la douleur du patient mais également d'éviter la survenue d'une désadaptation du patient au respirateur.

A notre connaissance, la mesure du réflexe de dilatation pupillaire par un vidéopupillomètre couplé à une stimulation électrique tétanique n'a pas encore été étudiée en réanimation. L'objectif de cette étude est d'utiliser un vidéopupillomètre couplé à une stimulation tétanique pour évaluer la valeur prédictive du réflexe de dilatation pupillaire après stimulation tétanique comme indicateur d'un défaut d'analgésie lors d'une aspiration endotrachéale.

3. Matériel et méthode

3.1 Typologie de l'étude

Il s'agit d'une étude évaluative, monocentrique et prospective, menée dans une unité de réanimation chirurgicale du centre hospitalier universitaire de Nantes (France). Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local (le Comité Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé). Les patients étant initialement sédatés, nous avons obtenu le consentement des proches du patient avant toute inclusion à l'étude, après information orale et écrite. Le consentement des patients a ensuite été recherché à posteriori. Un document d'information écrit a également été remis au patient et à ses proches. La participation des patients à cette étude a pris fin lorsque toutes les mesures ont été réalisées.

3.2 Population de l'étude

Les critères d'inclusion à cette étude ont été :

- Age entre 18 et 85 ans
- Hospitalisation dans le service de réanimation chirurgicale
- Patient sous ventilation mécanique
- Patient sous sédation profonde : score sur l'échelle BPS (Behavioral Pain Scale) ≥ 3 [19] et score sur l'échelle RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) ≤ -4

[20]. L'échelle BPS utilisée pour cette étude est une échelle de comportement fiable et validée chez le patient de réanimation [21, 22].

Les critères d'exclusion à cette étude ont été :

- Refus du patient ou de ses proches de participer à l'étude
- Instabilité hémodynamique
- Anomalie préexistante des pupilles
- Traitement par β -bloquant
- Traitement pouvant interférer avec le réflexe de dilatation pupillaire
- Présence d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable

3.3 Mesures du diamètre pupillaire

Un vidéopupillomètre automatique fournit des mesures fiables de la taille de la pupille [23]. Les variations du diamètre pupillaire ont été mesurées en utilisant un pupillomètre infrarouge portable (IDMED, Marseille, France). Ce dispositif est original car il associe à l'analyse de la pupille une stimulation électrique tétanique. Le but de cette stimulation tétanique est de simuler un stimulus nociceptif pendant que l'opérateur analyse la pupille. Cette stimulation électrique tétanique dure 10 secondes avec une intensité allant de 0 à 60 mA. Une fois les électrodes de stimulation électrique reliées au patient, le médecin positionne l'appareil au niveau de l'œil du patient et déclenche la stimulation nociceptive. Cet appareil effectue ainsi un balayage

multiple de la pupille et affiche le pourcentage de variation du diamètre pupillaire directement sur l'écran dans les 10 secondes de la stimulation tétanique du nerf médian. Le niveau d'impédance du système a été contrôlé avant chaque stimulation. La stimulation électrique tétanique n'a pas été réalisée sur un membre traumatisé ou dans le cadre d'une hémiplégie. Les mesures ont également été réalisées avec un contrôle de la luminosité de la chambre de sorte qu'aucune lumière intense ne soit directement présente au dessus du visage du patient.

3.4 Protocole de l'étude

Le médecin a d'abord déterminé la profondeur de la sédation du patient en utilisant les scores des échelles BPS et RASS. Il a également enregistré les constantes physiologiques du patient à savoir la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la pression artérielle moyenne. La variabilité du diamètre pupillaire a ensuite été mesurée pendant une stimulation électrique tétanique pour une intensité de 10 mA ; les scores des échelles BPS et RASS ainsi que les constantes physiologiques étant ensuite mesurés dans les 60 secondes.

Un intervalle de temps de 5 minutes était ensuite respecté avant la réalisation d'une nouvelle procédure afin de permettre aux paramètres physiologiques de revenir à leur état de base. Les différentes mesures (des constantes physiologiques, comportementales et des variations du diamètre pupillaire) ont ainsi été répétées pour

des intensités de stimulations électriques tétaniques de 20 mA, puis 40 mA et enfin pour une aspiration endotrachéale, selon le même protocole.

Un défaut d'analgésie a été défini par une augmentation d'au moins 1 point du score BPS pendant la réalisation d'une aspiration endotrachéale. L'échelle RASS a également été utilisée pour tester la robustesse des résultats. Ainsi, une augmentation d'au moins 1 point du score RASS a également été considérée comme un défaut d'analgésie du patient.

L'échelle BPS a été conçue pour évaluer la profondeur de l'analgésie chez les patients sédatisés sous ventilation mécanique. Il s'agit d'une échelle validée et reproductible [21, 22].

3.5 Analyse statistique

Les variables numériques ont été rapportées sous forme de médianes (interquartile, IQR) et les variables qualitatives en nombre absolu (pourcentage). Les tests de Chi-2, Fisher et Wilcoxon ont été utilisés de manière appropriée. Des courbes caractéristiques ont ensuite été construites pour illustrer les résultats des différentes intensités de stimulation (à 10, 20 et 40mA). En considérant la modification du score BPS comme critère de jugement principal, nous avons déterminé par analyse graphique les seuils de variation du diamètre pupillaire pour chaque intensité de stimulation (10, 20 et 40 mA) qui permettent d'obtenir les meilleurs scores de prédiction d'un défaut d'analgésie du

patient lors de l'aspiration endotrachéale. L'indice de Youden a été utilisé pour identifier les meilleurs seuils de variabilité du diamètre de la pupille. Nous avons enfin calculé les valeurs prédictives positives et négatives pour chaque niveau de stimulation électrique tétanique. L'analyse statistique a été complétée par logiciel SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). La valeur bilatérale de p est inférieure ou égale à 0,05 ce qui permet d'obtenir un résultat statistiquement significatif.

4. Résultats

4.1 Population de l'étude

Un total de 40 mesures a été effectué chez 34 patients consécutifs. Nous avons ainsi réalisé une deuxième série de mesures chez 6 patients inclus dans l'étude. Ces patients ont en effet reçu une sédation plus longue ayant entraîné une modification des posologies des sédatifs lors de leur hospitalisation. Les caractéristiques démographiques sont détaillées dans le *tableau 1*.

Les motifs d'hospitalisation en réanimation sont également retrouvés dans le *tableau 1*. Tous les patients étaient sous ventilation mécanique. 19 patients (56%) ont reçu une sédation par midazolam (posologie moyenne de 0.33 mg/kg/hr \pm 0.1) et 15 patients (44%) ont reçu une sédation par perfusion de propofol (posologie moyenne de 5 mg/kg/hr \pm 1). Une perfusion de fentanyl a également été administrée à la totalité de la population de l'étude (posologie moyenne de 3 μ g/kg/hr \pm 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (n= 34)

Caractéristiques	Population (n= 34)
Age (moyenne \pm DS), en années	56 \pm 19
Sexe ratio Homme/Femme, n (%)	22/12 (64.7/35.3)
IMC (moyenne \pm DS), en kg/m ²	24.7 \pm 4.4
Score SAPS 2 (moyenne \pm DS)	29 \pm 13
Score SOFA, médiane (IQR)	3 (1-4)
Echelle Mac Cabe, n (%) :	
- A	26 (76.5)
- B	7 (20.6)
- C	1 (2.9)
Motif d'hospitalisation, n (%) :	
- Postopératoire	17 (50)
- Traumatisme crânien	6 (17.7)
- Sepsis	5 (14.7)
- Polytraumatisme	5 (14.7)
- Accident vasculaire cérébral	1 (2.9)
Type de sédation, n (%) :	
- Propofol/fentanyl	15 (44)
- Midazolam/fentanyl	19 (56)

IMC : Indice de Masse Corporelle

Score SAPS 2 : Simplified Acute Physiology Score 2

Score SOFA : Sequential Organ Failure Assessment score

4.2 Douleur induite par une aspiration endotrachéale chez les patients profondément sédatés

Un niveau d'analgésie insuffisant a été enregistré pour 27 (68%) des 40 procédures d'aspiration endotrachéale. Les effets de l'aspiration endotrachéale sur les valeurs physiologiques et comportementales sont fournis dans le *tableau 2*. Les scores de l'échelle BPS ont augmenté de 3 (3-3) en situation de repos, à 4 (3-5) après aspiration endotrachéale ($p < 0,001$). Le score RASS ($p < 0,001$), la fréquence cardiaque ($p < 0,001$), la pression artérielle moyenne ($p < 0,001$) et la fréquence respiratoire ($p < 0,001$) ont également augmenté après aspiration endotrachéale par rapport à la situation de repos.

4.3 Comparaison de la variation du diamètre pupillaire entre les patients ayant un niveau d'analgésie suffisant et ceux ayant un niveau d'analgésie insuffisant

Il a été observé une augmentation significativement plus importante de la variation du diamètre pupillaire pendant les stimulations électriques de 10, 20 et 40 mA chez les patients qui ont présenté une augmentation du score BPS pendant la procédure d'aspiration endotrachéale, comparé aux patients qui n'ont pas présenté d'augmentation du score BPS lors de l'aspiration endotrachéale ($p < 0,05$, $< 0,001$ et $< 0,001$, respectivement, *Figure 1.A*). Ces résultats ont été confirmés en utilisant le score RASS (*Figure 1.B*).

Tableau 2 : Modification des valeurs physiologiques et comportementales des patients avant et après aspiration endotrachéale

	Avant AET (n=40)	Après AET (n=40)	Valeur de P
Fréquence cardiaque (moyenne ± DS), bpm	79 (± 11)	86 (± 10)	< 0.001
Pression artérielle moyenne (moyenne ± DS), mmHg	75 (± 5)	82 (± 7)	< 0.001
Fréquence respiratoire (moyenne ± DS), respiration/min	15 (± 1)	16 (± 1)	< 0.001
BPS, médiane (IQR)	3 (3-3)	4 (3-5)	< 0.001
RASS, médiane (IQR)	-5 (-5,-5)	-4 (-5,-4)	< 0.001

AET : Aspiration EndoTrachéale

Bpm : Battement par minute

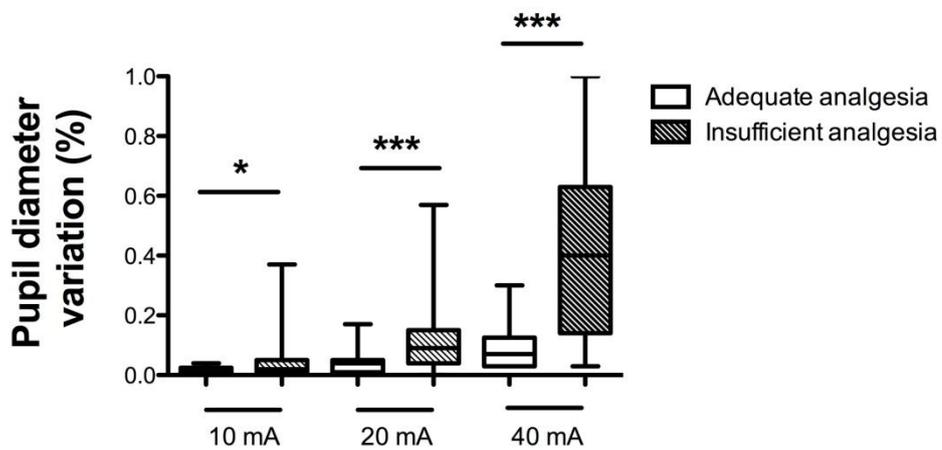
BPS : Behavioral Pain Scale

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale

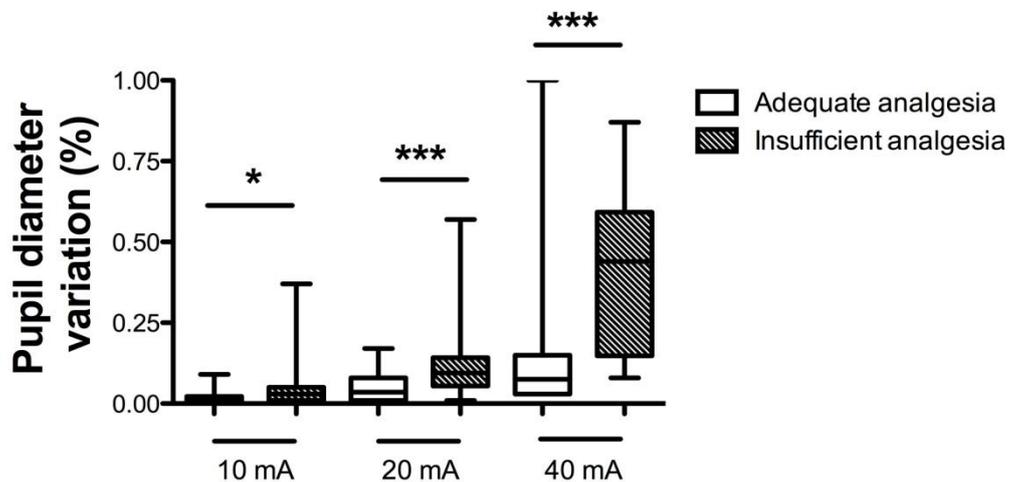
Figure 1 : Comparaison de la variation du diamètre de la pupille pour une intensité de stimulation de 10, 20 et 40 mA entre les patients qui présentent une analgésie suffisante et ceux qui présentent une analgésie insuffisante lors de l'aspiration endotrachéale

Une analgésie insuffisante a été définie par une augmentation d'au moins un point du score BPS (analyse principale) ou du score RASS (analyse de sensibilité) lors de l'aspiration endotrachéale.

A. Behavioral Pain Scale



B. Richmond Agitation Sedation Scale



4.4 Valeurs prédictives des stimulations tétaniques sur un défaut d'analgésie lors de l'aspiration endotrachéale

Les valeurs prédictives de la variation du diamètre pupillaire (lors de la stimulation électrique tétanique) sur un défaut d'analgésie lors de l'aspiration endotrachéale sont présentées dans le *tableau 3*. L'aire sous la courbe (courbe ROC) est de 0.70 (IC 95%, 0.54-0.85); 0.78 (IC95%, 0.61-0.91) et 0.85 (IC 95%, 0.72-0.95) respectivement pour les stimulations électriques tétaniques de 10 ; 20 et 40 mA (*Figure 2.A*). Les meilleurs seuils retrouvés pour la prédiction d'une analgésie insuffisante lors de l'aspiration endotrachéale sont les suivants : une variation de diamètre de la pupille de 1% pour une intensité de stimulation de 10 mA (sensibilité 0.69 ; IC 95%, 0.55-0.84), de 5% pour une intensité de stimulation de 20 mA (sensibilité 0.85 ; IC 95%, 0.74-0.96) et de 13% pour une intensité de stimulation de 40 mA (sensibilité 0.85 ; IC 95%, 0.74-0.96). Ces résultats ne sont pas modifiés en utilisant le score RASS (*Tableau 3.B* et *Figure 2.B*).

Ainsi, en utilisant l'échelle BPS, une intensité de stimulation électrique de 20 mA peut prédire un défaut d'analgésie lors de l'aspiration endotrachéale avec une sensibilité de 85%, une spécificité de 74%, une valeur prédictive positive de 61% et une valeur prédictive négative de 91% si la variation du diamètre de la pupille est supérieure ou égale à 5%.

Tableau 3: Valeurs prédictives des variations du diamètre de la pupille pendant la stimulation tétanique sur le défaut d'analgésie lors d'une aspiration endotrachéale

Une analgésie insuffisante pendant l'aspiration endotrachéale a été définie par une augmentation d'au moins 1 point du score BPS (Behavioral Pain Scale) ou du score RASS (Richmond Agitation Sedation Scale).

A. Analgésie insuffisante lors de l'aspiration endotrachéale (augmentation du score BPS)

	Intensité de stimulation électrique tétanique		
	10 mA	20 mA	40 mA
Meilleurs seuils *	VDP = 1%	VDP = 5%	VDP = 13%
Sensibilité (IC 95%)	0.69 (0.55 ; 0.84)	0.85 (0.74 ; 0.96)	0.85 (0.74 ; 0.96)
Spécificité (IC 95%)	0.67 (0.52 ; 0.81)	0.74 (0.61 ; 0.88)	0.78 (0.65 ; 0.91)
VPP (IC 95%)	0.50 (0.35 ; 0.66)	0.61 (0.46 ; 0.76)	0.65 (0.50 ; 0.80)
VPN (IC 95%)	0.82 (0.70 ; 0.94)	0.91 (0.82 ; 1.00)	0.91 (0.83 ; 1.00)
Indice de Youden	0.36	0.59	0.62

B. Analgésie insuffisante lors de l'aspiration endotrachéale (augmentation du score RASS)

	Intensité de stimulation du pupillomètre		
	10 mA	20 mA	40 mA
Meilleurs seuils *	VDP = 1%	VDP = 5%	VDP = 13%
Sensibilité (IC 95%)	0.67 (0.52 ; 0.81)	0.72 (0.58 ; 0.86)	0.78 (0.65 ; 0.91)
Spécificité (IC 95%)	0.73 (0.59 ; 0.87)	0.77 (0.64 ; 0.90)	0.86 (0.76 ; 0.97)
VPP (IC 95%)	0.67 (0.52 ; 0.81)	0.72 (0.58 ; 0.86)	0.82 (0.71 ; 0.94)
VPN (IC 95%)	0.73 (0.59 ; 0.87)	0.77 (0.64 ; 0.90)	0.83 (0.71 ; 0.94)
Indice de Youden	0.39	0.49	0.68

VDP : Variation du Diamètre de la Pupille durant la stimulation tétanique

* : défini comme le seuil qui présente l'indice de Youden le plus élevé

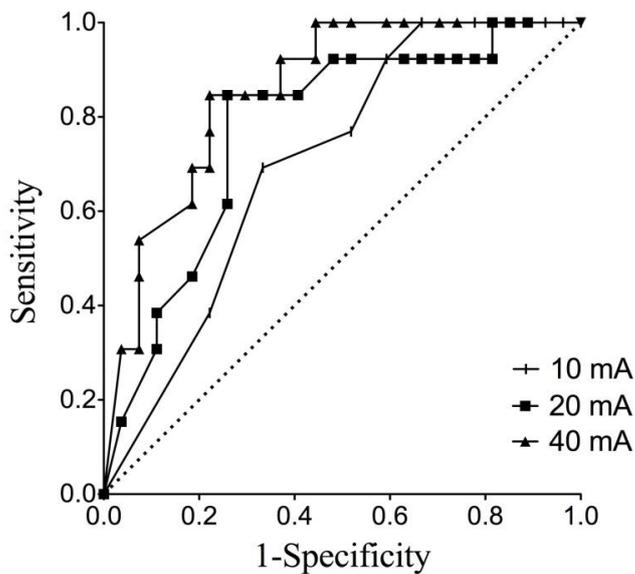
VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

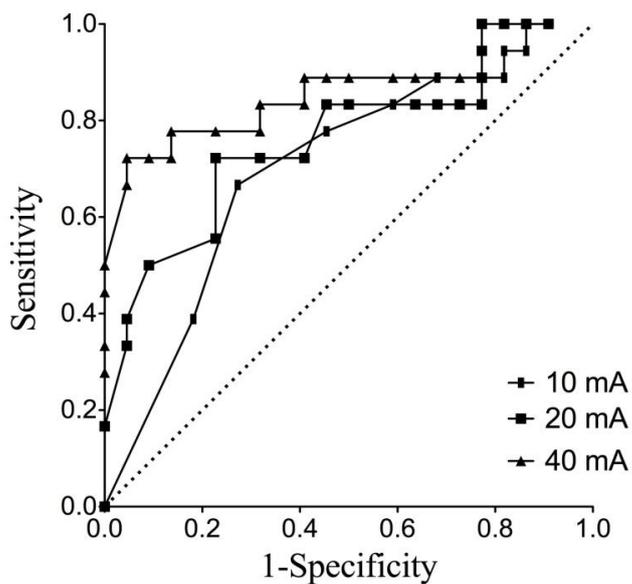
Figure 2 : Courbes ROC de la variation du diamètre de la pupille pour des intensités de stimulation de 10, 20 et 40 mA sur la prédiction d'un défaut d'analgésie lors de l'aspiration endotrachéale

Une analgésie insuffisante a été définie par une augmentation d'au moins un point du score BPS (analyse principale) ou du score RASS (analyse de sensibilité) lors de l'aspiration endotrachéale.

A. Behavioral Pain Scale



B. Richmond Agitation Sedation Scale

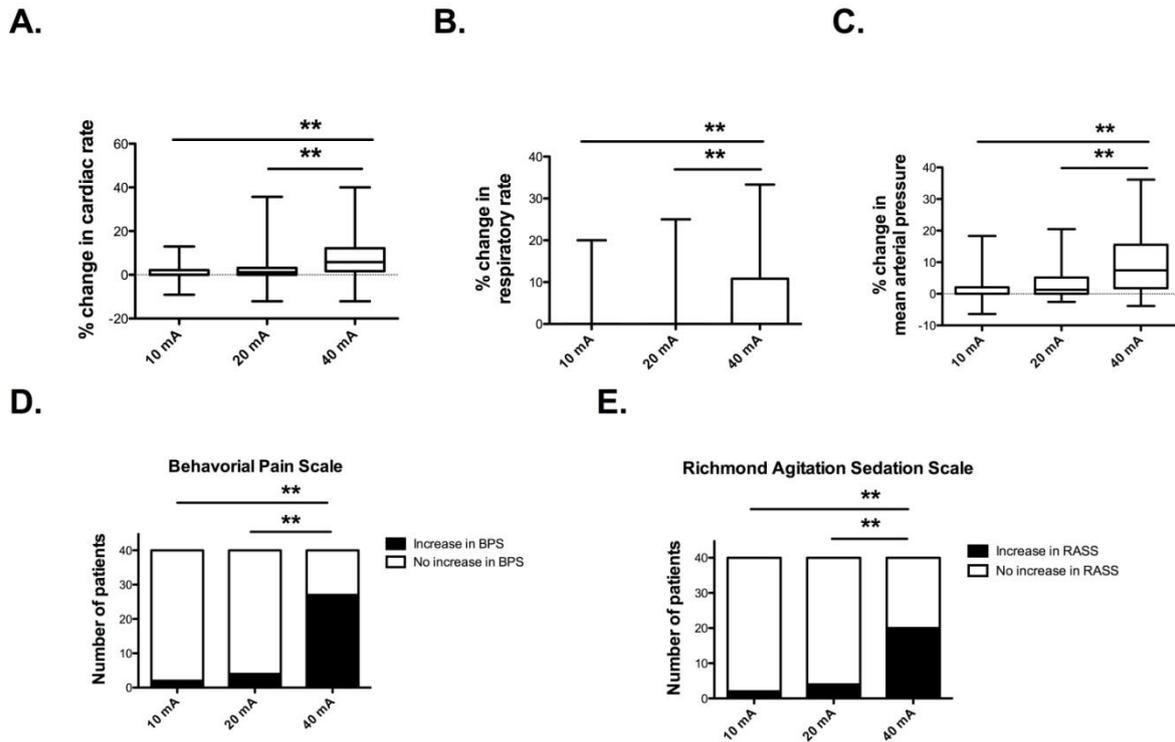


4.5 Tolérance des stimulations électriques tétaniques

Les stimulations électriques tétaniques peuvent provoquer des douleurs en soi. Nous avons donc examiné les effets des stimulations tétaniques sur les valeurs physiologiques et comportementales (*Figure 3*). Les fréquences respiratoires, cardiaques et la pression artérielle moyenne n'augmentent pas pendant une stimulation tétanique de 10 ou 20 mA, comparé à une stimulation de 40 mA ou à une aspiration endotrachéale (*Figure 3.A-C*). Sur les 40 procédures réalisées et respectivement pour les stimulations tétaniques de 10, 20 et 40 mA ; 2 (5%), 4(10%) et 17(68%) ont été associées à une réaction douloureuse, comme définie par une augmentation d'au moins 1 point du score BPS.

Figure 3 : Tolérance des stimulations électriques tétaniques
Variations de la fréquence cardiaque (A), de la fréquence respiratoire (B), et de la pression artérielle moyenne (C) lors des stimulations tétaniques de 10, 20 et 40 mA

Une analgésie insuffisante lors des stimulations électriques tétaniques a été définie par une augmentation d'au moins 1 point du score BPS (D) ou du score RASS (E).



5. Discussion

Cette étude suggère que la qualité d'analgésie peut-être prédite avant la réalisation d'une procédure nociceptive par la mesure du réflexe de dilatation pupillaire chez les patients profondément sédatés sous ventilation mécanique. Une variation supérieure ou égale à 5% du diamètre pupillaire lors d'une stimulation électrique téτανique de 20 mA permet ainsi de prédire un défaut d'analgésie lors de la réalisation d'une aspiration endotrachéale.

La plupart des études ont montré que la douleur est rarement évaluée chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique [7, 24, 25]. Ne pas évaluer cette douleur peut conduire aussi bien à sous-doser les posologies d'analgésiques qu'à les surdoser, ce qui peut affecter la santé des patients. En effet, ces patients qui ne bénéficient pas de posologies d'analgésiques suffisantes, peuvent présenter une douleur aiguë. Cela peut altérer le système nerveux végétatif et donc la fonction myocardique ainsi que l'adaptation du patient à la ventilation mécanique [9].

La douleur induite par une désadaptation au respirateur peut être délétère chez des patients présentant un traumatisme crânien ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë [17]. Comme retrouvé dans l'étude de Gelinas et al [26], près de 67% de nos patients ont présenté une désadaptation au respirateur au cours des procédures nociceptives. Un asynchronisme patient-ventilateur peut être un facteur confondant dans les tentatives de protection pulmonaire ou d'optimisation des échanges gazeux. Il peut-être également associé à des effets indésirables comme une augmentation du travail respiratoire, un inconfort pour le patient, un besoin accru de sédation, une

confusion pendant le processus de sevrage ventilatoire, une augmentation de la durée de ventilation mécanique, et possiblement un accroissement de la mortalité [27]. En outre, une douleur non soulagée peut induire un stress prolongé sur les systèmes biologiques. Elle peut prédisposer les patients à une insuffisance surrénalienne et à des altérations de la fonction immunitaire et du métabolisme du glucose par augmentation de la résistance à l'insuline. La douleur aiguë peut également retarder la cicatrisation et même entraîner le développement d'une douleur chronique [24, 28, 29].

D'un autre côté, un surdosage en analgésiques ou hypnotiques peut être associé à des conséquences aussi graves que celles d'un sous dosage. Un surdosage en sédatifs peut ainsi entraîner une prolongation de la ventilation mécanique ou du séjour en réanimation, induire les effets secondaires des opiacés (nausées, vomissements, iléus) ou même entraîner un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de la sédation [30]. En sachant que l'hyperalgésie induite par les opioïdes entraîne une douleur chronique après chirurgie [31], il est raisonnable d'émettre l'hypothèse qu'un surdosage en opiacés en unité de soins intensifs puisse aussi entraîner une douleur persistante après la sortie du patient.

La douleur est rarement évaluée, sans doute parce qu'il est particulièrement difficile d'apprécier la qualité de l'analgésie chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique ; ceux-ci étant dans l'incapacité de signaler leur douleur. Cette évaluation reste difficile aussi bien chez les patients en état de repos, qu'avant la réalisation de procédures nociceptives [32]. L'échelle BPS est un score validé et reproductible, utilisé pour évaluer la douleur chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique [19]. Les résultats de notre étude corroborent ceux de Payen et al [19] en confirmant

que l'échelle BPS ne peut pas prédire la qualité d'analgésie d'un patient avant la réalisation d'une procédure douloureuse (comme une aspiration endotrachéale). En effet, nous avons constaté que le score BPS est passé de 3 (3-3) chez un patient en état de repos, à 4 (3-5) après la réalisation d'une aspiration endotrachéale ($p < 0,001$). Dans l'étude de Payen et al [19], le score BPS avait nettement plus augmenté, passant de 3.2 (3.1-3.3) à 4,9 (4.6 à 5.2) après aspiration endotrachéale. Les réponses physiologiques (fréquence cardiaque, pression artérielle et fréquence respiratoire) pourraient être un autre outil utile pour évaluer la qualité d'analgésie lors de procédures nociceptives chez les patients sédatisés de réanimation, mais la sensibilité de ces signes cliniques est faible [33] et ne peut donc pas être utilisée comme outil de prédiction. Le réflexe de dilatation pupillaire a été étudié pendant près de deux décennies comme marqueur potentiel de réponse à une stimulation nociceptive chez les volontaires et les patients chirurgicaux [17, 26, 33, 34, 35]. En intégrant un stimulateur électrique téanique au pupillomètre, nous avons pu enregistrer avec précision et pendant un laps de temps de 10 secondes, les changements de diamètre de la pupille en réponse à un stimulus nociceptif standardisé. Ce réflexe de dilatation pupillaire a été principalement étudié sur des patients anesthésiés. Il a été montré qu'il peut être un outil utile pour prédire le niveau d'analgésie [14]. Le réflexe de dilatation pupillaire a également été utilisé pour vérifier le niveau d'une analgésie péridurale pendant la réalisation d'une anesthésie générale [36]. Sur le plan physiologique, compte tenu de la présence d'une composante orthosympathique du réflexe de dilatation pupillaire, il pourrait être retrouvé une différence entre les patients anesthésiés et les patients conscients [18]. Une publication très récente a conclu que quels que soient les mécanismes, le réflexe

de dilatation pupillaire est un prédicteur fiable du niveau d'analgésie, et notamment chez les patients conscients après la levée de l'anesthésie [15]. Cette étude est intéressante car les patients hospitalisés en réanimation sont pour la plupart sous sédation, ce qui signifie qu'ils ne sont ni profondément anesthésiés dans un but chirurgical par exemple, ni tout à fait éveillés.

Pour autant que nous sachions, notre étude est la première à montrer que le réflexe de dilatation pupillaire permet de prédire la qualité de l'analgésie avant la réalisation d'une procédure nociceptive chez les patients profondément sédatisés. Ainsi, une variation du diamètre de la pupille supérieure ou égale à 5 % pendant la réalisation d'une stimulation électrique tétanique d'une intensité de 20 mA est un facteur prédictif d'une analgésie insuffisante avant la réalisation d'une aspiration endotrachéale. En outre, cette méthode nous a permis de prédire un asynchronisme patient-respirateur lors d'une aspiration endotrachéale. Comme retrouvé dans les études antérieures [14, 33], nous avons confirmé que la taille des pupilles est un marqueur de la nociception à la fois très réactif et plus sensible que les autres réponses physiologiques.

Plusieurs limites de notre étude doivent être prises en compte. Nous avons tout d'abord mesuré le réflexe de dilatation pupillaire et non les valeurs absolues de la taille de la pupille principalement parce que les études précédentes utilisaient le réflexe de dilatation pupillaire. La taille de la pupille peut également varier en fonction de nombreuses conditions (médicaments, lumière...). La sédation profonde utilisée dans notre étude peut avoir contribué à de petits changements de la taille des pupilles. Afin d'éviter les interactions potentielles avec la lumière ambiante, le pupillomètre

comporte une membrane en silicone qui entoure l'orbite du patient. L'éclairage de la pièce a également été contrôlé lors de chaque procédure afin d'éviter que la lumière ne soit directement présente au dessus du visage du patient.

Certains médicaments spécifiques peuvent modifier la mesure du réflexe de dilatation pupillaire [34, 35, 37, 38, 39, 40]. Ainsi, le dropéridol et le metoclopramide contractent la pupille et réduisent le réflexe de dilatation pupillaire induit par une stimulation nociceptive. Larson recommande ainsi d'éviter les médicaments antiémétiques agissant sur le récepteur D2, lorsque le réflexe de dilatation pupillaire est utilisé pour contrôler l'effet des opioïdes [35]. La clonidine modifie également les fonctions centrales noradrénergiques [38]. A noter, l'ondansetron ne semble pas modifier la taille de la pupille ou le réflexe de dilatation pupillaire. Les patients inclus dans l'étude n'ont pas été exposés à des médicaments qui interagissent avec le réflexe de dilatation pupillaire.

6. Conclusion

En conclusion, la qualité de l'analgésie avant une procédure nociceptive semble pouvoir être prédite par la mesure du réflexe de dilatation pupillaire chez les patients profondément sédatisés sous ventilation mécanique. Dans ce contexte, une valeur du réflexe de dilatation pupillaire supérieure ou égale à 5% après une stimulation électrique téτανique de 20 mA a une forte probabilité d'être associée à une analgésie insuffisante lors d'une aspiration endotrachéale. Une stimulation téτανique d'une intensité de 40mA est mal tolérée et ne devrait pas être utilisée dans ce contexte pour des patients de réanimation. D'autres études sont nécessaires pour valider le vidéopupillomètre comme outil d'aide à l'administration des analgésiques chez les patients profondément sédatisés et sous ventilation mécanique.

7. Bibliographie

1. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G. Sédation-analgésie en réanimation. *AFAR* 27 (2008);541-551.
2. De Jonghe B, Appéré-de-vecchi C, Outin H. Prise en charge du patient sédaté. *AFAR* 27 (2008);641-651.
3. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002;122:1784-96.
4. Greisen J, Juhl C, Grofte T, et al. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001;95:578-84.
5. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541–8.
6. Kress J, Pohlman A, O'Connor M, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471–7.
7. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95.
8. Grap MJ, Blecha T, Munro C. A description of patients' report of endotracheal tube discomfort. *Intensive Crit Care Nurs* 2002;18:244-9.
9. Yorke J, Dip G, Wallis M, McLean B. Patients' perceptions of pain management after cardiac surgery in an Australian critical care unit. *Heart Lung* 2004;33:33-41.

10. Puntillo KA, White C, Morris AB, et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care* 2001;10:238-51.
11. Larson M, Kurz A, Sessler D, and al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997;87:849-55
12. Larson M, Berry P, May J, et al. Autonomic effects of epidural and intravenous fentanyl. *Br J Anaesth* 2007;98:263-9.
13. Larson M, Sessler D, Washington D, et al. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1993;76:1072-8.
14. Constant I, Nghe MC, Boudet L, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth* 2006;96:614-9.
15. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, et al. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology* 2012;116:1006-12.
16. Smadja D, Mas J L, de Recondo J, et al. Anatomie des voies sympathiques et parasympathiques oculaires. *Encycl. Méd. Chir. Ophtalmologie* 1988;fasc 21007 A 50 ;10.
17. Yang L, Niemann C, Larson M. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors. *Anesthesiology* 2003;99:1281-6.
18. Larson M, Tayefeh F, Sessler D, et al. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1996;85:748-54.

19. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63.
20. Sessler C, Gosnell M, Grap M, et al. The Richmond Agitation- Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
21. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275-85.
22. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, et al. Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med* 2004;32:421-7.
23. Meeker M, Du R, Baccetti P, et al. Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer. *J Neurosci Nurs* 2005;37:34-40.
24. Li D, Puntillo K, Miaskowski D. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain* 2008;9:2-10.
25. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, et al. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: a multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8:105-17.
26. Gelinas C, Fillion L, Puntillo K, et al. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-7.
27. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1515-22.
28. Greisen J, Juhl C, Grofte T, et al. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001;95:578-84.

29. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002;122:1784-96.
30. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, et al. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-84.
31. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147-55.
32. Puntillo KA, Wild LR, Morris AB, et al. Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures. *Am J Crit Care* 2002;11:415-29.
33. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, et al. Evaluation of physiologic reactivity and reflexive behaviours during noxious procedures in sedated critically ill patients. *Journal of Crit Care* 2009.
34. Larson M, Talke P. Effect of desmetomidine, an alpha 2- adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anesthesia. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:27-33.
35. Larson M. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. *Anesth Analg* 2003;97:1652-6.
36. Larson M, Sessler DI, Ozaki M, et al. Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. *Anesthesiology* 1993;79:42-8.
37. Belani K, Sessler D, Larson M, et al. The pupillary light reflex. Effects of anesthetics and hyperthermia; *Anesthesiology* 1993;79(1);23-7.

38. Bitsios P, Szabadi E, Bradshaw CM. The effects of clonidine on the fear-inhibited light reflex. *J Psychopharmacol* 1998;12:137-45.
39. Barvais L, Engelman E, Eba JM, et al. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003;91:347-52.
40. Larson M, Kurz A, Sessler D, et al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997;87:849-55.

8. Annexe

Vidéopupillomètre Algiscan®



Nom : Théraud

Prénom : Julien

Titre de Thèse :

Peut-on prédire un défaut d'analgésie par la mesure du réflexe de dilatation pupillaire chez le patient sédaté de réanimation ?

RESUME

Nous avons étudié un vidéopupillomètre couplé à une stimulation électrique tétanique chez les patients sédatés de réanimation. L'objectif a été d'évaluer la valeur prédictive du réflexe de dilatation pupillaire après stimulation tétanique comme indicateur d'un défaut d'analgésie lors d'une aspiration endotrachéale. Il s'agit d'une étude évaluative et prospective, menée dans une unité de réanimation chirurgicale après accord du comité d'éthique local. Le réflexe de dilatation pupillaire a été mesuré successivement pendant la réalisation de stimulations tétaniques de 10, 20 et 40 mA et d'une aspiration endotrachéale chez 34 patients de réanimation. Une analgésie insuffisante a été définie par une augmentation d'au moins un point du score BPS (Behavioral Pain Scale). Ainsi, une variation du diamètre de la pupille supérieure ou égale à 5 % pendant la réalisation d'une stimulation électrique tétanique d'une intensité de 20 mA est un facteur prédictif d'un défaut d'analgésie lors d'une aspiration endotrachéale.

MOTS-CLES : analgésie, réanimation, réflexe de dilatation pupillaire, douleur