Université de Paris

École doctorale : ED 563 Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries

Laboratoire: Evaluation thérapeutique et pharmacologie périnatale et pédiatrique

EA7323 Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte

Monitorage non invasif de la nociception sous anesthésie générale par pupillométrie

Par le Dr. Nada SABOURDIN (FADLALLAH)

Thèse de doctorat de Pharmacologie

Dirigée par le Pr. Isabelle CONSTANT

Présentée et soutenue publiquement le 02 juillet 2021

Devant un jury composé de :

Pr. Isabelle CONSTANT,	PU-PH	Directeur
Pr. Valéria MARTINEZ,	PU-PH	Rapporteur
Pr. Karim ASEHNOUNE,	PU-PH	Rapporteur
Pr Jean-Michel CONSTANTIN,	PU-PH	
Pr Souhayl DAHMANI,	PU-PH	
Pr Lionel VELLY,	PU-PH	

Except where otherwise noted, this work is licensed under https://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/fr/

Remerciements

À madame et messieurs les Professeurs Valeria Martinez, Karim Asehnoune, Jean-Michel Constantin, Lionel Velly et Souhayl Dahmani, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci infiniment de votre disponibilité en ces temps de pandémie, alors que notre spécialité est confrontée à tant de défis chaque jour.

À madame le Professeur Isabelle Constant, merci de m'avoir accompagnée et dirigée tout au long des travaux qui composent cette thèse. Merci pour ces nombreuses années de compagnonnage clinique, scientifique, administratif, managérial, relationnel et ludique. Un tel chemin n'est possible que s'il est basé sur la sincérité et la bienveillance. Merci également de m'avoir appris à simplifier... presque tout. Merci surtout, une fois de plus, de m'avoir révélé la vraie beauté de ce métier que je m'apprêtais à pratiquer sans en percevoir l'immense envergure.

À monsieur le Professeur Jean-Marc Treluyer, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe de recherche, merci de l'intérêt bienveillant que vous avez toujours porté à mes travaux.

À monsieur le Professeur Benoît Tavernier, merci de m'avoir tellement bien accueillie pendant cette année de mobilité, que j'ai trouvée bien trop courte. Une telle synergie est aussi rare que précieuse : quel bonheur et quelle chance. Ta confiance m'honore et me fait croire en moi.

À madame le Professeur Isabelle Murat, merci de m'avoir ouvert il y a 12 ans les portes d'un service que je n'ai plus quitté. Merci de m'avoir fait confiance pour mes premiers pas rédactionnels, merci de m'avoir permis d'affuter mes premières armes cliniques dans la décontraction et la sécurité.

À monsieur le Docteur Francis Veyckemans, merci d'avoir choisi d'être mon parrain dans le monde de l'anesthésie pédiatrique française et internationale, merci de m'avoir offert toutes ces tribunes avec simplicité et gentillesse.

À monsieur le Docteur Mathieu Jeanne, merci d'être mon complice de nociception. Nous partageons le parasympathique. Nos visions sont aussi différentes et complémentaires que nos personnalités. C'est ce qui rend nos échanges si riches et si agréables.

Remerciements

Un immense merci à toute mon équipe d'anesthésie de l'hôpital Trousseau, qui me porte et me supporte depuis toujours. Habiter le terrain de jeu d'un chercheur-clinicien peut exposer à bien des péripéties. Merci d'avoir toujours accepté de participer à des protocoles parfois complexes ou... étonnants, merci d'avoir su patienter et distraire les chirurgiens pendant les recueils de données. Je sais bien que parfois, vos journées ont été plus longues que prévu pour permettre la réalisation des études présentées dans cette thèse. Merci aussi d'avoir assuré le fonctionnement du bloc pendant que j'étais partie ici ou là pour des congrès ou autres conférences, et pendant que j'étais occupée à rédiger cette thèse et toutes mes publications. Sans vous rien de tout ça n'aurait été possible.

Un merci particulier au docteur Mossab Al Hawari pour l'infinie patience avec laquelle tu m'as écoutée pendant toutes ces années. Merci pour la sincérité de nos échanges, merci pour ta confiance inaltérable.

Merci au docteur Sarah Chemam, tu as été successivement mon interne, mon amie, ma collègue... bientôt peut-être mon étudiante... la vie est pleine de surprises.

Merci au docteur Nicolas Louvet, pour ce partage de bureau basé sur la tolérance et le respect mutuel depuis le premier jour. Tu as été témoin de tout le parcours.

Merci également à toute mon équipe d'accueil lilloise. Vous m'avez ouvert toutes vos portes et permis de réaliser mes projets avec simplicité et gentillesse. Comme je l'ai exprimé à quelques-uns avant de partir, j'espère avoir réussi à faire mentir la réputation des parisiens... vous n'avez certainement pas fait mentir la réputation des gens du Nord.

Un merci particulier au docteur Anne Laffargue et au docteur Dina Bert pour m'avoir ouvert jusqu'aux portes de vos maisons, et m'avoir intégré dans vos familles. Ça a été un vrai bonheur. Bienvenue chez moi quand vous voulez ! Et merci de m'avoir écouté raconter mes journées de recherche avec leurs joies et leurs doutes, leurs difficultés et leurs satisfactions.

Enfin, à madame Julie Bellet, merci d'avoir su aussi bien donner que recevoir. C'est ce que font les vrais amis. Et merci pour la tisane.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction 9

II. Prérequis 13

Préambule 15

1. Physiologie du diamètre pupillaire 17

1.1 Muscles déterminant le diamètre pupillaire 17
1.1.1 Muscle sphincter pupillaire
1.1.2 Muscle dilatateur pupillaire
1.2 Voies autonomes périphériques pupillaires 20
1.2.1 Voie parasympathique périphérique pupillaire
1.2.2 Voie sympathique périphérique pupillaire
1.3 Contrôle supérieur des noyaux préganglionnaires pupillaires 25
1.3.1 Locus coeruleus
1.3.1.1 Projections du LC à destinée des voies autonomes pupillaires
1.3.1.2 Projections du LC sur les noyaux autonomes cardiovasculaires
1.3.1.3 Autres projections du LC
1.3.2 Structures modulant l'activité du LC
1.3.3 Auto-rétrocontrôle négatif
1.4 Lumière et pupille 36
1.4.1 Réflexe photomoteur
1.4.2 Voie sympathique de la lumière

2. Voies nociceptives ascendantes et conséquences pupillaires de la nociception 41

2.1 Voies nociceptives ascendantes 41
2.2 Réflexe de dilatation pupillaire à la douleur (sujet éveillé) 44
2.2.1 Mécanisme physiologique
2.2.2 Données cliniques

3. Circuits descendants inhibiteurs de la nociception 49

3.1 LC : Faisceau coeruleo-spinal 49
3.2 Voies issues des noyaux du raphé caudal – RVM 51
3.3 Substance grise péri-aqueducale 55

4. Mécanismes d'action des opioïdes sur la pupille et la nociception 59

4.1 Récepteurs aux opiacés 59
4.2 Effets pupillaires des morphiniques en l'absence de nociception 60
4.3 Mécanismes d'action des opioïdes sur la nociception 62
4.3.1 Terminaisons libres périphériques des nocicepteurs primaires
4.3.2 Moelle : synapse N1-N2 de la corne dorsale
4.3.3 Centres modulateurs supra-spinaux : LC, RVM, SGPA
4.4 Effets pupillaires des morphiniques en cas de nociception (sujet éveillé 67

5. Pupillométrie sous anesthésie **71**

5.1 Effets de l'anesthésie sur le système pupille-nociception 71
5.1.1 Distinction cortical / sous-cortical
5.1.2 Effets de l'anesthésie sur les voies pupillaires et nociceptives
5.2 Diamètre pupillaire sous anesthésie générale chez le patient non stimulé 75
5.2.1 Mécanismes physiologiques du myosis sous AG (sans morphinique)
5.2.2 Diamètre pupillaire de repos (sans stimulation) sous AG
5.2.2.1 Sans morphiniques
5.2.2.2 Effet des morphiniques
5.3 Réflexe de dilatation pupillaire à la nociception sous anesthésie générale 78
5.3.1 État des connaissances au début du travail
5.3.2 Projet de recherche

III. Publications **89**

1. Résumé Publication n°1 91

2. Résumé Publication n°2 105

3. Résumé Publication n°3 119

IV. Discussion générale **131**

Bibliographie **143**

Annexes : Publications **151**

I. Introduction

Nociception

La douleur est une expérience subjective, dont l'intensité résulte de plusieurs phénomènes : l'importance de la stimulation douloureuse, l'activation des circuits nerveux de la nociception, la perception et l'intégration corticale, ainsi que la modulation émotionnelle et motivationnelle issue des structures sous-corticales. La douleur ne se conçoit donc que chez le sujet conscient.

Chez le sujet non conscient, en particulier chez le patient anesthésié, la situation est différente. L'inhibition corticale et sous-corticale induite par les produits anesthésiques empêche l'intégration corticale, la modulation émotionnelle et motivationnelle. Ainsi, le terme de « douleur » ne peut s'appliquer au patient anesthésié. En revanche, comme chez le sujet éveillé, la stimulation chirurgicale déclenche l'activation des voies nerveuses nociceptives. Sous anesthésie, ce phénomène est désigné par le terme « nociception ».

Enjeux du monitorage de la nociception

Le monitorage de la nociception est l'un des défis actuels en anesthésie-réanimation. L'objectif final du développement de ce monitorage et d'administrer pour chaque patient, à chaque étape de la procédure chirurgicale, la juste dose d'analgésiques.

Les enjeux sont majeurs : il s'agit d'éviter autant que possible le sous-dosage et le surdosage d'agents analgésiques :

- Un sous-dosage peut exposer à des variations hémodynamiques importantes parfois délétères, à des mouvements peropératoires, et pourrait augmenter le risque de mémorisation, notamment implicite.

- Un surdosage peut impacter l'hémodynamique des patients fragiles, allonger les durées de réveil, augmenter l'incidence des effets indésirables des morphiniques, générer des phénomènes de tolérance ou d'hyperalgésie post-opératoire, voire augmenter l'incidence des douleurs chroniques [1,2].

Les bénéfices cliniques potentiels associés au monitorage de la nociception peropératoire sont donc importants.

Pupillométrie

En pratique clinique habituelle, les anesthésistes diagnostiquent la nociception par la survenue de mouvements, l'augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Mais ces paramètres ne sont ni précoces, ni sensibles, ni spécifiques.

Plusieurs moniteurs ont été développés ces dernières années dans l'optique d'améliorer l'évaluation de la nociception. La pupillométrie, utilisée auparavant par les ophtalmologistes, est le premier dispositif à avoir été proposé, étudié et adapté pour évaluer la nociception per-opératoire. Les phases initiales de son développement en anesthésie ont montré des résultats particulièrement prometteurs[3,4].

La pupillométrie est basée sur la mesure des variations du diamètre pupillaire. Le pupillomètre est constitué d'une caméra infra-rouge qui reconnaît l'orifice pupillaire, suit ses mouvements, et mesure son diamètre instantané. Ce dispositif est non-invasif : aucun élément du pupillomètre n'est en contact avec l'œil du patient. La caméra est séparée du visage par un cylindre en silicone opaque d'un diamètre d'environ 6 cm, dont la base doit entourer l'œil.

Plusieurs modèles de vidéopupillomètres sont commercialisés. Voici le type d'appareil avec lequel nous avons travaillé :





Algiscan

(IDMED, Marseille, France)

Présentation du travail

Notre démarche de recherche s'inscrit dans le processus d'étude de la pupillométrie comme outil de monitorage de la nociception per-opératoire.

Dans une première partie, nous détaillerons les circuits physiologiques qui construisent le rationnel de l'utilisation de la pupillométrie dans cette indication. Nous évoquerons successivement l'innervation autonome pupillaire, les circuits ascendants de la nociception, les circuits descendants anti-nociceptifs, les sites et mécanismes d'action des morphiniques, ainsi que le retentissement de l'anesthésie sur l'ensemble de ces réseaux. Nous présenterons enfin les données relatives à la pupillométrie sous anesthésie déjà disponibles au commencement de ce travail.

Dans une deuxième partie, nous présenterons une série de trois publications originales. La première a constitué l'étape ultime de validation de la pupillométrie comme outil de monitorage quantitatif de la nociception sous anesthésie, la seconde a démontré le bénéfice clinique de ce monitorage pour les patients, et la dernière, tournée vers l'avenir, entame le processus de validation d'un nouvel index pupillométrique axé sur la prédiction de la réactivité nociceptive.

Enfin, nous discuterons l'ensemble de ces résultats, les perspectives de recherche à venir, la place de la pupillométrie au sein de l'ensemble des moniteurs de nociception, son implémentation pratique dans les blocs opératoires, et les questions d'ordre général soulevées par le développement de ce type de technologies dans notre spécialité.

II. Prérequis

Préambule

Le propos de ce prérequis était d'illustrer les relations entre la nociception, l'analgésie et la pupille, qui forment le rationnel physiologique du monitorage pupillométrique per-opératoire.

Le premier objectif était de construire et présenter un schéma global intégrant à la fois les circuits autonomes déterminant le diamètre pupillaire, et les circuits nerveux nociceptifs. L'objectif suivant consistait à intégrer à ce schéma l'effet des morphiniques. À notre connaissance, un tel schéma n'avait encore jamais été proposé.

Les figures illustrant ce prérequis sont ainsi des créations originales. Leur conception, ainsi que l'élaboration du texte les accompagnant, ont nécessité la mise en commun et la synthèse de données neuro-anatomiques, physiologiques et pharmacologiques issues de sources multiples. De ce fait, il n'était pas possible de lier précisément chaque donnée à une seule source, et il semblait inopportun de citer l'ensemble des sources à chaque ligne du manuscrit. Nous avons donc choisi, pour les parties 1 à 4 de ce prérequis, de citer l'ensemble des références synthétisées au niveau des titres du chapitre.

En revanche, à chaque fois qu'il est fait mention d'une donnée expérimentale particulière, d'un résultat d'étude spécifique, la référence correspondante est insérée de façon usuelle, au niveau de la phrase concernée. Nous espérons que ces arbitrages bibliographiques ne nuiront pas à la lecture du travail.

Enfin, nos recherches nous ont occasionnellement menée aux frontières connues de la physiologie. Certaines données que nous proposons ne sont que des hypothèses. Le cas échéant, le caractère hypothétique des propositions est extrêmement clairement explicité dans le texte.

Bonne lecture.

1. PHYSIOLOGIE DU DIAMETRE PUPILLAIRE[4–20]

La pupille est un orifice situé dans la partie centrale de l'iris. La pupille humaine est de forme circulaire; son diamètre peut varier de 1.5 à 8 mm, sa surface de 1.8 à 50.3 mm². La taille de la pupille est déterminée par la contraction de deux muscles lisses appartenant à l'iris : le muscle sphincter pupillaire et le muscle dilatateur pupillaire.

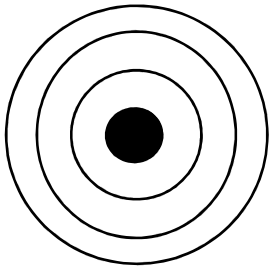
1.1. MUSCLES DÉTERMINANT LE DIAMÈTRE PUPILLAIRE

1.1.1. Muscle Sphincter Pupillaire :

Anatomie: Il consiste en une bande circulaire de muscle lisse dans l'iris postérieur, immédiatement en avant de l'épithélium pigmenté.

Jonction neuro-musculaire : Ce muscle reçoit une innervation parasympathique. Les récepteurs synaptiques de la fibre musculaire sont donc cholinergiques. Le neurotransmetteur impliqué est l'acétylcholine (ACH). Il s'agit de récepteurs muscariniques, majoritairement de type M3. La liaison de l'ACH aux récepteurs M3 provoque l'activation de protéines G (Gq), puis l'activation de la phospholipase C (PLC), la production d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycerol (DAG). Ces seconds messagers sont à l'origine d'une cascade de réactions entraînant une augmentation du calcium intracellulaire, aboutissant à la contraction musculaire du sphincter et à la diminution du diamètre pupillaire.

Figure 1 :



Muscle sphincter pupillaire

Pharmacologie :

Les agonistes muscariniques topiques tels que la pilocarpine provoquent une contraction du muscle sphincter pupillaire et induisent un myosis.

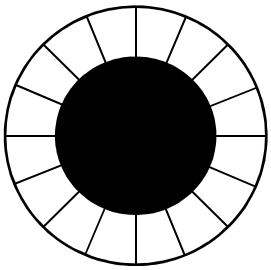
Les antagonistes muscariniques topiques tels que l'atropine, la scopolamine ou le tropicamide inhibent la contraction du muscle sphincter et induisent une mydriase passive.

1.1.2. Muscle Dilatateur Pupillaire :

Anatomie: Il est constitué de fibres musculaires lisses orientées de façon radiaire. Ces fibres sont connectées par leur extrémité périphérique aux corps ciliaires, structures fixes impliquées dans le processus d'accommodation. L'extrémité centrale des fibres musculaires radiaires est connectée au sphincter pupillaire : la jonction entre les deux muscles lisses s'effectue au niveau de la marge pupillaire, qui délimite la pupille. Le muscle radiaire est le plus faible des deux muscles lisses pupillaires.

Jonction neuro-musculaire: Ce muscle reçoit une innervation sympathique. Les récepteurs post-synaptiques de la fibre musculaire lisse sont donc adrénergiques, le neurotransmetteur est la noradrénaline (NA). Il s'agit de récepteurs α-adrénergiques, principalement de type α1. Ces récepteurs sont liés à des protéines G. Là encore, la liaison de la NA au récepteur va provoquer l'activation de la PLC, la production d'IP3 et DAG, puis une augmentation du calcium intracellulaire, aboutissant à la contraction musculaire du dilatateur et à l'augmentation du diamètre pupillaire.

Figure 2 :



Muscle dilatateur pupillaire

Pharmacologie :

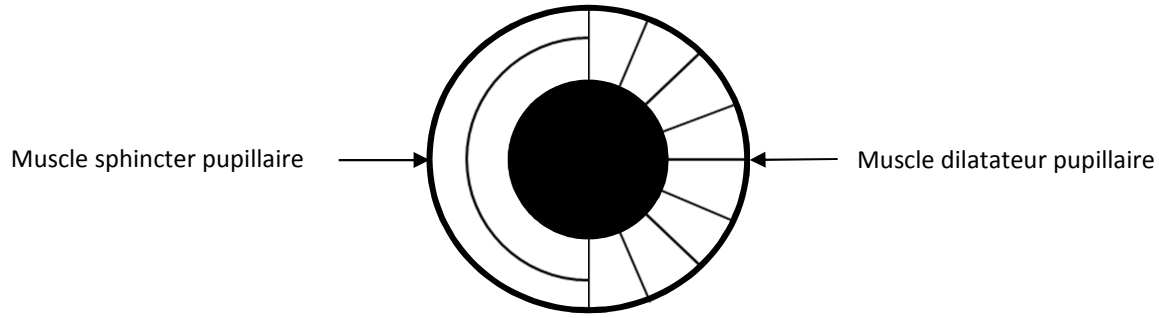
Les agonistes α-adrénergiques topiques tels que la phénylephrine ou l'ephédrine provoquent une contraction du muscle dilatateur pupillaire et induisent une mydriase.

Les antagonistes α-adrénergiques topiques tels que le dapiprazole ou la thymoxamine inhibent la contraction du muscle dilatateur et induisent un myosis passif.

En plus de ces récepteurs post-synaptiques, il existe des récepteurs pré-synaptiques au niveau de la terminaison nerveuse sympathique. Il s'agit principalement des récepteurs muscariniques de type M2. La fixation de l'ACH sur ces récepteurs entraîne une inhibition de la libération synaptique de noradrénaline (neurotransmetteur sympathique) par la fibre nerveuse.

Ainsi, les agonistes muscariniques provoquent une inhibition de la contraction du muscle dilatateur, et une diminution du diamètre pupillaire. Le myosis induit par les agonistes muscariniques met donc en jeu deux mécanismes: une stimulation parasympathique du muscle sphincter, et une inhibition sympathique du muscle radiaire.

Figure 3 :



Muscles déterminant le diamètre pupillaire

1.2. VOIES AUTONOMES PÉRIPHÉRIQUES PUPILLAIRES

1.2.1. Voie Parasympathique Périphérique Pupillaire

Comme pour les autres organes recevant une innervation parasympathique, la voie parasympathique périphérique pupillaire comprend deux neurones : un neurone préganglionnaire long, et un neurone post-ganglionnaire court. La synapse nerveuse se fait au niveau d'un ganglion situé à proximité de l'organe cible : la pupille.

Neurone pré-ganglionnaire parasympathique

Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires parasympathiques à destinée pupillaire sont regroupés au sein d'une structure nucléaire : le noyau d'Edinger-Westphal (EWN).

Le Noyau d'Edinger -Westphal fait partie du complexe nucléaire oculomoteur : il s'agit du contingent autonome du noyau du IIIe nerf crânien. Il est situé dans la partie rostrale du mésencéphale, au sein de la substance grise périaqueducale (SGPA), à l'extrémité dorsale du noyau du III. EWN est composé de deux contingents cellulaires distincts :

- EWpg (pre-ganglionic): ce sont les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires parasympathiques. Chez l'humain, ces cellules sont dispersées, et situées immédiatement à l'arrière du noyau cellulaire oculomoteur.

- EWcp (centrally projecting) : ces cellules se distinguent par leur neurotransmetteur spécifique : l'urocortine. Chez l'humain, elles ont une organisation nucléaire. Elles semblent également impliquées dans l'adaptation à l'anxiété, au stress, mais leur rôle est plus obscur. Elles ne seront plus évoquées dans la suite de ce travail.

Les cellules de l'EWN ont une activité pace-maker spontanée. La fréquence de firing de ces cellules détermine l'intensité de la stimulation parasympathique à destinée pupillaire, donc l'intensité de stimulation du sphincter pupillaire, et donc l'importance du myosis. L'activité pace-maker d'EWN est modulée par de multiples influences. Les afférences nerveuses « excitatrices » qui stimulent l'EWN augmentent la fréquence de firing, les afférences « inhibitrices » diminuent cette fréquence. Ainsi, la stimulation d'EWN induit un myosis, l'inhibition d'EWN induit une mydriase.

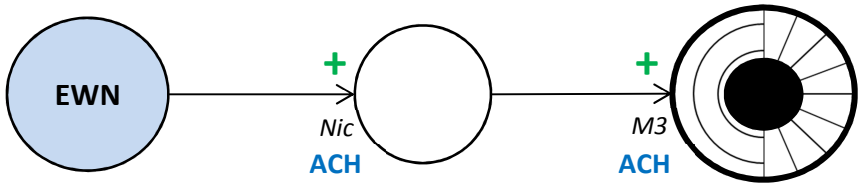
La fréquence de firing spontanée des cellules d'EWN est probablement élevée : chez l'animal, si les inputs synaptiques modulateurs d'EWN sont supprimés (transsection), la pupille se stabilise en myosis serré, non réactif à la stimulation[21]. Chez le sujet vigile, EWN est partiellement inhibé par les centres du tronc responsables de l'éveil, et la pupille reste en position intermédiaire dans la plupart des conditions de luminosité.

Ganglion ciliaire : les axones des cellules préganglionnaires parasympathiques de l'EWN vont cheminer le long du IIIe nerf crânien, jusqu'au ganglion ciliaire, situé environ 3 mm en arrière du globe oculaire. Au sein du ganglion ciliaire, le neurone préganglionnaire fait synapse avec le 2ème neurone de la voie parasympathique : le neurone post-ganglionnaire. Le neurotransmetteur impliqué est l'ACH, les récepteurs cholinergiques sont de type nicotinique.

Neurone post-ganglionnaire parasympathique

Leur corps cellulaire est situé au sein du ganglion ciliaire. Les axones forment les nerfs ciliaires courts qui relient le ganglion ciliaire à l'iris, où ils font synapse avec le muscle sphincter pupillaire. Le neurotransmetteur impliqué est l'ACH, les récepteurs cholinergiques post-synaptiques de type muscarinique, essentiellement M3.

Figure 4 :



Noyau d'Edinger-Westphal Ganglion ciliaire

Voie parasympathique périphérique pupillaire

Légende Figure 4
Nic: récepteur nicotinique; ***M3***: récepteur muscarinique M3; **ACH**: acétylcholine;
+: effet activateur

1.2.2. Voie Sympathique Périphérique Pupillaire

Comme pour la plupart des autres organes recevant une innervation sympathique, la voie sympathique périphérique pupillaire comprend deux neurones. A l'inverse des voies parasympathiques cependant, le neurone préganglionnaire est court, et le neurone post-ganglionnaire long. La synapse nerveuse se fait au niveau d'un ganglion situé à proximité de la moelle.

Neurone pré-ganglionnaire sympathique

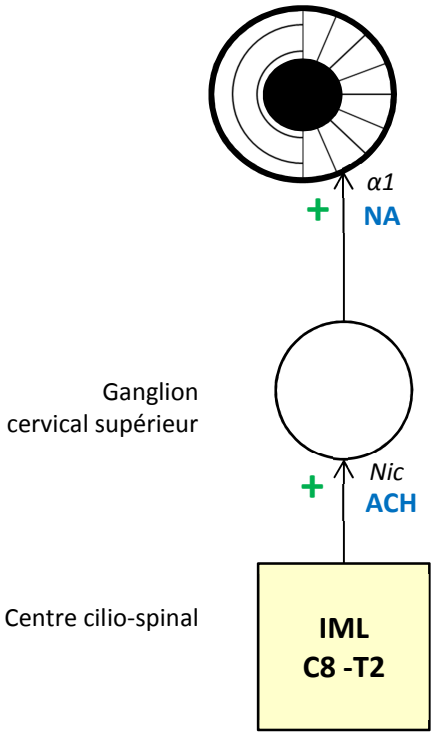
Centre cilio-spinal : Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sympathiques à destinée pupillaire sont situés dans la zone intermédiolatérale (IML) de la moelle épinière, entre les niveaux C8 et T2. La région anatomique ainsi délimitée est appelée centre cilio-spinal de Budge et Waller. Les fibres sympathiques quittent la moelle à chaque étage pour rejoindre la chaîne ganglionnaire sympathique para-vertébrale, au sein de laquelle ils cheminent selon une direction ascendante pour rejoindre le ganglion situé à l'extrémité supérieure de la chaîne : le ganglion cervical supérieur.

Ganglion cervical supérieur : Situé en regard de C1-C3, juste en avant de la bifurcation carotidienne, le ganglion cervical supérieur abrite la synapse entre le premier et le second neurone de la voie sympathique périphérique à destinée pupillaire : le neurone post-ganglionnaire. Le neurotransmetteur impliqué est l'ACH, les récepteurs cholinergiques sont de type nicotinique.

Neurone post-ganglionnaire sympathique

Leur corps cellulaire est situé dans le ganglion cervical supérieur. Leurs longs axones suivent ensuite les nerfs carotidiens internes, puis s'intègrent dans les plexus carotidiens, qu'ils quittent pour former les nerfs ciliaires longs, aboutissant au muscle dilatateur pupillaire. Un contingent minoritaire de fibres sympathiques suit un trajet alternatif en quittant les plexus carotidiens, traversant le ganglion ciliaire et empruntant le trajet des nerfs ciliaires courts aux côtés des fibres parasympathiques. Le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire sympathique est la NA, les récepteurs adrénergiques post-synaptiques sont essentiellement de type α1.

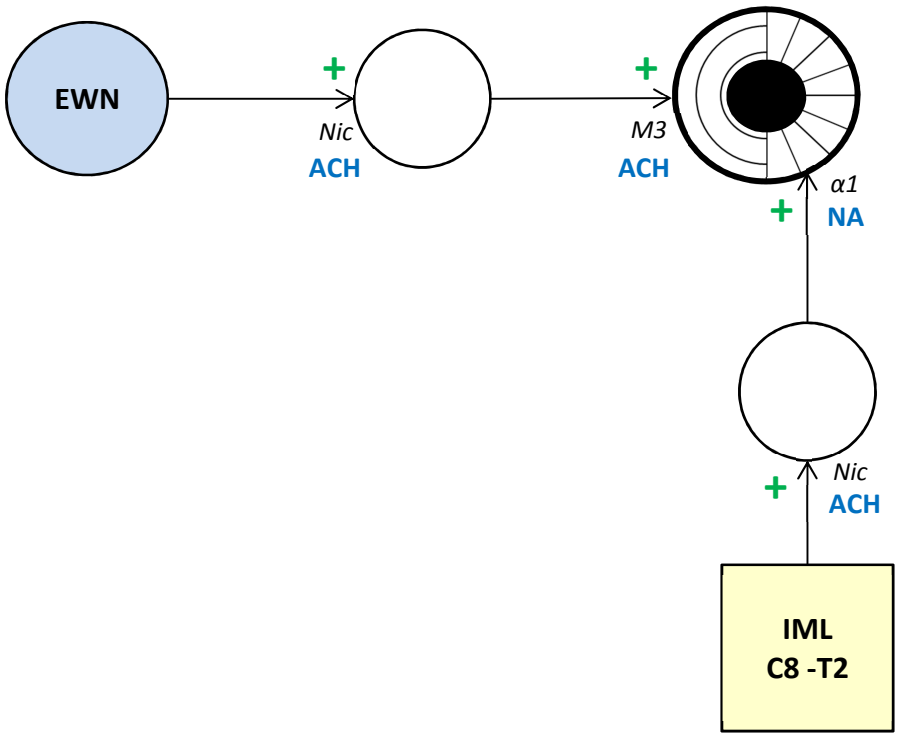
Figure 5 :



Voie sympathique périphérique pupillaire

Légende Figure 5:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1;
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline; **IML**: zone intermédiolatérale de la moelle
+: effet activateur

Figure 6 :



Voies autonomes périphériques pupillaires

Légende Figure 6:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline; **IML**: zone intermédiolatérale de la moelle
+: effet activateur

Parasympathique

Sympathique

1.3. CONTRÔLE SUPERIEUR DES NOYAUX PREGANGLIONNAIRES PUPILLAIRES

Le sympathique et le parasympathique périphériques pupillaires sont contrôlés au niveau « supérieur » par des noyaux prémoteurs autonomes sous-corticaux. Le centre cilio-spinal reçoit des afférences excitatrices en provenance d'un centre supérieur : le Locus Coeruleus (LC), principal noyau cérébral de la transmission noradrénergique. Le contrôle supérieur de la voie parasympathique pupillaire reste en revanche l'objet de discussions. EWN reçoit des afférences activatrices en provenance des centres prétectaux (cf infra : voie de la lumière), ainsi que des afférences inhibitrices, dont l'origine est plus incertaine.

Dans de nombreuses autres espèces, l'origine de la voie inhibitrice d'EWN a été identifiée. Il s'agit du Locus Coeruleus, qui représente ainsi le noyau prémoteur autonome commun à la voie sympathique et parasympathique pupillaires. Chez le primate par exemple, les fluctuations spontanées de la pupille dans l'obscurité sont superposables à l'activité rythmique du LC[5,13]. L'extrapolation de cette donnée à l'humain semble raisonnable : les caractéristiques connues du LC l'intègreraient parfaitement dans le schéma global de la physiologie pupillaire, y compris dans ses aspects relatifs à la nociception et à l'analgésie. S'il persiste une incertitude quant à l'influence directe du LC sur l'EWN, c'est parce qu'à ce jour, aucune étude neuro-anatomique n'a mis en évidence « physiquement » de faisceau nerveux reliant le LC à l'EWN. Pour certains, les circuits dopaminergiques pourraient exercer une influence dominante sur le contrôle d'EWN, pour d'autres le LC serait bien le noyau principal mais son influence sur EWN s'exercerait de façon indirecte par l'intermédiaire d'autres structures non encore définies. Toutefois, la plupart des experts s'accordent pour extrapoler le modèle animal au système nerveux humain et suggèrent que le support neuro-anatomique existe bien, et qu'il n'a simplement pas encore été isolé au sein de la connectique nerveuse complexe de cette région de l'organisme. C'est ce dernier point de vue que nous retiendrons. La suite de ce travail est donc basée sur l'hypothèse que le LC constitue le noyau autonome prémoteur principal influençant à la fois le centre cilio-spinal et l'EWN.

1.3.1. Locus Coeruleus (LC)

Ce noyau tient son nom de son aspect de tâche bleuâtre sur le plancher du 4ème ventricule, juste à l'avant des extrémités latérales du ventricule. Il s'agit d'un noyau du pont, situé juste en dessous de la jonction ponto-mésencéphalique.

Le LC est l'un des principaux noyaux promoteurs de l'éveil : il active les neurones et circuits promoteurs de l'éveil, et inhibe les voies GABAergiques promotrices du sommeil.

Le LC est également impliqué dans la régulation autonome en tant que noyau promoteur du stress. La résultante générale de son activation est une stimulation des circuits sympathiques et une inhibition des circuits parasympathiques. Le LC est ainsi un noyau prémoteur sympathique majeur. Dans le cas de la nociception par exemple, il active l'organisme en réponse au stress, et participe à l'extinction de la réaction au stress lorsque des morphiniques sont administrés. Il est possible qu'au sein du LC, des contingents cellulaires distincts soient responsables de l'inhibition parasympathique et de la stimulation sympathique.

Le neurotransmetteur utilisé par les neurones du LC est la NA. Le LC est le principal noyau central noradrénergique situé en position rostrale. Il constitue le plus important regroupement de neurones noradrénergiques du système nerveux central. Les neurones du LC entrent en contact avec d'autres neurones, mais aussi des cellules gliales et des vaisseaux sanguins. La libération de NA par les neurones du LC se fait de façon neurocrine (dans la synapse), ou paracrine (hors de la synapse).

Schématiquement, l'effet des projections noradrénergiques du LC dépend du type de récepteurs présents sur la structure cible. Tous les types de récepteurs adrénergiques peuvent être rencontrés sur les structures cibles du LC, cependant les principaux récepteurs impliqués sont :

- Récepteurs adrénergiques α1 : effet stimulateur

- Récepteurs adrénergiques α2 : effet inhibiteur

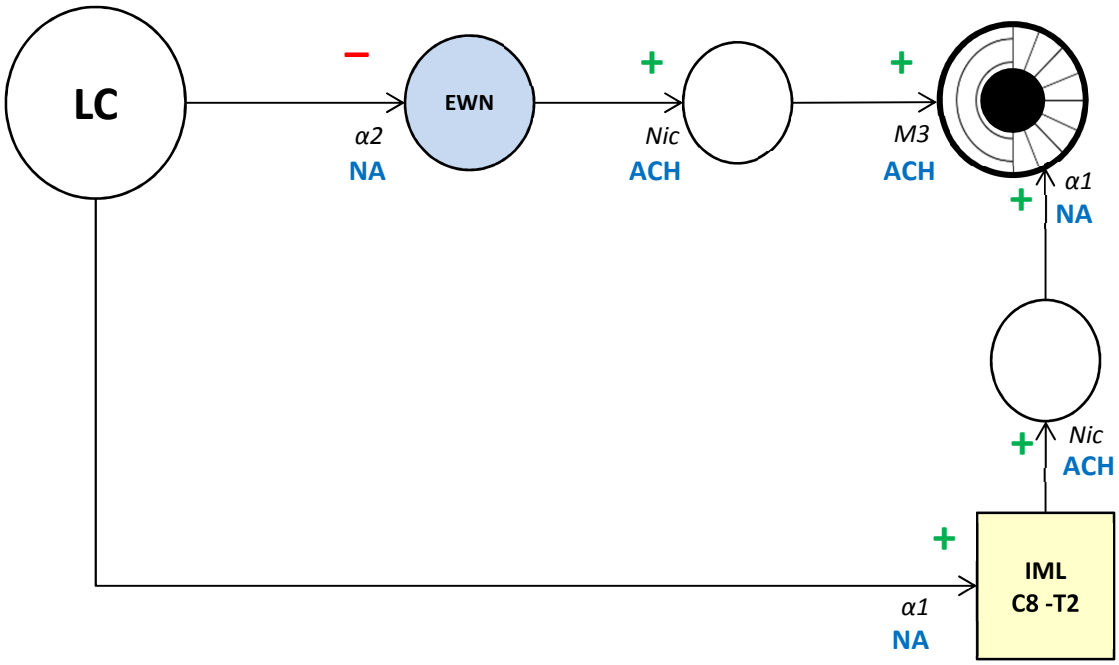
1.3.1.1. Projections du LC à destinée des voies autonomes pupillaires

Le LC envoie une projection vers le centre cilio-spinal (IML C8-T2). Les récepteurs noradrénergiques sont de type α1 : la voie pupillaire sympathique est activée par le LC.

Le LC envoie une projection vers EWN. Les récepteurs noradrénergiques sont de type α2 : la voie pupillaire parasympathique est inhibée par le LC.

L'activation du LC entraîne donc une mydriase, l'inhibition du LC un myosis.

Figure 7 :



Contrôle supérieur des voies pupillaires: Locus Coeruleus

Légende Figure 7:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline;
IML: zone intermédiolatérale de la moelle ; **LC**: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
+: effet activateur; -: effet inhibiteur

1.3.1.2. Projections du LC sur les noyaux de la régulation autonome cardiovasculaire

Inhibition de la voie parasympathique à destinée cardiaque

Le LC exerce une action inhibitrice sur le Noyau Dorsal du Vague (inhibition directe, α2) et sur le Noyau Ambigu (inhibition indirecte : stimulation α1 sur un interneurone inhibiteur), deux noyaux préganglionnaires de la voie parasympathique cardiaque.

Activation de la voie sympathique à destinée cardiaque

Le LC envoie une efférence activatrice directe (α1) sur le noyau préganglionnaire sympathique cardiaque médullaire (IML). Le LC exerce également des influences excitatrices indirectes sur l'IML

par l'intermédiaire du raphé caudal (stimulation secondaire de l'IML par neurotransmission sérotoninergique) ou du noyau paraventriculaire (stimulation secondaire de l'IML par vasopressine)

RVLM (Rostro-Ventro-Lateral Medulla)

La RVLM est un noyau pré-moteur sympathique du tronc cérébral, impliqué dans la régulation cardiovasculaire. Son activation stimule les cellules préganglionnaires sympathiques cardiaques, et inhibe la voie parasympathique. La RVLM se projette sur le LC avec un effet activateur (glutamate). Le LC en revanche, envoie vers la RVLM une projection inhibitrice, apparemment paradoxale. Toutefois, l'influence de cette projection inhibitrice reste largement minoritaire, et contribue à modérer l'amplitude de la réaction cardiovasculaire au stress.

1.3.1.3. Autres projections du LC

Ces circuits ne déterminent pas directement le diamètre de la pupille, mais s'intègrent dans les matrices complexes et interconnectées de régulation de l'état de veille/sommeil, de perception et modulation du stress nociceptif, de régulation autonome en particulier cardio-vasculaire. Ces efférences du LC ne seront que peu détaillées.

Cortex (faisceau coeruleo-cortical): le LC représente la seule source de NA corticale. Les récepteurs noradrénergiques corticaux sont plutôt de type α1, donc l'action du LC sur le cortex est plutôt excitatrice. Quelques récepteurs α2 ont été identifiés, mais ils sont vraisemblablement situés sur des structures cortico-inhibitrices.

Système Limbique - Amygdale : cette projection réciproque témoigne de l'interconnexion intime entre le stress physiologique et l'émotion. Le stress produit de l'émotion, l'émotion produit du stress. Les récepteurs sont plutôt de type α1, le LC a une action plutôt excitatrice.

Thalamus : Le LC envoie des projections aussi bien aux noyaux dorsaux de l'éveil qu'aux noyaux ventro-postéro-latéraux impliqués dans la modulation de la douleur. Les récepteurs sont plutôt de type α1, le LC stimule les noyaux thalamiques, qui à leur tour envoient des projections « excitatrices » vers le cortex.

Hypothalamus : Parmi les multiples connexions entre LC et hypothalamus, deux sont particulièrement remarquables.

Le LC envoie des projections excitatrices (récepteurs α1) vers le noyau paraventriculaire (PVN), autre noyau autonome majeur, également prémoteur sympathique, impliqué dans la perception

douloureuse. Cette projection excitatrice est réciproque : LC et PVN, deux noyaux promoteurs du stress, forment ainsi un circuit potentiateur lors de la réponse au stress. Le PVN se projette lui-même directement sur les cellules préganglionnaires sympathiques de l'IML (neurotransmetteur : vasopressine), et sur EWN.
Par ailleurs, le LC envoie aussi une projection inhibitrice (récepteurs α2) sur l'aire pré-optique ventrolatérale (VLPO), centre promoteur du sommeil.

Autres structures cérébrales et médullaires : Le LC se projette sur le cervelet, la substance grise périacqueducale, le noyau du raphé caudal (antinociception, thermorégulation), les noyaux salivaires (préganglionnaires parasympathiques). Le LC se projette également sur la corne ventrale de la moelle, avec un effet facilitateur du mouvement, sur les noyaux sensitifs du trijumeau et la corne dorsale de la moelle où il contribue à inhiber la transmission des influx sensitifs (cf infra), sur l'IML T1-L2 où il active les neurones préganglionnaires sympathiques, et sur l'IML S2-S4 où son action est plus complexe mais globalement inhibitrice.

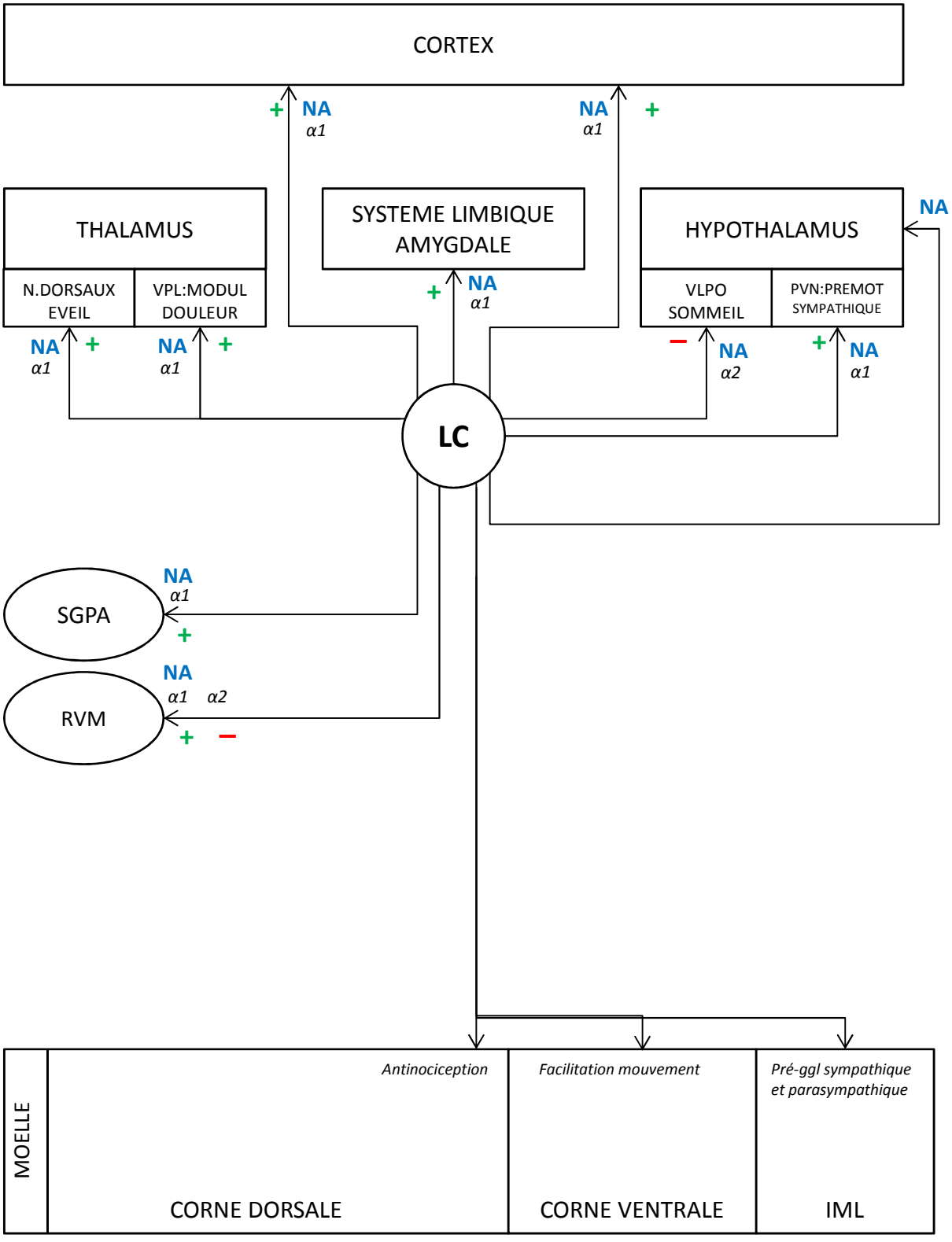
1.3.2. Structures modulant l'activité du LC

Le LC reçoit de multiples afférences. Il est globalement activé par les structures promotrices de l'éveil, et inhibé par les structures promotrices du sommeil (afférences GABAergiques). De la même façon, il est activé par les structures promotrices du stress (physiologique ou émotionnel).

Au niveau cérébral, le LC reçoit des faisceaux en provenance du cortex (neurotransmission modulatrice probable par glutamate et NMDA), de l'hypothalamus (activation par orexine, histamine, vasopressine, CRF, inhibition GABAergique), du système limbique, de la RVLM (glutamate), de la SGPA (cf infra).

Au niveau médullaire, le LC reçoit des afférences sensitives des noyaux sensitifs du trijumeau et de la corne dorsale de la moelle, médiant l'information nociceptive.

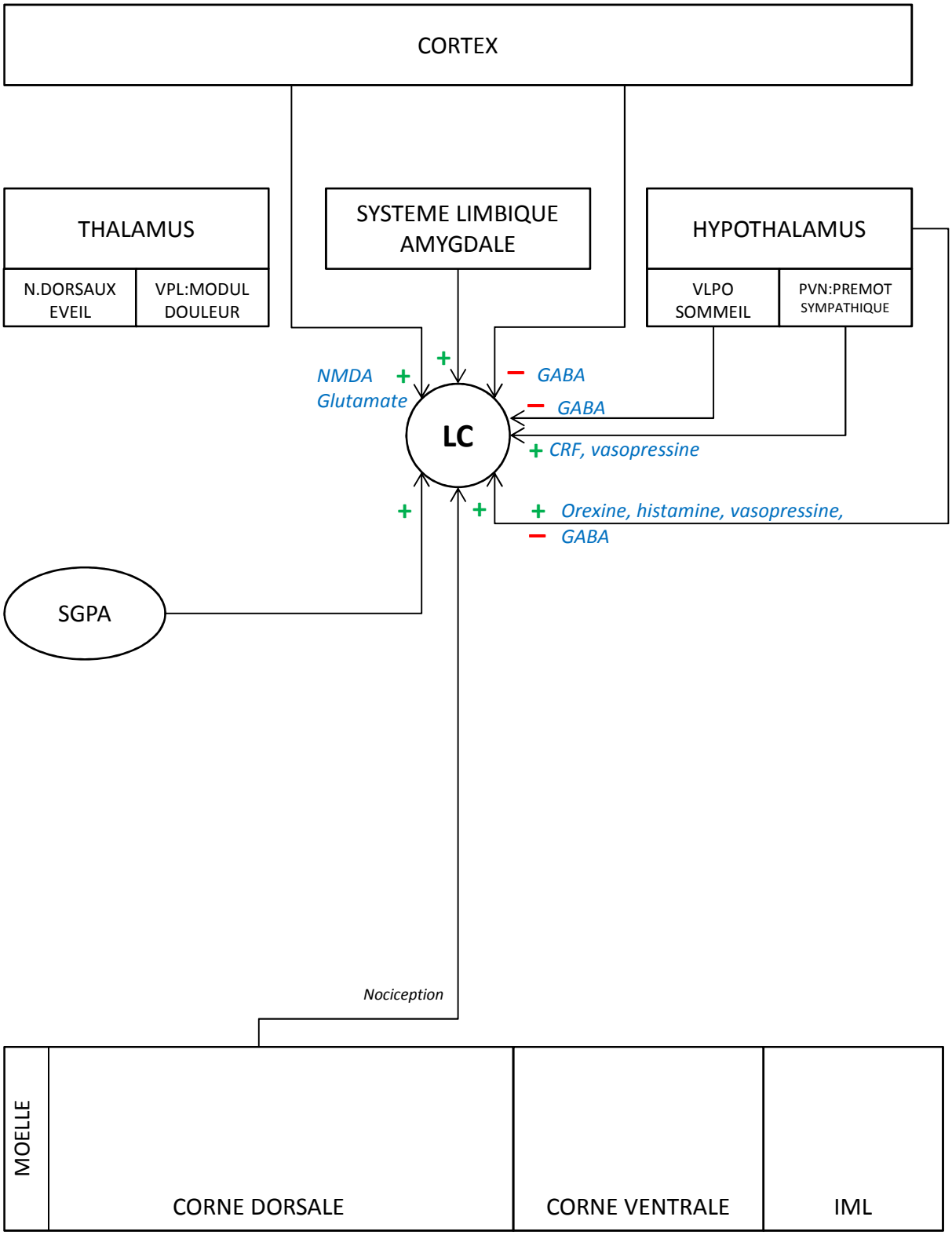
Figure 8 :



Locus Coeruleus:
projections sur les circuits modulateurs de la douleur

Légende Figure 8:
α1: récepteur adrénergique α1; ***α2***: récepteur adrénergique α2; **NA**: noradrénaline;
IML: zone intermédiolatérale de la moelle; **VPL**: noyaux ventro-postéro-latéraux;
VPN: noyau paraventriculaire; **VLPO**: noyau ventrolatéral préoptique; **LC**: locus coeruleus; **SGPA**: substance grise périaqueducale; **RVM**: rostro-ventro-medial medulla;
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

Figure 9 :



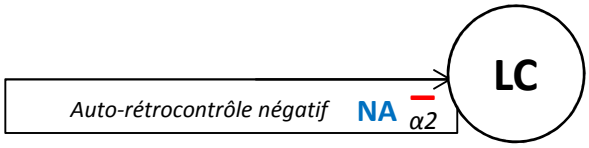
Locus Coeruleus:
afférences provenant des circuits modulateurs de la douleur

Légende Figure 9:
IML: zone intermédiolatérale de la moelle; **VPL**: noyaux ventro-postéro-latéraux;
VPN: noyau paraventriculaire; **VLPO**: noyau ventrolatéral préoptique; **LC**: locus coeruleus; **SGPA**: substance grise périaqueducale;
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

1.3.3. Auto-rétrocontrôle négatif

Le LC possède enfin un système d'auto-rétrocontrôle négatif, médié par des auto-récepteurs α2 inhibiteurs localisés sur le versant présynaptique. La NA libérée dans la fente synaptique se fixe sur ces α2 présynaptiques, et inhibe le LC. L'activation du LC entraîne donc, en plus de la cascade d'activation des circuits de stress, un auto-rétrocontrôle qui modère et limite les conséquences de cette activation.

Figure 10 :



Locus Coeruleus: auto-rétrocontrôle négatif

Légende Figure 10:
α2: récepteur adrénergique α2; **NA**: noradrénaline;
LC: locus coeruleus; **-**: effet inhibiteur

L'effet des α2 agonistes est donc complexe, et comprend deux versants :

- ils potentialisent l'action inhibitrice « normale » exercée par le LC sur ses structures cibles dotées de récepteurs α2.

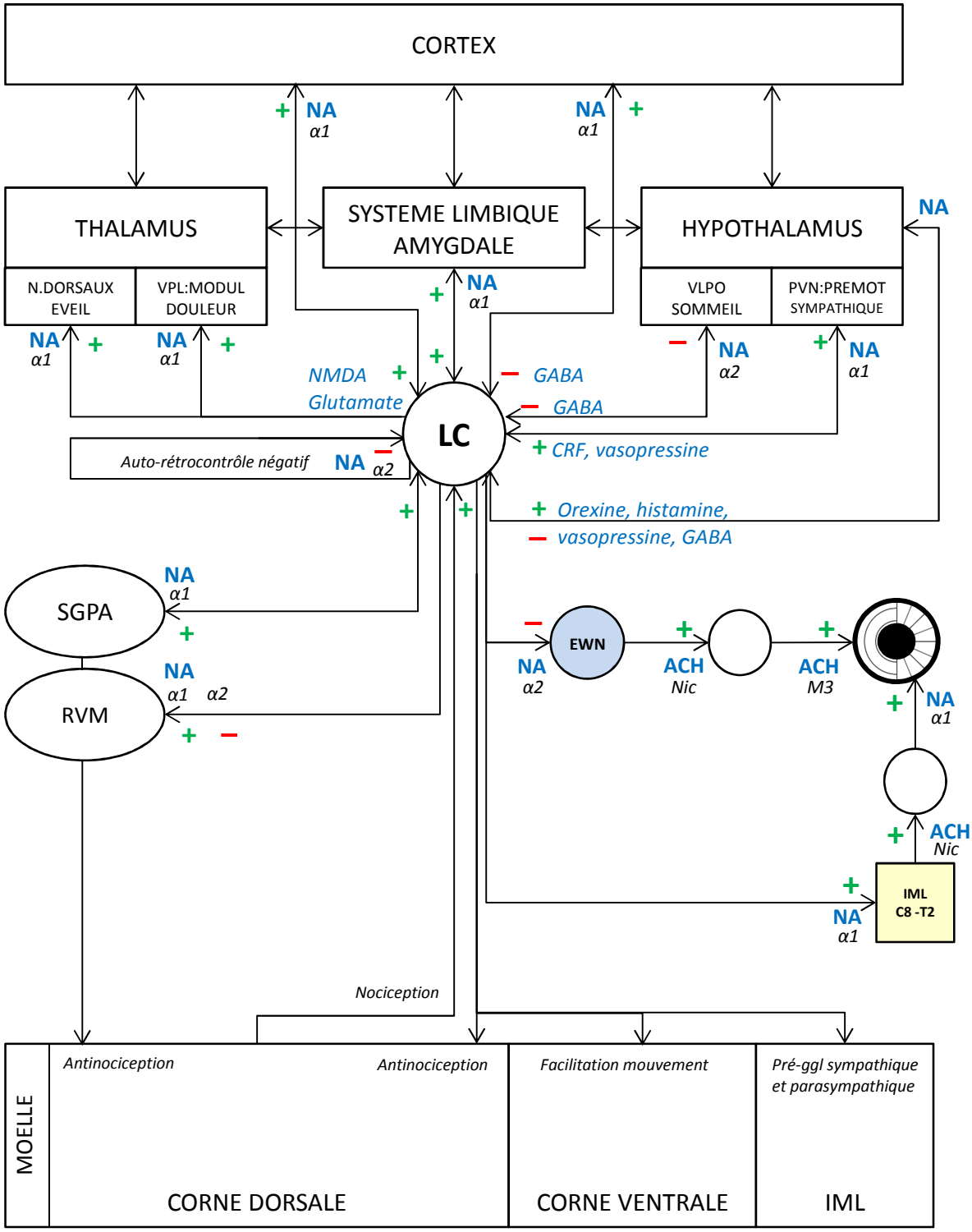
- ils inhibent l'action du LC lui-même, et diminuent donc son influence inhibitrice sur ses structures cibles.

L'effet résultant global dépend de la densité relative de la population de récepteurs α2 entre la structure cible et le LC, ou du moins de leur activation relative. Il est également possible que certaines populations de récepteurs α2 soient plus sensibles que d'autres. Ce rapport de forces diffère selon les structures concernées, et selon les espèces.

À titre d'exemple, chez l'humain, la VLPO est un centre promoteur du sommeil qui reçoit une projection inhibitrice α2 du LC, mais l'action des α2-agonistes sur ce réseau neuronal prédomine sur le versant présynaptique (auto-récepteurs α2), ce qui explique que l'effet observé après l'administration d' α2-agonistes soit une sédation.

Pour ce qui est de la pupille, chez l'humain, l'effet prédominant des α2-agonistes sur EWN est également présynaptique : ils inhibent la projection inhibitrice du LC vers EWN, et entraînent un myosis[22].

Figure 11 :



Douleur et pupille

Légende Figure 11:
α1: récepteur adrénergique α1; ***α2***: récepteur adrénergique α2; ***Nic***: récepteur nicotinique; ***M3***: récepteur muscarinique M3
NA: noradrénaline; **ACH**: acétylcholine;
IML: zone intermédiolatérale de la moelle; **VPL**: noyaux ventro-postéro-latéraux;
VPN: noyau paraventriculaire; **VLPO**: noyau ventrolatéral préoptique; **LC**: locus coeruleus; **SGPA**: substance grise périaqueducale; **RVM**: rostro-ventro-medial medulla;
EWN: noyau d'Edinger Westphal
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

1.4. LUMIÈRE ET PUPILLE

1.4.1. Réflexe Photomoteur

Le réflexe photomoteur (RPM) permet à l'organisme de réguler la quantité de lumière parvenant à la rétine en adaptant le diamètre pupillaire à la luminosité ambiante. Il n'est pas impliqué dans les mécanismes d'adaptation pupillaire à la nociception. La description de ce mécanisme pupillaire est toutefois incluse dans ce travail puisqu'il interagit avec la voie parasympathique périphérique à destinée pupillaire. À ce titre, il intervient dans de nombreuses études relatives au contrôle autonome de la pupille comprenant également l'étude de processus nociceptifs.

Rétine : Le point de départ de ce réflexe se situe dans la rétine. Celle-ci contient des cellules nerveuses particulières, les cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensitives (IpRGC). Ces cellules contiennent de la mélanopsine, un photopigment sensible à la lumière. La stimulation lumineuse induit un firing rythmique des IpGRC, dont la fréquence dépend de l'intensité lumineuse. L'influx généré est transmis le long des axones des IpRGC, qui forment le nerf optique (II). Ces fibres quittent l'œil et vont rejoindre un noyau de la région supérieure du mésencéphale : le noyau olivaire prétectal (PON). Cette connexion se fait de manière homolatérale, mais aussi controlatérale, à l'origine du RPM consensuel.

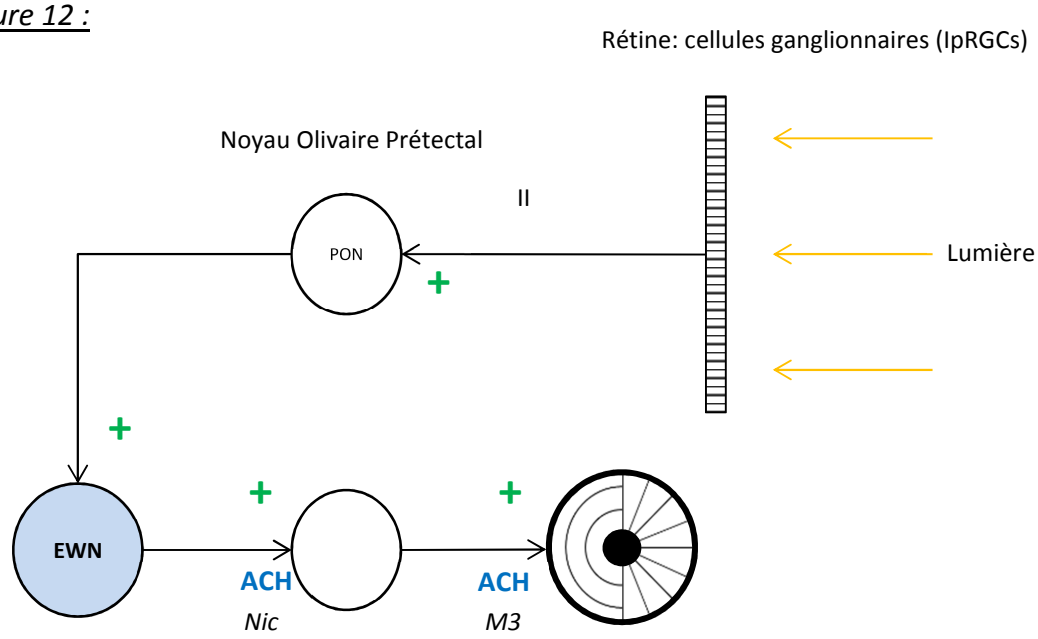
Noyau olivaire prétectal : La stimulation lumineuse transmise par les IpGRC a pour effet de provoquer des décharges rythmiques des neurones du PON. L'intensité lumineuse détermine ainsi également la fréquence de firing du PON, et influence aussi sa durée de persistance à l'arrêt de la

stimulation lumineuse. Les cellules du PON, appelées « fibres de luminance » se projettent sur les cellules de l'EWN, qu'elles stimulent.

EWN : La stimulation d'EWN se traduit par une activation de la voie parasympathique périphérique à destinée pupillaire, et donc un myosis.

Enfin, il existe une participation sympathique au RPM, bien qu'il s'agisse d'un phénomène mineur. Le sympathique pupillaire est inhibé par la stimulation lumineuse de façon intensité-dépendante. Le muscle dilatateur étant plus faible que le sphincter, cette influence sympathique n'est pas visible lors du myosis initial induit par la stimulation lumineuse. Elle devient visible, en revanche, lorsque la stimulation s'interrompt et que le sphincter pupillaire se relâche : le degré d'inhibition sympathique détermine alors la vitesse de réouverture de la pupille, et intervient donc dans la durée de persistance du RPM. Les voies nerveuses impliquées dans ce phénomène ne sont pas clairement décrites chez l'humain. Dans d'autres espèces, des faisceaux nerveux reliant le PON et le centre cilio-spinal (préganglionnaire sympathique) ont été identifiés.

Figure 12 :



Réflexe photomoteur

Légende Figure 12
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
ACH: acétylcholine; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal; PON: noyau olivaire pré-tectal; **II**: 2ème nerf crânien; **+**: effet activateur

1.4.2. Voie Sympathique De La Lumière

Cette voie nerveuse, intimement liée aux centres de l'éveil, intervient dans des phénomènes de cinétique lente : la génération des rythmes circadiens, la modulation endocrinienne, et l'adaptation à la luminance ambiante « de base ». Elle n'est pas impliquée dans le réflexe photomoteur, mais pourrait intervenir dans l'intégration et la modulation des signaux douloureux.

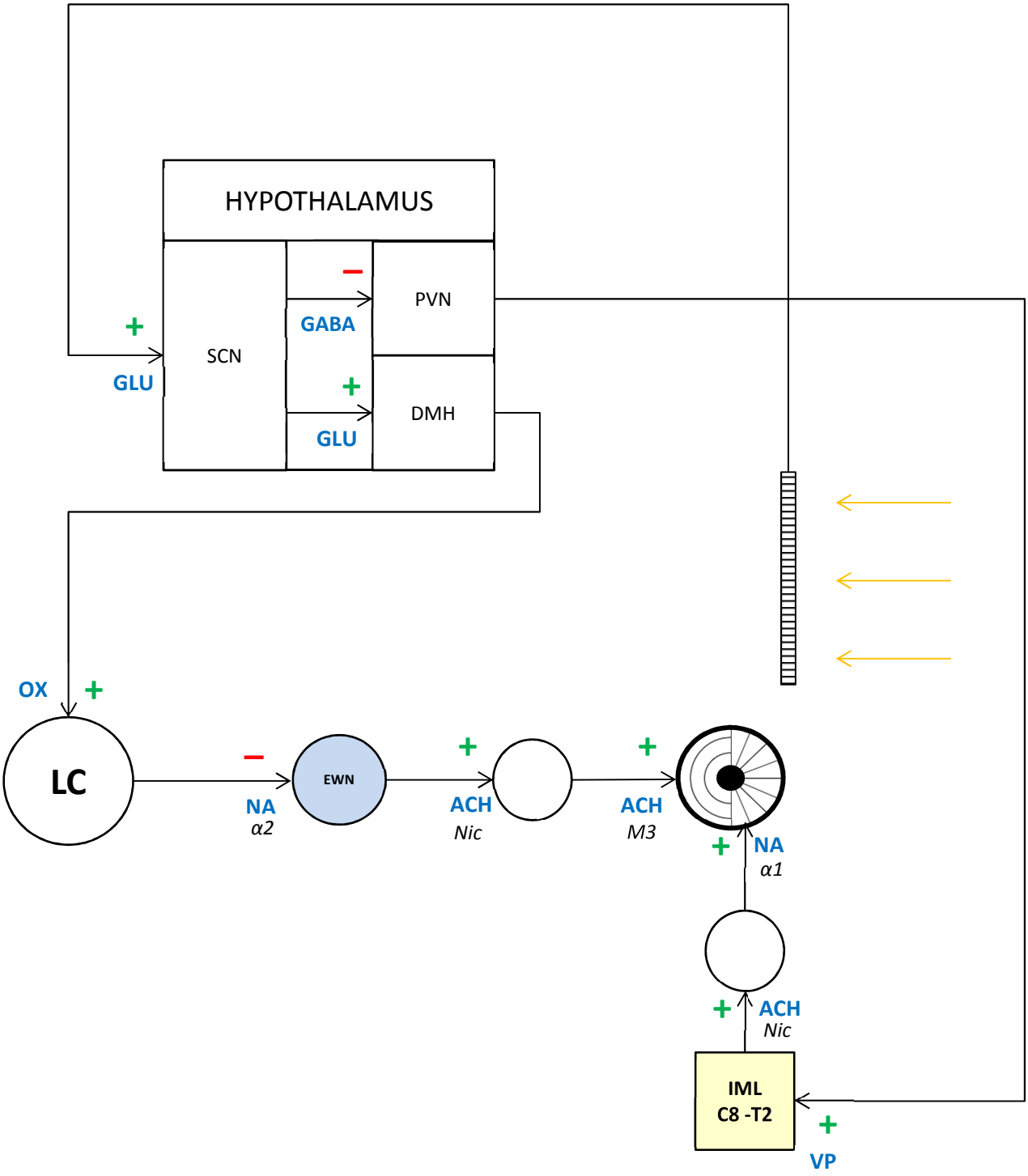
L'activation des cellules photopigmentaires ganglionnaires de la rétine, les IpGRC, se transmet aussi le long des faisceaux rétino-hypothalamiques jusqu'au noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus. Le neurotransmetteur impliqué dans cette synapse est le glutamate, qui a une action stimulatrice sur le SCN. Deux voies nerveuses sont alors activées :

- Une voie majoritaire inhibitrice GABAergique qui inhibe le noyau hypothalamique paraventriculaire (PVN). À l'état de base, le PVN envoie des afférences vers le centre cilio-spinal (IML C8-T2, noyau préganglionnaire sympathique pupillaire), où la libération de vasopressine exerce une action excitatrice sur la voie sympathique pupillo-dilatatrice. L'inhibition GABAergique du PVN favorise donc, à l'opposé, à un myosis.

- Une voie minoritaire glutamatergique qui active le noyau hypothalamique dorso-médial (DMH). Le DMH exerce une action excitatrice sur le locus coeruleus (LC) par le biais de l'orexine. L'excitation du LC induit à son tour une inhibition d'EWN (NA, récepteurs α2) et donc de la voie parasympathique périphérique pupillaire, ainsi qu'une activation du centre cilio-spinal (NA, récepteurs α1) et donc de la voie sympathique périphérique pupillaire. Cette voie minoritaire a donc un effet plutôt mydriatique.

Ces deux voies ont donc un effet contradictoire sur le diamètre pupillaire. L'effet de la voie inhibitrice sympathique passant par le PVN est dominant : la lumière inhibe donc l'activité sympathique à destinée pupillaire, et favorise le myosis.

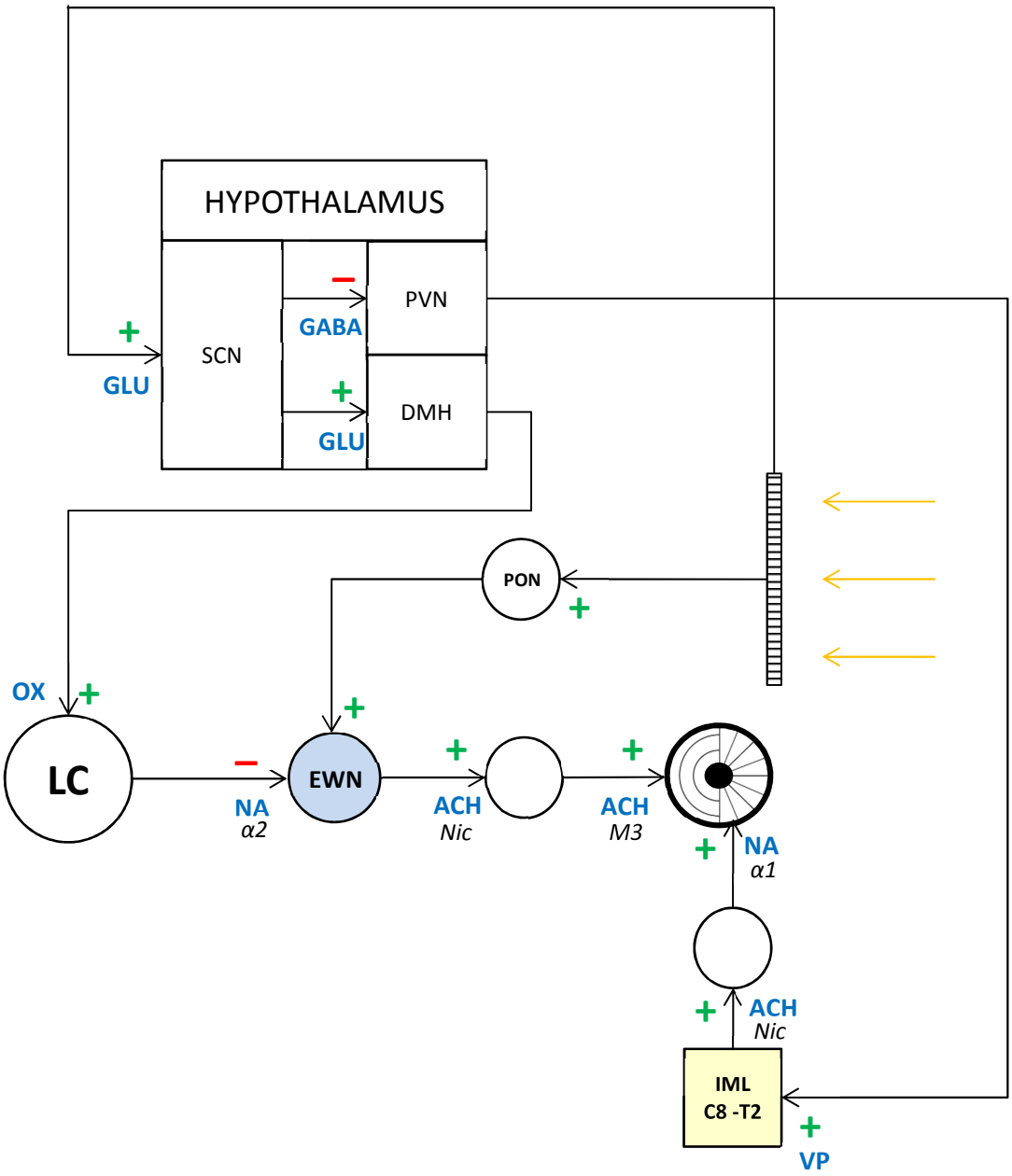
Figure 13 :



Voie sympathique de la lumière (mineure)

Légende Figure 13:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline; **OX**: orexine; **GLU**: glutamate; **VP**: vasopressine
IML: zone intermédiolatérale de la moelle ; **LC**: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
PVN: noyau paraventriculaire; **DMH**: noyau hypothalamique dorso-médial
+: effet activateur; -: effet inhibiteur

Figure 14 :



Lumière et pupille

Légende Figure 14:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline; **OX**: orexine; **GLU**: glutamate; **VP**: vasopressine
IML: zone intermédiolatérale de la moelle ; **LC**: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
PVN: noyau paraventriculaire; **DMH**: noyau hypothalamique dorso-médial; **PON**: noyau olivaire prétectal
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

2. VOIES NOCICEPTIVES ASCENDANTES ET CONSEQUENCES PUPILLAIRES DE LA NOCICEPTION[4,5,13,14,16,23–28]

2.1. VOIES NOCICEPTIVES ASCENDANTES

La nociception représente le mécanisme par lequel des stimuli nociceptifs sont transmis au système nerveux central. Schématiquement, le tractus nociceptif ascendant est le plus souvent composé de 3 neurones :

Le neurone afférent primaire (N1) : il s'agit des nocicepteurs distribués dans tout l'organisme, au niveau de la peau, des muscles, des articulations et des viscères. Ils possèdent des terminaisons libres qui transforment les stimuli nociceptifs en potentiels d'action, et les conduisent vers la moelle. Il existe deux types de nocicepteurs : les fibres Aδ et les fibres C. Les fibres Aδ sont fines, myélinisées, et conduisent rapidement l'information nociceptive. Les fibres C sont plus épaisses, et non myélinisées, elles sont responsables de la transmission lente du message nociceptif.

Le corps cellulaire de N1 se situe dans les ganglions des racines dorsales de la moelle (ou dans le ganglion trigéminé).

L'extrémité centrale synaptique de N1 se situe dans la corne dorsale de la moelle homolatérale. Cette région est d'une importance capitale pour la nociception et l'analgésie, les phénomènes qui s'y déroulent sont complexes. N1 peut se projeter directement sur le 2ème neurone de la voie nociceptive, mais aussi sur des interneurones excitateurs ou inhibiteurs. La terminaison centrale de N1 peut contenir différents neurotransmetteurs excitateurs : glutamate, substance P, facteurs neurotrophiques. Les récepteurs post-synaptiques sont respectivement NMDA, NK1 (neurokinine), TK (tyrosine kinase). Des récepteurs de type AMPA ont également été décrits.

Le neurone ascendant (N2) : L'origine de N2 est la corne dorsale de la moelle, à partir de laquelle il franchit la ligne médiane pour rejoindre la région ventro-latérale de la moelle controlatérale. N2 suit alors un trajet ascendant dans la colonne ventrolatérale de la moelle, formant le faisceau spinothalamique. Ce faisceau possède plusieurs contingents :

- Le faisceau Néospinothalamique représente le contingent principal. Il rejoint directement le thalamus, relais sous-cortical majeur du processing de la douleur. Cette projection a lieu uniquement du côté controlatéral par rapport à la stimulation initiale de N1.

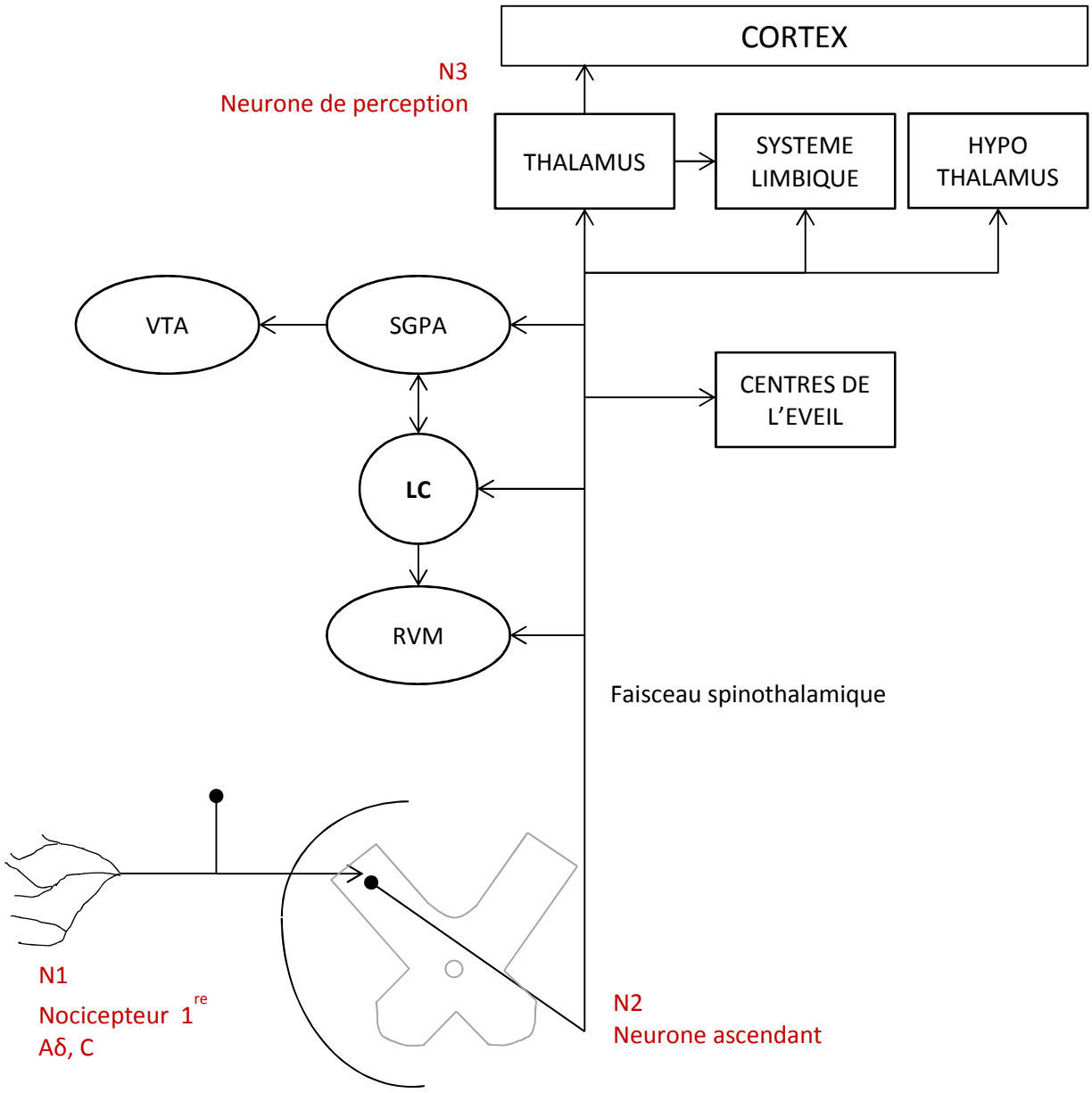
- Le faisceau Paléospinothalamique envoie des collatérales vers les centres de l'éveil (réticulée et noyaux centraux), et vers les noyaux à l'origine des voies descendantes du contrôle de la douleur (cf infra), dont une projection excitatrice vers le LC. Ces projections sont bilatérales.

- Le faisceau Archéospinothalamique, qui envoie des collatérales vers la réticulée, la SGPA, l'hypothalamus et le système limbique. Ces projections sont également bilatérales. Les neurones de la SGPA vont à leur tour envoyer des projections vers le LC (activation), les noyaux du raphé, et l'aire tegmentale ventrale (VTA).

Le neurone de perception (N3) : Il est issu du thalamus et rejoint le cortex, qui représente le plus haut niveau d'intégration des messages douloureux, ou le système limbique.

Toutes ces composantes interagissent pour former ce qui est parfois appelé la « Pain Matrix » cérébrale où sensation, cognition, émotion et motivation se combinent pour définir l'expérience subjective de la douleur chez le sujet éveillé.

Figure 15 :



Influx nociceptif ascendant

Légende Figure 15:
LC: locus coeruleus; **SGPA**: substance grise périaqueducale;
RVM: rostro-ventro-medial medulla; **VTA**: aire ventrale tegmentale

2.2. RÉFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE À LA DOULEUR (SUJET ÉVEILLÉ)

Les effets pupillaires de la stimulation nociceptive procèdent principalement de l'effet de la nociception sur le Locus Coeruleus, qui module les voies autonomes déterminant la contraction des muscles sphincter et dilatateur pupillaires. Le LC est en effet un centre impliqué à la fois dans les circuits de la nociception et dans la modulation du diamètre pupillaire. Le rôle de ce noyau noradrénergique majeur est essentiel : en l'absence de NA centrale, le RDP est aboli[29].

Lors d'une stimulation nociceptive, le LC reçoit des influx activateurs directs en provenance des voies ascendantes sensitives nociceptives de la corne dorsale de la moelle (ou des noyaux sensitifs trigéminaux). Le pattern de réponse du LC est alors un burst initial suivi d'une période de quiescence. L'administration d'antagonistes α2 augmente la réponse du LC à la stim nociceptive, probablement par inhibition de l'auto-rétrocontrôle. Lors d'une stimulation nociceptive, le LC reçoit également des influx indirects venant du thalamus, du système limbique et de la SGPA. L'effet résultant de l'ensemble de ces afférences est une activation du LC.

Comme décrit précédemment, l'activation du LC stimule la voie sympathique pupillaire (contraction du muscle radiaire) et inhibe la voie parasympathique pupillaire (relâchement du sphincter pupillaire). La résultante de ces effets est une augmentation du diamètre pupillaire.

La stimulation nociceptive induit donc une augmentation du diamètre pupillaire : ce phénomène est appelé Réflexe de Dilatation Pupillaire (RDP) à la douleur.

Pour apprécier le plus précisément l'amplitude du RDP, il est préférable de réaliser les mesures dans l'obscurité : on s'affranchit ainsi de l'influence parasympathico-stimulante de la lumière sur la pupille (EWN).

2.2.1. RDP éveillé : mécanisme physiologique

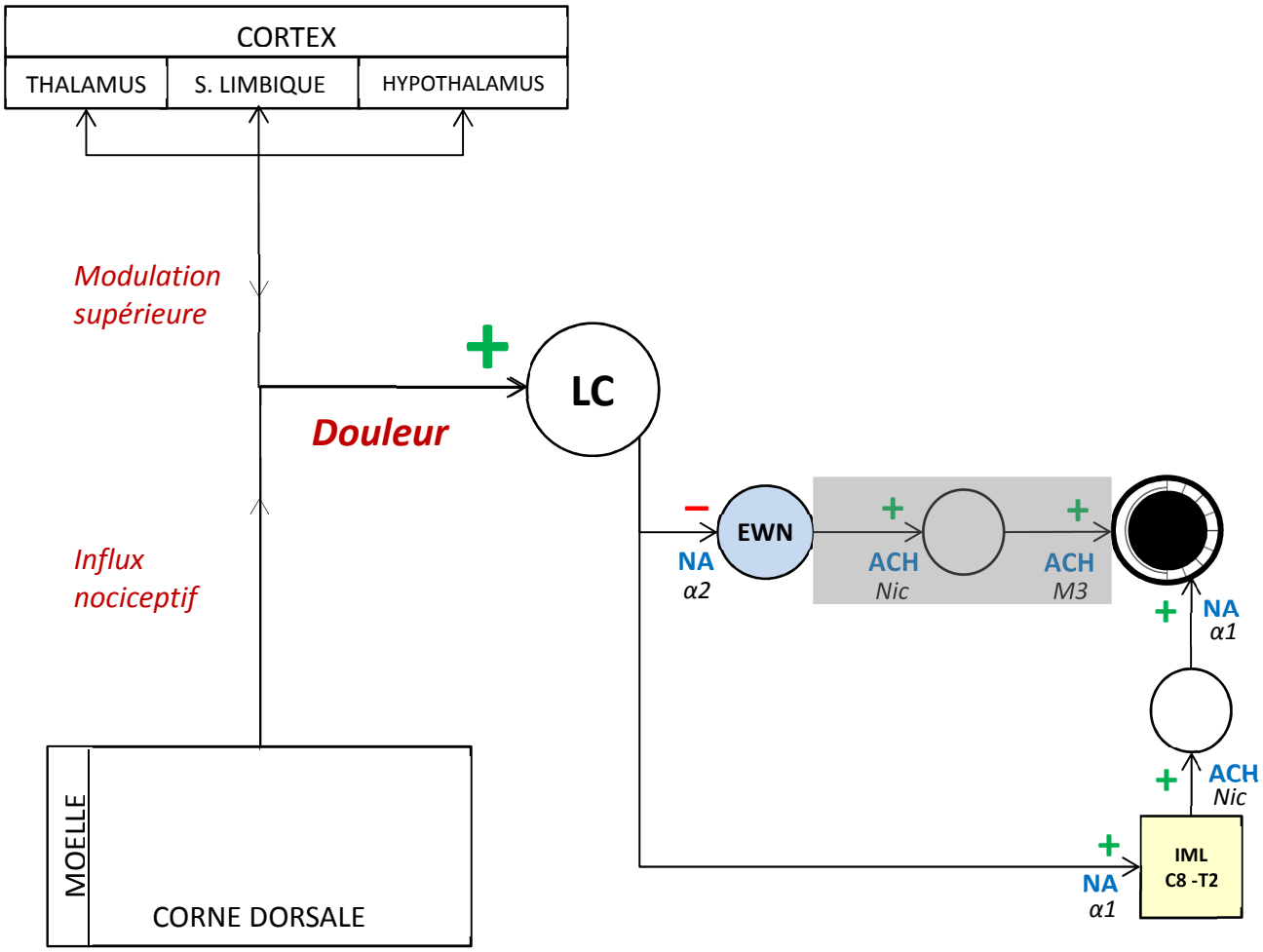
Dans les espèces diurnes, au cours d'une stimulation nociceptive réalisée dans la journée, l'activité du LC augmente, et le DP augmente. Cependant le réflexe photomoteur per-stimulation, médié par une inhibition de la voie parasympathique pupillaire (EWN), n'est pas modifié. Il est donc probable

que la voie pupillaire parasympathique ne soit que peu impliquée dans le RDP du sujet éveillé. Le RDP chez le sujet éveillé diurne est essentiellement un réflexe médié par le système nerveux sympathique.

Ces données précliniques sont confirmées chez l'humain[28] : la dilatation pupillaire induite par un stimulus nociceptif électrique est abolie par l'administration préalable de dapiprazole, collyre sympatholytique pupillaire (antagoniste α-adrénergique). Le RDP chez l'humain éveillé est un réflexe essentiellement sympathique.

Ces conclusions ramènent à l'une des hypothèses évoquées préalablement : il est possible qu'au sein du LC, il existe des groupes cellulaires distincts responsables pour certains de l'activation sympathique, et pour d'autres de l'inhibition parasympathique.

Figure 16 :



Réflexe de dilatation pupillaire à la douleur (sujet éveillé)

Légende Figure 16:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline;
IML: zone intermédiolatérale de la moelle ; **LC**: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

Zone non active

2.2.2. RDP éveillé : données cliniques

Plusieurs caractéristiques cliniques du RDP à la nociception ont été décrites dans la littérature.

Chez le volontaire sain soumis à des stimuli électriques brefs d'intensité variable (4 niveaux d'intensité), l'amplitude du RDP était corrélée à la fois à l'intensité du stimulus, à l'amplitude des potentiels évoqués sensitifs, et au niveau de douleur ressenti (échelle visuelle analogique 0-4)[30]. Une autre étude sur des volontaires sains recevant un stimulus à type de pression douloureuse sur l'index pendant 20 secondes retrouvait également une corrélation positive entre le niveau de pression appliqué et l'amplitude du RDP[31]. L'un des résultats secondaires de cette dernière étude montrait que par rapport aux sujets masculins, les sujets féminins rapportaient des scores de douleur (échelle verbale 0-5) plus élevés. Parallèlement, l'amplitude de leur RDP était plus importante que celle des hommes.

Chez le patient en post-opératoire immédiat, des résultats similaires ont été mis en évidence : une pression appliquée à 2 cm de la cicatrice pendant 10 secondes provoquait une dilatation pupillaire dont l'amplitude était proportionnelle au niveau de douleur ressenti (échelle verbale 0-5)[32].

Ainsi, chez le sujet éveillé, l'amplitude du RDP est positivement corrélée à l'intensité nociceptive du stimulus appliqué.

Au vu de ces données, la pupillométrie a été évoquée par certains comme un outil potentiel de monitorage de la douleur chez le sujet éveillé, plus particulièrement lorsqu'il est inapte à communiquer verbalement son niveau de douleur. Il semble toutefois difficile, ou au moins prématuré, d'aboutir à de telles conclusions : comme nous l'avons détaillé dans la première partie de ce travail, le LC subit de multiples influences, et de ce fait le diamètre pupillaire chez le sujet éveillé dépend d'autres facteurs que la nociception. On peut citer l'état émotionnel (système limbique), la

modulation cognitive (cortex), l'état de vigilance ou encore simplement la lumière. Ce n'est que si l'ensemble de ces facteurs confondants est contrôlé et standardisé qu'il est possible d'envisager une évaluation fiable de la douleur par l'amplitude du RDP[33].

3. CIRCUITS DESCENDANTS INHIBITEURS DE LA NOCICEPTION[11,25–27,34–39]

La stimulation nociceptive induit physiologiquement l'activation de circuits inhibiteurs descendants destinés à inhiber la transmission nociceptive ascendante, et ainsi diminuer la perception douloureuse. Ces circuits d'analgésie endogène sont issus du mésencéphale et du tronc cérébral. Bien qu'ils représentent des cibles d'action importantes pour les opioïdes (cf infra), ils sont fonctionnels même en l'absence d'analgésie opioïde.

Les principaux centres impliqués dans ces circuits sont le LC, les noyaux du raphé, en particulier ceux de la partie caudale du raphé, et la SGPA. Nous allons décrire le rôle de ces trois centres dans des paragraphes distincts pour la clarté de l'exposé, mais il faut garder en mémoire qu'ils sont intimement interconnectés, que ce soit pour assurer l'inhibition des influx nociceptifs ou pour leurs différents autres effets (ex : thermorégulation). Leur action est aussi modulée par les autres structures sous-corticales, et les centres supérieurs (conscience, émotion, motivation) chez le sujet éveillé.

3.1. LC : FAISCEAU COERULÉO-SPINAL

Comme les autres circuits neuronaux issus du LC, les efférences du LC destinées au contrôle de la transmission nociceptive utilisent un système monoaminergique basé sur la noradrénaline. L'activation du LC par un influx nociceptif ascendant déclenche l'activation de projections descendantes qui cheminent dans la moelle dorsale (ou vers les noyaux sensitifs du trijumeau). Ce faisceau nerveux fait relais à tous les étages vers la synapse entre le nocicepteur primaire et le neurone nociceptif ascendant (synapse N1-N2), dans la corne dorsale de la moelle, qui est la cible finale de toutes les voies inhibitrices descendantes.

Dans la corne dorsale, au niveau de la synapse N1-N2, les neurones issus du LC libèrent de la NA. Ce neurotransmetteur va se fixer :

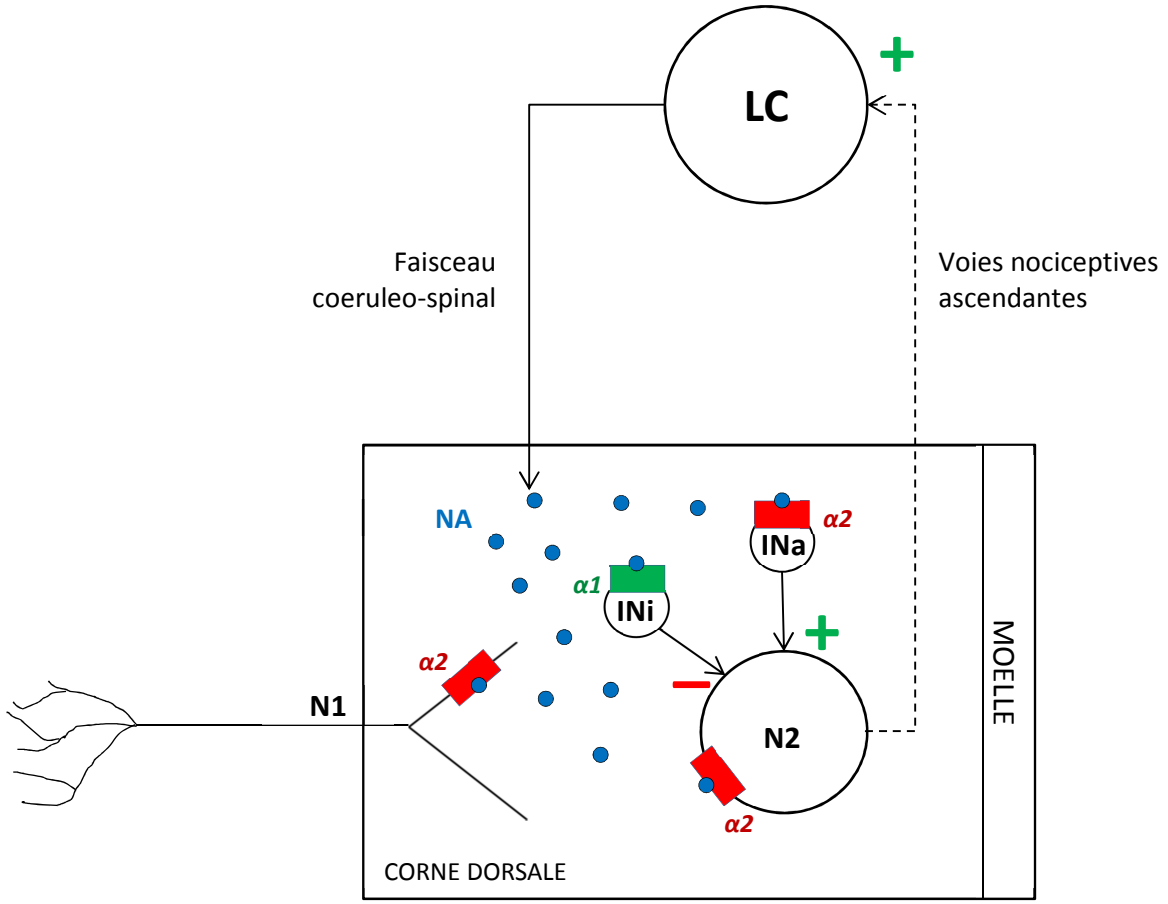
- soit sur des récepteurs α2 (inhibiteurs) présynaptiques situés sur N1. Cette fixation entraîne l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs de l'extrémité synaptique de N1, inhibant ainsi la transmission du potentiel d'action vers N2.

- soit sur des récepteurs α2 (inhibiteurs) post-synaptiques situés sur N2. La fixation de la NA sur ces α2 entraîne une hyperpolarisation de N2, diminuant l'excitabilité de la cellule et limitant la propagation du potentiel d'action.

- soit sur des récepteurs α1 (excitateurs) situés sur des interneurones inhibiteurs. Cette fixation entraîne l'activation de l'inhibition GABAergique de la transmission nociceptive.

- soit sur des récepteurs α2 (inhibiteurs) situés sur des interneurones activateurs.

Figure 17 :



Voies antinociceptives descendantes:
Faisceau coeruleo-spinal

Récepteur à effet activateur

Récepteur à effet inhibiteur

Noradrénaline

Légende Figure 17:
α1: récepteur adrénergique α1; ***α2***: récepteur adrénergique α2; **NA**: noradrénaline;
N1: nocicepteur primaire; **N2**: neurone sensitif ascendant; **LC**: locus coeruleus;
INi: Interneurone inhibiteur; **INa**: Interneurone activateur
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

3.2. VOIES ISSUES DES NOYAUX DU RAPHÉ CAUDAL - RVM

Les noyaux du raphé représentent également un système monoaminergique, basé cette fois-ci sur la sérotonine. Ils sont situés dans la partie médiale de la formation réticulée du tronc cérébral. La région anatomique comprenant les noyaux du raphe est la Rostro-Ventromedial Medulla (RVM). Les voies inhibitrices descendantes sont issues de la partie caudale du raphe, comprenant 3 noyaux : le raphe pallidus, obscurus et magnus. Ce dernier est le plus impliqué dans l'inhibition de la nociception.

La RVM représente un relais commun à toutes les voies inhibitrices descendantes de la nociception. Elle reçoit des afférences en provenance du LC et de la SGPA. Elle se projette vers la moelle via le faisceau dorso-latéral, et fait relais à tous les étages vers la corne dorsale (ou vers les noyaux sensitifs du trijumeau). Ces projections ont pour destination finale, comme les fibres issues du LC, la synapse N1-N2. La sérotonine peut inhiber directement l'influx nociceptif ascendant en se fixant sur des récepteurs 5-HT1B/1D présynaptiques (N1) ou 5-HT1A post-synaptiques (N2). Elle peut aussi exercer une action indirecte en stimulant un interneurone inhibiteur GABAergique (récepteurs 5-HT3).

Il existe au moins deux types de cellules dans la RVM :

- Les cellules « ON », qui envoient vers la corne dorsale de la moelle des fibres pro-nociceptives

- Les cellules « OFF » qui envoient vers la corne dorsale de la moelle des fibres anti-nociceptives

D'autres cellules ont été identifiées, elles sont pour le moment qualifiées de « neutres ».

Chez le sujet éveillé, une stimulation nociceptive d'intensité modérée médiée par les circuits ascendants jusqu'à la RVM va déclencher l'activation des cellules « OFF » et diminuer ainsi la perception douloureuse, alors qu'une stimulation d'intensité plus importante va activer les cellules

« ON » et amplifier la perception douloureuse. Ce mécanisme intervient dans l'établissement du « seuil » douloureux toléré par un individu.

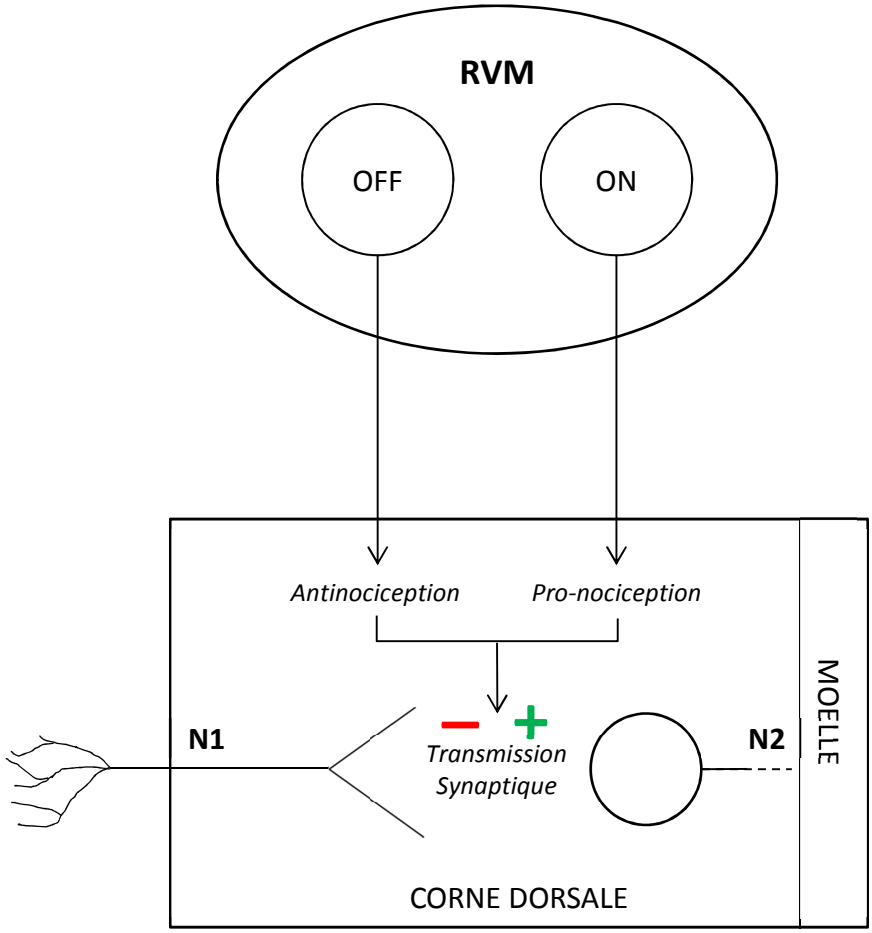
Dans le cadre de l'activation des circuits du contrôle inhibiteur descendant, en cas de stimulation nociceptive, le LC va ainsi envoyer deux types d'afférences vers la RVM :

- des fibres destinées aux cellules « ON » sur lesquelles elles vont exercer une action inhibitrice (α2),

- d'autres vers les cellules « OFF » sur lesquelles l'effet sera excitateur (α1).

L'effet résultant global sera donc anti-nociceptif.

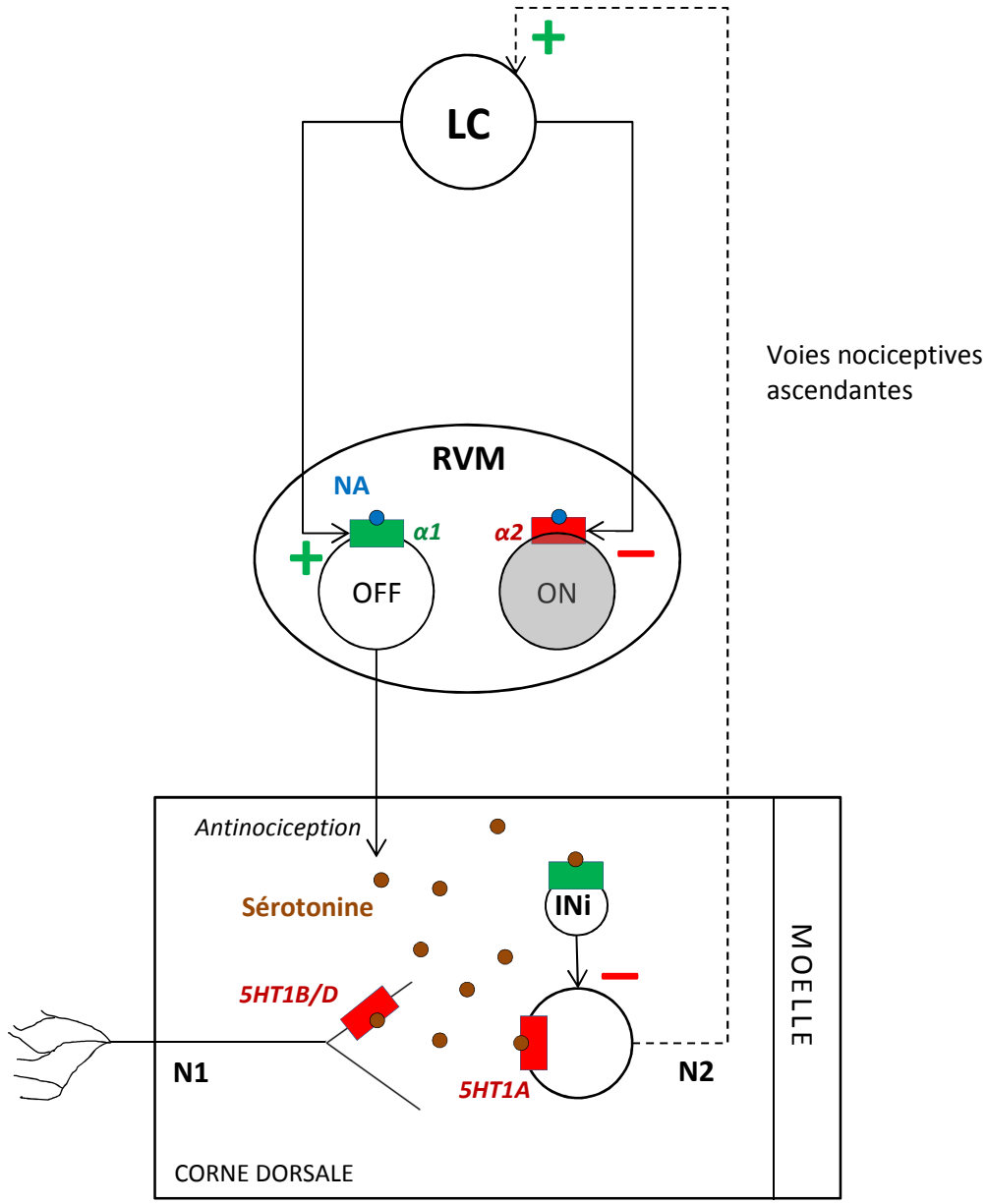
Figure 18 :



Voies antinociceptives descendantes:
RVM – cellules ON et cellules OFF

Légende Figure 18:
N1: nocicepteur primaire; **N2**: neurone sensitif ascendant;
RVM: rostro-ventromedial medulla
+: effet activateur; -: effet inhibiteur

Figure 19 :



Voies antinociceptives descendantes: LC – RVM

Récepteur à effet activateur

Récepteur à effet inhibiteur

Noradrénaline

Sérotonine

Zone non active

Légende Figure 19:

5HT1B/D/A: récepteur sérotoninergique 1B/D/A;

NA: noradrénaline;

α1: récepteur adrénergique α1; ***α2***: récepteur adrénergique α2;

N1: nocicepteur primaire; **N2**: neurone sensitif ascendant;

LC: locus coeruleus; **RVM**: rostro-ventromedial medulla ;

INi: Interneurone inhibiteur;

+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

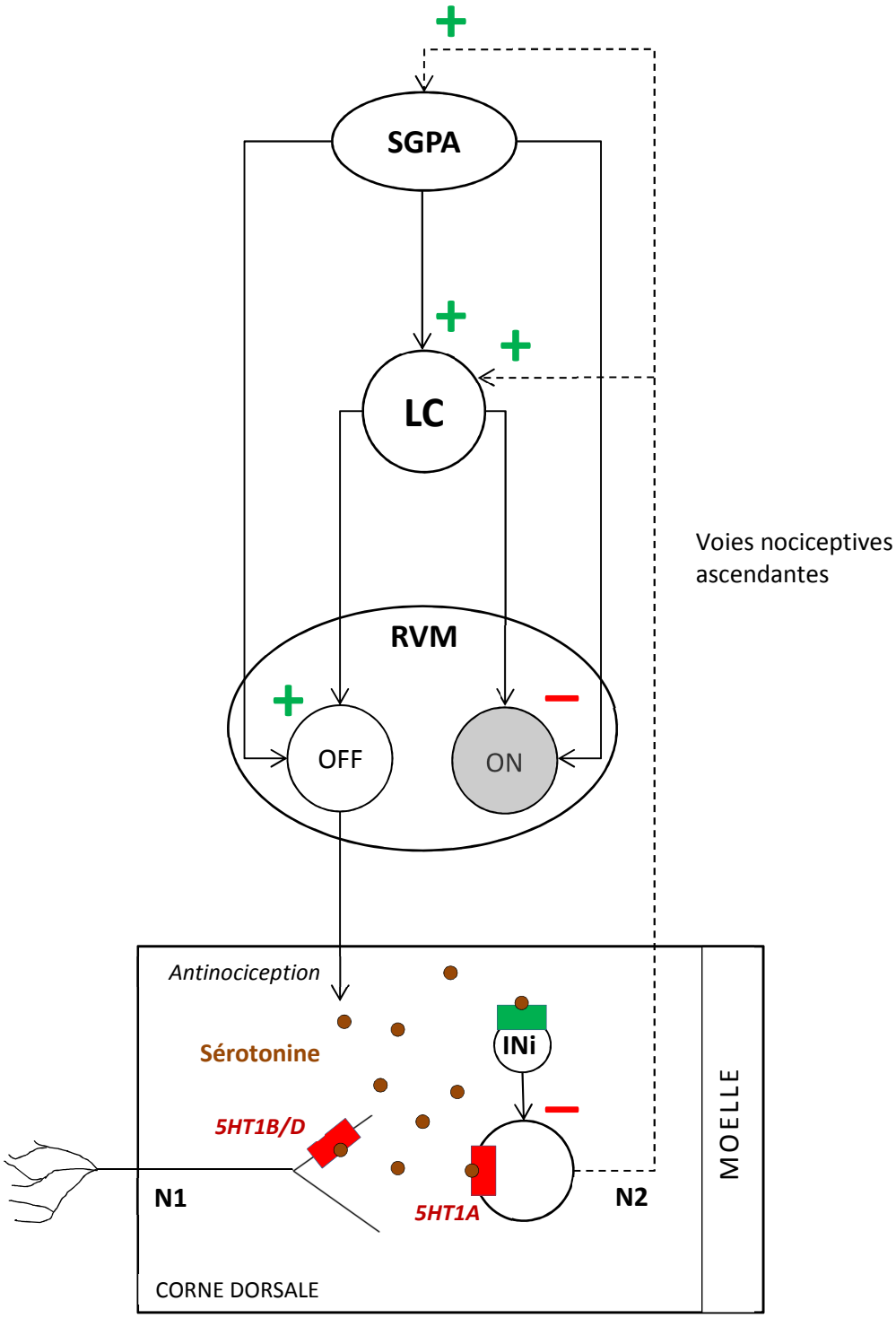
3.3. SUBSTANCE GRISE PÉRI-AQUEDUCALE (SGPA)

Située autour de l'aqueduc du mésencéphale, cette région anatomique est l'une des plus importantes pour l'analgésie d'origine centrale. La stimulation sélective de cette zone génère une analgésie suffisamment puissante pour réaliser une laparotomie chez le rat par ailleurs vigile. Parmi d'autres afférences, elle reçoit un input des faisceaux sensitifs ascendants, mais également du thalamus. Les projections directes de la SGPA vers la moelle dorsale sont rares, ce n'est pas le mécanisme principal de son effet anti-nociceptif. En revanche, ses connections avec les deux autres centres majeurs du contrôle inhibiteur descendant de la nociception sont déterminantes.

D'une part, elle envoie des projections excitatrices vers le LC, amplifiant ainsi l'activation du faisceau inhibiteur coeruléo-spinal.

D'autre part, de façon similaire au LC, la SGPA envoie deux types de projections vers la RVM : des fibres destinées aux cellules « ON » sur lesquelles elles vont exercer une action inhibitrice, d'autres vers les cellules « OFF » sur lesquelles l'effet sera excitateur. L'effet résultant global, là encore, sera donc anti-nociceptif.

Figure 2 0 :



Voies antinociceptives descendantes:
SGPA - LC – RVM

Récepteur à effet activateur

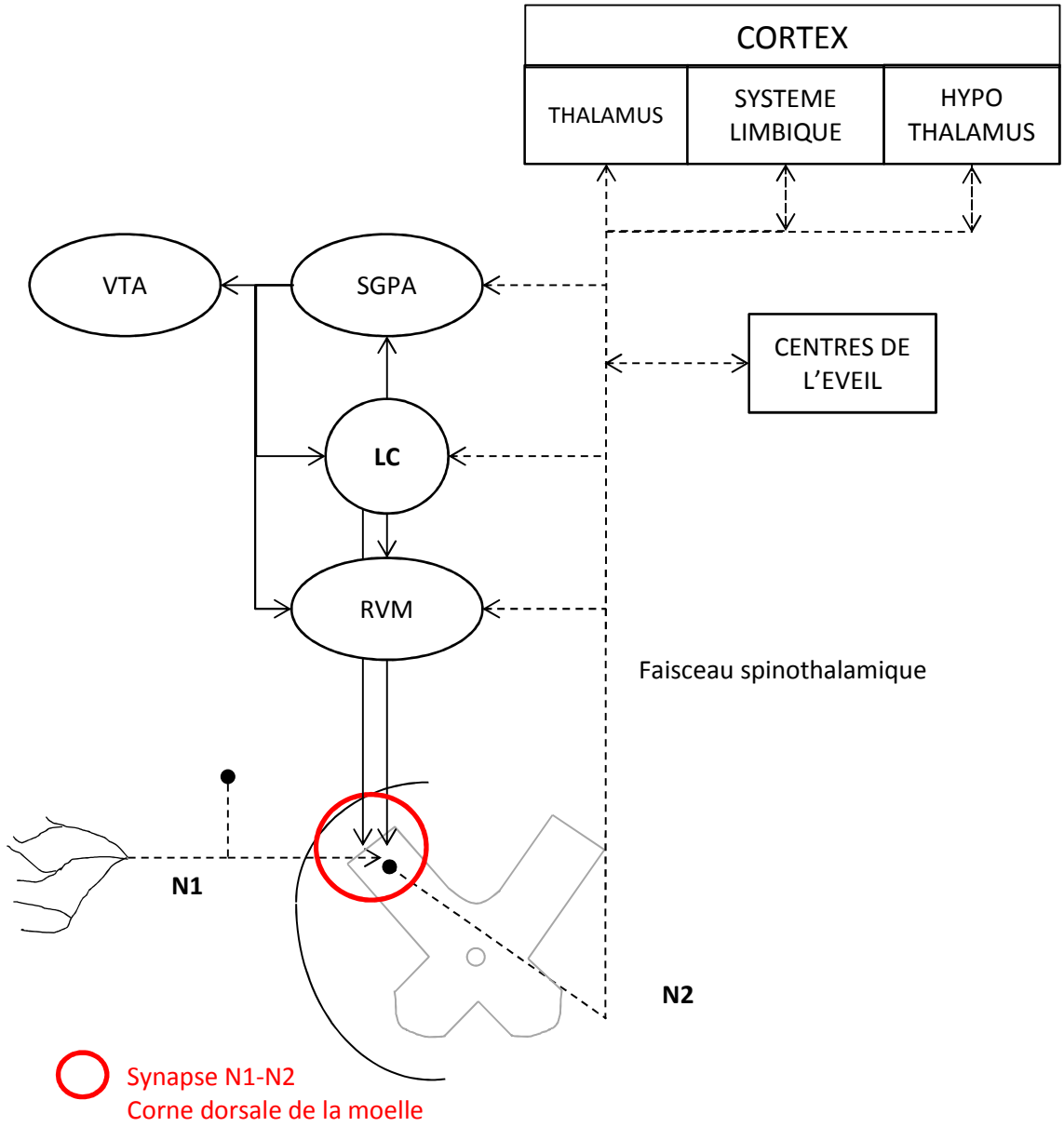
Récepteur à effet inhibiteur

Sérotonine

Zone non active

Légende Figure 20:
5HT1B/D/A: récepteur sérotoninergique 1B/D/A; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***α2***: récepteur adrénergique α2; **N1**: nocicepteur primaire; **N2**: neurone sensitif ascendant; **LC**: locus coerul30eus; **RVM**: rostro-ventromedial medulla ; **INi**: Interneurone inhibiteur; **SGPA**: substance grise péri-aqueducale; **+**: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

Figure 21 :



Voies nociceptives ascendantes et descendantes
Pain Matrix

Légende Figure 21 :

LC: locus coeruleus; **SGPA**: substance grise périaqueducale; **RVM**: rostro-ventro-medial medulla; **VTA**: aire ventrale tegmentale; **N1**: nocicepteur primaire; **N2**: neurone sensitif ascendant

4. MÉCANISMES D'ACTION DES OPIOÏDES SUR LA PUPILLE ET LA NOCICEPTION[25,29,34–36,39–48]

4.1. RÉCEPTEURS AUX OPIACÉS

Les récepteurs aux opiacés sont des structures protéiques transmembranaires couplées à des protéines G. Il en existe différents types, les trois principaux sont les récepteurs μ, δ, κ. D'autres types de récepteurs sont décrits (ex : récepteurs à la nociceptine), mais leur distribution et leurs effets ont été moins étudiés. Les récepteurs aux opioïdes fixent des ligands endogènes (β-endorphines, enképhalines, dynorphines…) et exogènes (morphiniques exogènes). Ils sont présents sur toutes les structures impliquées dans la nociception.
Le récepteur le plus répandu et le plus impliqué dans les systèmes que nous étudions est le récepteur μ (MOR). Nous nous concentrerons sur ce récepteur pour la suite du travail. Les MOR sont distribués à tous les niveaux du système nerveux central. Au niveau périphérique, ils sont également présents sur les nocicepteurs primaires N1, aussi bien à l'extrémité synaptique dans la corne dorsale que sur les terminaisons libres de leur extrémité périphérique.

La fixation d'un ligand sur les MOR entraîne l'activation de la protéine G à laquelle ils sont couplés. Ce phénomène génère une série de réactions biochimiques qui aboutissent à une inhibition de la neurotransmission. Plus précisément :

Les sous-unités $G_{\beta\gamma}$ sont responsables de deux types d'effets :
- Inhibition des canaux calciques voltage-dépendants (VDCC). En présynaptique, la fusion des vésicules contenant le neurotransmetteur excitateur avec la membrane cellulaire synaptique est calcium-dépendante. Lorsque le MOR est activé, la libération synaptique du neurotransmetteur excitateur est donc inhibée, limitant ainsi la neurotransmission. De plus, la diminution de l'influx de calcium induit une hyperpolarisation de la cellule, et diminue son excitabilité.

- Activation des canaux potassiques « GIRK » : G-protein gated Inwardly Rectifying K^+. En post-synaptique, l'ouverture de ces canaux augmente l'efflux de K+, ce qui aboutit à l'hyperpolarisation des dendrites et diminue donc l'excitabilité de la cellule nerveuse « post-synaptique ». La propagation du potentiel d'action est ainsi limitée.

Les sous-unités Gα sont responsables d'une inhibition de l'adénylate-cyclase, et donc d'une diminution des concentrations d'AMPc, nécessaire à la transmission du signal post-synaptique après fixation du neurotransmetteur excitateur sur les récepteurs post-synaptiques (NMDA, AMPA…).

L'effet résultant global de l'activation des MOR est donc une **inhibition de la neurotransmission**.

4.2. EFFETS PUPILLAIRES DES MORPHINIQUES EN L'ABSENCE DE NOCICEPTION

Le myosis induit par l'administration d'opioïdes chez un sujet non douloureux est un phénomène bien connu et observé depuis des siècles. Chez le volontaire sain, l'administration de 0.125 $mg.kg^{-1}$ de morphine induit en quelques minutes une diminution de 26% du diamètre pupillaire, qui met ensuite plusieurs heures à retrouver ses dimensions initiales[29]. En utilisant des doses croissantes de morphiniques chez le sujet vigile, jusqu'à l'obtention d'une dépression respiratoire avec SpO2 < 85%, le DP décroît jusqu'à atteindre un plateau d'environ 2 mm[45]. Ce plateau ne correspond pas au diamètre minimal de la pupille, qui peut diminuer jusqu'à 1 mm, mais uniquement après application de miotiques topiques ou d'intoxication aux organophosphorés[49]. Paradoxalement, les mécanismes physiologiques qui sous-tendent cette observation restent incertains et peu étudiés.
Le myosis peut résulter d'une stimulation du muscle sphincter et/ou d'une inhibition de la contraction du muscle radiaire. Il peut donc être la conséquence soit d'une stimulation du parasympathique pupillaire, soit d'une inhibition du sympathique pupillaire.

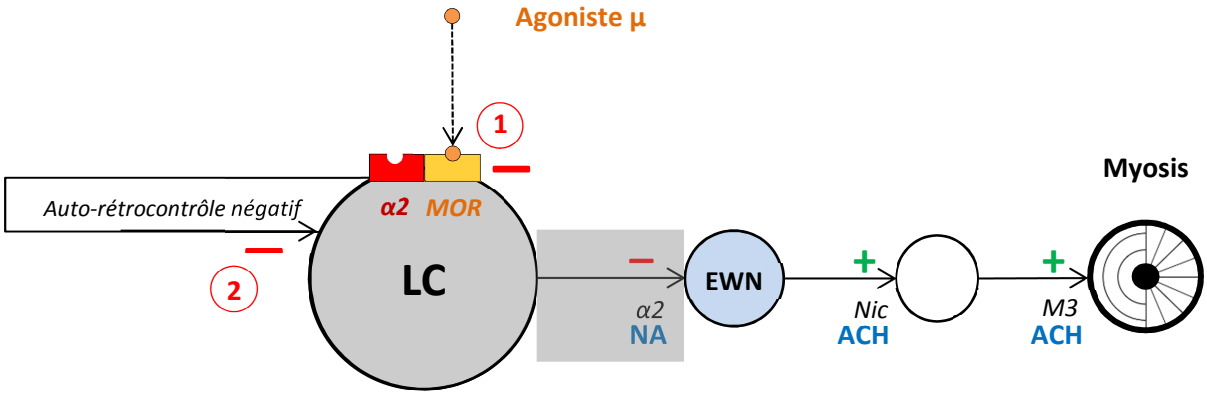
Chez des espèces présentant, comme l'homme, un myosis associé à une sédation après administration de morphiniques (chien, lapin), il a été démontré que le blocage sympathique n'altérait en rien la réponse pupillaire à la morphine administrée hors stimulation nociceptive. Le blocage parasympathique, en revanche, abolit entièrement la réponse pupillaire à la morphine[44]. Il est donc probable que le myosis consécutif à l'administration de morphiniques soit majoritairement médié par le parasympathique.

Au niveau du parasympathique pupillaire, le myosis est causé par une augmentation de l'activité d'EWN. Il est alors possible que l'activation d'EWN soit :

- ou bien la conséquence de l'activation d'une voie nerveuse stimulant EWN. EWN reçoit une influence excitatrice provenant du noyau olivaire prétectal (PON) sur la voie du RPM (cf supra). Cependant, d'une part, il a été démontré que les morphiniques n'exercent pas d'influence directe sur les voies du RPM[50]. D'autre part, les morphiniques exercent une activité de type « inhibitrice », il est peu probable qu'ils stimulent quelque voie nerveuse que ce soit. Il reste théoriquement possible qu'un couplage des MOR à d'autres récepteurs activateurs puisse être à l'origine d'une activation cellulaire, mais ce cas de figure n'est pas décrit à notre connaissance. Cette hypothèse n'est donc pas retenue pour le moment.

- ou bien la conséquence de l'inhibition d'une voie nerveuse, elle-même inhibitrice d'EWN. Notre hypothèse de travail préalable suppose que cette voie inhibitrice a pour origine le LC. En faveur de ce schéma physiologique, des MOR ont bien été mis en évidence, en grand nombre, sur le LC. Leur activation inhibe le firing du LC. Ces récepteurs présentent de plus une caractéristique particulière : ils sont couplés avec les autorécepteurs α2 inhibiteurs du LC (cf supra), avec lesquels ils partagent un canal K+ commun. Ainsi, la fixation d'un morphinique active non seulement le MOR, qui inhibe les neurones du LC, mais aussi le récepteur α2 auquel il est couplé. L'activation de l'autorécepteur α2 inhibe elle aussi l'activité du LC, ce qui lève l'inhibition exercée par le LC sur EWN et induit un myosis.

Figure 22 :



Effet des opioïdes sur le diamètre pupillaire (hors nociception)

Récepteur à effet inhibiteur
Récepteur opioïde µ
Agoniste µ
Zone non active

1 Inhibition directe du LC par la fixation du ligand dur le MOR

2 Activation du co-récepteur α2 lié au MOR: inhibition du LC par auto-rétrocontrôle négatif.

Légende Figure 22:
Nic: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3
α2: récepteur adrénergique α2; ***MOR***: récepteur opioïde μ
ACH: acétylcholine; **NA**: noradrénaline;
LC: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

4.3. MÉCANISMES D'ACTION DES OPIOÏDES SUR LA NOCICEPTION

D'une façon générale, les opioïdes vont inhiber, à tous les niveaux, les circuits ascendants de la nociception, et stimuler les circuits descendants inhibiteurs de la nociception.

4.3.1. Terminaisons libres périphériques des nocicepteurs primaires

Des MOR sont présents sur les terminaisons libres périphériques des nocicepteurs primaires (N1). Leur densité est cependant relativement faible : chez le rat, elle est 6 fois moindre que celle de la synapse N1-N2, et 32 fois moindre que celle des centres de contrôle supraspinaux[39].
Les opioïdes n'agissent sur des terminaisons libres des nocicepteurs que pour « contrer » un processus pathologique, en cas de lésion tissulaire. En dehors de ces situations d'agression, les opioïdes n'ont pas d'effet à ce niveau.
Les MOR périphériques se lient plus particulièrement aux opioïdes endogènes: en cas de lésion tissulaire, on observe une extravasation de leucocytes, qui libèrent alors des opioïdes endogènes in situ. Ces opioïdes vont se fixer sur les MOR périphériques. Les mécanismes d'action des opioïdes à ce niveau sont multiples, et leur résultante sur N1 est une hyperpolarisation, une diminution de l'excitabilité.

4.3.2. Moelle : Synapse N1-N2 de la corne dorsale

Au confluent final des voies ascendantes et descendantes, la synapse N1-N2 de la corne dorsale de la moelle est une zone cruciale pour la modulation opioïde de la nociception. Chez le rat, cette région contribue pour 20% à l'analgésie obtenue avec du fentanyl, 33% de l'analgésie avec la morphine administrés par voie générale[48].

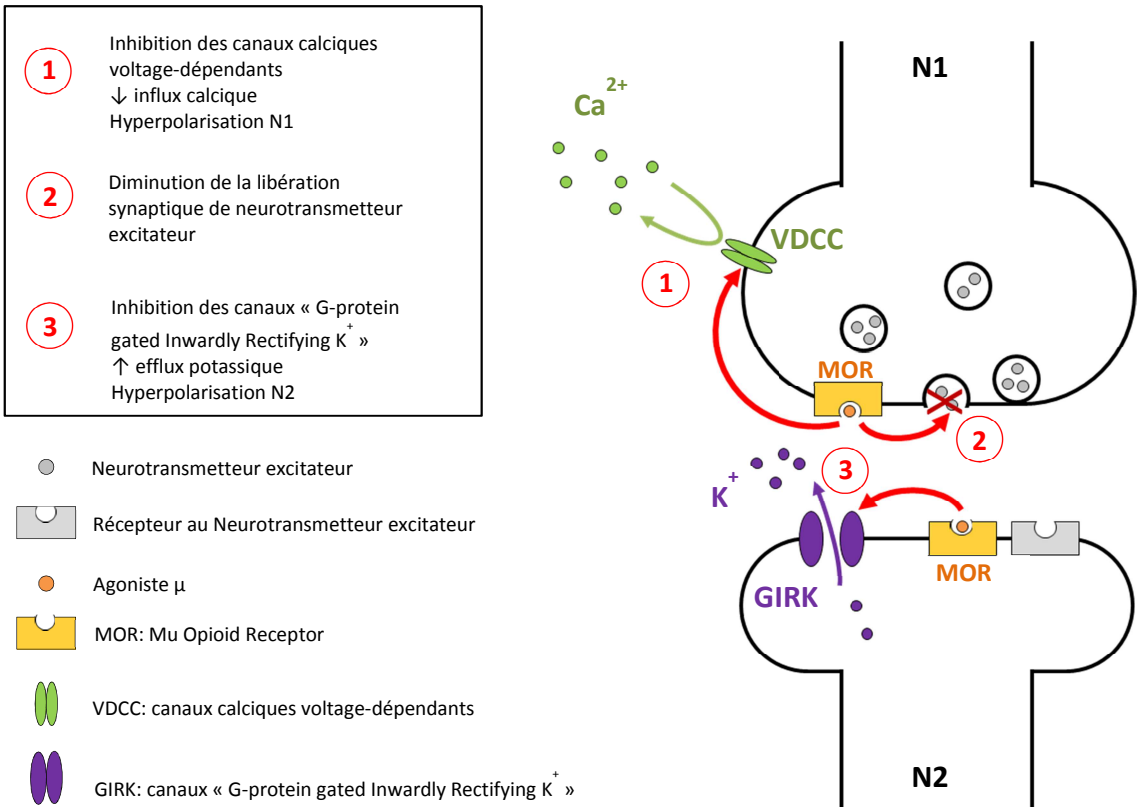
De très nombreux MOR sont exprimés en présynaptique sur N1, en post-synaptique sur N2, ainsi que sur certains interneurones.

Les opioïdes se fixent sur les MOR de N1, et induisent comme détaillé préalablement une inhibition présynaptique des canaux calciques voltage-dépendants, ce qui diminue l'influx de calcium, hyperpolarise N1, et diminue la libération du neurotransmetteur excitateur destiné à N2.
En post synaptique, la fixation des opioïdes sur les MOR induit une inhibition des GIRK, augmentant l'efflux de potassium, ce qui hyperpolarise N2.

D'autres mécanismes complémentaires interviennent dans la neurotransmission nociceptive de la synapse N1-N2, et le rôle complexe de tous les interneurones n'est pas encore parfaitement connu. 30% des neurones de la substance gélatineuse (lamina II de la corne dorsale) sont pourtant des interneurones inhibiteurs GABAergiques, qui expriment des MOR, et reçoivent un input monosynaptique des nocicepteurs Aδ ou C[42]. Parmi les autres mécanismes d'action médullaires des opioïdes sur la nociception, on peut également citer l'inhibition des canaux sodiques TRPV1 et des courants excitateurs post-synaptiques provoqués par l'activation des récepteurs NMDA (glutamate) dans la moelle.

Quoi qu'il en soit, l'activation des MOR de la corne dorsale est essentielle, non seulement pour l'inhibition « in situ » de la transmission nociceptive, mais aussi pour l'efficacité de l'analgésie opioïde d'origine supra-spinale (cf infra). Chez l'animal, l'injection de morphine dans l'un des centres régulant les circuits inhibiteurs descendants (SGPA) produit significativement moins d'analgésie si les MOR de la corne dorsale ne sont pas activés (modèle MOR-KO sélectif de la corne dorsale ou blocage pharmacologique sélectif)[34,40,47]. L'analgésie opioïde d'origine cérébrale passe donc par les MOR de la corne dorsale, région qui se retrouve ainsi à l'interface entre l'inhibition des circuits ascendants nociceptifs et la potentialisation des circuits descendants antinociceptifs.

Figure 23 :



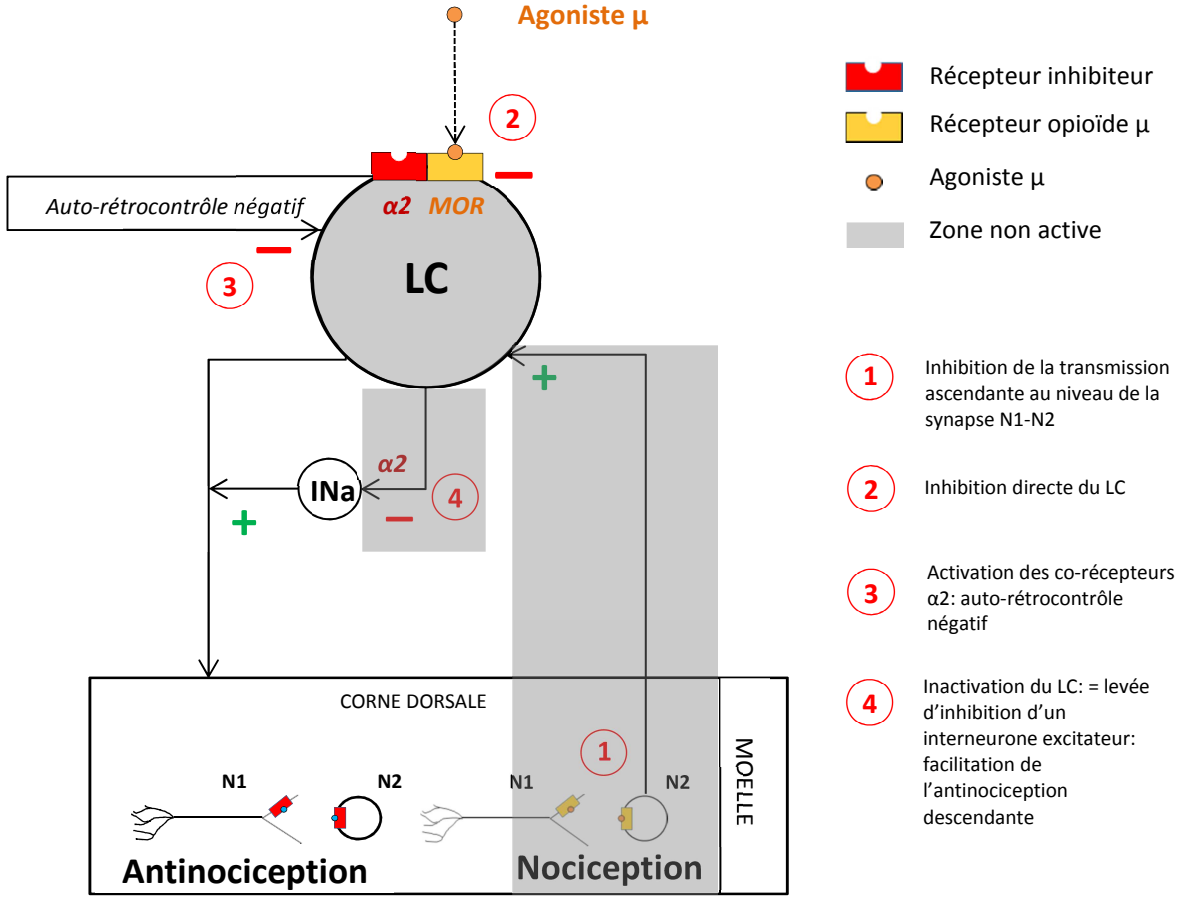
Effets des opioïdes sur la synapse N1-N2

4.3.3. Centres modulateurs supra-spinaux: LC, RVM, SGPA

Les opioïdes sont responsables d'une activation des circuits descendants inhibiteurs de la nociception. Cette activation résulte essentiellement des effets des opioïdes sur trois structures: le LC, la RVM, la SGPA. Ce sont les principaux déterminants de l'intensité analgésique obtenue après administration de morphiniques par voie générale. Chez le rat, ils contribuent pour 80% à l'analgésie obtenue avec du fentanyl, 67% de l'analgésie avec la morphine[48].

LC : comme détaillé précédemment, le LC possède de nombreux MOR, couplés à des récepteurs α2, partageant un canal potassique commun. En l'absence de nociception, leur activation par des morphiniques aboutit à une inhibition du LC (cf supra). Lors d'une stimulation nociceptive, seule la situation de départ est différente, puisque le LC est préalablement activé par l'influx nociceptif ascendant. La fixation des morphiniques sur le LC aboutit donc à une diminution de l'activation du LC. Toutefois, la voie noradrénergique à l'origine du faisceau descendant inhibiteur de la nociception est stimulée : l'inhibition exercée par le LC sur un interneurone excitateur du faisceau descendant est levée par l'inactivation du LC.

Figure 24 :



Effets des opioïdes sur le LC

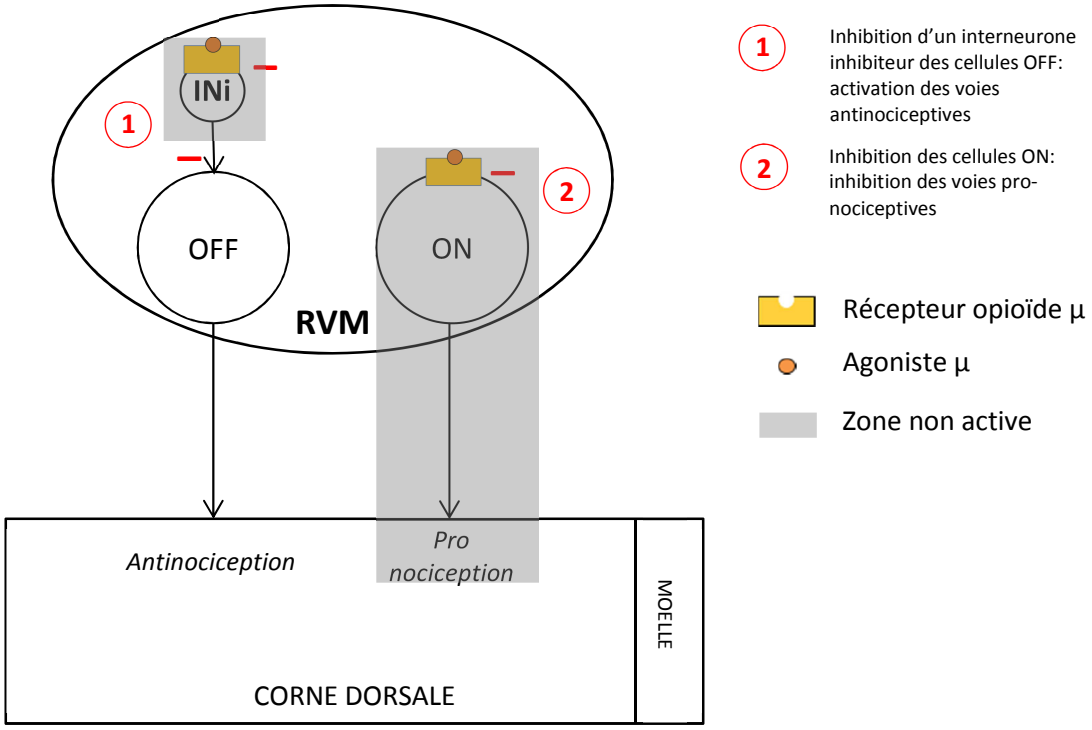
Légende Figure 24 : ***α2***: récepteur adrénergique α2; ***MOR***: récepteur opioïde μ
N1: nocicepteur primaire; **N2**: neurone sensitif ascendant; **LC**: locus coeruleus;
INa: interneurone activateur ; **+**: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

RVM : Les cellules « ON », pronociceptives, possèdent des MOR. L'activation de ces MOR entraîne, par les mécanismes habituels, une hyperpolarisation des cellules « ON », inhibant ainsi leur action facilitatrice sur la transmission nociceptive.

Les cellules « OFF » antinociceptives reçoivent un input inhibiteur venant d'un interneurone GABAergique de la RVM. Des MOR sont présents, non pas sur les cellules « OFF », mais sur l'interneurone inhibiteur. La fixation d'opioïdes sur ces MOR hyperpolarise l'interneurone, levant ainsi l'inhibition qu'il exerçait sur la cellule « OFF ». La cellulle « OFF » peut alors exercer son action analgésique en inhibant la transmission nociceptive spinale.

L'effet combiné de l'inhibition des cellules « ON » et de la désinhibition des cellules « OFF » par les opioïdes sur la RVM est donc anti-nociceptif[46].

Figure 25 :



Effets des opioïdes sur la RVM

Légende Figure 25 :

MOR: récepteur opioïde µ;
RVM: rostro-ventromedial medulla ; **INi**: Interneurone inhibiteur;
-: effet inhibiteur

SGPA : La SGPA est très riche en MOR, surtout dans sa portion ventro-latérale (vlPAG). La fixation d'opioïdes sur les MOR de la SGPA est à l'origine d'un effet analgésique important, par le biais de projections inhibitrices sur le LC et sur la RVM. Le mécanisme principal de l'analgésie puissante générée par l'activation des MOR de la SGPA est probablement une désinhibition des cellules « OFF » de la RVM, par le biais de l'inhibition d'un interneurone inhibiteur. Il est également possible que l'activation des MOR de la SGPA entraîne une inhibition directe des cellules « ON » de la RVM.

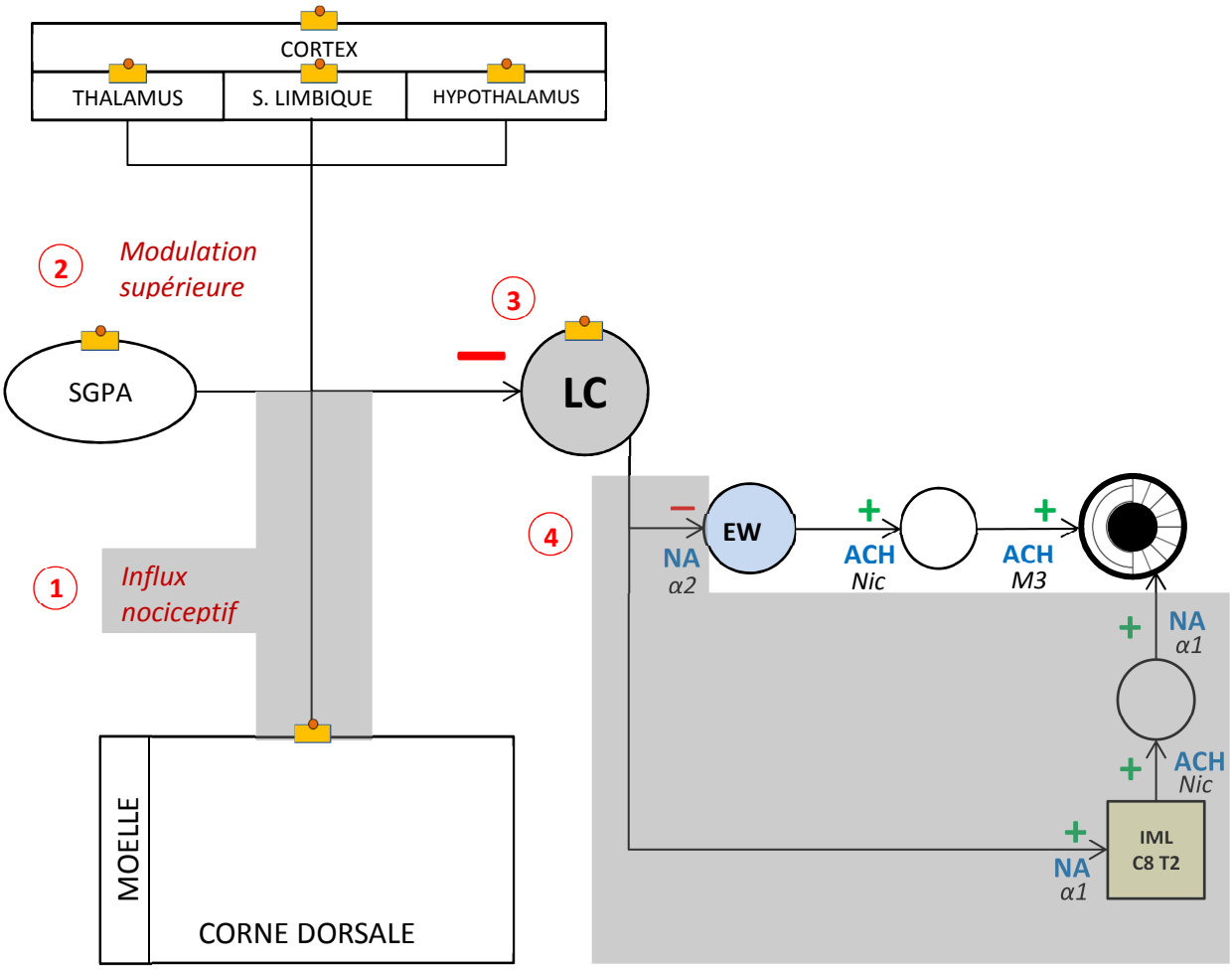
Enfin, en plus du LC, de la RVM et de la SGPA, toutes les autres structures cérébrales intervenant dans le processus douloureux sont la cible des opioïdes. Au niveau du cortex, ils diminuent la perception douloureuse en modulant sa composante cognitive. Au niveau du système limbique, en particulier de l'amygdale, ils modulent la composante émotionnelle et affective. Au niveau du thalamus, ils modulent la composante perceptive de la douleur.

4.4. EFFETS PUPILLAIRES DES MORPHINIQUES EN CAS DE NOCICEPTION (SUJET ÉVEILLÉ)

Comme expliqué précédemment, la stimulation nociceptive induit une augmentation du diamètre pupillaire : le LC est activé, sa projection activatrice sur les voies sympathiques pupillaires est stimulée, ce qui induit une contraction du muscle radiaire de l'iris.
À l'inverse, l'administration de morphiniques diminue l'activation du LC par l'influx nociceptif ascendant, donc diminue également l'activation de sa projection sympatho-excitatrice pupillaire : le diamètre pupillaire diminue.
A ces phénomènes s'ajoute probablement l'effet de la fixation directe des morphiniques sur le LC (cf supra), qui lève l'inhibition exercée par le LC sur EWN, et augmente le tonus parasympathique pupillaire, contracte le sphincter et diminue le diamètre pupillaire.

L'effet de l'administration de morphiniques sur la pupille dilatée par une stimulation nociceptive chez le sujet éveillé est donc une diminution du diamètre pupillaire.

Figure 26 :



Effets pupillaires des morphiniques
en cas de stimulation nociceptive (sujet éveillé)

1 Diminution de la transmission nociceptive ascendante

2 Modifications de la modulation supérieure

3 Inhibition du LC

4 Inhibition du sympathique pupillaire
Levée d'inhibition du parasympathique pupillaire

Récepteur opioïde μ

Agoniste μ

Zone non active

Légende Figure 26 : ***Nic***: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3; **ACH**: acétylcholine; **NA**: noradrénaline;
IML: zone intermédiolatérale de la moelle ; **LC**: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal;
SGPA: substance grise péri-aqueducale ; **+**: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

Les effets opposés de la nociception et de l'analgésie sur la pupille du sujet éveillé ont conduit à proposer le diamètre pupillaire et ses variations comme reflet de l'intensité douloureuse.

Cependant, chez le sujet éveillé, comme nous l'avons évoqué, le diamètre pupillaire au cours d'un épisode nociceptif est également influencé par une modulation perceptive, cognitive, émotionnelle, et motivationnelle. Et l'activation des centres modulant le diamètre pupillaire peut être déclenchée par tout « stress », quelle qu'en soit la nature : faim, peur, froid… L'activité du cortex, de l'amygdale et de l'ensemble du système limbique, de l'hypothalamus, du thalamus et d'autres structures sous-corticales contribuent à l'équilibre du diamètre pupillaire du sujet éveillé. La variabilité induite par la multiplicité des facteurs déterminant le DP rend difficile l'utilisation de la pupillométrie pour l'évaluation de la douleur ou de l'analgésie chez le sujet éveillé, en dehors de conditions expérimentales extrêmement standardisées.
Enfin, la plupart des sujets éveillés sont capables d'évaluer leur douleur sur des échelles adaptées, le plus souvent verbales ou analogiques : ce procédé, quand il est possible, reste la référence pour l'évaluation de la douleur.

Sous anesthésie en revanche, la situation est différente.

5. PUPILLOMÉTRIE SOUS ANESTHÉSIE

5.1. EFFETS DE L'ANESTHÉSIE SUR LE SYSTÈME PUPILLE-NOCICEPTION

La douleur est une expérience subjective comportant une large part de « vécu » individuel (cognitif, émotionnel, perceptif…). Ainsi, chez le patient inconscient, l'usage de la terminologie « douleur » est inadapté. Sous anesthésie, il ne persiste que la notion de « nociception », correspondant comme décrit précédemment à l'activation des structures nerveuses transmettant l'influx nociceptif.

5.1.1. Distinction cortical / sous-cortical

L'anesthésie générale est d'abord définie par l'utilisation d'agents hypnotiques dont le but est de rendre le patient inconscient. L'essentiel de ces agents sont des agonistes GABAergiques, dont la cible primaire est le cortex[51]. L'inhibition de l'activité corticale obtenue est dose-dépendante, comme le montrent les moniteurs pharmacodynamiques de l'activité corticale disponibles, basés sur le traitement du signal électro-encéphalographique (BIS, Entropie…).

Toutefois, les hypnotiques agissent également sur les structures nerveuses sous-corticales[3]. Aucun monitorage ne permet d'évaluer directement le degré d'inhibition de ces structures, peu accessibles en pratique clinique standard.

Au niveau spinal, des travaux basés sur l'étude du réflexe H (réflexe monosynaptique médullaire de mouvement à la stimulation nociceptive) ont démontré que les agonistes GABA (sévoflurane et propofol) exercent une activité inhibitrice sur la terminaison centrale du nocicepteur primaire : l'activation des récepteurs $GABA_A$ entraîne une diminution présynaptique de la libération de neurotransmetteurs excitateurs[52].

Au niveau supra-spinal, en se basant sur la réponse des effecteurs périphériques des centres autonomes, il est possible de démontrer que cette inhibition sous-corticale est dose-dépendante, et que les doses nécessaires à l'abolition de la réaction sous-corticale sont supérieures à celles abolissant la conscience. Pour les agents inhalés, ceci est illustré par la gradation des MAC (Concentrations Alvéolaires Minimales nécessaires à l'abolition d'une réponse pour 50% des patients) : La MAC_{awake} (réponse étudiée = conscience) est inférieure à la MAC (réponse étudiée = mouvement à l'incision), elle-même inférieure à la MAC_{BAR} (Blocking Autonomic Responses, réponse étudiée = modifications hémodynamiques à l'incision)[53–59]. Ainsi, les concentrations d'halogénés

nécessaires à l'inhibition corticale sont inférieures à celles nécessaires pour l'inhibition de la réponse réflexe médullaire à la nociception, elles-mêmes inférieures aux concentrations nécessaires pour inhiber les structures sous-corticales impliquées dans la réactivité cardio-vasculaire à la nociception. Pour les agents intraveineux, les mêmes données sont disponibles avec une gradation des ED_{50}[60,61]. Schématiquement, en synthèse, en utilisant des doses croissantes d'hypnotiques, l'anesthésie inhibe d'abord le cortex, puis la moelle, puis enfin les structures cérébrales sous-corticales. La profondeur d'anesthésie « chirurgicale » correspond le plus souvent à des doses inhibant puissamment le cortex, significativement la réponse médullaire (bien que parfois incomplètement), et de façon variable les structures cérébrales sous-corticales.

Pour ce qui est des circuits de la mémoire et du système limbique, pour diminuer le risque de mémorisation per-opératoire, il est nécessaire d'administrer des doses d'hypnotiques supérieures à celles déterminant la perte de conscience : le niveau d'inhibition corticale permettant de s'affranchir du risque de mémorisation est supérieur à celui permettant de faire perdre conscience au patient. La mémorisation est considérée comme inhibée aux doses d'anesthésie chirurgicale[3,62].

5.1.2. Effets de l'anesthésie sur les voies pupillaires et nociceptives

Sous anesthésie chirurgicale, le cortex est donc très inhibé : les circuits pupillaires et nociceptifs décrits précédemment perdent leur modulation corticale. Les centres sous-corticaux sont également inhibés, mais leur degré d'inhibition est difficile à préciser : chaque structure possède une densité de récepteurs et une sensibilité propres aux agonistes GABA, chaque structure est différemment influencée par la modulation corticale, chaque structure est différemment interconnectée avec les autres. Ainsi la modélisation physiologique des circuits neuronaux établie pour le sujet éveillé ne peut pas être directement extrapolée au sujet anesthésié.

Voies pupillaires sous anesthésie :

Les anesthésiques généraux entraînent une diminution drastique de l'activité nerveuse autonome dans sa globalité. Cette diminution peut être plus marquée sur le versant sympathique que parasympathique, surtout sous anesthésie au propofol[63–68]. Ainsi, au niveau périphérique, le centre sympathique cilio-spinal situé dans la portion haute de la moelle, est probablement plus inhibé que l'EWN, centre parasympathique du mésencéphale supérieur. Le degré d'inhibition propre du LC sous anesthésie chirurgicale est difficile à préciser, mais il perd l'essentiel de sa modulation supérieure corticale et limbique. Ses afférences provenant de la SGPA et de la RVLM resteraient plus fonctionnelles, de même que ses afférences sensitives provenant des faisceaux nociceptifs

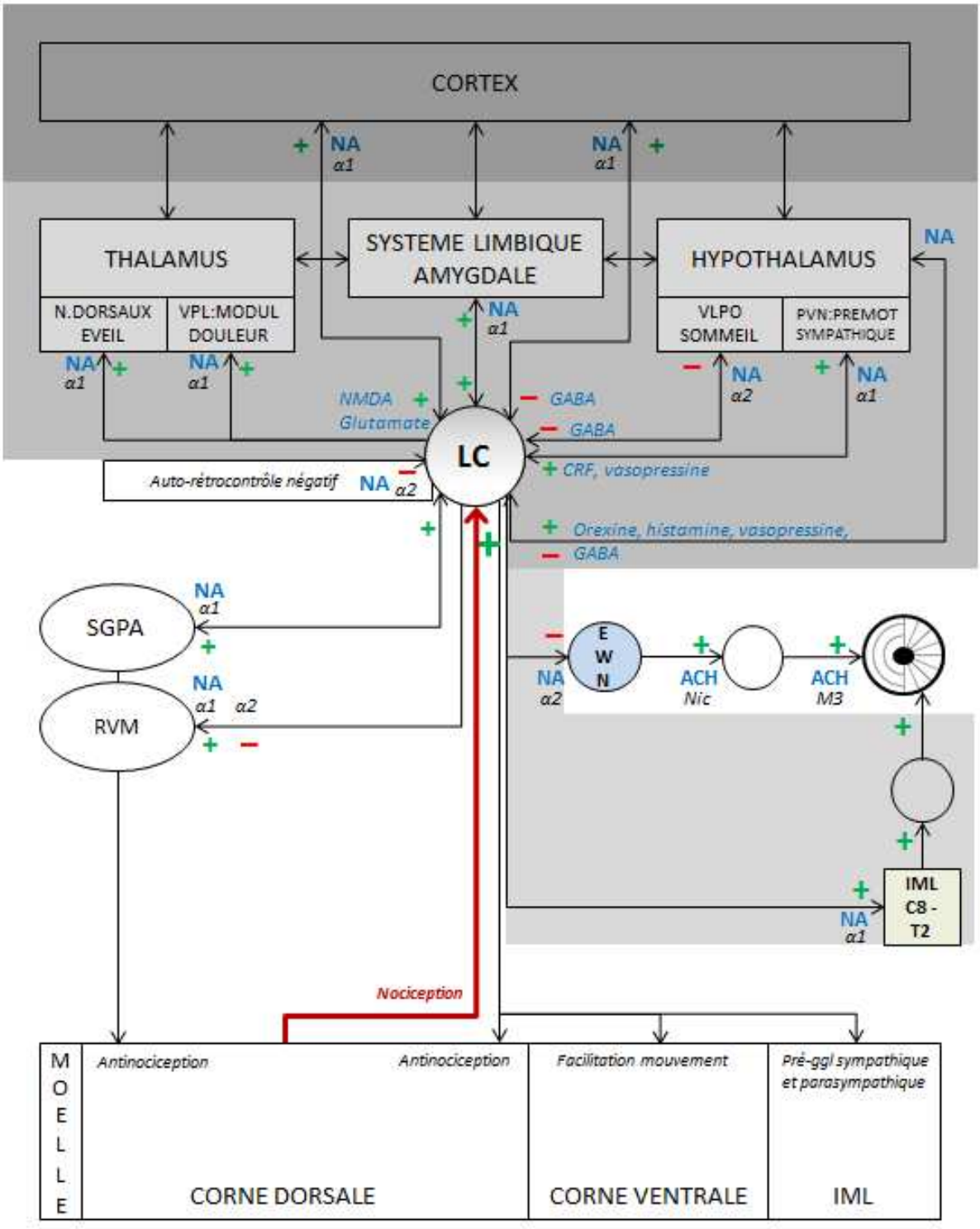
ascendants. Un influx nociceptif ascendant peut « réactiver » les structures mises en quiescence par l'anesthésie. La réactivation du LC par un influx nociceptif peut alors rétablir les contrôles exercés par le LC sur EWN et entraîner une dilatation pupillaire.

Sous anesthésie, le « plafond » du système pupillaire se situe au niveau des centres sous-corticaux : le diamètre pupillaire ne dépend plus de l'intégration cognitive, de la modulation émotionnelle, du stress psychologique, de sensations comme la faim, le prurit, la nausée. La principale source de stress physiologique influençant le DP est alors la nociception.

Voies nociceptives sous anesthésie :

De façon similaire, les circuits de transmission nociceptifs sont fonctionnels mais perdent leur modulation supérieure : sous anesthésie chirurgicale, le plafond du système nociceptif se situe également au niveau des centres sous-corticaux. Les principaux déterminants du degré d'activation de ces voies nociceptive sont alors l'intensité de la stimulation exercée (ostéotomie > suture cutanée), et les doses d'antalgiques administrées.

Figure 27 :



Voies nociceptives et pupillaires sous anesthésie

Légende Figure 27 : ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***α2***: récepteur adrénergique α2; ***Nic***: récepteur nicotinique; ***M3***: récepteur muscarinique M3 ; **NA**: noradrénaline; **ACH**: acétylcholine; **IML**: zone intermédiolatérale; **VPL**: noyaux ventro-postéro-latéraux; **VPN**: noyau paraventriculaire; **VLPO**: noyau ventrolatéral préoptique; **LC**: locus coeruleus; **SGPA**: substance grise périaqueducale; **RVM**: rostro-ventro-medial medulla; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal ; **+**: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

Effets des opioïdes sous anesthésie :

Ils sont similaires à ceux décrits chez le sujet éveillé. En complément, les produits utilisés pour l'anesthésie générale sont des agonistes morphiniques puissants, leur action est synergique avec celle des hypnotiques sur l'inhibition corticale.

Ainsi, sous anesthésie, l'inhibition des modulations cognitive et émotionnelle, la suppression des sensations d'inconfort simplifient la relation entre les variations du diamètre pupillaire et la nociception. Il persiste cependant un degré d'incertitude sur le comportement des structures sous-corticales selon la profondeur de l'anesthésie. En théorie, le DP dépendrait principalement de l'intensité de la stimulation nociceptive et de la dose d'opioïdes administrée : la pupillométrie apparaît donc comme un « feed-back » pharmacodynamique des agonistes morphiniques chez le patient anesthésié. L'étude systématique des propriétés du DP et de ses variations sous anesthésie, débutée il y a une vingtaine d'années, a progressivement répondu à beaucoup d'interrogations. Elle a également tenté de préciser les modalités optimales d'utilisation et d'interprétation de la pupillométrie, ainsi que les bénéfices cliniques que cette technique pouvait apporter au patient. Le travail présenté ici a contribué aux étapes les plus récentes de cette démarche d'exploration de la pupillométrie sous anesthésie.

5.2. DIAMÈTRE PUPILLAIRE SOUS ANESTHÉSIE GÉNÉRALE CHEZ LE PATIENT NON STIMULÉ

Les agents anesthésiques actuels, contrairement aux observations initiales de Guedel réalisées sous éther, ne produisent pas de mydriase. Sous anesthésie chirurgicale, même sans morphinique, les pupilles sont en myosis symétrique.

5.2.1. Mécanismes physiologiques du myosis sous anesthésie (sans morphinique)

Ce myosis peut être expliqué par deux types de phénomènes physiologiques :

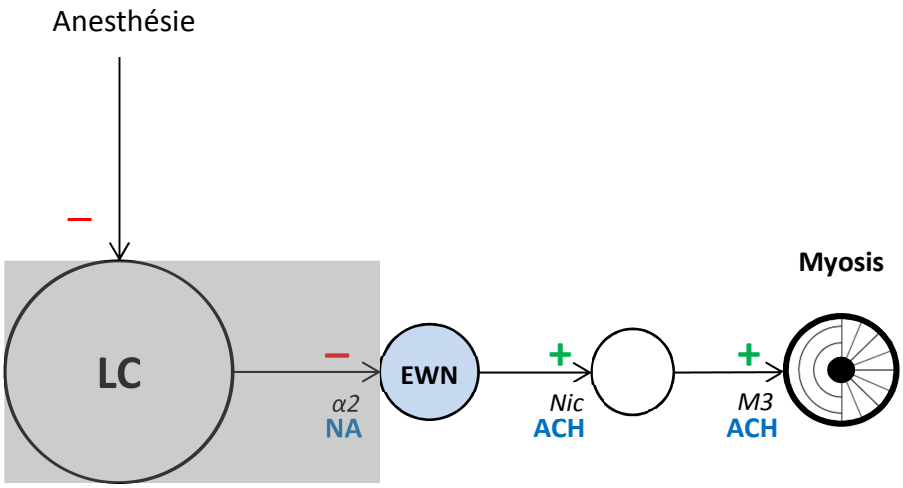
- Une augmentation du tonus parasympathique pupillaire. Celle-ci pourrait être consécutive à la mise en « quiescence » d'un noyau inhibiteur d'EWN. La levée d'inhibition de la voie parasympathique pupillaire périphérique entraîne alors une contraction du sphincter, et donc un myosis. Selon notre hypothèse initiale, le mécanisme considéré implique que le LC soit, au moins partiellement, éteint

pendant l'anesthésie. Il peut s'agir d'une inhibition directe GABAergique liée aux hypnotiques, et aussi d'une « diminution d'activation » secondaire à la perte globale de l'activité nerveuse sympathique consécutive à l'anesthésie (moins d'input sympathique stimulant le LC).
En faveur de cette hypothèse, on peut constater que sous AG, la « mise dans l'obscurité (réflexe photomoteur inversé) n'induit pas de mydriase[43,69]: le LC étant quiescent sous AG, EWN décharge à rythme rapide, augmentant donc le tonus constricteur du sphincter, et la perte du tonus constricteur consécutive au retrait de la lumière (cf supra) n'est proportionnellement pas assez puissante pour dilater la pupille[4].

- Une diminution du tonus sympathique pupillaire. En réalité, la voie sympathique pupillaire ne contribue que très peu à la détermination du DP sous anesthésie chirurgicale[70,71]. D'autres voies sympathiques périphériques restent actives dans ce contexte, notamment celles de la réactivité cardio-vasculaire. Cette différence tient peut-être en partie à la localisation anatomique spécifique des noyaux prémoteurs et centres supérieurs de contrôle concernés. D'une part, le LC se trouve dans la partie supérieure du mésencéphale, et les structures corticales, thalamiques et hypothalamiques sont très impliquées dans la régulation du DP. D'autre part, les centres régulateurs cardio-vasculaires se trouvent dans le tronc cérébral et l'influence des structures supérieures est moindre : certains réflexes restent observables chez des sujets en mort cérébrale[72,73]. Sous anesthésie chirurgicale, les voies sympathiques supra-spinales ne semblent plus fonctionnelles : il est ainsi impossible de détecter une lésion de la chaîne sympathique cervicale, qui se manifeste pourtant à l'éveil par un signe de Horner[4].
Par ailleurs, chacun de ces centres possède une sensibilité différente aux agents anesthésiques et à l'inhibition GABAergique.

Enfin, l'administration de curares ne modifie pas le DP sous anesthésie[74].

Figure 28 :



Mécanisme du myosis sous anesthésie (hors nociception)

Légende Figure 28 : ***Nic***: récepteur nicotinique; ***α2***: récepteur adrénergique α2; ***M3***: récepteur muscarinique M3 ; **ACH**: acétylcholine; **NA**: noradrénaline;
LC: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
+: effet activateur; **-**: effet inhibiteur

Zone non active

5.2.2. Diamètre pupillaire de repos (sans stimulation) sous anesthésie

5.2.1.1. Sans morphiniques

Le diamètre pupillaire diminue avec l'approfondissement de l'anesthésie[75–77], jusqu'à atteindre un plateau pour les niveaux d'anesthésie chirurgicaux. En l'absence de morphiniques, sous anesthésie chirurgicale (≥ 1 MAC ou BIS < 60) le DP de repos hors stimulation est d'environ 1.5-2 mm sous halogénés[50,70,75,78–80]. Sous propofol, il est plus élevé, aux alentours de 2.5 mm[76,81].

Ce myosis stationnaire ne correspond cependant pas strictement à la contraction maximale du sphincter : la pupille se contracte encore, bien que très modestement, lorsqu'elle est exposée à la lumière vive. Chez des patients anesthésiés par desflurane, pour un DP de repos moyen à 2.15 mm,

la lumière induisait une diminution de 0.28 [0.23-0.38] mm[43]. Sur le plan physiologique, ces résultats montrent que malgré la levée d'inhibition du LC, EWN n'est pas à son niveau d'activité maximale, et peut encore être directement stimulé par les voies médiant le RPM.

5.2.1.2. Effet des morphiniques

Sous anesthésie chirurgicale, en l'absence de stimulation, l'adjonction de morphiniques ne modifie pas le DP de repos[43,50]. Sur le plan physiologique, cette observation est cohérente avec l'hypothèse selon laquelle les morphiniques n'exercent pas d'action « directement stimulatrice » sur EWN (cf supra), mais bien une action inhibitrice sur une voie inhibant EWN. Comme nous l'avons évoqué, cette voie en provenance du LC est probablement déjà considérablement éteinte par les hypnotiques, et son inhibition supplémentaire par les morphiniques n'est pas significative.

5.3. RDP SOUS ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Les premières publications de pupillométrie sous anesthésie utilisant les agents modernes ont d'emblée décrit la persistance du RDP à la nociception chez le patient adulte endormi[70,75]. Sous anesthésie, ce réflexe est théoriquement déterminé par l'intensité de la stimulation nociceptive atteignant les centres supra-spinaux d'une part, et la quantité de morphiniques d'autre part (cf supra). Plusieurs investigations ont alors convergé pour tenter d'établir la pertinence et les modalités de ce monitorage comme outil d'évaluation de la nociception per-opératoire. L'objectif premier était d'établir la valeur de la pupillométrie en tant que feed-back pharmacodynamique de l'action des morphiniques, dans l'optique de pouvoir adapter individuellement les doses administrées à chaque patient.

5.3.1. État des connaissances au début du travail

1. Le RDP à la nociception persiste sous AG, chez l'adulte comme chez l'enfant

La persistance du RDP sous AG chez l'adulte est décrite de longue date[70,75]. Il a été démontré que ce réflexe persiste également chez l'enfant e 10 mois à 15 ans[58,79,80], mais qu'il semble moins marqué avant l'âge de 2 ans[79]. De plus, dans deux études incluant des patients de 2 à 17 ans anesthésiés par sévoflurane, notre équipe a observé que le DP de repos, ainsi que l'amplitude du RDP à la nociception (incision standardisée) n'étaient pas corrélés à l'âge : leurs valeurs étaient identiques dans toute la tranche d'âge étudiée[58,80].

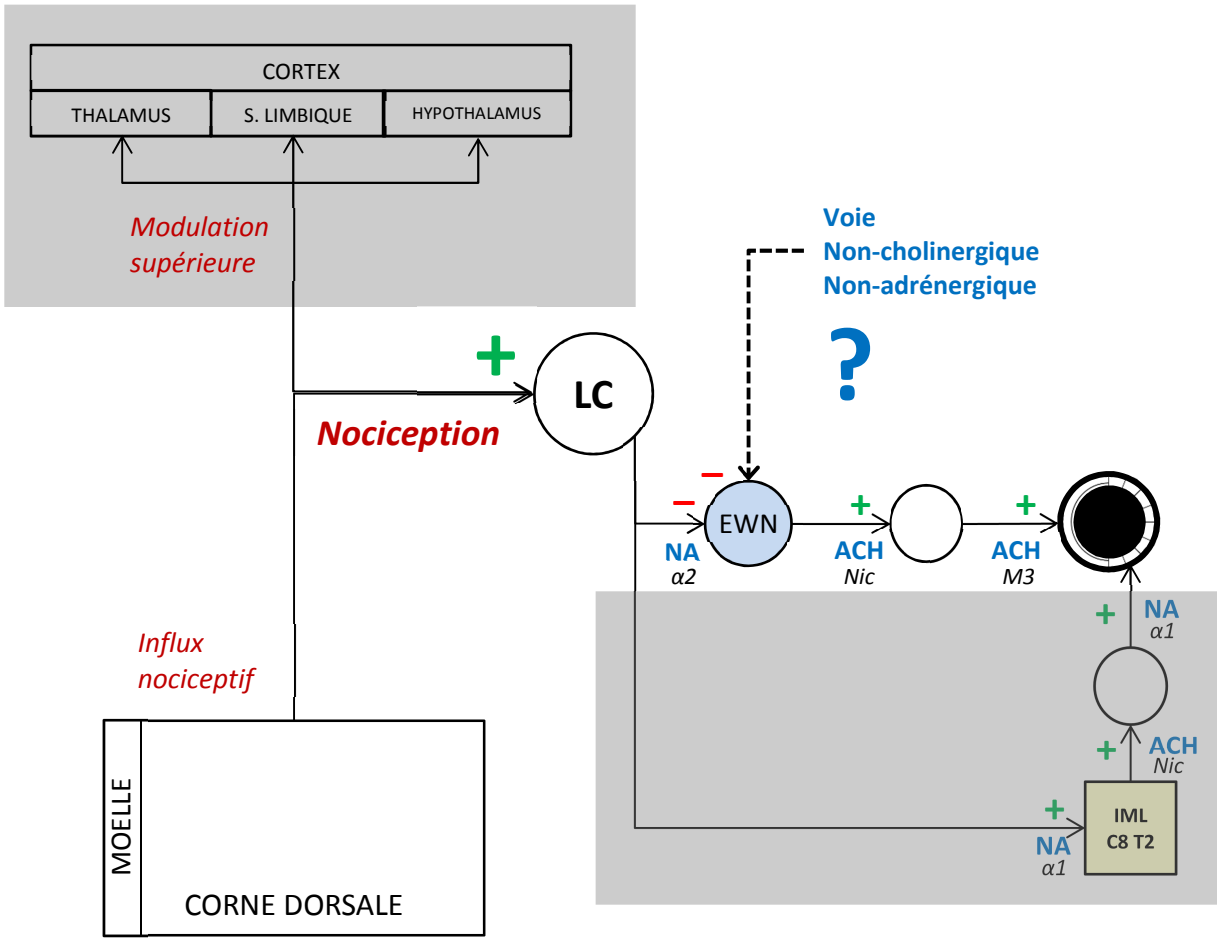
2. Ses mécanismes physiologiques sont différents sous AG

Une étude publiée en 1996[70] a apporté un éclairage sur les mécanismes du RDP à la nociception sous AG. Chez le volontaire sain anesthésié au desflurane, un collyre sympatholytique (antagoniste α1) administré de façon unilatérale ne modifiait pas l'amplitude du RDP provoqué par une stimulation tétanique intense (70 mA, 100 Hz, 5 secondes). Ce premier résultat suggère que la contribution sympathique au RDP sous AG est négligeable. Dans la même étude, un collyre parasympatholytique générait une mydriase unilatérale, et abolissait presque totalement le RDP sur l'œil bloqué. Ce résultat suggère donc que le mécanisme du RDP sous AG est principalement une inhibition de la voie parasympathique pupillaire, probablement une réactivation de l'influence inhibitrice du LC sur EWN par l'influx nociceptif ascendant.

Toutefois, il n'est pas exclu qu'il existe une voie non-cholinergique, non-adrénergique, participant au RDP sous AG. Une telle voie, si elle existe, n'a pas encore été décrite. Une publication évoque une voie impliquant la dopamine[18]: l'administration de dropéridol ou de métoclopramide, deux antagonistes des récepteurs dopaminergiques (D2), diminue l'amplitude du RDP à la nociception (tétanos 70 mA, 100 Hz, 3 secondes) sous anesthésie halogénée. L'interprétation de ce résultat est toutefois délicate, en raison des autres propriétés pharmacologiques des molécules étudiés : le dropéridol possède une activité antagoniste α1, le métoclopramide une activité anti-cholinestérasique et antagoniste sérotoninergique. De plus, l'influence exacte de la dopamine sur la synapse N1-N2 reste mal décrite, mais certains travaux suggèrent qu'elle inhibe la transmission nociceptive ascendante, et soit ainsi responsable d'un certain degré d'analgésie[82].

Ainsi, alors que le RDP est un réflexe essentiellement sympathique chez le sujet vigile, il s'agit probablement d'un réflexe essentiellement lié à une modulation parasympathique sous anesthésie.

Figure 29 :



Réflexe de dilatation pupillaire à la nociception (anesthésie)

Légende Figure 29 : ***Nic***: récepteur nicotinique; ***α1***: récepteur adrénergique α1; ***M3***: récepteur muscarinique M3 ; **ACH**: acétylcholine; **NA**: noradrénaline; **IML**: zone intermédiolatérale de la moelle ; **LC**: locus coeruleus; **EWN**: noyau d'Edinger Westphal
+: effet activateur; -: effet inhibiteur

Zone non active

3. Le RDP à la nociception survient avec une latence très brève

La dilatation pupillaire réflexe est initiée très rapidement après le début d'une stimulation nociceptive. L'ensemble des études rapportant ce paramètre temporel s'accordent à décrire une latence inférieure à 2 secondes. Lorsque cette latence est étudiée avec précision, elle est évaluée à 300 ms sous isoflurane (0.8 – 1.2%)[75] 700 ms sous desflurane (5% + 50% N_2O)[83].

La pupille atteint son diamètre maximal dans la minute qui suit le début d'un stimulus nociceptif sous AG[75,80].

4. Les variations du RDP à la nociception sont plus amples que celles de la FC ou de la PA

Cette caractéristique a été décrite dès les premières publications étudiant le RDP à la nociception. Elle est retrouvée de façon constante dans toutes les études décrivant des variations simultanées de DP, FC et PA au décours d'un stimulus nociceptif.

Dès 1993, Larson décrivait, chez des patients anesthésiés par isoflurane ou propofol recevant une stimulation tétanique (70 mA, 100 Hz, 5 secondes) une augmentation du DP supérieure à 200%, alors que celles de la FC et de la PA étaient de l'ordre de 12-25% et 10-15% respectivement[75].

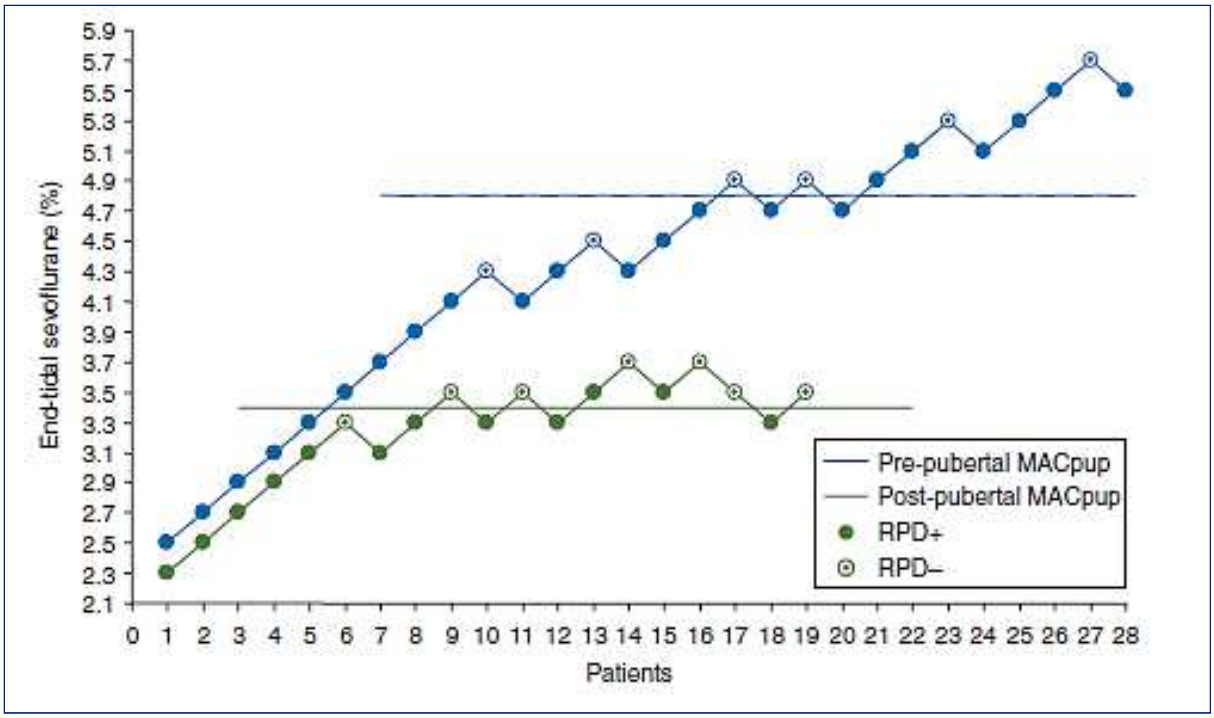
L'étude publiée par notre équipe en 2006, chez des enfants anesthésiés au sévoflurane + N_20, décrivait après une incision chirurgicale standardisée une augmentation du DP de 200% au bout d'une minute, alors que la FC n'augmentait que de 10%, et la PAS de 8%[80].

Ces résultats suggèrent que la pupillométrie est un monitorage de la nociception plus sensible que les paramètres hémodynamiques.

5. Le RDP à la nociception peut être inhibé par des concentrations élevées de sévoflurane : MAC_{PUP}

Une étude publiée par notre équipe en 2012 a cherché à déterminer si le RDP à la nociception pouvait être aboli par le sévoflurane[58]. À l'image de la MAC_{BAR}, concentration de sévoflurane permettant d'abolir la réactivité hémodynamique à l'incision chez 50% des patients, notre équipe s'est interrogée sur l'existence et la valeur d'une « MAC_{PUP} », concentration de sévoflurane abolissant le RDP à l'incision chirurgicale.

Chez des patients anesthésiés par sévoflurane et N_2O, après un plateau de 10 minutes en conditions stationnaires, le chirurgien réalisait une incision standardisée sur un membre. La présence d'un RDP était définie par une augmentation du DP supérieure ou égale à 100% du DP initial (pré-incision). Nous avons utilisé la méthode de Dixon pour déterminer la MAC_{PUP}. Cette étude incluait deux groupes de patients : des enfants pré-pubères et de jeunes adultes.



D'après Bourgeois, 2012, BJA

Chez les adultes, la MAC_{PUP} du sévoflurane était de 3.4%, soit environ 1.5 fois la MAC, proche de la MAC_{BAR}. Le RDP, comme la réaction cardiovasculaire à l'incision, persistaient pour des concentrations de sévoflurane plus élevées que le réflexe de mouvement de retrait à l'incision. Au vu de la nature et de la localisation anatomique des centres déterminant le RDP, ce résultat confirme que l'inhibition des structures autonomes sous-corticales supra-spinales nécessite des concentrations de sévoflurane plus élevées que l'inhibition des réflexes spinaux. Il est également intéressant de constater qu'aucun des sujets chez qui le RDP était aboli n'avait présenté de réaction hémodynamique à l'incision, et que tous les sujets ayant présenté une réaction hémodynamique avaient conservé leur RDP. Ces dernières données suggèrent que le RDP est un témoin de la nociception plus robuste que l'hémodynamique sous AG. La partie inférieure du tronc cérébral, abritant les centres autonomes de la régulation cardiovasculaire, semble plus sensible aux effets inhibiteurs des agents anesthésiques que la région ponto-mésencéphalique.

Chez les enfants (2-12 ans), malgré l'augmentation progressive des concentrations de sévoflurane selon la méthode de Dixon, les réponses pupillaires ne se stabilisaient pas autour d'une valeur moyenne. Au-delà de 5.5% de sévoflurane, au vu du risque associé à l'utilisation prolongée de hautes concentrations de sévoflurane[84,85], l'étude a été interrompue dans le groupe pédiatrique, et une MAC_{PUP} a été calculée avec les données disponibles à 4.8%, bien au-dessus des valeurs adultes, et correspondant dans la tranche d'âge étudiée à 1.9 fois la MAC. Ces résultats suggéraient une

moindre sensibilité des structures sous-corticales des jeunes enfants aux effets inhibiteurs des hypnotiques.

6. Le RDP à la nociception ne semble pas modifié par les β-bloquants

Le DP de repos et l'amplitude du RDP à la nociception chez des sujets anesthésiés au propofol sont identiques avec ou sans administration concomitante d'esmolol (1.5 $mg.kg^{-1}$ puis 100 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$)[75]. Sous desflurane, ni le DP de repos ni le RDP provoqués par une stimulation sympathique ne sont altérés par l'administration d'esmolol[78].

Ces données, bien qu'issues d'un faible nombre d'observations (une dizaine), suggèrent que les β-bloquants n'influencent pas les variations du DP à la nociception. Cette hypothèse est en cohérence avec les circuits physiologiques décrits au préalable.

7. Le RDP à la nociception sous AG ne semble pas modifié par les curares

L'administration de vecuronium ou de pancuronium ne modifie pas l'amplitude du RDP au décours d'un tétanos standardisé, chez des patients anesthésiés par propofol et isoflurane[74]. De ce fait, le monitorage intraopératoire par pupillométrie peut s'envisager aussi bien chez les patients curarisés que non-curarisés.

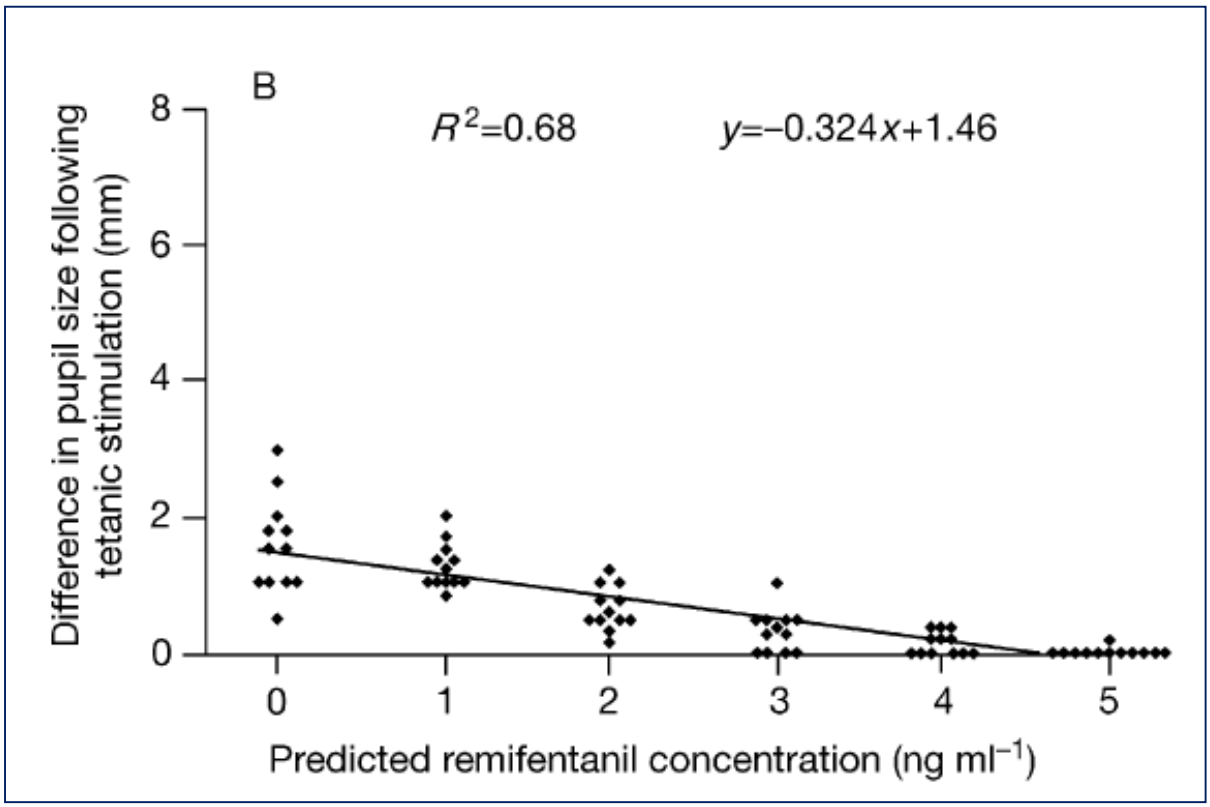
8. Le RDP à la nociception est inhibé par une ALR efficace dans la zone de stimulation

Sous AG, le RDP est inhibé si la stimulation nociceptive est appliquée dans un territoire bloqué par une anesthésie locorégionale. Cette observation a d'abord été réalisée chez des adultes anesthésiés et équipés d'une péridurale thoracique basse[18] puis haute[86], chez des enfants de moins de 5 ans bénéficiant d'un bloc caudal[79], et enfin chez des patients bénéficiant d'un bloc périphérique unilatéral du nerf sciatique[87]. La pupillométrie permet donc d'évaluer sous AG la cinétique d'installation et l'étendue d'une locorégionale centrale ou périphérique.

Cette propriété est intéressante à plusieurs points de vue. Sur le plan physiologique, elle confirme qu'en l'absence de transmission ascendante de l'input nociceptif, la pupille ne se dilate pas. Et sur le plan clinique, c'est la première illustration d'un bénéfice clinique associé à l'usage du pupillomètre sous anesthésie.

9. Le RDP à la nociception est diminué par les opioïdes de façon dose-dépendante

Nous avons vu préalablement que sous anesthésie chirurgicale, en l'absence de stimulation nociceptive, l'administration d'opioïdes ne modifiait pas le DP de repos. En revanche, les opioïdes diminuent l'amplitude du RDP à la nociception. Cette inhibition est dose-dépendante : sous isoflurane par exemple, la réponse pupillaire à un tétanos standardisé chez le volontaire sain était d'autant plus faible que la dose d'alfentanil reçue au préalable était importante[50]. De la même façon, sous propofol, l'amplitude du RDP après un tétanos standardisé était inversement corrélée à la concentration cible de rémifentanil[76].



D'après Barvais, 2003, BJA

L'administration d'opioïdes à un sujet dont la pupille est déjà dilatée par une stimulation nociceptive permet une diminution du DP. La cinétique de décroissance du DP correspond aux propriétés pharmacologiques du morphinique utilisé : chez des enfants anesthésiés au sévoflurane et N_2O, la dilatation pupillaire observée au décours de l'incision cutanée diminue dans les 30 secondes suivant l'administration de 10 µg.kg^{-1} d'alfentanil, permettant un retour au DP initial (pré-stimulation) en 2 minutes.

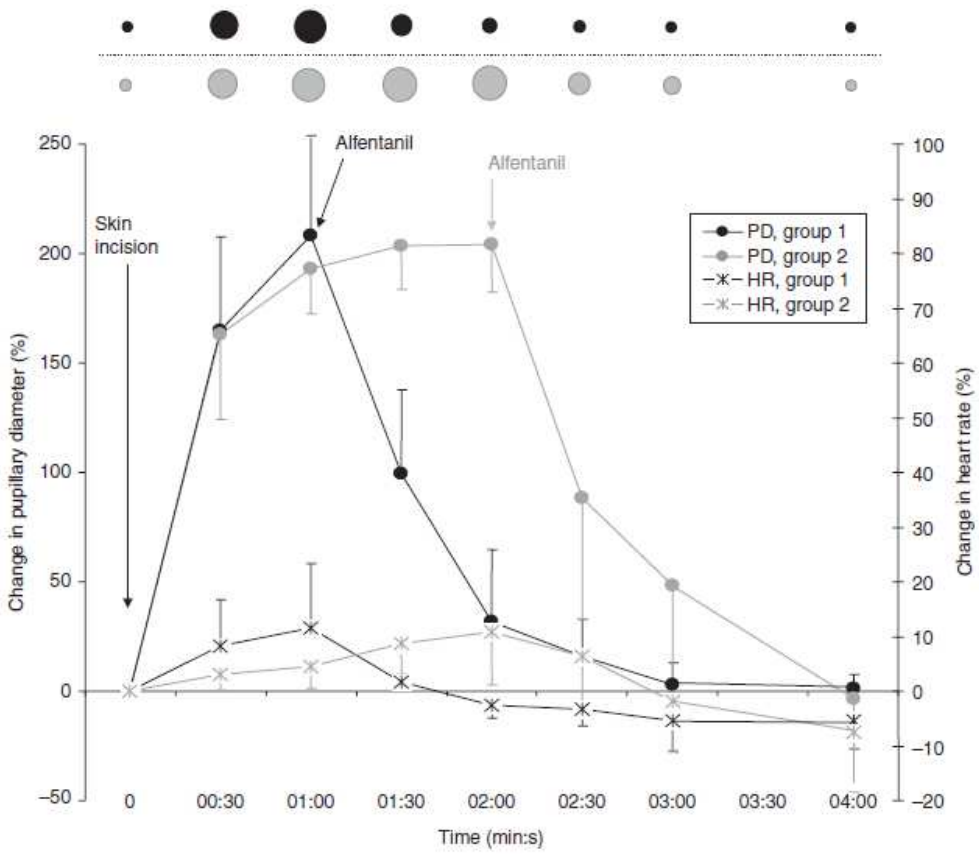


Fig 1 Changes in PD and HR measured after skin incision and alfentanil injection at 1 min (group 1, black circles) and 2 min (group 2, grey circles), expressed in percentage of pre-stimulation values [(mean (SD)]. The pupillary size corresponding to each studied point in the two groups, is illustrated on the top portion of the figure.

D'après Constant, 2006, BJA

L'inhibition dose-dépendante du RDP à la nociception par les opioïdes a été déterminante dans la poursuite des recherches sur la pupillométrie en tant que monitorage intraopératoire de la nociception. Elle permettait, dans un premier temps, de proposer la pupillométrie comme moniteur pharmacodynamique de l'effet des opioïdes.

5.3.2. Projet de recherche

Notre démarche de recherche a comporté trois étapes successives. Chacune de ces étapes a représenté une phase du développement ou de l'implémentation de la pupillométrie dans la pratique clinique.

Validation du moniteur

Sur le plan pratique, au début de ce travail, il était donc démontré que le réflexe de dilatation pupillaire à la nociception pouvait être observé sous anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant, que son délai de survenue après la stimulation était très bref, que son délai de normalisation après administration d'analgésiques était rapide, qu'il n'était influencé ni par les curares ni par les béta-bloquants, et qu'il était un reflet de la nociception plus sensible que les variations hémodynamiques.

Pour envisager de l'établir comme moniteur validé de la nociception per-opératoire, il était nécessaire de démontrer que l'amplitude du RDP était bien un reflet quantitatif de la nociception, et non un réflexe de type « ON/OFF » témoignant simplement de la présence ou de l'absence de nociception. Pour cela, il était nécessaire de démontrer deux propriétés complémentaires du RDP :

1. Pour une stimulation identique, son amplitude doit dépendre du niveau d'analgésie du patient, représenté par exemple par la dose de morphiniques reçue : comme détaillé précédemment, ce travail a été réalisé par l'équipe du Pr. Barvais[76]. Ces données permettaient d'ores et déjà de conclure que lors d'une stimulation nociceptive, sous anesthésie, l'amplitude du RDP était inversement corrélée au niveau d'analgésie morphinique.

2. Pour une analgésie identique, son amplitude doit être positivement corrélée à l'intensité de la stimulation nociceptive appliquée : cette propriété du RDP fait l'objet de la première étude que nous avons entreprise. Son objectif était de démontrer que sous anesthésie, l'amplitude du RDP était corrélée à la puissance de l'influx nociceptif.

Par ailleurs, il manquait à la suite des explorations pupillométriques un élément capital pour la conception des études de bénéfice clinique : il fallait déterminer le seuil de dilatation pupillaire associé à une intensité nociceptive suffisamment importante pour déclencher une réaction clinique chez le patient. Ce seuil de dilatation pupillaire témoignerait alors d'une « analgésie insuffisante ».

La première étape de ce travail de recherche consistait donc à parfaire la validation de la pupillométrie comme outil de monitorage quantitatif de la nociception sous anesthésie. Pour cela,

une étude interventionnelle a été réalisée en appliquant des stimulations d'intensité croissante à des patients anesthésiés ayant reçu une analgésie standardisée, et en relevant l'amplitude du RDP à chaque intensité de stimulation. Cette étude a également permis de proposer un premier seuil pupillaire d'analgésie insuffisante. Elle a inclus une population d'enfants pris en charge dans le service des brûlés de l'hôpital Trousseau.

Utilité du moniteur : bénéfice clinique pour le patient

Une fois le moniteur validé, l'étape suivante de notre démarche a été d'examiner les bénéfices cliniques potentiels associés à son utilisation.

Il s'agit d'une étape classique du développement d'une nouvelle technologie. Toutefois, dans le cas de la pupillométrie, la situation était particulière, puisqu'il s'agissait du premier moniteur de nociception à être évalué sous l'angle du bénéfice clinique. Il n'existait pas de « gold standard » du monitorage intraopératoire de la nociception auquel comparer les performances du pupillomètre. L'enjeu de cette deuxième étape était donc crucial à deux points de vue :

1. Démontrer l'utilité clinique d'un moniteur est le but ultime du long développement d'une nouvelle technologie de santé : un moniteur, si performant soit-il, est inutile (et ne sera pas utilisé) s'il n'améliore pas la prise en charge des patients.

2. Introduire le nouveau concept de « monitorage de la nociception » dans la pratique clinique des blocs opératoires, familiariser les praticiens avec ses principes, ses paradigmes, ses avantages et ses limites.

Le second travail présenté dans cette thèse est une étude prospective randomisée comparant une prise en charge anesthésique habituelle à une anesthésie intégrant les informations délivrées par le pupillomètre. Ce travail a été mené dans une population de femmes adultes bénéficiant d'une chirurgie gynécologique majeure. Les bénéfices cliniques ont été recherchés pendant la période intra-opératoire, pendant les 24 premières heures post-opératoires, puis plus à distance, trois mois après l'intervention chirurgicale.

Un progrès : prédire la réactivité du patient

Le troisième volet de notre exploration de la pupillométrie est tourné vers l'avenir. La pupillométrie, ainsi que tous les autres moniteurs de nociception développés ces dernières années, permettaient jusqu'à présent de constater et quantifier la réaction physiologique du patient à la nociception. Mais

aucune technologie ne rendait possible de *prédire* la réactivité du patient *avant* qu'il ne soit soumis à un stimulus nociceptif aigu. Les moniteurs permettaient de corriger une analgésie inadéquate si l'on constatait que la réaction du patient était excessive, mais ne permettait pas d'éviter la survenue de cette réaction.

En 2017, un nouvel algorithme de pupillométrie a été conçu pour tenter de répondre à cet objectif. Le Pupillary Pain Index (PPI) propose d'évaluer le niveau de réactivité d'un patient anesthésié avant qu'il ne soit soumis à un stimulus nociceptif aigu (intubation, incision…).

La troisième publication présentée dans ce travail a constitué l'une des toutes premières étapes de validation de cet algorithme PPI. Cette étude pilote a cherché à vérifier que le PPI reflétait bien la probabilité de réaction du patient à la nociception aiguë.

L'administration de morphiniques, en augmentant le niveau d'analgésie du patient, diminue la probabilité qu'il réagisse à un stimulus nociceptif. Nous avons donc cherché à vérifier que le PPI, index de réactivité, diminuait bien après administration de morphiniques. Les scores PPI obtenus avant et après une administration standardisée d'alfentanil, avant toute stimulation chirurgicale, ont été comparés. Ce travail a été mené au bloc opératoire pédiatrique, chez l'enfant anesthésié par sévoflurane.

III. Publications

Publication n°1

Validation

L'amplitude du RDP est-elle corrélée à l'intensité de la stimulation nociceptive appliquée?

Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine

Nada Sabourdin, Thomas Giral, Risa Wolk, Nicolas Louvet, Isabelle Constant

Introduction

Plusieurs moniteurs ont récemment été développés dans l'optique d'améliorer l'évaluation de la nociception per-opératoire. Parmi ces différents outils, la pupillométrie semble particulièrement prometteuse[3,4]. Le principe physiologique sur lequel est basée la pupillométrie est le réflexe de dilatation pupillaire à la nociception (RDP)[75,80]. Chez le patient éveillé, l'importance de la dilatation observée est corrélée à la douleur provoquée par la stimulation[30,32]. Chez le patient anesthésié par propofol ou halogénés, l'amplitude du RDP après une stimulation standardisée est inversement proportionnelle à la dose de morphiniques administrés au préalable[50,76]. Ces résultats suggèrent que le diamètre pupillaire pourrait être un paramètre reflétant de façon fiable de la balance peropératoire entre la nociception et l'anti-nociception.

Cependant, sous anesthésie, la réponse pupillaire à des stimuli d'intensité calibrée et variable n'a pas encore été décrite, et la relation entre l'intensité de la stimulation appliquée et l'amplitude du RDP n'a pas été caractérisée. De plus, la relation entre le niveau d'analgésie et l'amplitude du RDP n'a été étudiée qu'au cours d'anesthésies comportant des halogénés ou du propofol, associés à un morphinique. Le RDP à la nociception n'a jamais été étudié sous kétamine.

Les mécanismes d'action de la kétamine sont très spécifiques, et de ce fait le profil de réactivité pupillaire obtenu avec les autres agents anesthésiques ne peut pas être simplement extrapolé à cette molécule.

Ainsi, l'objectif principal de notre étude est de décrire le RDP après des stimulations standardisées d'intensité croissante chez des patients recevant de la kétamine intraveineuse.

Enfin, les seuils de dilatation pupillaire correspondant à une analgésie insuffisante ne sont pas encore connus chez le patient anesthésié. Les seules données disponibles concernent le sujet vigile : en post-opératoire immédiat, une dilatation pupillaire de 23% prédisait un score de douleur supérieur à 1 sur une échelle de 0 à 3 avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 94%[32]. Sous anesthésie, il est impossible de réaliser une telle évaluation, mais le mouvement de retrait au lors d'une stimulation peut raisonnablement être considéré comme un signe clinique fiable, quoique tardif, d'analgésie insuffisante.

L'objectif secondaire de ce travail est d'étudier le seuil de dilatation pupillaire associé à la survenue de mouvements au décours de stimulations nociceptives calibrées chez des patients recevant de la kétamine intraveineuse.

Cette étude se propose donc de répondre à trois questions :

1- Le réflexe de dilatation pupillaire persiste-t-il sous kétamine ?

2- Existe-t-il une relation entre l'intensité nociceptive de la stimulation appliquée et l'amplitude de la réponse pupillaire ?

3- Quel seuil de dilatation pupillaire est associé à une analgésie insuffisante caractérisée par la survenue de mouvements en réponse à une stimulation nociceptive ?

Méthodes

Cette étude a reçu l'approbation du CPP Ile de France 5, et a été enregistrée sur clinicaltrials.org. Elle s'est déroulée dans le centre de traitement des brûlures pédiatriques de l'hôpital Trousseau (Paris 12). Tous les responsables légaux des patients ont donné leur accord écrit, le consentement des enfants a également été recueilli si leur âge le permettait.

Protocole d'anesthésie

La prise en charge habituelle des enfants de notre unité comprend un bain antiseptique quotidien sous anesthésie à la kétamine. La procédure standard consiste en une prémédication orale par 0.3 mk.kg-1 de morphine, puis une heure après, le patient est endormi par des bolus de 1 mg.kg-1 de kétamine intraveineuse pour la réalisation du bain : désinfection cutanée intégrale par savon antiseptique, et changement des pansements. Un nouveau bolus de kétamine est administré si le patient manifeste des signes d'analgésie inadéquate. L'intervalle de temps entre deux bolus de kétamine est imprévisible : il varie en fonction du patient, de l'étendue des brûlures, et de leur stade d'évolution. La durée de la procédure est de 30 à 60 minutes. Les patients demeurent en ventilation spontanée, de l'oxygène est administré par un masque facial si la SpO2 devient inférieure à 94%.

Population

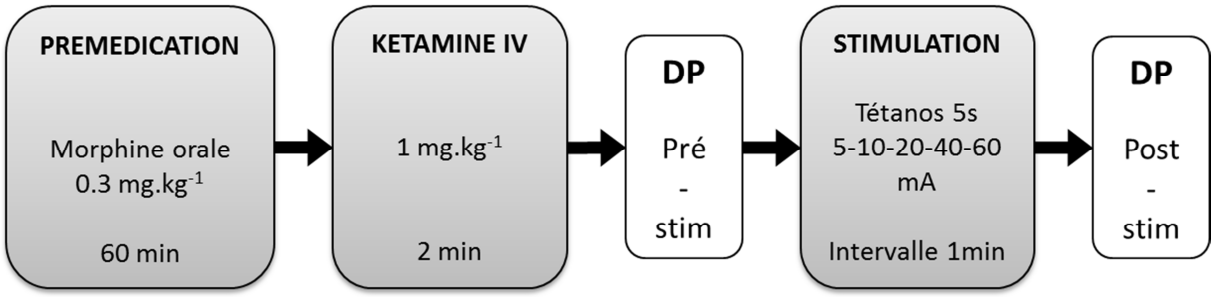
Nous avons inclus des patients de 1 à 10 ans, en ventilation spontanée sans oxygéno-dépendance, dont la brûlure couvrait moins de 40% de la surface corporelle, dont les scores de douleur des 24 dernières heures étaient inférieurs à 3/8 sur l'échelle OPS (Objective Pain Scale). Les patients présentant des brûlures à moins de 5 centimètres de l'œil ou sur la face antérieure des poignets, les patients atteints d'une maladie neurologique, métabolique ou ophtalmologique n'étaient pas inclus.

Déroulement de la période d'étude

La période d'étude débutait une heure après la prémédication, lorsque les patients étaient prêts pour leur bain antiseptique. En plus du monitorage standard, deux électrodes adhésives étaient placées sur la face antérieure du poignet. Ces électrodes étaient reliées au pupillomètre (Neurolight, IDMED, Marseille, France). Cet appareil peut délivrer des stimulations tétaniques calibrées de 5 à 60 milliampères, d'une durée de 5 secondes, à une fréquence de 5 Hertz.

Un bolus intraveineux de 1 mg.kg-1 de kétamine était administré au patient. Deux minutes plus tard, une première stimulation était réalisée, avec une intensité de 5 mA. Puis, toutes les 60 secondes, une nouvelle stimulation était réalisée, avec une intensité croissante de 10, 20, 30, 40 et 60 mA. Si un mouvement de retrait survenait après une stimulation, le protocole était interrompu, et le patient ne recevait pas d'autre stimulation. Ainsi, chaque patient recevait un maximum de 6 stimulations, la durée maximale du protocole était de 8 minutes après le premier bolus de kétamine. Pendant la période d'étude, le patient demeurait dans un environnement calme et chaud, et ne recevait aucune stimulation en dehors des tétanos.

Figure 1 : Déroulement de l'étude



Une nouvelle stimulation était réalisée toutes les minutes (maximum 5 stimulations). En cas de mouvement de retrait, le patient ne recevait plus aucune stimulation.

Données recueillies

Critère de jugement principal :

Variation maximale du diamètre pupillaire après la stimulation tétanique, exprimée en pourcentage du diamètre pré-stimulation. Pour chaque stimulation, le diamètre pupillaire était enregistré en continu entre 5 secondes avant et 30 secondes après la stimulation.

Critères de jugement secondaires :

1/ variation maximale de la fréquence cardiaque après la stimulation tétanique, exprimée en pourcentage de la fréquence cardiaque pré-stimulation. La fréquence cardiaque était monitorée en continu sur un scope pendant toute la procédure.

2/ survenue de mouvements de retrait après la stimulation tétanique : relevés par l'investigateur qui restait auprès du patient pendant toute la période d'étude.

D'autres données ont également été recueillies :

- Score de douleur avant le bolus de kétamine : OPS, Objective Pain Scale (maximum 8 points)
- Score de sédation avant le bolus de kétamine : UMSS – University of Michigan Sedation Scale (score de 0 = awake and alert à 4 = unarousable even by significant physical stimuli)[88].
- Score de sédation 2 minutes après le bolus de kétamine : UMSS
- Diamètre pupillaire « baseline » = 2 minutes après le bolus de kétamine (avant stimulation)
- Fréquence cardiaque « baseline » = 2 minutes après le bolus de kétamine (avant stimulation)

Mesures du diamètre pupillaire

Les mesures ont été réalisées avec le pupillomètre Neurolight (IDMED, Marseille, France). Ce dispositif non invasif est équipé d'une caméra infrarouge qui reconnaît la pupille, la suit et la mesure instantanément. La précision des mesures est de 0.1 mm. Un cylindre de silicone opaque d'une hauteur d'environ 4 cm et d'un diamètre d'environ 7 cm entoure la caméra, et repose à l'autre extrémité sur le visage du patient. Ainsi, l'œil est protégé de toute lumière ambiante, et aucune partie de l'appareil ne touche l'œil du patient. Le pupillomètre peut être connecté à des électrodes cutanées et délivrer une stimulation tétanique de 5 s, 100 Hz, avec une intensité qui peut être calibrée entre 5 et 60 mA. La stimulation est couplée avec une mesure des variations du diamètre pupillaire dans les 30 secondes suivant la stimulation. Ainsi, chaque mesure consistait en un enregistrement continu du diamètre pupillaire pendant 35 secondes: 5 secondes de stimulation, 30 secondes d'observation. Le diamètre « pré-stimulation » est défini par la mesure au début de l'enregistrement. Chaque mesure nécessite de maintenir la paupière ouverte pendant 35 secondes, elle est ensuite refermée jusqu'à la mesure suivante. Toutes les mesures ont été réalisées par le même investigateur sur l'œil droit des patients ; l'œil gauche demeurait fermé pendant toute la procédure.

Résultats

Vingt-quatre patients (4.2 ± 3.7 ans, 20 ± 13 kg, 17 ± 11% de surface cutanée brûlée) ont été inclus.

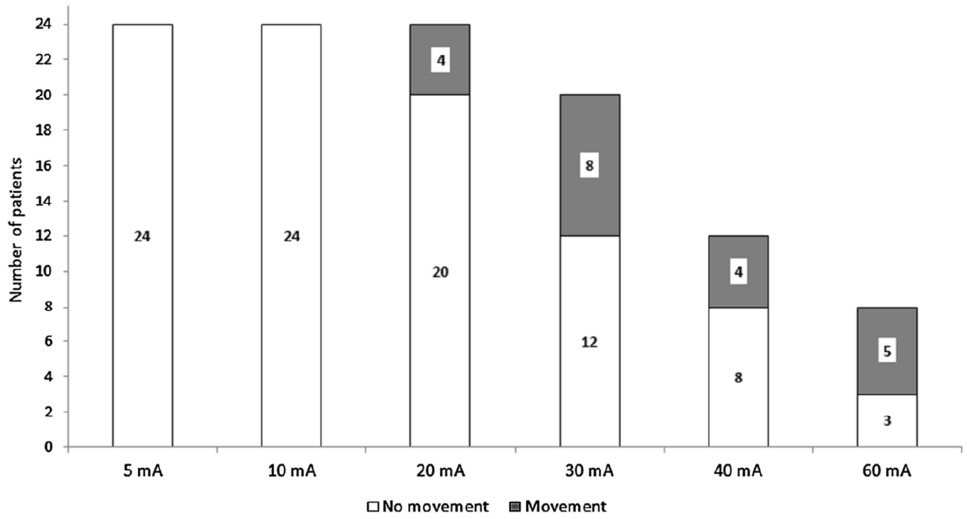
Les scores de douleurs initiaux étaient bas : OPS < 2 pour tous les patients.

Aucun patient n'a présenté de mouvement après les stimulations à 5 et 10 mA. Les intensités pour lesquelles un mouvement était observé sont détaillées dans la figure 2. Un patient présentant un mouvement ne recevait aucune stimulation supplémentaire.

Sept mesures ont été impossibles à cause du nystagmus parfois observé avec la kétamine. Au total, 105 stimulations ont pu être analysées.

Figure 2 : Survenue de mouvements

Pour chaque intensité, le nombre de patients n'ayant pas présenté de mouvement est indiqué dans les colonnes blanches, le nombre de patients ayant bougé est indiqué dans les colonnes grises. Un patient présentant un mouvement ne recevait aucune stimulation supplémentaire.



Les patients étaient tout à fait éveillés avant le bolus de kétamine (UMSS 0 [0 – 0]), puis profondément sédatés 2 minutes après (UMSS 4 [4 – 4].

Diamètre pupillaire

Le diamètre pupillaire avant la première stimulation (baseline) était de 3.4 ± 0.2 mm. Quelle que soit l'intensité, toutes les valeurs de diamètre pupillaire « pré-stimulation » étaient comparables à la valeur « baseline ». Les stimulations tétaniques étaient associées à une augmentation du diamètre pupillaire (ANOVA $p<0.001$). L'amplitude de la dilatation pupillaire était influencée par l'intensité de la stimulation (ANOVA $p<0.001$). La dilatation maximale était observée pour la stimulation de 60 mA, elle atteignait 39 ± 19%.

Table 1 : Diamètre pupillaire avant et après stimulation (mm, moyenne ± SD)

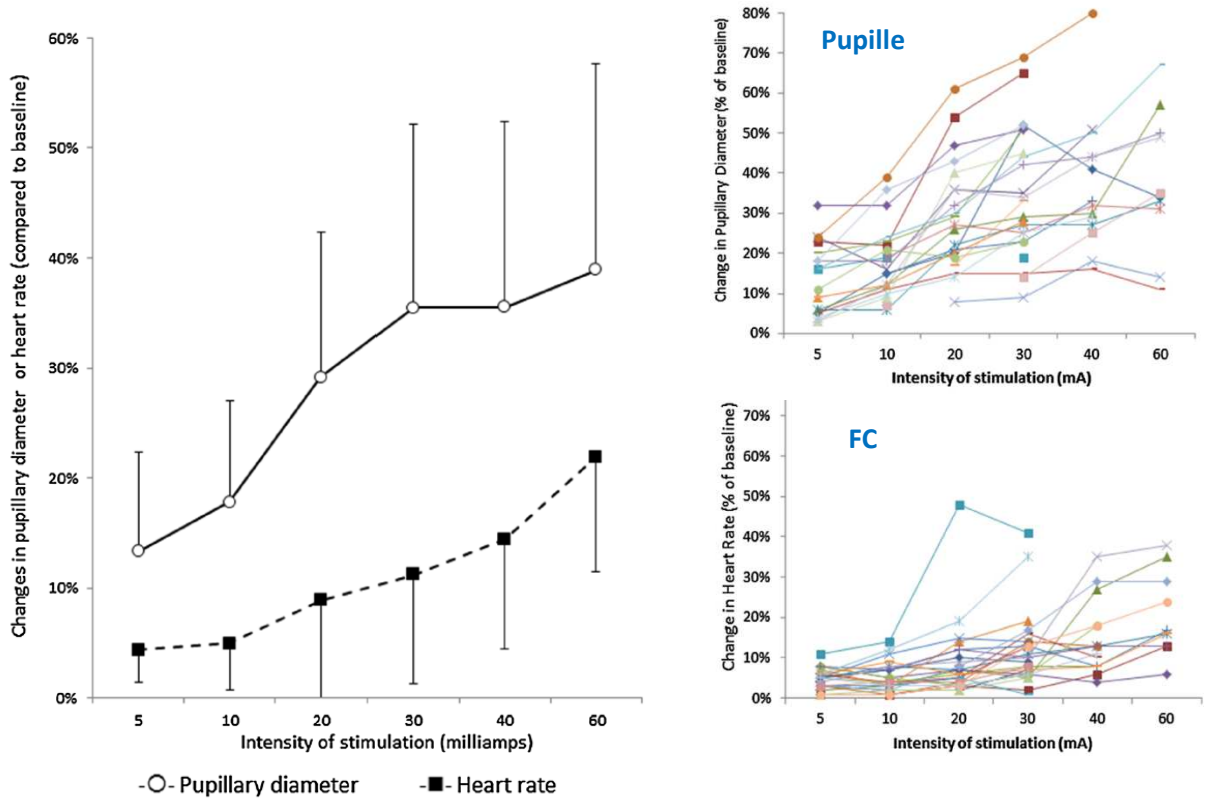
	5 mA	10 mA	20 mA	30 mA	40 mA	60 mA
Pré-stimulation	3.6 ± 0.9	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.6	3.4 ± 0.7
Post-stimulation	3.7 ± 0.9	3.7 ± 0.9	4.1 ± 0.8	4.2 ± 0.9	4.2 ± 0.8	4.5 ± 1.0
Dilatation pupillaire	13 ± 9%	18 ± 9%	29 ± 13%	35 ± 17%	36 ± 17%	39 ± 19%

L'amplitude de la dilatation pupillaire était corrélée à l'intensité de la stimulation (Spearman r=0.59, p<001).

Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque avant la première stimulation (baseline) était de 115 ± 31 bpm. Quelle que soit l'intensité, toutes les valeurs de fréquence cardiaque « pré-stimulation » étaient comparables à la valeur « baseline ». Les stimulations tétaniques étaient associées à des variations modérées mais significatives de la fréquence cardiaque (ANOVA p<0.001). L'importance de la variation de fréquence cardiaque était influencée par l'intensité de la stimulation (ANOVA p<0.001). La variation maximale était observée pour la stimulation de 60 mA, elle atteignait 22 ± 10%.

Figure 3 : Variation du diamètre pupillaire et de la fréquence cardiaque en fonction de l'intensité de la stimulation appliquée (pourcentage d'augmentation/baseline)



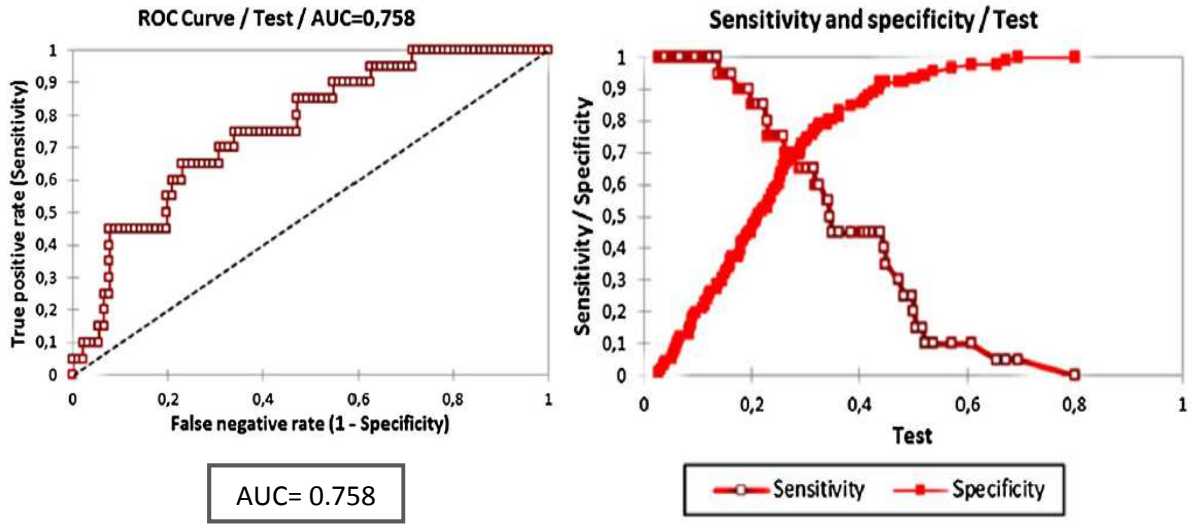
Gauche : moyennes ± écart-type

Droite : Tracés individuels. Les points de mesure manquants correspondent aux mesures rendues impossibles par le nystagmus. Les lignes interrompues avant l'intensité maximale représentent les patients qui ont présenté un mouvement de retrait.

Mouvement

La survenue de mouvement était associée à un seuil de dilatation pupillaire de 32% (AUC 0.758) avec une sensibilité de 0.65 et une spécificité de 0.77. Les courbes ROC sont détaillées dans la figure 4.

Figure 4 : Probabilité de mouvement associée à la dilatation pupillaire en réponse à la stimulation



Discussion

Nous avons démontré que chez l'enfant, le réflexe de dilatation pupillaire à la nociception persiste après 1 mg.kg-1 de kétamine intraveineuse associée à une prémédication orale de 0.3 mg.kg-1 de morphine, et que l'amplitude de la dilatation pupillaire est corrélée à l'intensité de la stimulation appliquée.

Kétamine et pupille

La persistance du RDP sous anesthésie avait déjà été démontrée dans des études utilisant les halogénés ou le propofol comme hypnotiques. Dans une de ces études, menée chez l'adulte sous desflurane 4-5%, l'injection de 1 mg.kg-1 de kétamine ne modifiait pas le diamètre pupillaire de repos (hors stimulation)[69]. Il existe très peu de données sur les effets pupillaires de la kétamine utilisée sans autre agent anesthésique, et les effets de cette molécule sur le système nerveux autonome sont encore mal connus. Une étude suggère que la kétamine pourrait entraîner un déplacement de la balance sympatho-vagale vers sa composante sympathique[89]. Chez le chien anesthésié, une augmentation discrète du diamètre pupillaire a été constatée après un bolus de kétamine intraveineuse, mais ces résultats n'ont pas été confirmés chez l'humain. Aucune donnée concernant l'influence de la kétamine sur la réactivité pupillaire n'était disponible avant la réalisation de notre travail.

Relation entre l'intensité de la stimulation et l'amplitude du RDP

Cette relation avait été suggérée par l'étude de Barvais[76]: chez des patients anesthésiés par propofol, un tétanos de 60 mA avait été réalisé à différents niveaux d'analgésie, obtenus en utilisant des concentrations croissantes de rémifentanil. Pour des concentrations cibles de rémifentanil comprises entre 0 et 3 ng.ml-1, il existait une relation linéaire inverse entre le Cet de rémifentanil et le diamètre pupillaire post-stimulation. Ce phénomène pouvait avoir deux explications, non exclusives: 1- la moindre dilatation pupillaire pouvait être due à une analgésie plus puissante résultant des doses plus élevées de rémifentanil, ou 2- simplement aux effets miotiques dose-dépendants du rémifentanil. Suivant une démarche complémentaire à celle de l'équipe de Barvais, le paramètre que nous avons fait varier était l'intensité nociceptive, et non la puissance de l'analgésie. Nos résultats sont donc en faveur de la première explication. Ces deux études combinées suggèrent que la pupillométrie est un moyen adapté pour évaluer la balance nociception-antinociception sous anesthésie.

Fréquence cardiaque et pupille

La dilatation pupillaire significative observée dans notre population était accompagnée d'une augmentation de fréquence cardiaque dont l'amplitude était bien plus faible (Figure3). Cette variabilité pupillaire supérieure à la variabilité de la FC après une stimulation avait été décrite au préalable dans plusieurs études, chez l'adulte[50] comme chez l'enfant[80]. Ces résultats sont habituellement interprétés comme un témoin de la plus grande sensibilité de la pupille aux variations de la balance nociception-antinociception.

Cette étude supporte donc l'hypothèse, décrite dans le prérequis, que la dissociation entre les réponses autonomes pupillaire et cardiaque soit expliquée par des sensibilités aux agents anesthésiques et analgésiques différentes selon les structures cérébrales impliquées : les principales structures sous-corticales à l'origine de la réponse pupillaires se situent au niveau du pont et du mésencéphale, alors que celles de la réponse cardiaque sont plutôt localisées à la partie basse du tronc cérébral. Ces sensibilités différentielles sont illustrées pour le sévoflurane par la supériorité de la MACPUP (abolissant la réponse pupillaire), aux alentours de 4.8% chez l'enfant[58], sur la MACBAR qui avoisine les 3.6%[54,56].

Mouvement

Le seuil de dilatation pupillaire de 32% associé au mouvement décrit dans notre travail fournit les premières données au sujet d'un seuil pupillaire, encore hypothétique, d'analgésie insuffisante. Ce seuil, obtenu dans nos conditions expérimentales, pourrait bien entendu varier en fonction des agents anesthésiques utilisés. Toutefois, il se rapproche du seuil de dilatation de 23% prédisant un score de douleur > ¼ décrit par Aissou chez le patient éveillé en post-opératoire immédiat[32]. S'il est confirmé, ce seuil pourrait servir à délimiter la borne inférieure d'un nouvel intervalle thérapeutique des analgésiques sous anesthésie générale : le principe serait alors d'augmenter les doses d'antalgiques si la dilatation pupillaire dépasse environ 30%.

Limites

Standardisation et stationnarité des patients pendant la période d'étude :

Le profil Pk/PD pédiatrique de la kétamine n'est pas parfaitement connu[90–92]. Une durée médiane de 16 minutes de sédation a été décrite chez l'enfant après 1 mg.kg-1 de kétamine IV[93], avec des concentrations plasmatiques au réveil similaires à celles de l'adulte[91]. Le pic d'effet de la kétamine dans le système nerveux central est attendu dans la minute suivant l'injection : nous avons respecté un intervalle de 2 minutes entre le bolus de kétamine et la première stimulation.

Nous avons administré la kétamine en bolus, et non en perfusion continue : nos patients n'étaient donc pas en état stationnaire pendant la période d'étude. Cependant, 10 minutes après un bolus de 1 mg.kg-1 de kétamine, la concentration plasmatique de kétamine est supposée rester supérieure à 0.1 mg.l-1, concentration associée à une analgésie efficace chez l'adulte[94]. Quoi qu'il en soit, le fait que nos patients aient pu avoir une analgésie plus légère pour les mesures aux intensités plus élevées renforce la signification de nos résultats : une stimulation plus intense ou une analgésie plus faible ont toutes deux pour conséquence une majoration de la transmission nociceptive, et notre étude suggère que cette augmentation de la nociception se traduit par une augmentation de l'amplitude du RDP.

Non-randomisation de l'ordre des intensités :

Comme expliqué au préalable, ce design a été choisi pour des raisons éthiques : nous ne voulions pas exposer le patient à des stimulations dont l'intensité serait supérieure à celle déclenchant une réponse motrice. Ce choix pourrait avoir induit un certain degré d'habituation, et légèrement minoré

au fil du temps la réponse nociceptive. Cependant, au vu de l'amplitude des différences observées selon l'intensité, il est peu probable que ce biais potentiel suffise à expliquer nos résultats.

Lumière :

Il n'était pas possible, en pratique, de strictement standardiser l'intensité lumineuse pendant les mesures. En théorie, la lumière ambiante pourrait avoir discrètement influencé le diamètre pupillaire pré-stimulation pendant les 1-2 secondes séparant l'ouverture de l'œil de la mise en place du pupillomètre. Néanmoins, s'il existe, ce biais s'applique à toutes les mesures que nous avons réalisées. Pour minimiser l'influence de ce paramètre, nous avons veillé à réaliser toutes les mesures dans la même salle d'intervention, entre 9h et 12h.

Conclusions

Cette étude apporte donc trois nouvelles informations :

1- Le RDP persiste sous kétamine intraveineuse à une dose de 1 mg.kg-1

2- L'amplitude de la réponse pupillaire dépend de l'intensité nociceptive appliquée

3- Une dilatation pupillaire de 32% peut être proposée en première approximation comme un seuil pupillaire d'analgésie insuffisante sous anesthésie.

Nos résultats confirment l'intérêt potentiel de la pupillométrie pour monitorer la nociception chez les patients anesthésiés, y compris ceux recevant de la kétamine.

Publication n°2

Utilité

L'utilisation du monitorage peropératoire de la nociception par pupillométrie est-elle associée à un bénéfice clinique pour le patient ?

Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use - *A Randomized Study*

Nada Sabourdin, Jérôme Barrois, Nicolas Louvet, Agnès Rigouzzo, Marie-Laurence Guye, Christophe Dadure, Isabelle Constant

Introduction

Comme nous l'avons détaillé au préalable, l'objectif final du développement du monitorage de la nociception per-opératoire est d'ajuster individuellement la dose de morphiniques administrés au patient tout au long de son intervention chirurgicale. L'enjeu est d'éviter autant que possible le sous-dosage et le surdosage d'agents analgésiques. Parmi les moniteurs récemment développés dans cette indication, la pupillométrie semble être un outil particulièrement performant[3,4]. Le principe physiologique sur lequel est basée la pupillométrie est le réflexe de dilatation pupillaire à la nociception (RDP), observé chez le patient éveillé ainsi que chez le patient anesthésié[75,80]. L'amplitude de la dilatation pupillaire est proportionnelle à l'intensité de la stimulation nociceptive, et inversement proportionnelle à la dose de morphiniques[30,32,50,76]. Pendant la chirurgie, le diamètre pupillaire est en fait une fonction dynamique de l'intensité nociceptive du geste chirurgical et de la dose de morphiniques. Aucune étude n'a encore évalué les bénéfices cliniques potentiels liés à l'utilisation de la pupillométrie pour guider l'administration d'opioïdes per-opératoires.

Notre hypothèse était que guider l'administration de remifentanil par l'évaluation du diamètre pupillaire aurait pour conséquence une modification de la consommation totale de rémifentanil au cours de l'intervention chirurgicale en comparaison avec la pratique standard.

L'objectif principal de cette étude prospective randomisée était de comparer la consommation de morphiniques lorsque l'analgésie intra-opératoire était guidée par la pupillométrie à la consommation de morphiniques observée en pratique standard en chirurgie gynécologique programmée non-ambulatoire.

Notre critère de jugement principal était la consommation intra-opératoire de rémifentanil.

Méthodes

Cette étude prospective randomisée monocentrique en simple aveugle a reçu l'approbation du CPP Ile de France 5, et a été enregistrée sur clinicaltrials.org. Elle s'est déroulée dans le service de chirurgie gynécologique de l'hôpital Trousseau. Toutes les participantes ont signé un consentement éclairé pour participer à l'étude.

Population

Nous avons inclus des patientes ASA I-II, âgées de 18 à 60 ans, programmées pour une chirurgie gynécologique non-ambulatoire sous anesthésie générale dont la durée prévisible était supérieure à 60 minutes. Les patientes souffrant de douleurs chroniques, de pathologies ophtalmologiques, neuro-psychiatriques ou métaboliques, ainsi que les patientes recevant un traitement pouvant interférer avec le système nerveux autonome n'ont pas été incluses. Après inclusion dans l'étude, les patientes étaient randomisées en deux bras parallèles : Pupillométrie ou Standard.

Protocole d'anesthésie

Les patientes recevaient une prémédication orale par hydroxyzine 1 mg.kg-1 une heure avant l'intervention.

Induction

L'induction anesthésique était réalisée par propofol et rémifentanil en AIVOC (Base Primea, Fresenius-Kabi, Allemagne) site-effet, en utilisant respectivement les modèles de Schnider et Minto. Les cibles (Cet) initiales étaient fixées à 6 µg.ml-1 de propofol et 4 ng.ml-1 de rémifentanil. Les patientes étaient curarisées puis intubées. La Cet de remifentanil était ensuite baissée à 3 ng.ml-1 jusqu'à l'incision. La Cet du propofol était adaptée tout au long de l'intervention pour maintenir le BIS entre 40 et 60. La ventilation était adaptée pour maintenir l'EtCO2 entre 35 et 45 mmHg.

Les mesures de référence pupillaires et hémodynamiques étaient réalisées juste avant l'incision.

Per-opératoire

L'adaptation du rémifentanil différait selon le groupe à partir de l'incision :

- *Groupe standard* : l'adaptation du rémifentanil était laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge de la patiente, conformément à sa pratique habituelle. Dans ce groupe, le diamètre pupillaire était mesuré toutes les 5 minutes par un investigateur dédié au protocole, distinct de l'anesthésiste en charge qui n'était pas informé du résultat des mesures.

- *Groupe Pupillométrie* : la Cet du rémifentanil était adaptée au diamètre pupillaire, là encore mesuré toutes les 5 minutes. Si le DP était augmenté de plus de 30% par rapport au DP de base, la Cet de rémifentanil était augmentée de 0.5 ng.ml-1. Si l'augmentation du DP était comprise entre 5 et 30%

du DP de base, la Cet de rémifentanil n'était pas modifiée. Si l'augmentation du DP restait inférieure à 5% par rapport au DP de base, la Cet de rémifentanil était diminuée de 0.5 ng.ml-1. La limite inférieure de rémifentanil dans ce groupe était fixée à 1 ng.ml-1 de Cet.

À ce schéma s'ajoutaient des items destinés à assurer la sécurité en cas de discordance entre l'évolution du DP et l'évolution de l'hémodynamique dans le groupe Pupillométrie :

- Si la pression artérielle augmentait de plus de 20% alors que le DP augmentait de moins de 30%, les patientes recevaient des bolus de nicardipine (1 mg.kg-1).
- À l'opposé, si la PA diminuait de plus de 30% alors que le DP augmentait de plus de 5%, les patientes recevaient 500 ml de Ringer Lactate ainsi que des bolus d'éphédrine (3 mg) jusqu'à restauration de la PA.
- Enfin, si la FC était inférieure à 50 bpm, la Cet du rémifentanil était diminuée de 0.5 ng.ml-1 quelle que soit la taille de la pupille.

Fin d'intervention

Toutes les patientes recevaient 15 mg.kg-1 de paracétamol (maximum 1g) et un bolus de 0.1 mg.kg-1 de morphine 20 minutes avant la fin de l'intervention. Le rémifentanil était arrêté à la fin de la fermeture cutanée.

Post-opératoire

L'analgésie post-opératoire était standardisée pendant 24h :

- Titration morphine en SSPI : 0.05 mg.kg-1 toutes les 5 minutes jusqu'à EVA < 4

- Puis PCA morphine : bolus 1 mg, période réfractaire 6 min, pas de débit continu, max 40 mg/4h

- Paracétamol systématique toutes les 6 heures

- Si EVA >3 malgré morphine et paracétamol : nefopam 20 mg IVL toutes les 6h si nécessaire

- Si EVA >3 malgré nefopam : kétoprofène 50 mg IVL toutes les 8h si nécessaire.

Données recueillies

Critère de jugement principal : consommation totale de remifentanil (en µg.kg-1.h-1)

Les données suivantes étaient également recueillies :

1/ Mesures de base juste avant incision : FC, PA, DP

2/ Entre l'incision et la fin de la fermeture cutanée, un recueil de données était réalisé toutes les 5 minutes : FC, PA, BIS, Cet propofol, Cet Rémifentanil, DP.

3/ Durée d'anesthésie, nombre de modifications de la Cet de remifentanil, délai de réveil (entre l'arrêt du remifentanil et l'extubation)

4/ Consommation totale de propofol (mg.kg-1.h-1)

5/ Consommation totale cumulée de morphine à H12 postopératoire

6/ EVA à H2, H4, H6, H8 et H12

7/ Effets secondaires morphiniques au cours des premières 24h

8/ Score de satisfaction de la patiente à H24 (0-3)

9/ Risque de mémorisation per-anesthésique (questionnaire à H24)

10/ Persistance d'une douleur au niveau du site opératoire 3 mois après l'intervention (appel téléphonique)

Mesures du diamètre pupillaire

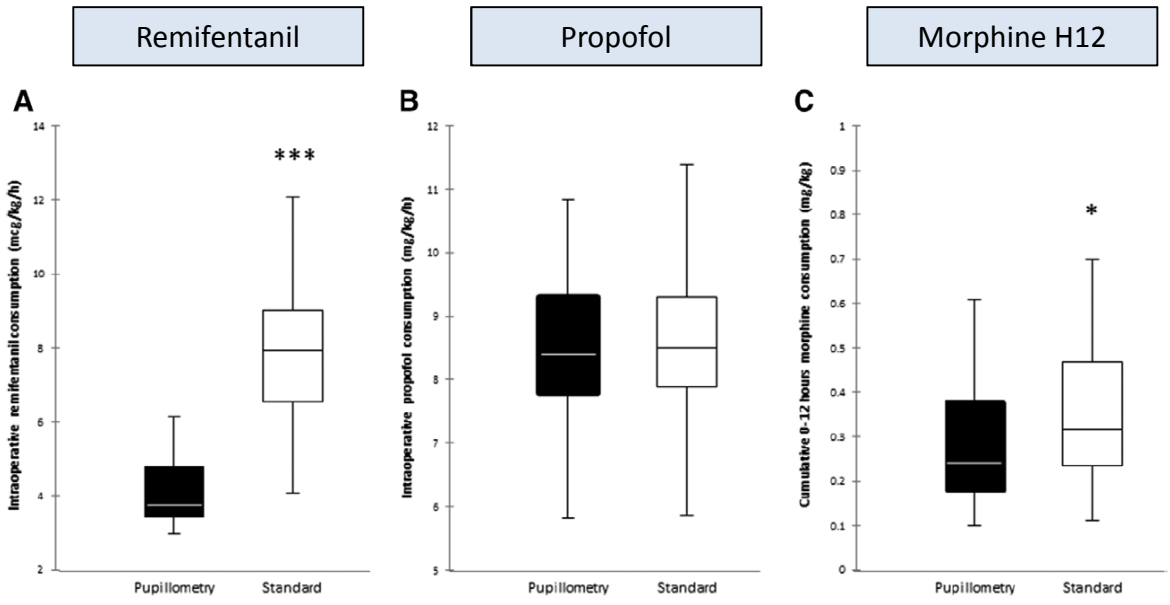
Les mesures ont été réalisées avec le pupillomètre Algiscan (IDMED, Marseille, France). Son fonctionnement a été décrit dans la publication précédente. Chaque mesure consistait en une mesure instantanée du diamètre pupillaire, et nécessitait environ 5 secondes d'ouverture palpébrale. Toutes les mesures ont été réalisées par un investigateur sur l'œil droit des patientes ; l'œil gauche demeurait fermé pendant toute la procédure. Dans le groupe Standard, l'anesthésiste en charge du patient n'était pas informé du résultat des mesures pupillaires.

Résultats

Soixante-quatre patientes ont été incluses dans l'étude. Neuf ont été secondairement exclues, 55 patientes (45 ± 8 ans, 67 ± 14 kg) ont donc été analysées : 30 dans le groupe Standard, 25 dans le groupe Pupillométrie.

Au total, 1536 mesures de diamètre pupillaire ont été effectuées, 810 dans le groupe Standard, 726 dans le groupe Pupillométrie.

Figure 1 : consommations de remifentanil et propofol peropératoires, morphine post-opératoire



Données peropératoires :

La consommation de rémifentanil était diminuée dans le groupe Pupillométrie : 3.8 vs 7.9 µg.kg-1.h-1, différence 4.2 µg.kg-1.h-1 [3.0 – 5.3 µg.kg-1.h-1, p<0.001]. La consommation de propofol était similaire dans les deux groupes. Les autres données peropératoires sont résumées dans la Table 1.

Table 1 : Données per-opératoires

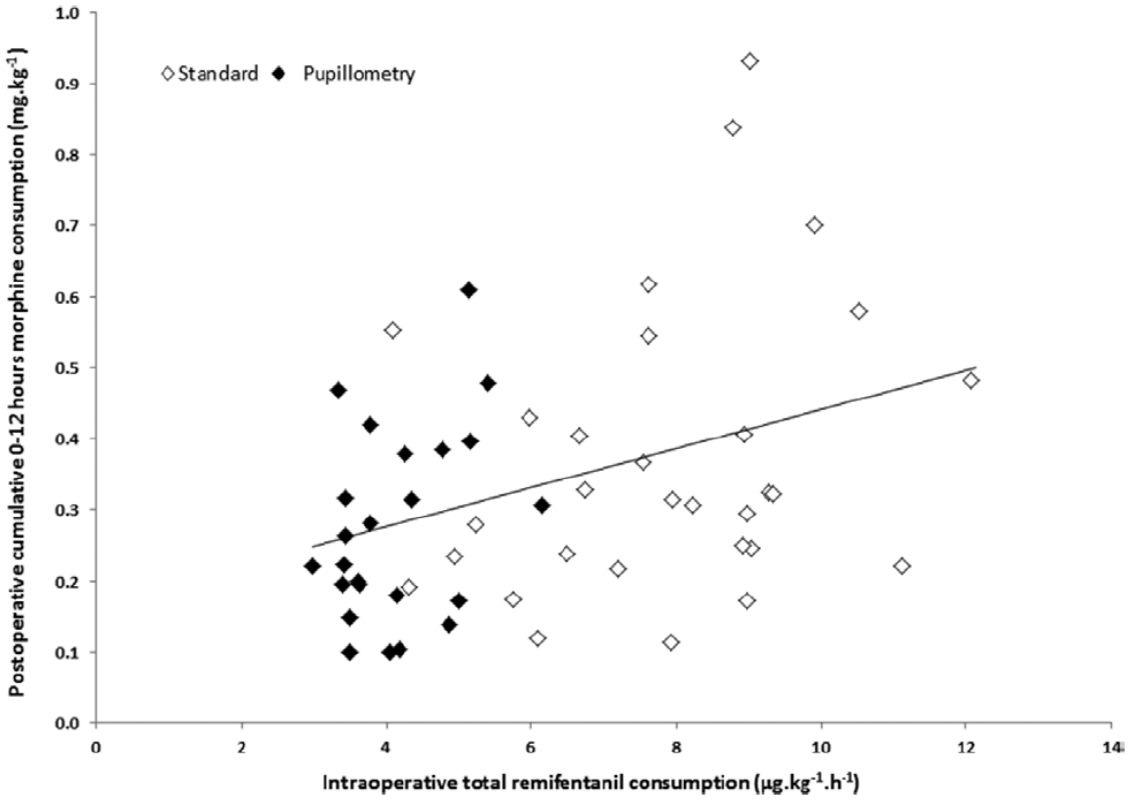
	Pupillométrie (N=25)	**Standard (N=30)**	p
Durée AG (h)	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.8	0.30
Nombre de changements de la Cet rémi	4 ± 2	5 ± 2	0.33
Délai entre intubation et incision (min)	31 ± 11	27 ± 11	0.21
DP baseline (pré-incision, mm)	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	0.74
FC moyenne per-opératoire (bpm)	67 ± 10	69 ± 11	0.57
PAM moyenne per-opératoire (mmHg)	89 ± 12	85 ± 8	0.26
Patients nécessitant Nicardipine (n(%))	11 (42.3)	0	<0.001
Patients nécessitant Ephedrine (n(%))	3 (11.5)	1 (3.3)	0.32
BIS moyen per-opératoire	40 ± 7	40 ± 8	0.72
Délai de réveil (min)	17 ± 7	15 ± 8	0.33

Données post-opératoires :

La consommation de morphine H0-H12 post-opératoire était diminuée dans le groupe Pupillométrie (Figure 1).

Il existait une corrélation entre la consommation peropératoire de rémifentanil et la consommation post-opératoire de morphine (r=0.38, p=0.005, Figure 2)

Figure 2 : relation entre remifentanil peropératoire et morphine post-opératoire



Les EVA étaient basses et comparables dans les deux groupes (Figure 3). Le recours aux analgésiques de secours était comparable dans les deux groupes. L'incidence des effets secondaires liés aux morphiniques était comparable dans les deux groupes (Table 2), aucune patiente n'a présenté de dépression respiratoire nécessitant une oxygénothérapie. Aucune patiente ne rapportait de signe évoquant une mémorisation per-opératoire.

Figure 3 : Douleur aiguë post-opératoire

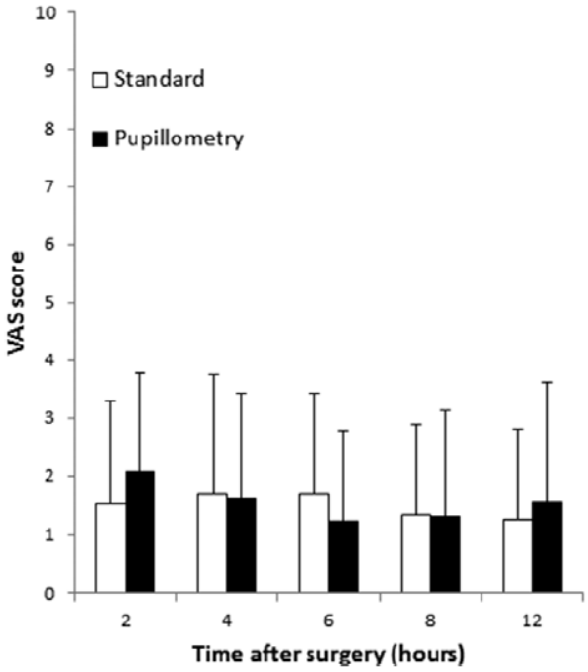


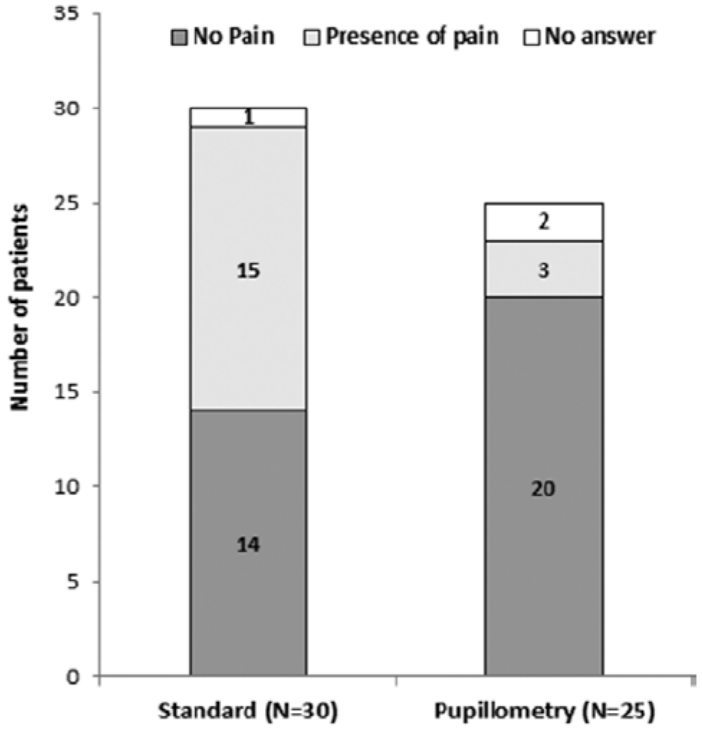
Table 2 : Données post-opératoires

	Pupillométrie (N=25)	**Standard (N=30)**	p
Patientes ayant reçu NEFOPAM	20 (80%)	25 (83%)	0.94
Patientes ayant reçu KETOPROFENE	12 (48%)	13 (43%)	0.99
Nausées/vomissements	9 (36%)	13 (43%)	0.78
Prurit	1 (4%)	0	0.46
Satisfaction patiente (score 0-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	0.054

Évaluation de la douleur à 3 mois

Trois patientes n'ont pas répondu à notre appel téléphonique à 3 mois, 2 dans le groupe Pupillométrie, une dans le groupe Standard. Dans le groupe Standard, 15/29 patientes rapportaient une douleur persistante. Cette proportion était de 3/23 dans le groupe Pupillométrie (p=0.004, Figure 4).

Figure 4 : Douleur chronique



Discussion

Nous avons démontré que le monitorage intraopératoire de la nociception par pupillométrie permettait une réduction marquée de la consommation de rémifentanil, dans une population de patientes bénéficiant d'une chirurgie gynécologique majeure, anesthésiées par propofol et remifentanil en mode AIVOC. Cette réduction de rémifentanil peropératoire était associée à une diminution de la consommation de morphine dans les 12 premières heures postopératoires.

Consommation de remifentanil

Les doses totales de rémifentanil administrée dans le groupe standard étaient comparables à celles décrites dans d'autres études menées en chirurgie gynécologique sous anesthésie par propofol + rémifentanil[95,96]. Ainsi nos résultats ne peuvent être expliqués par une utilisation excessive du rémifentanil dans notre pratique standard.

Le rémifentanil et le propofol agissent de façon synergique sur la profondeur d'anesthésie. Cependant, malgré les faibles doses de rémifentanil utilisées dans le groupe Pupillométrie, aucune patiente n'a rapporté de mémorisation per-opératoire.

Nicardipine

Notre protocole privilégiait les variations de diamètre pupillaire plutôt que les variations hémodynamiques pour adapter l'analgésie dans le groupe Pupillométrie. En conséquence, l'utilisation de nicardipine était plus fréquente dans ce groupe. Aucune patiente n'a présenté de complication hémodynamique ou d'effet indésirable en lien avec cette prise en charge.

Ergonomie

Le guidage pupillométrique n'était pas associé à un plus grand nombre de modifications de la Cet de rémifentanil. La différence de consommation de rémifentanil ne semble donc pas liée au nombre d'adaptations de Cet réalisées, mais plutôt à la direction des changements et à leur amplitude. Dans le groupe Pupillométrie, la plupart des modifications de Cet étaient des diminutions de 0.5 ng.ml-1, alors que dans le groupe Standard, les modifications étaient des augmentations de Cet aussi bien que des diminutions, et leur amplitude dépassait parfois 0.5 ng.ml-1.

Dans notre étude, nous avons monitoré la pupille toutes les 5 minutes, en l'absence de données préalables indiquant le cours habituel du diamètre pupillaire sur de longues périodes d'anesthésie. Nous ignorions à quelle fréquence les variations de diamètre se produiraient. Au vu des données

recueillies, et avec une moyenne de 4 changements de Cet sur des chirurgies d'environ 3 heures, une telle fréquence de monitorage ne semble pas nécessaire dans la pratique courante.

Seuils

Le choix des seuils de dilatation pupillaire déterminant les modifications de rémifentanil dans le groupe Pupillométrie a été une question cruciale lors de la conception de l'étude.

Le seuil de 30% (analgésie insuffisante) a été choisi sur les deux éléments suivants :
- chez le patient éveillé, une dilatation pupillaire de 23% était associée à une perception douloureuse supérieure à 1 sur une échelle de 4, avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 94%[32].
- Chez des enfants anesthésiés à la kétamine, la survenue d'une réponse motrice à la stimulation nociceptive était associée à une dilatation pupillaire de 32%[97].

Le seuil de 5% (analgésie excessive) a été choisi pour les raisons suivantes :
- Le diamètre pupillaire moyen d'un sujet sous anesthésie chirurgicale est de l'ordre de 2 mm.
- L'Algiscan a une précision de mesure de 0.1 mm, soit 5% d'un diamètre pupillaire de 2 mm.
- La variation minimale de diamètre pupillaire détectable par l'Algiscan sous anesthésie chirurgicale est donc de l'ordre de 5%.

Notre étude fait donc une première proposition de seuils de guidage pupillométriques. Ces seuils nécessiteront sans doute d'être précisés, affinés par la suite. Avec d'autres seuils, il est possible que les résultats aient été différents.

Morphine post-opératoire

Dans notre population, nous avons mis en évidence une relation entre la consommation peropératoire de rémifentanil et la consommation post-opératoire de morphine. Ce phénomène, déjà décrit dans d'autres études préalables, est attribué par certains au développement de phénomènes d'hyperalgésie[1,98,99].

L'utilisation de moindres doses de morphine serait particulièrement intéressante si elle était associée à un bénéfice clinique pour le patient. Toutefois, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre nos deux groupes en termes d'effets secondaires liés aux morphiniques dans les 24 premières heures, ni en termes de douleur aiguë post-opératoire. Il est possible que notre étude ne soit pas suffisamment puissante pour éclaircir cette question : notre effectif a été calculé en fonction du critère de jugement principal, la consommation de rémifentanil.

100

Douleur chronique

La chronicisation de la douleur est une autre conséquence évoquée de l'hyperalgésie post-opératoire[100]. Dans notre étude, la proportion de patientes présentant une douleur persistante à 3 mois était plus faible dans le groupe Pupillométrie. Ces résultats, très encourageants, doivent néanmoins encore être interprétés avec prudence : la douleur chronique n'était pas notre critère de jugement principal, son évaluation a reposé sur une simple question à réponse binaire oui/non et n'a pas utilisé d'outil validé pour évaluer la douleur chronique. Toutefois, ces données sont un signe très positif en faveur du bénéfice clinique potentiellement associé à l'utilisation de moniteurs de nociception peropératoire.

Limites

Deux limites principales s'ajoutent à celles déjà évoquées au préalable :

- Notre population était relativement jeune et sans comorbidités majeures : l'intérêt de la pupillométrie doit être confirmé dans des populations plus fragiles.

- Nos résultats ont été obtenus sous anesthésie balancée propofol + rémifentanil : l'intérêt de la pupillométrie doit âtre confirmé avec d'autres combinaisons d'agents anesthésiques.

Conclusions

Cette étude démontre donc le bénéfice clinique associé au monitorage peropératoire de la nociception par pupillométrie dans notre population et nos conditions d'anesthésie. Ce bénéfice comprend :

1- Une diminution importante de la consommation de rémifentanil peropératoire

2- Une diminution de la consommation de morphine post-opératoire

3- Une diminution de l'incidence des douleurs chroniques, à confirmer dans d'autres études spécifiquement conçues pour démontrer cette hypothèse.

Publication n°3

Perspectives d'avenir

L'administration de morphiniques, qui diminue la probabilité de réaction à une stimulation, fait-elle diminuer le PPI?

Pupillary Pain Index changes after a standardized bolus of alfentanil under sevoflurane anesthesia:
first evaluation of a new pupillometric index to assess the level of analgesia during general anesthesia

Nada Sabourdin, Coumba Diarra, Risa Wolk, Véronique Piat, Nicolas Louvet, Isabelle Constant

Introduction

L'enjeu du monitorage de la nociception peropératoire est d'éviter autant que possible le sous-dosage et le surdosage d'agents analgésiques. Plusieurs moniteurs ont été développés depuis quelques années dans cette indication. Ils sont tous basés sur l'analyse de la réponse à la nociception de divers effecteurs périphériques du système nerveux autonome. Jusqu'à présent, néanmoins, les moniteurs disponibles ne permettent qu'un diagnostic de nociception *une fois qu'elle s'est produite* : il est uniquement possible de corriger *a-posteriori* une analgésie insuffisante au regard de l'intensité d'une stimulation. Aucun indice de monitorage ne permet de prédire individuellement la réaction d'un patient à un stimulus nociceptif tel que, par exemple, l'incision cutanée.

Le Pupillary Pain Index (PPI) est un index pupillométrique récemment développé dans cette optique de prédiction. Il propose d'évaluer la réactivité d'un patient à la stimulation de type nociceptif sous anesthésie générale. Il est basé sur l'hypothèse que la réactivité pupillaire observée lors d'un stimulus tétanique de faible intensité, en deçà des seuils nociceptifs, permet d'extrapoler ce qui se produirait en cas de stimulation plus intense.

Le score PPI est compris entre 1 et 10. Un score de 1 correspond à une faible réactivité du patient : la probabilité qu'il réagisse à un stimulus nociceptif est faible. Un score de 10 correspond à une forte réactivité : la probabilité que le patient réagisse à une stimulation nociceptive est alors élevée.

Sous anesthésie, en augmentant la puissance de l'analgésie, l'administration de morphiniques diminue la probabilité qu'un patient réagisse à une stimulation. Ainsi, notre hypothèse était que sous anesthésie générale stationnaire, le score PPI diminuerait après l'injection d'un morphinique. Cette étude constitue la première phase de validation du nouvel indice PPI.

L'objectif principal de cette étude pilote était de comparer le score PPI avant et après un bolus de 10 µg.kg-1 d'alfentanil chez des enfants endormis au sévoflurane, en état stationnaire, avant l'incision chirurgicale.

Notre critère de jugement principal était le score PPI.

Méthodes

Cette étude pilote prospective monocentrique ouverte a reçu l'approbation du CPP Ile de France 5, et a été enregistrée sur clinicaltrials.org. Elle s'est déroulée dans le bloc opératoire de chirurgie

pédiatrique de l'hôpital Trousseau. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les parents, et de l'enfant si son âge le permettait.

Population

Nous avons inclus des enfants âgés de plus de 2 ans, programmés pour une chirurgie sous anesthésie générale pour laquelle une intubation orotrachéale était planifiée. Les enfants souffrant de douleurs chroniques, de pathologies ophtalmologiques, neurologiques ou métaboliques, ainsi que les enfants recevant un traitement pouvant interférer avec le système nerveux autonome n'ont pas été inclus.

Protocole d'anesthésie

L'induction anesthésique était réalisée par sévoflurane 6% dans 100% d'oxygène. Une fois le patient perfusé, un bolus de propofol 1 mg.kg-1 était administré. Une minute après, les patients étaient intubés. Après intubation, la concentration de sévoflurane était réglée à 2%, la ventilation ajustée pour obtenir une fraction expirée de CO2 entre 30 et 40 mmHg. Un plateau de 10 minutes était réalisé dans ces conditions stationnaires.

Recueil des données

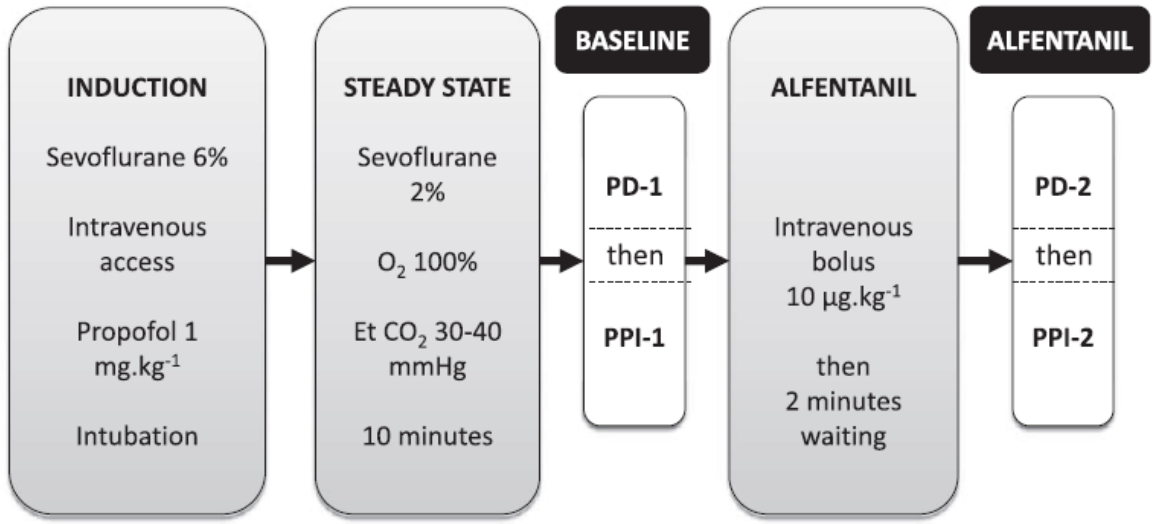
À la fin du plateau, une première mesure du diamètre pupillaire était réalisée (PD1), puis un premier score PPI (PPI1).
Un bolus d'alfentanil 10 µg.kg-1 était ensuite administré.
Deux minutes après une deuxième mesure du diamètre pupillaire (PD2) et un deuxième score PPI (PPI2) étaient réalisées, marquant la fin de la période d'étude.
La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le BIS étaient relevés à chacune de ces étapes.

Critère de jugement principal : PPI avant et après alfentanil

Critères de jugement secondaires : DP, FC, PA, BIS avant et après PPI1, avant et après PPI2

Le schéma de l'étude est illustré dans la figure 1.

Figure 1 : Schéma de l'étude



Algorithme PPI

Le PPI utilise comme principe physiologique le réflexe de dilatation pupillaire à la nociception. Le dispositif permettant de réaliser le PPI est le pupillomètre Algiscan (IDMED, Marseille, France). Ce principe et ce dispositif ont été décrits précédemment. La nouveauté du PPI réside dans l'algorithme d'augmentation des intensités de stimulation tétanique, intégrant un arrêt automatique de la stimulation à partir d'un seuil de dilatation pupillaire.

À l'aide d'électrodes adhésives placées sur la face antérieure du poignet, le PPI génère des stimulations tétaniques (courant continu, 100 Hz, impulsions 200 µs) d'intensité croissante, incrémentée toutes les secondes : 10-20-30-40-50-60 mA. La stimulation à 60 mA est maintenue 3 secondes, portant à 8 secondes la durée maximale de stimulation. Le diamètre pupillaire est mesuré simultanément pendant tout le train de stimulations et pendant les 15 secondes suivantes. Ainsi, un protocole PPI complet dure 8+15 = 23 secondes. Lors de la réalisation du PPI, si la dilatation pupillaire atteint 13% du diamètre de base, le train de stimulations est instantanément et automatiquement interrompu.

Le score PPI est ensuite calculé en fonction de l'intensité maximale atteinte avant que la pupille ne commence à se dilater. Le principe est que si la pupille se dilate de plus de 13% dès les faibles intensités de stimulation, elle peut être qualifiée de très réactive, et la probabilité que le patient réagisse à une stimulation chirurgicale (incision, ostéotomie…) est élevée : le score PPI sera élevé. Si en revanche la pupille ne se dilate pas, même après 3 secondes à 60 mA, sa réactivité est faible, et il

est plus probable que le patient ne réagisse pas à une stimulation chirurgicale : le PPI est bas. L'algorithme exact de calcul du PPI est illustré dans la figure 2.

Figure 2 : Algorithme de calcul du PPI

Tetanic intensity reached before interruption of stimulation (milliamps)	Maximal pupillary dilation reached after the end of stimulation	PPI score
10	> 13%	9
20	> 13%	8
30	> 13%	7
40	> 13%	6
50	> 13%	5
60 for 1 second	> 13%	4
60 for 2 seconds	> 13%	3
60 for 3 seconds	5-13%	2
60 for 3 seconds	< 5%	1
Any intensity	> 20%	+ 1 point

Le seuil de 13% a été choisi par les concepteurs du PPI pour les raisons suivantes :

- Sous anesthésie chirurgicale, le DP de base est aux alentours de 2 mm. La précision de l'Algiscan étant de 0.1 mm, la variation minimale de DP mesurable par l'appareil est donc de 5% (cf étude précédente). Pour éviter les artéfacts de mesure, le seuil de 13% a donc été choisi pour être juste supérieur à 2 fois la précision de mesure de l'appareil.

- Comme détaillé dans les deux études précédentes, le seuil d'analgésie insuffisante chez le sujet vigile est aux alentours de 25% de dilatation pupillaire[32], et autour de 30% chez le sujet anesthésié[97]. Le seuil de 13% a été choisi pour être inférieur à la moitié de la dilatation pupillaire associée à l'excès de nociception.

Résultats

Vingt patients (9 ± 5 ans, 36 ± 22 kg, M/F = 11/9) ont été inclus dans l'étude. Aucune complication n'est survenue, aucune déviation au protocole n'a eu lieu, aucun patient n'a été exclu.

PPI avant et après alfentanil

Le PPI était diminué après l'administration d'alfentanil. Avant alfentanil, PPI1 était de 6 [4-7] ; après alfentanil PPI2 était de 2 [2-3] ($p<0.001$). La différence moyenne était de -3 (-4 - -2). Les variations individuelles de PPI sont présentées dans la figure 3.

Diamètre pupillaire avant et après alfentanil

Le DP de base n'était pas modifié par l'administration d'alfentanil. Avant alfentanil, PD1 était de 2.2 ± 0.2 mm. Après alfentanil, PD2 était de 2.2 ± 0.3 mm ($p=0.86$).

Influence de l'alfentanil et du PPI sur FC, PA et BIS

La FC était diminuée après administration d'alfentanil (Table 1).

L'effet du PPI sur la fréquence cardiaque était modifié par l'administration d'alfentanil : avant alfentanil, la FC augmentait au décours de PPI1, ce qui n'était plus le cas après alfentanil.

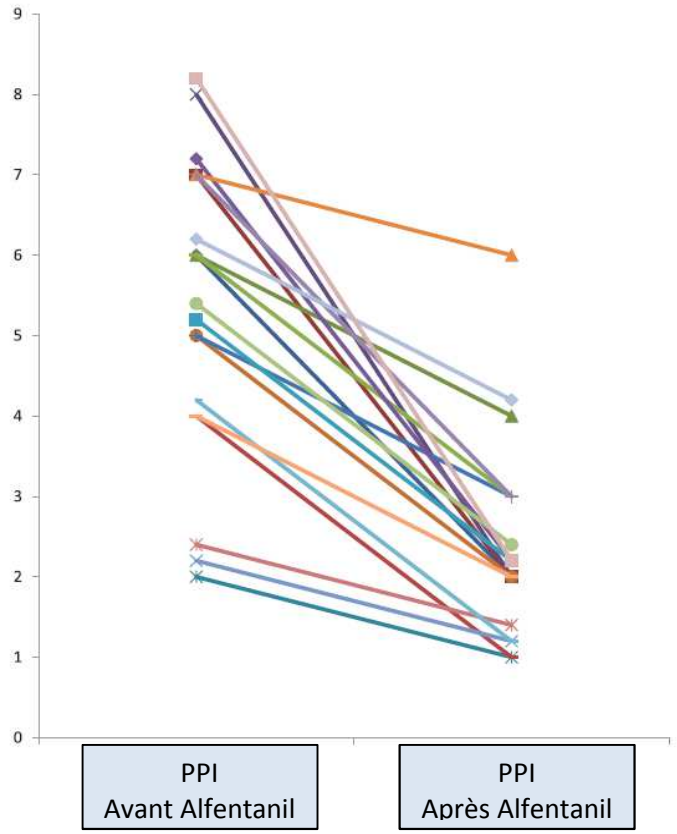
Il existait une corrélation modérée entre la valeur du PPI et la variation de FC observée ($r=0.35$, $p=0.03$, Figure 4).

La PA ne variait pas au décours du PPI, avant ou après alfentanil (Table 1).

Le BIS était très modérément augmenté après alfentanil, et après réalisation du PPI (Table 1).

Aucun patient n'a présenté de mouvement de retrait au décours de la réalisation des PPI.

Figure 3 : Évolution individuelle du PPI avant et après alfentanil.

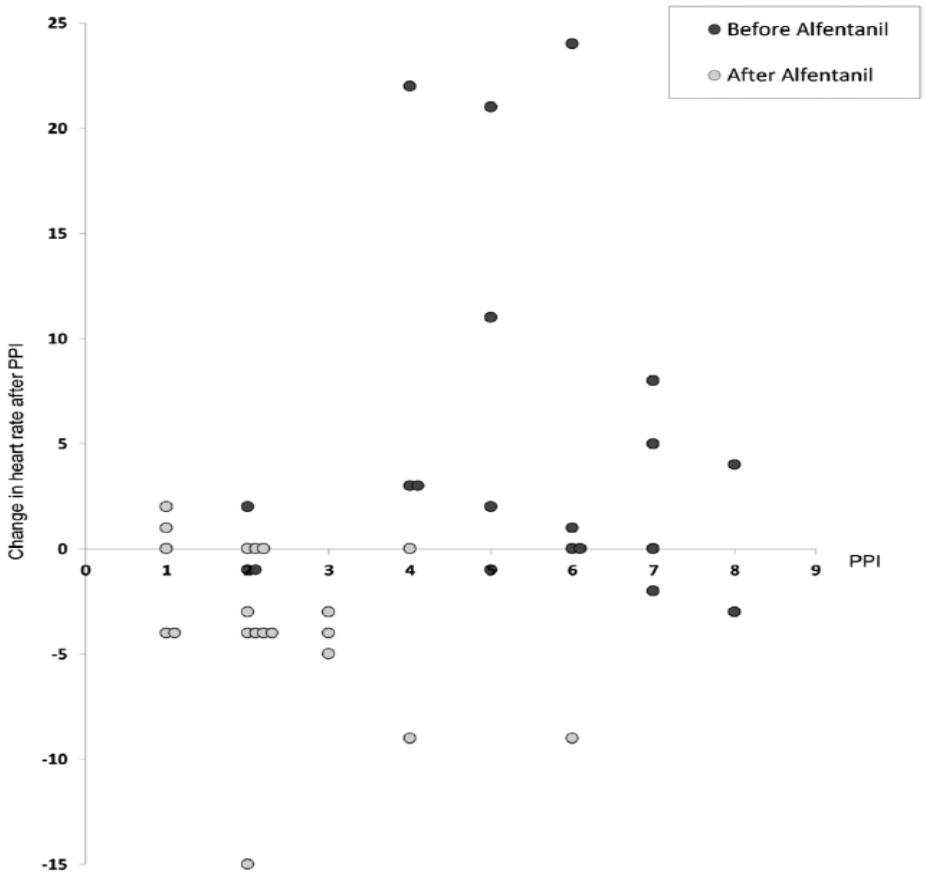


Chaque ligne représente un patient.

Table 1 : Effet du PPI et de l'alfentanil sue le diamètre pupillaire (DP), la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle systolique (PAS) et le BIS

	Avant Alfentanil		Après Alfentanil				
	Avant PPI1	**Après PPI1**	**Avant PPI2**	**Après PPI2**	**P effet alfentanil**	**P effet PPI**	**P Interaction**
DP (mm)	2.2 ± 0.2		2.2 ± 0.3		0.86		
FC (mm)	97 ± 7	102 ± 2	92 ± 2	88 ± 8	<0.001	0.49	<0.001
PAS (mmHg)	90 ± 0	96 ± 6	93 ± 3	91 ± 1	0.67	0.46	0.14
BIS	39 ± 9	42 ± 2	44 ± 4	45 ± 5	<0.001	0.01	0.14

Figure 4 : Relation entre la valeur du PPI et la modification de FC (bpm) qu'il induit



Chaque cercle correspond à une mesure de PPI.

Cercles noirs : PPI avant alfentanil ; Cercles gris : PPI après alfentanil

Discussion

Dans cette étude, nous avons mis en évidence que le PPI après un bolus d'alfentanil était inférieur au PPI avant alfentanil, dans une population d'enfants anesthésiés par du sévoflurane à 2%.

Ce résultat, en cohérence avec les performances annoncées du nouvel index PPI, constitue une première étape de validation de l'outil. L'hypothèse la plus probable est qu'il existe bien un lien de causalité entre l'administration de l'alfentanil et la diminution du PPI : en augmentant la puissance de l'analgésie, l'alfentanil diminue le seuil de réactivité pupillaire à la nociception, et donc le PPI. En toute rigueur, cette hypothèse demanderait à être confirmée par la réalisation de deux PPI, à deux

minutes d'intervalle, sans injection d'alfentanil entre les deux mesures, ou en comparant les effets d'une injection d'alfentanil aux effets d'un placebo sur le PPI.

PPI

Le PPI a été conçu pour exposer le patient à une stimulation infra-nociceptive, ou du moins « minimalement nociceptive ». En effet, prédire la réaction à une stimulation nociceptive (incision) en utilisant une autre stimulation nociceptive (tétanos supra-nociceptif) n'aurait que peu de sens. Il pourrait donc sembler paradoxal d'utiliser des stimulations parfois intenses (60 mA) dans l'algorithme du PPI. Cependant, en monitorant simultanément la réaction pupillaire, le PPI limite l'intensité de la stimulation appliquée, qui reste inférieure au seuil pupillaire déterminant une réaction cliniquement significative.

Nos résultats sont en faveur du caractère peu nociceptif des stimulations du PPI : pas de mouvements de retrait, pas de modification de la pression artérielle ni d'augmentation significative de la fréquence cardiaque au décours des PPI.

Diamètre pupillaire

Le diamètre pupillaire avant PPI n'était pas modifié par l'alfentanil. Malgré l'effet pupilloconstricteur des morphiniques, comme détaillé dans le prérequis de cette thèse, sous anesthésie chirurgicale halogénée, le diamètre pupillaire est déjà très diminué par les hypnotiques qui lèvent le contrôle inhibiteur exercé sur le noyau d'Edinger-Westphal. Les pupilles sont alors habituellement en myosis, et atteignent un diamètre en plateau aux alentours de 2 mm, diamètre qui n'est plus diminué par les doses usuelles de morphiniques administrés en per-opératoire. Dans notre étude, l'anesthésie était profonde (BIS moyen 45), et la dose d'alfentanil relativement faible.

Fréquence cardiaque

La FC était diminuée après le bolus d'alfentanil, ce qui correspond à l'effet attendu de cette molécule. Cependant, la FC a poursuivi sa diminution au décours de PPI2, après alfentanil. Cette diminution correspond probablement à la poursuite de l'effet de l'alfentanil ; il s'agit d'un élément supplémentaire en faveur du caractère infra-nociceptif des stimulations du PPI.

De plus, bien que les variations de FC au décours du PPI ne soient pas significatives, leur corrélation positive avec le score PPI suggèrent bien que les patients avec un PPI élevé pourraient avoir un niveau d'analgésie plus faible.

BIS

L'augmentation du BIS observée au décours de l'injection d'alfentanil et au décours des PPI atteignait le seuil statistique de significativité, mais était dépourvue de pertinence clinique (BIS moyen entre 39 et 45).

Limites

- Il existait une importante variabilité interindividuelle dans les PPI avant alfentanil, bien que l'anesthésie ait été standardisée et que les patients n'aient encore reçu aucun antalgique. Comme détaillé dans le prérequis, le sévoflurane peut à lui seul diminuer la réactivité pupillaire, et il existe sans doute une variabilité interindividuelle dans la sensibilité des centres autonomes à cet agent anesthésique. La sensibilité à la stimulation est également différente selon les individus. La dispersion des valeurs de PPI pourrait toutefois aussi correspondre à une variabilité liée à l'index PPI lui-même. Des études portant sur de plus grands effectifs devraient préciser ces notions et apporter des éléments de réponse supplémentaires.

- Bien que le PPI après alfentanil ait été inférieur au PPI avant alfentanil chez chacun de nos patients, l'amplitude de la diminution de PPI n'était pas identique pour tous : une analgésie standardisée n'entraînait pas une diminution standardisée de PPI. Cette observation pourrait être due à la variabilité interindividuelle caractérisant la sensibilité aux morphiniques, mais là encore il pourrait s'agir d'une variabilité induite par l'imprécision ou l'inadéquation de l'outil de mesure lui-même.

Conclusions

Cette étude pilote a montré une diminution significative du score PPI après administration d'un bolus standardisé d'alfentanil, chez des enfants anesthésiés au sévoflurane. Elle suggère que le PPI pourrait refléter le niveau individuel de réactivité d'un patient à la stimulation. Les étapes suivantes de la validation du PPI devront confirmer ces résultats sur de plus grands effectifs, et évaluer les bénéfices cliniques potentiels de ce nouvel indice pupillométrique.

L'objectif final du PPI est de permettre de prédire individuellement la réponse aux différents stimuli per-opératoires. Il sera donc important de chercher à déterminer des seuils de PPI correspondant à une analgésie « adéquate » pour différentes stimulations spécifiques telles la laryngoscopie, l'incision, ou l'insufflation péritonéale par exemple. Il sera ainsi possible d'adapter individuellement l'administration d'analgésiques pour éviter les réactions nociceptives dues à un sous-dosage, mais aussi un surdosage d'opioïdes inutile et potentiellement délétère.

IV. Discussion Générale

1- Synthèse des résultats obtenus

Au terme de ces travaux, plusieurs étapes ont été franchies dans l'investigation du monitorage de la nociception per-opératoire.

Tout d'abord, nous avons complété la validation de la pupillométrie en tant que monitorage quantitatif de la nociception sous anesthésie. Il était déjà démontré que la dilatation pupillaire était inversement corrélée à la quantité d'opioïdes administrés avant une stimulation standardisée. Pour compléter ces résultats, nous avons démontré que cette dilatation pupillaire était également positivement corrélée à l'intensité de la stimulation nociceptive pour une même dose d'opioïdes administrés. Ainsi, la dilatation pupillaire est un paramètre dont l'importance est liée à l'intensité de l'activation des circuits nociceptifs.

Dans une deuxième étape, en démontrant les bénéfices cliniques associés au monitorage pupillométrique per-opératoire pour le patient, nous avons établi la pertinence de ce monitorage. Nous avons mis en évidence que le guidage pupillométrique peropératoire du rémifentanil était associé à une moindre consommation de morphiniques per et post-opératoires, pour une efficacité analgésique équivalente. Nos résultats suggèrent également une possible diminution associée de l'incidence des douleurs chroniques post-opératoires.

Enfin, nous avons réalisé la première étape de validation d'un nouvel outil pupillométrique, le Pupillary Pain Index, qui propose une approche innovante basée sur l'anticipation de la réaction nociceptive, et non sur son diagnostic a-posteriori. Nous avons montré qu'en diminuant la réactivité du patient à la nociception au moyen de morphiniques, l'index PPI, supposé représenter la réactivité du patient, diminuait également. En adaptant l'analgésie sur la réaction « prévisible », il deviendrait possible d'éviter plutôt que de corriger l'inadéquation entre l'analgésie et la stimulation nociceptive.

2- Prochaines étapes de la recherche

Chaque réponse apportée ouvre la voie à de nouvelles questions. La compréhension physiologique ne cesse de progresser, les performances technologiques ne cessent de s'améliorer. La recherche pupillométrique est désormais confrontée à de nouveaux défis.

Pour parachever les étapes franchies au cours de notre démarche, il reste nécessaire de :

- Confirmer à plus large échelle des bénéfices potentiels en termes de douleur chronique. Pour cela des études spécifiquement dédiées à cet objectif principal, avec un design rigoureux en termes de puissance et d'outil de mesure doivent être réalisées. L'enjeu est ici capital : la douleur chronique représente un problème de santé publique majeur au vu du nombre de patients concernés, de l'impact sur leur qualité de vie, sur leur consommation médicamenteuse, et d'une façon plus générale sur l'économie de la santé.

- Tester les bénéfices obtenus en utilisant d'autres seuils d'analgésie excessive ou insuffisante, déterminant l'ajustement du rémifentanil. Il s'agit ici d'affiner petit à petit l'intervalle thérapeutique correspondant à une « analgésie adéquate ». Différents schémas de chronologie des mesures devront aussi être proposés. L'objectif est de définir les modalités d'utilisation de ce monitorage qui permettront d'obtenir pour les patients un bénéfice clinique maximal. L'expérience personnelle acquise au cours des nombreuses mesures pupillaires réalisées dans le cadre de cette thèse nous suggère que la variation de diamètre pupillaire de 5% que nous avions choisie comme seuil d'« analgésie excessive », et déclenchant une baisse de l'administration d'opioïdes, pourrait probablement être élevée jusqu'à 10, voire 15%. L'épargne morphinique obtenue, au moins en per-opératoire, serait ainsi probablement plus importante. Mais cette hypothèse reste à vérifier.

- Préciser la place et les bénéfices potentiels de la pupillométrie dans le cadre de l'Opioid-Free Anesthesia (OFA). Le comportement du diamètre pupillaire, au repos et lors de stimulations nociceptives n'est pas encore défini au cours d'anesthésies combinant des molécules telles que les alpha-2 agonistes, la lidocaïne, le magnésium, une perfusion continue de kétamine et un agoniste GABA. Nous avons évoqué dans le prérequis la complexité des effets autonomes en général, et pupillaires en particulier, des alpha-2 agonistes. La place importante qu'ils occupent dans la plupart des stratégies d'OFA impose de confirmer que la pupillométrie reste bien un moniteur quantitatif fiable de la nociception dans ce contexte avant d'en évaluer les bénéfices.

Depuis la conception des études présentées dans ce travail, d'autres ont été imaginées, ou sont en cours de réalisation. La recherche dans le domaine du monitorage de la nociception a connu un essor important, la quantité de données disponibles ne cesse d'augmenter. Notre expérience, ainsi que celles d'autres experts du monitorage de la nociception, indiquent que la maîtrise fine de ces nouveaux outils permet de diminuer considérablement les quantités de morphiniques administrées au cours d'anesthésies balancées traditionnelles : on se rapproche d'une anesthésie sans

morphiniques, sans l'atteindre tout à fait. Le retentissement pour le patient de ces nouvelles « Opioid-Reduced-Anesthesias » reste à évaluer.

- Développer la prédiction : poursuive les investigations sur le PPI. Il est nécessaire de confirmer la validation et de parvenir à définir si cet index est utile pour le patient. La prochaine étape consistera probablement à se focaliser sur un stimulus particulier (tétanos standardisé ou incision chirurgicale par exemple).

En évaluant le PPI avant la stimulation, et en recueillant la réponse clinique du patient après la stimulation, il sera possible de déterminer s'il existe un « seuil » de PPI prédisant l'absence de réaction à ce stimulus particulier.

Ensuite, ces résultats devront être « confirmés » par une étude consistant à adapter l'analgésie en fonction de ce seuil souhaité de PPI avant de réaliser la stimulation, dans un cadre prospectif comparatif versus pratique standard.

- Un nouvel horizon : le PUAL - Pupillary Unrest in Ambient Light. Il s'agit du dernier chapitre, à peine entamé, de la recherche en pupillométrie[81,101,102]. Le PUAL désigne de minimes oscillations pupillaires augmentées par l'exposition à la lumière. Elles résultent d'une activité oscillatoire ayant pour origine le noyau d'Edinger-Westphal. Chez le sujet éveillé, cet indice semble plus sensible que le RDP « macroscopique » pour évaluer la douleur. Au bloc opératoire, le PUAL est diminué de manière dose-dépendante par les opioïdes, mais aussi par la profondeur d'anesthésie sous propofol et sous halogénés. Il est envisagé comme un indice de monitorage sous-cortical mixte, reflétant à la fois l'état d'activation des noyaux de l'éveil et celui des circuits nociceptifs. Ses modalités d'utilisation et son utilité clinique n'ont pas encore été définies.

3- Place de la pupillométrie dans l'offre disponible de monitorage de la nociception

La pupillométrie est l'un des premiers moniteurs développés pour évaluer la nociception. Depuis une quinzaine d'années, plusieurs autres dispositifs ont été conçus, évalués, et commercialisés dans cette indication. Ils ont tous pour point commun d'évaluer la réponse d'effecteurs autonomes périphériques (comme la pupille…) aux modifications des centres de contrôles autonomes (tronc

cérébral et diencéphale) induites par la nociception. Ils sont également tous non-invasifs. Leur différence tient au choix de l'effecteur.

Les dispositifs suivants ont tous été validés comme monitorages quantitatifs de la nociception intraopératoire. Ils ont tous également démontré un bénéfice clinique, soit en per-opératoire, soit en post-opératoire.

- L'ANI (Analgesia Nociception Index) : son effecteur autonome source est le cœur. À partir de l'ECG, il analyse la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque (ondelettes), et évalue ainsi l'activité parasympathique à destinée cardiaque. Un algorithme transforme le résultat de cette analyse en un index [0 – 100]. La nociception diminue l'activité parasympathique et fait donc baisser le chiffre d'ANI. Une version pédiatrique a récemment été développée : le NIPE (Newborn-Infant Parasympathetic Evaluation).

- Le SPI (Surgical Pleth Index) : son effecteur source principal est la paroi artériolaire distale. À partir du signal photopléthysmographique obtenu au bout du doigt, il analyse l'amplitude de l'onde de pouls. En intégrant la fréquence cardiaque et l'inverse de l'amplitude de l'onde de pouls, le moniteur calcule un index [0 – 100] évaluant l'activité sympathique à destinée artériolaire. La nociception augmente l'activité sympathique, et fait donc augmenter le chiffre du SPI.

- Le NoL (Nociception Level) : il propose une approche multiparamétrique combinant les sources cardiaque (fréquence cardiaque et sa dérivée temporelle), artériolaire (amplitude de l'onde de pouls) et un effecteur supplémentaire : les glandes sudorales palmaires. Ces glandes, pourvues d'une innervation autonome exclusivement sympathique, libèrent leur contenu sur la surface palmaire en cas de stimulation. La conductance de la surface cutanée est alors augmentée par ce film de liquide salé. En analysant cette conductance, il est possible d'évaluer l'activité sympathique. Le moniteur combine la fréquence cardiaque, sa dérivée temporelle, l'amplitude de l'onde de pouls, la température et la conductance cutanée, dans un algorithme complexe permettant d'obtenir un indice [0 – 100]. La nociception fait augmenter le chiffre du SPI.

<u>Par rapport aux autres moniteurs, la pupillométrie présente un certain nombre d'avantages :</u>

- Il s'agit du seul moniteur à utiliser pour son usage principal une mesure directe d'un signal physiologique, le diamètre pupillaire. Le signal source est fourni « brut » par le moniteur, avec au maximum son pourcentage de variation par rapport à une mesure de référence. Il n'est pas analysé,

normalisé, traité par un algorithme pour être transformé en indice. La pupillométrie propose une fenêtre ouverte directe sur la physiologie.

- Il s'agit du moniteur le plus réactif, avec un délai de réaction d'à peine quelques secondes par rapport à la stimulation, alors qu'il peut avoisiner 90 secondes pour d'autres dispositifs. De la même façon, après la fin de la stimulation, le diamètre pupillaire revient à sa valeur de base plus rapidement que les indices proposés par les autres moniteurs.

- Il ne dépend ni de la ventilation, ni de la fréquence cardiaque, deux paramètres dont les variations peuvent être fréquentes au cours d'une anesthésie générale.

- Il s'agit du moniteur qui, pour le moment, démontre dans la littérature le bénéfice clinique le plus important pour les patients lorsqu'il est utilisé de façon optimisée.

- Il s'agit à ce jour du moniteur le plus avancé dans le développement d'algorithmes prédictifs et non plus rétrospectifs.

… Mais aussi certains inconvénients spécifiques :

- Il s'agit du seul moniteur dont les mesures ne soient pas automatisées : il est nécessaire de réaliser une manipulation active à chaque fois que l'on souhaite réaliser une mesure. Certes, cette manipulation est simple et brève, mais il faut penser à la réaliser. En anesthésie, nous avons l'habitude de surveiller nos écrans d'un coup d'œil (…), et d'être alertés par un chiffre anormal. Ceci n'est pas, pas encore, possible avec la pupillométrie. Cette limite est, selon nous, le principal frein « technique » à l'implémentation plus large de ce monitorage dans la pratique clinique.

- Il s'agit du seul dispositif fournissant un monitorage « discontinu » : un chiffre à chaque mesure, l'intervalle entre deux mesures étant décidé par l'anesthésiste. Le caractère discontinu de la mesure ne constitue cependant pas une limite majeure. Les moniteurs de curarisation par exemple, fonctionnent selon ce schéma. Nous savons rapprocher les mesures lors des phases aiguës (début de curarisation, décurarisation), et les espacer au cours des périodes stationnaires.

- Le moniteur nécessite un accès à la tête du patient, ce qui n'est pas possible dans un certain nombre de chirurgies. De plus, il est très compliqué, voire impossible, de réaliser des mesures en décubitus ventral.

- Le moniteur n'est pas utilisable si le patient présente une pathologie oculaire affectant la pupille, ou entrainant une modification de la transparence des milieux (cataracte). En revanche, aucune complication oculaire n'a à ce jour été rapportée en lien avec l'utilisation du pupillomètre.

En synthèse, au sein de l'offre disponible en matière de moniteurs de nociception, la pupillométrie est probablement la technique la plus « exacte » et la plus réactive, mais aussi la moins ergonomique.

De nombreuses publications tentent de « comparer » les performances cliniques de tous ces moniteurs[103–107]. Ces études comprennent la plupart du temps des groupes de patients distincts, et utilisent un seul moniteur par groupe. Mais selon nous, pour le moment, ces comparaisons n'ont qu'un intérêt très limité : les « performances » et le « bénéfice clinique » d'un moniteur dépendent essentiellement de la manière dont on l'utilise, des paramètres et des seuils que l'on choisit, des schémas d'adaptation de l'analgésie que l'on construit. Et il est probable qu'aucune des études publiées n'utilise tous les moniteurs impliqués de façon optimale. Tant que les modalités optimales d'utilisation de chaque moniteur n'auront pas été définies par des études dédiées, il paraît hasardeux de choisir un moniteur sur la base de ces études comparatives. Des éditoriaux récents commencent à dénoncer cette « course en avant » où parfois le sensationnalisme d'une publication semble l'emporter sur l'investigation patiente et rigoureuse : « A clear expert consensus about how to validate nociception monitors using clearly defined clinical outcomes is needed. This, combined with development of a detailed body of knowledge of the limitations and pitfalls of the underlying technologies, should be seen as an essential prerequisite"[108].

4- Place du monitorage de la nociception dans la prise en charge anesthésique quotidienne

Il existe aujourd'hui un décalage important entre d'une part les avancées technologiques et publications des experts, et d'autre part l'utilisation « réelle » des moniteurs de nociception dans la pratique courante des blocs opératoires. Les preuves scientifiques en faveur des bénéfices apportés par le monitorage de la nociception peropératoire s'accumulent, mais les moniteurs ne sont pas encore utilisés par les cliniciens. Plusieurs éléments pourraient expliquer ce phénomène.

Intégrer un nouveau concept

Tout d'abord, avant d'utiliser les moniteurs, il est nécessaire que les anesthésistes appréhendent le concept même d'évaluation de la nociception per-opératoire. Ce concept ne faisait jusqu' alors pas partie des fondamentaux de l'anesthésie-réanimation. La profondeur d'anesthésie et son monitorage cortical étaient enseignés, la profondeur de curarisation et son monitorage également, mais la composante « analgésique » de l'anesthésie, pourtant essentielle, était la seule à rester, en quelque sorte, « floue » et dépourvue de monitorage dédié. L'adaptation était réalisée en fonction des variations hémodynamiques, des éventuels mouvements du patient, et de la pharmacologie des produits utilisés. Il faut plusieurs années pour appréhender un nouveau concept, trouver sa place et l'intégrer aux schémas déjà connus dans sa pratique.

Pour les moniteurs de nociception, il existe un obstacle supplémentaire : en pratique quotidienne, leur bénéfice n'est pas forcément immédiatement perceptible par les cliniciens. En effet, la morbidité qu'ils contribuent à diminuer est souvent peu visible en périopératoire immédiat, elle peut ne se manifester qu'à moyen terme.

L'essentiel du challenge actuel des experts est donc d'enseigner, de transmettre, de montrer, d'expliquer les enjeux et les concepts relatifs au monitorage de la nociception. Ce travail de pédagogie peut certes se faire lors des congrès, mais idéalement, il devrait aussi s'effectuer dans chaque centre, lors des réunions d'équipe où les échanges sont souvent plus directs, plus simples, plus personnalisés et adaptés au contexte local. La communauté de chercheurs et enseignants impliqués dans le monitorage de la nociception n'a cessé de grandir ces cinq dernières années, mais reste limitée : diffuser les concepts et les connaissances est une entreprise qui requiert de l'énergie, de la persévérance et de la patience.

Standardiser l'évaluation

Ensuite, si les publications sont nombreuses, elles sont très hétérogènes en termes de modalités d'utilisation des moniteurs, mais également de résultats: « Within a month, two studies that investigated the same monitors and obtained remarkably different results have been published within the same journal. Readers seeking scientific evidence to guide their practice might understandably be confused »[108]. Ces discordances brouillent le message, et diminuent la confiance des utilisateurs dans ces nouveaux moniteurs. Elles illustrent l'absence de consensus au sujet des modalités de validation des moniteurs, et des critères établissant leur utilité.

Acquérir un juste regard critique sur les indices et les moniteurs

Parfois aussi, la recherche de clarté dans l'exposé des méthodes et des résultats, la volonté d'hyper-standardisation comme gage de solidité des résultats, peuvent conduire à minimiser dans la publication l'importance des « petites adaptations » parfois nécessaires pour éviter les artéfacts de mesure ou la mauvaise interprétation des indices. Ces adaptations sont inhérentes à la plupart des formes de monitorage, à commencer par celui de l'électrocardiogramme ou de la saturation : le bon sens et l'habitude font immédiatement repérer à tout anesthésiste un chiffre inadapté à la situation, expliqué par exemple par une mauvaise adhérence d'un capteur, ou l'interférence d'un mouvement. Cette capacité à jauger avec esprit critique un indice de monitorage ne s'acquiert qu'avec le temps, l'expérience, l'habitude, et la compréhension fondamentale de la nature du paramètre monitoré. Dans le domaine de la nociception, les praticiens sont encore loin de réunir ces conditions.

Les conséquences des deux derniers problèmes évoqués (manque de recommandations pour l'utilisation optimale, impression de simplicité conférée par les publications) sont redoutables : souvent, lorsqu'une équipe se dote d'un nouveau moniteur de nociception et prend l'initiative de « l'essayer », sans référent expert pour encadrer les premières utilisations, les résultats sont décevants, l'équipe en conclut que « le moniteur ne marche pas », et le range dans une réserve dont il ne sortira peut-être plus. C'est alors tout le concept du monitorage de la nociception qui recule.

Cibler les meilleures indications pour commencer à monitorer

Bien que l'objectif initial du monitorage ait été d'éviter à la fois le sous et le surdosage des morphiniques peropératoires, il est rapidement devenu évident que les bénéfices principaux (mais non exclusifs) concernent plutôt l'item « éviter le surdosage ». L'épargne morphinique per et post-opératoire est la première conséquence du guidage des morphiniques peropératoire par un moniteur de nociception. Il est donc « logique » que ce bénéfice soit maximal si :

- l'intervention est longue : peu de « différence » à attendre sur une durée brève

- les morphiniques choisis ont une brève durée d'action : l'adaptation peut ainsi être plus dynamique, plus rapide et plus nuancée. La différence mise en évidence sera par exemple plus importante avec le rémifentanil que le sufentanil.

C'est dans ces conditions, pour commencer, que le monitorage sera le plus convaincant.

Cas particulier de la pupillométrie

En règle générale, les anesthésistes ne connaissent les pupilles que « macroscopiquement » : elles sont «serrées/intermédiaires/dilatées». L'utilisation d'un pupillomètre et la réalisation de mesures fiables du diamètre pupillaire sont donc perçues comme un nouveau geste technique à apprendre, une nouvelle compétence pratique à acquérir. Et cela peut constituer un frein, surtout en l'absence de référent expert disponible dans l'équipe. Pourtant, le pupillomètre est extrêmement simple d'utilisation. Il suffit de quelques minutes, d'à peine une dizaine de mesures, pour maîtriser le geste.

Il existe un autre frein évoqué à l'utilisation de la pupillométrie. Comme évoqué plus haut, le paramètre fourni par le moniteur est une mesure directe du diamètre pupillaire. Cette mesure n'est pas transformée ni normalisée pour rentrer dans un range prédéfini (0 – 100 pour la plupart des moniteurs), avec des seuils pré-établis similaires pour tous les patients. Ainsi il est impossible d'interpréter une mesure de diamètre pupillaire « isolée » au cours d'une intervention chirurgicale. Pendant la chirurgie, l'évolution du diamètre pupillaire doit être comparée au diamètre « de base » du patient. Cette mesure de référence, essentielle, doit être réalisée juste avant l'incision chirurgicale. Si cette étape est oubliée, l'appréciation de la dilatation pupillaire ultérieure ne sera peut-être qu'approximative.

5- Vers de nouveaux paradigmes anesthésiques ?

L'ensemble de nos travaux soulève des questions essentielles quant à l'évolution des stratégies anesthésiques et des objectifs que nous souhaitons leur fixer.

Nos travaux ont montré que la pupillométrie, utilisée de façon adaptée et dans des indications judicieuses, permet de diminuer sensiblement la consommation de rémifentanil per-opératoire tout en assurant la stabilité et l'efficacité de l'anesthésie. La pupillométrie permet également de diminuer la consommation de morphine post-opératoire, tout en assurant une analgésie efficace. Les études à venir, menées à plus large échelle, devront confirmer les bénéfices entrevus en termes de douleurs chronique, et révèleront peut-être un bénéfice en termes de réhabilitation post-opératoire. Ceci constitue un progrès pour le patient, qui pourrait amener à reconsidérer l'ordre des priorités dans nos stratégies anesthésiques.

En 2003, après le développement du monitorage de la profondeur d'anesthésie (de la profondeur d'hypnose en réalité), un article portant sur la synergie du propofol et du rémifentanil est paru dans

Anesthesiology. Les auteurs soutenaient que la combinaison idéale entre les doses de propofol et de rémifentanil était celle qui assurait à la fois une anesthésie adéquate et un retour à la conscience le plus rapide possible. Ils concluaient alors que le choix le plus judicieux était donc de chercher à utiliser la Cet de propofol la plus basse possible, en adaptant le rémifentanil pour maintenir le niveau d'anesthésie[109]. Les travaux présentés dans cette thèse, ainsi que l'ensemble de la littérature récente sur le monitorage de la nociception, amènent à reconsidérer la pertinence de ces choix. Comme pour la profondeur d'anesthésie, la synergie du propofol et du rémifentanil en termes de réponse pupillaire à la stimulation nociceptive a été suggérée[110]. Ne faudrait-il pas, aujourd'hui, redéfinir la combinaison idéale entre le propofol et le rémifentanil ? Ce pourrait être, par exemple, celle qui tout en assurant un niveau d'inhibition corticale adéquat, permet d'utiliser la plus petite quantité de rémifentanil en contrôlant les éventuelles réactions hémodynamiques et motrices ? Il faudrait alors chercher à utiliser la Cet de rémifentanil la plus faible possible, en adaptant le propofol et les autres thérapeutiques. Une telle évolution ne s'envisage qu'avec la plus grande prudence, et nécessite une réflexion scrupuleuse adaptée à chaque population, particulièrement les plus fragiles. Les enjeux et les risques (hémodynamiques, cognitifs…) sont très différents entre un nourrisson, un adulte jeune en bonne santé, et un sujet très âgé aux comorbidités nombreuses.

Enfin, dans le même ordre d'idées, nous souhaitons partager une dernière réflexion. Dans la deuxième étude que nous avons présentée, les patientes du groupe Pupillométrie recevaient beaucoup moins de morphiniques, mais l'administration de nicardipine était plus fréquemment nécessaire pour contrôler l'hémodynamique. Alors, *à condition de maintenir un niveau d'inhibition corticale suffisant pour garantir l'abolition de la conscience et minimiser les risques de mémorisation,* quelle doit être la cible privilégiée de nos thérapeutiques? Plus précisément, en matière de nociception per-opératoire, à quel point est-il nécessaire de traiter la cause et non simplement les effets ? Faut-il diminuer la transmission nociceptive ou bien ses conséquences hémodynamiques et motrices ? Faut-il administrer préférentiellement des morphiniques, ou des anti-hypertenseurs, des molécules limitant la tachycardie et des curares? Si, comme souvent, la vérité se trouve quelque part sur le chemin séparant deux attitudes extrêmes, quelles sont les justes proportions de chacune des thérapeutiques constituant la stratégie anesthésique globale? Ces questions n'ont pas encore de réponse. Peut-être est-il temps d'interroger notre spécialité en ce sens, pour faire avancer la réflexion et orienter la recherche.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-417.

2. Kim S-H, Lee MH, Seo H, Lee I-G, Hong J-Y, Hwang J-H. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 µg·kg(-1)·min(-1) remifentanil induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*. 2013;118(2):337-343. doi:10.1097/ALN.0b013e31827bd108

3. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(1):73-82. doi:10.1111/pan.12586

4. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1242-1253. doi:10.1213/ANE.0000000000000314

5. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):254-285. doi:10.2174/157015908785777193

6. Kelbsch C, Strasser T, Chen Y, et al. Standards in Pupillography. *Front Neurol*. 2019;10:129. doi:10.3389/fneur.2019.00129

7. Poe GR, Foote S, Eschenko O, et al. Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(11):644-659. doi:10.1038/s41583-020-0360-9

8. Bartošová O, Bonnet C, Ulmanová O, et al. Pupillometry as an indicator of L-DOPA dosages in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2018;125(4):699-703. doi:10.1007/s00702-017-1829-1

9. Varazzani C, San-Galli A, Gilardeau S, Bouret S. Noradrenaline and Dopamine Neurons in the Reward/Effort Trade-Off: A Direct Electrophysiological Comparison in Behaving Monkeys. *J Neurosci*. 2015;35(20):7866-7877. doi:10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015

10. Aston-Jones G, Waterhouse B. Locus coeruleus: From global projection system to adaptive regulation of behavior. *Brain Res*. 2016;1645:75-78. doi:10.1016/j.brainres.2016.03.001

11. Couto LB, Moroni CR, dos Reis Ferreira CM, et al. Descriptive and functional neuroanatomy of locus coeruleus-noradrenaline-containing neurons involvement in bradykinin-induced antinociception on principal sensory trigeminal nucleus. *J Chem Neuroanat*. 2006;32(1):28-45. doi:10.1016/j.jchemneu.2006.03.003

12. Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JI. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron*. 2016;89(1):221-234. doi:10.1016/j.neuron.2015.11.028

13. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):235-253. doi:10.2174/157015908785777229

14. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. 2015;5(1):439-473. doi:10.1002/cphy.c140014

15. Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2013;27(8):659-693. doi:10.1177/0269881113490326

16. Zele AJ, Gamlin PD. Editorial: The Pupil: Behavior, Anatomy, Physiology and Clinical Biomarkers. *Front Neurol*. 2020;11:211. doi:10.3389/fneur.2020.00211

17. Heiland Hogan MB, Subramanian S, M Das J. Neuroanatomy, Edinger–Westphal Nucleus (Accessory Oculomotor Nucleus). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed April 1, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554555/

18. Larson MD. The Effect of Antiemetics on Pupillary Reflex Dilation During Epidural/General Anesthesia: *Anesth Analg*. 2003;97(6):1652-1656. doi:10.1213/01.ANE.0000090011.19809.93

19. Belani KG, Sessler DI, Larson MD, et al. The pupillary light reflex. Effects of anesthetics and hyperthermia. *Anesthesiology*. 1993;79(1):23-27. doi:10.1097/00000542-199307000-00006

20. Larson MD, Talke PO. Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(1):27-33. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x

21. Ichinohe N, Shoumura K. Marked miosis caused by deafferenting the oculomotor nuclear complex in the cat. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2001;94(1-2):42-45. doi:10.1016/S1566-0702(01)00342-3

22. Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on pupillary diameter at different illumination levels. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(1):65-68. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00225.x

23. Szabadi E. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci*. 2012;6:94. doi:10.3389/fnint.2012.00094

24. Höfle M, Kenntner-Mabiala R, Pauli P, Alpers GW. You can see pain in the eye: Pupillometry as an index of pain intensity under different luminance conditions. *Int J Psychophysiol*. 2008;70(3):171-175. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.06.008

25. Stein C. Opioids, sensory systems and chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2013;716(1-3):179-187. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.076

26. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779-3787. doi:10.1172/JCI43766

27. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol*. 2013;716(1-3):2-7. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.067

28. Yang LL, Niemann CU, Larson MD. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors. *Anesthesiology*. 2003;99(6):1281-1286. doi:10.1097/00000542-200312000-00008

29. Knaggs RD, Crighton IM, Cobby TF, Fletcher AJP, Hobbs GJ. The Pupillary Effects of Intravenous Morphine, Codeine, and Tramadol in Volunteers: *Anesth Analg*. 2004;99(1):108-112. doi:10.1213/01.ANE.0000116924.16535.BA

30. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*. 1999;36(1):44–52.

31. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*. 1995;61(3):435–439.

32. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1006-1012. doi:10.1097/ALN.0b013e318251d1fb

33. Larson MD, Sessler DI. Pupillometry to guide postoperative analgesia. *J Am Soc Anesthesiol*. 2012;116(5):980–982.

34. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41:453-473. doi:10.1146/annurev-neuro-080317-061522

35. Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ. Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003;23(21):7950-7957.

36. Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(1 Pt 2):94-111. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04623.x

37. Viguier F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms--implications of 5-HT_7 and other 5-HT receptor types. *Eur J Pharmacol*. 2013;716(1-3):8-16. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.074

38. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355-474. doi:10.1016/s0301-0082(02)00009-6

39. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull*. 1999;48(2):129-141. doi:10.1016/s0361-9230(98)00159-2

40. Chen S-R, Pan H-L. Blocking mu opioid receptors in the spinal cord prevents the analgesic action by subsequent systemic opioids. *Brain Res*. 2006;1081(1):119-125. doi:10.1016/j.brainres.2006.01.053

41. Heinke B, Gingl E, Sandkühler J. Multiple targets of μ-opioid receptor-mediated presynaptic inhibition at primary afferent Aδ- and C-fibers. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011;31(4):1313-1322. doi:10.1523/JNEUROSCI.4060-10.2011

42. Kim YR, Shim HG, Kim C-E, Kim SJ. The effect of μ-opioid receptor activation on GABAergic neurons in the spinal dorsal horn. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol*. 2018;22(4):419-425. doi:10.4196/kjpp.2018.22.4.419

43. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(6):1358-1364. doi:10.1016/j.clinph.2008.01.106

44. Murray RB, Adler MW, Korczyn AD. The pupillary effects of opioids. *Life Sci*. 1983;33(6):495-509. doi:10.1016/0024-3205(83)90123-6

45. Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry. *Anesthesiology*. 2014;121(5):1037-1044. doi:10.1097/ALN.0000000000000384

46. Rossi GC, Bodnar RJ. Interactive Mechanisms of Supraspinal Sites of Opioid Analgesic Action: A Festschrift to Dr. Gavril W. Pasternak. *Cell Mol Neurobiol*. Published online September 24, 2020. doi:10.1007/s10571-020-00961-9

47. Sun J, Chen S-R, Pan H-L. μ-Opioid receptors in primary sensory neurons are involved in supraspinal opioid analgesia. *Brain Res*. 2020;1729:146623. doi:10.1016/j.brainres.2019.146623

48. Khalefa BI, Shaqura M, Al-Khrasani M, Fürst S, Mousa SA, Schäfer M. Relative contributions of peripheral versus supraspinal or spinal opioid receptors to the antinociception of systemic opioids. *Eur J Pain Lond Engl*. 2012;16(5):690-705. doi:10.1002/j.1532-2149.2011.00070.x

49. Loewenfeld IE, Newsome DA. Iris mechanics. I. Influence of pupil size on dynamics of pupillary movements. *Am J Ophthalmol*. 1971;71(1 Pt 2):347-362. doi:10.1016/0002-9394(71)90410-7

50. 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;87(4):849-855.

51. Constant I, Sabourdin N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(6):539-552. doi:10.1111/j.1460-9592.2012.03883.x

52. Baars JH, Benzke M, von Dincklage F, Reiche J, Schlattmann P, Rehberg B. Presynaptic and postsynaptic effects of the anesthetics sevoflurane and nitrous oxide in the human spinal cord. *Anesthesiology*. 2007;107(4):553-562. doi:10.1097/01.anes.0000282099.30437.46

53. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology*. 1981;54(5):390-398. doi:10.1097/00000542-198105000-00008

54. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology*. 1994;80(4):814-824.

55. Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg*. 2001;93(4):947-953. doi:10.1097/00000539-200110000-00029

56. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology*. 1999;90(2):398-405. doi:10.1097/00000542-199902000-00012

57. Swan HD, Crawford MW, Pua HL, Stephens D, Lerman J. Additive contribution of nitrous oxide to sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*. 1999;91(3):667-671. doi:10.1097/00000542-199909000-00017

58. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth*. 2012;108(4):648-654. doi:10.1093/bja/aer459

59. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*. 2013;68(5):512-522. doi:10.1111/anae.12168

60. Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology*. 1998;89(4):894-906. doi:10.1097/00000542-199810000-00014

61. Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN. Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37(5):458-464. doi:10.1111/j.1399-6576.1993.tb03746.x

62. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI, Heilbron D. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology*. 1992;77(5):888-898. doi:10.1097/00000542-199211000-00009

63. Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology*. 2005;103(1):20-24.

64. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992;76(5):725-733.

65. Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg*. 1994;78(2):369-375.

66. Winterhalter M, Münte S, Taschenbrecker P, et al. Skin impedance correlates to sedation grade, plasma propofol concentrations and bispectral index during a target-controlled infusion of propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(7):589-596. doi:10.1097/EJA.0b013e328329b149

67. Lafreniere G, Milne B, Brunet DG, Adams MA, Parlow JL. Autonomic circulatory and cerebrocortical responses during increasing depth of propofol sedation/hypnosis in humans. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2000;47(5):441-448. doi:10.1007/BF03018974

68. Ardissino M, Nicolaou N, Vizcaychipi M. Non-invasive real-time autonomic function characterization during surgery via continuous Poincaré quantification of heart rate variability. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(4):627-635. doi:10.1007/s10877-018-0206-4

69. Eilers H, Larson MD. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Auton Neurosci*. 2010;152(1-2):108-114. doi:10.1016/j.autneu.2009.10.004

70. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1996;85(4):748-754.

71. Loewenfeld IE. Mechanisms of reflex dilatation of the pupil; historical review and experimental analysis. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 1958;12:185-448. doi:10.1007/BF00913471

72. Wetzel RC, Setzer N, Stiff JL, Rogers MC. Hemodynamic responses in brain dead organ donor patients. *Anesth Analg*. 1985;64(2):125-128.

73. Fitzgerald RD, Hieber C, Schweitzer E, Luo A, Oczenski W, Lackner FX. Intraoperative catecholamine release in brain-dead organ donors is not suppressed by administration of fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(12):952-956. doi:10.1017/s0265021503001534

74. Gray AT, Krejci ST, Larson MD. Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans. *Arch Neurol*. 1997;54(5):579-584.

75. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993;76(5):1072-1078.

76. Barvais L. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 2003;91(3):347-352. doi:10.1093/bja/aeg178

77. Sabourdin N, Meniolle F, Chemam S, et al. Effect of Different Concentrations of Propofol Used as a Sole Anesthetic on Pupillary Diameter: A Randomized Trial. *Anesth Analg*. 2020;131(2):510-517. doi:10.1213/ANE.0000000000004362

78. Daniel M, Larson MD, Eger II EI, Noorani M, Weiskopf RB. Fentanyl, clonidine, and repeated increases in desflurane concentration, but not nitrous oxide or esmolol, block the transient mydriasis caused by rapid increases in desflurane concentration. *Anesth Analg*. 1995;81(2):372–378.

79. Emery J, Ho D, MacKeen L, Heon E, Bissonnette B. Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children*. *Pediatr Anesth*. 2004;14(9):768-773. doi:10.1111/j.1460-9592.2004.01308.x

80. Constant I. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth*. 2006;96(5):614-619. doi:10.1093/bja/ael073

81. Behrends M, Larson MD, Neice AE, Bokoch MP. Suppression of pupillary unrest by general anesthesia and propofol sedation. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(2):317-323. doi:10.1007/s10877-018-0147-y

82. Olschewski A, Hempelmann G, Vogel W, Safronov BV. Suppression of potassium conductance by droperidol has influence on excitability of spinal sensory neurons. *Anesthesiology*. 2001;94(2):280-289. doi:10.1097/00000542-200102000-00018

83. Larson MD. Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia. *J Appl Physiol*. 2004;97(2):725-730. doi:10.1152/japplphysiol.00098.2004

84. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(4):266-274. doi:10.1111/j.1460-9592.2004.01538.x

85. Gibert S, Sabourdin N, Louvet N, et al. Epileptogenic effect of sevoflurane: determination of the minimal alveolar concentration of sevoflurane associated with major epileptoid signs in children. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1253-1261. doi:10.1097/ALN.0b013e318273e272

86. Huybrechts I, Barvais L, Ducart A, Engelman E, Schmartz D, Koch M. Assessment of Thoracic Epidural Analgesia During General Anesthesia Using Pupillary Reflex Dilation: A Preliminary Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(5):664-667. doi:10.1053/j.jvca.2006.04.004

87. Isnardon S, Vinclair M, Genty C, Hebrard A, Albaladejo P, Payen J-F. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(7):429-434. doi:10.1097/EJA.0b013e32835f0030

88. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth*. 2002;88(2):241-245.

89. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 1995;42(11):1003-1009. doi:10.1007/BF03011073

90. Herd D, Anderson BJ. Ketamine disposition in children presenting for procedural sedation and analgesia in a children's emergency department. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(7):622-629. doi:10.1111/j.1460-9592.2006.02145.x

91. Herd DW, Anderson BJ, Keene NA, Holford NHG. Investigating the pharmacodynamics of ketamine in children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(1):36-42. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02384.x

92. Sherwin CMT, Stockmann C, Grimsrud K, Herd DW, Anderson BJ, Spigarelli MG. Development of an optimal sampling schedule for children receiving ketamine for short-term procedural sedation and analgesia. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(2):211-216. doi:10.1111/pan.12521

93. Shah A, Mosdossy G, McLeod S, Lehnhardt K, Peddle M, Rieder M. A blinded, randomized controlled trial to evaluate ketamine/propofol versus ketamine alone for procedural sedation in children. *Ann Emerg Med*. 2011;57(5):425-433.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.08.032

94. Morton NS. Ketamine for procedural sedation and analgesia in pediatric emergency medicine: a UK perspective. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(1):25-29. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02395.x

95. Li M, Mei W, Wang P, et al. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(3):368-375. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x

96. Pokkinen SM, Yli-Hankala A, Kalliomäki M-L. The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):980-985. doi:10.1111/aas.12366

97. Sabourdin N, Giral T, Wolk R, Louvet N, Constant I. Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(5):921-928. doi:10.1007/s10877-017-0072-5

98. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004. doi:10.1093/bja/aeu137

99. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155. doi:10.1097/00000542-200507000-00022

100. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001;92(3):373-380. doi:10.1016/S0304-3959(01)00278-0

101. Bokoch MP, Behrends M, Neice A, Larson MD. Fentanyl, an agonist at the mu opioid receptor, depresses pupillary unrest. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2015;189:68-74. doi:10.1016/j.autneu.2015.01.004

102. Neice AE, Behrends M, Bokoch MP, Seligman KM, Conrad NM, Larson MD. Prediction of Opioid Analgesic Efficacy by Measurement of Pupillary Unrest. *Anesth Analg*. 2017;124(3):915-921. doi:10.1213/ANE.0000000000001728

103. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272-283. doi:10.1097/ALN.0000000000001670

104. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(2):235-247. doi:10.1016/j.bpa.2013.06.007

105. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B. Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(5):480-489.

106. Charier D, Vogler M-C, Zantour D, et al. Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception IndexTMversus pupillometry. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e322-e327. doi:10.1016/j.bja.2018.09.031

107. Dostalova V, Schreiberova J, Bartos M, Kukralova L, Dostal P. Surgical Pleth Index and Analgesia Nociception Index for intraoperative analgesia in patients undergoing neurosurgical spinal procedures: a comparative randomized study. *Minerva Anestesiol*. 2019;85(12):1265-1272. doi:10.23736/S0375-9393.19.13765-0

108. von Dincklage F, Ledowski T. Monitoring of nociception: is more always more? *Br J Anaesth*. 2021;126(2):352-354. doi:10.1016/j.bja.2020.11.014

109. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003;99(2):347-359. doi:10.1097/00000542-200308000-00016

110. Sabourdin N, Peretout J-B, Khalil E, Guye M-L, Louvet N, Constant I. Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study. *Anesth Analg*. 2018;126(1):70-77. doi:10.1213/ANE.0000000000001802

ANNEXES

J Clin Monit Comput (2018) 32:921–928
DOI 10.1007/s10877-017-0072-5

ORIGINAL RESEARCH

Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine

Nada Sabourdin[1] · Thomas Giral[1] · Risa Wolk[2] · Nicolas Louvet[1] · Isabelle Constant[1]

Received: 2 June 2017 / Accepted: 6 October 2017 / Published online: 17 October 2017
© Springer Science+Business Media B.V. 2017

Abstract Pupillometry is a non-invasive monitoring technique, which allows dynamic pupillary diameter measurement by an infrared camera. Pupillary diameter increases in response to nociceptive stimuli. In patients anesthetized with propofol or volatile agents, the magnitude of this pupillary dilation is related to the intensity of the stimulus. Pupillary response to nociceptive stimuli has never been studied under ketamine anesthesia. Our objective was to describe pupillary reflex dilation after calibrated tetanic stimulations in patients receiving intravenous ketamine. After written consent, 24 patients of our pediatric burn care unit were included. They received an oral morphine premedication (0.3 mg kg^{-1}) 1 h before their scheduled daily dressing change. Just before the procedure, they received 1 mg kg^{-1} of intravenous ketamine. Two minutes after this bolus, tetanic stimulations of incremental intensities were performed on the arm of each patient (5–10–20–30–40–60 mA, 60 s interval between stimulations). Pupillary diameter, heart rate and movements were recorded before and after each stimulation. Tetanic stimulations were associated with changes in pupillary diameter and heart rate. The magnitude of these changes was significantly influenced by the intensity of stimulation (ANOVA for repeated measures, $p < 0.001$). Movement was associated with a 32% increase in diameter (ROC curves, AUC 0.758) with 65% sensitivity and 77% specificity. In children, pupillary reflex dilation to nociceptive stimuli persists under deep sedation obtained with 1 mg kg^{-1} of intravenous ketamine combined with a 0.3 mg kg^{-1} oral morphine premedication, and its magnitude depends on the intensity of the stimulation. Our results confirm that pupillometry could be a relevant way to monitor nociception in anaesthetised subjects, including those receiving ketamine.
Trial registration clinicaltrials.gov, NCT 02648412

Keywords Pupillometry · Monitoring · Nociception · Pain · Ketamine · Anesthesia

1 Introduction

The monitoring of nociception in anaesthetised patients is currently one of the most challenging issues for anaesthesiologists. The finality of this monitoring is to provide the most accurate dosage of analgesics for each patient. Insufficient analgesia can result in significant hemodynamic variations, and might increase the risk of awareness. Conversely, an excessive amount of opioids might increase the incidence of general opioids-related side effects, and might be responsible for opioid-induced hyperalgesia [1, 2]. Anesthesiologists usually rely on the increase in heart rate or blood pressure to assess intraoperative nociception. But these parameters are not specific to inadequate analgesia, and many confounding factors such as hypovolemia, sepsis, anemia or medication, can interfere in their interpretation. Several monitoring techniques have been developed to provide a more precise and specific assessment of nociception. Among them, pupillometry has shown interesting results [3]. The physiological mechanism on which pupillometry is based is pupillary reflex dilation (PRD): the increase in pupillary diameter in response to a painful stimulation [4, 5]. The amplitude of pupillary reflex dilation is proportional to the intensity of nociceptive stimuli and inversely proportional to

✉ Nada Sabourdin
nada.sabourdin@aphp.fr

[1] Department of Anesthesiology, Armand Trousseau Hospital, 26 av. Dr A. Netter, 75012 Paris, France

[2] Department of Anesthesia, Columbia University Medical Centre, New York, NY, USA

the amount of administered opioids, both in awake patients and in patients receiving either propofol or volatile anesthetics [6–10]. These results suggest that the monitoring of pupillary diameter may provide a useful assessment of the intraoperative balance between nociception and antinociception. However, pupillary reflex dilatation has never been investigated under ketamine anesthesia. The mechanisms of action of ketamine are very different from those of propofol or volatile anesthetics. In consequence, the pupillary reactivity profile obtained under propofol or volatile anesthetics cannot be extrapolated to patients under ketamine. Whether PRD persists under ketamine, and whether its amplitude is correlated to the intensity of the stimulus, as under volatile anesthetics or propofol, remains to be demonstrated.

Therefore, the main objective of our study was to describe PRD in response to standardized tetanic stimulations in patients receiving intravenous ketamine.

Furthermore, the clinically relevant thresholds of pupillary dilatation for characterizing insufficient analgesia in anesthetized subjects are still unknown. The only available data were obtained in awake patients: in the early post-operative period, a pupillary dilation of 23% predicted a verbal pain score of more than 1 on a four point scale with 91% sensitivity and 94% specificity [9]. Anesthetized subjects have not been studied, but in this patient population the occurrence of withdrawal movements in response to a painful stimulus may be considered as a clinical sign of inadequate analgesia. As a secondary aim, to better characterize insufficient analgesia in terms of pupillometry, we investigated the threshold of pupillary dilation associated with the occurrence of movement evoked by tetanic stimulations in patients under intravenous ketamine.

2 Methods

2.1 Study design

After approval of our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 5, Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris, France) and written informed consent of the parents (and if possible, of the child), we prospectively included children aged 1–13 years in this monocentric open study, registered at clinicaltrials.gov (NCT 02648412).

Recruitment took place in our pediatric burn intensive care unit. In our institution, the standard management of these patients consists of a daily antiseptic bath under ketamine anesthesia. In our standard procedure, 1 h after a standardized oral morphine premedication (0.3 mg kg^{-1}), boluses of 1 mg kg^{-1} of intravenous ketamine are administered to the patients to allow complete skin disinfection with antiseptic soap, and dressing change. We administer an additional 1 mg kg^{-1} ketamine bolus if the patient displays any sign of insufficient analgesia: movement, or heart rate increase $\geq 20\%$. The interval between two ketamine boluses is unpredictable: it varies a lot according both to the patient, and to the intensity of the nociceptive stimulation. This intensity depends on both the extent of the burnt surface area, and on the evolution stage of the burn. The usual duration of the procedure is 30–60 min, depending on the extent and location of the burns. Spontaneous ventilation is maintained throughout the procedure, supplemental oxygen is administered via a face mask if SpO2 decreases below 94%.

For this study, we included patients whose burns covered a surface area of less than 40%. We only included patients for which satisfactory daily pain management (pain scores < 3/8 on the Objective Pain Scale) could be achieved with a standard analgesic regimen, consisting of scheduled oral morphine (0.15 mg kg^{-1} every 4 h) and oral paracetamol (15 mg kg^{-1} every 6 h). Patients were not included if their skin was damaged within 5 centimetres of the eye, or if they had any neurological, metabolic or ophthalmologic disease. Patients requiring mechanical ventilation (smoke inhalation), or patients requiring additional intravenous analgesics for pain management (other than the standardized intravenous ketamine for antiseptic bath and dressing change) were not included.

The study period began when patients were ready for their antiseptic bath, 1 h after their oral premedication. In addition to the standard monitoring (cardioscope, SpO2, Datex Ohmeda™, Helsinki, Finland), two adhesive cutaneous electrodes were placed on the ulnar surface of the inner forearm. The first electrode was positioned just above the wrist; the second electrode was positioned 3–4 cm above. These electrodes were connected to the videopupillometer (Neurolight, IDMED™, Marseille, France), which could deliver calibrated tetanic stimuli (100 Hz, 5 s). A first bolus of 1 mg kg^{-1} ketamine was injected intravenously to the patient. After 2 min, the first tetanic stimulation was performed, with an intensity of 5 mA, and maximal pupillary dilation was measured. Pupillary diameter returned to baseline within thirty seconds after the stimulation. Every 60 s thereafter another stimulation was performed (100 Hz, 5 s), with an increasing intensity of 5, 10, 20, 30, 40 and 60 mA. Thus, a maximum of 6 stimulations were performed on each patient. If any withdrawal movement occurred after one of these stimulations, the protocol was interrupted, and no further stimulation was applied to that patient. The maximal duration of the protocol for each patient was 8 min, following the ketamine bolus. During the study period, the patient was not touched; the environment was kept warm and silent. At the end of the study period (maximum 6 stimulations, 8 min), the antiseptic bath was begun.

The main outcome measure was the maximal change in pupillary diameter after the tetanic stimulations (as a percentage of pre-stimulation diameter). Secondary outcome

measures included the maximal variation of heart rate (as a percentage of pre-stimulation heart rate), and the occurrence of movements.

2.2 Data recording and analysis

Before ketamine injection, pain was evaluated by an Objective Pain Scale (maximal score: 8 points). Before ketamine injection, a sedation score (UMSS: University of Michigan Sedation Scale) was assessed. A score of 0 indicates that the patient is awake and alert. The maximum UMSS score is 4, and indicates that the patient is unarousable, even by significant physical stimuli [11]. A second assessment of sedation by UMSS was performed 2 min after ketamine injection, before the first stimulation. A final UMSS was assessed at the end of the study period. For each tetanic stimulation, the pupillary diameter was continuously measured starting just before until 30 s after the stimulation.

Pupillary diameter was assessed with the videopupillometer Neurolight (IDMED™, Marseille, France). This device allows the measurement of pupillary diameter using an infrared camera that identifies, tracks, and measures the pupil. In addition, this pupillometer can deliver a calibrated tetanus (5–60 mA) via two cutaneous electrodes placed along the ulnar nerve. This electrical stimulation is coupled with the measurement of pupillary diameter changes following the tetanus. The pupillometer includes a light-occlusive rubber cup which surrounds the eye. No part of this non-invasive device ever touches the eye of the patient. Each measurement consisted of a continuous 35 s scan (5 s of stimulation, 30 s of observation). Pre-stimulation pupillary diameter was defined as the diameter at the beginning of the scan. Each measurement requires maintaining the eyelid open for about 35 s, and then it can be closed again until the next measurement. All measures were performed on the right eye of the patient. The left eye remained closed during the study period.

Changes in pupillary diameter and heart rate were assessed by comparing pre-stimulation values and maximal changes after the stimulation. Heart rate and pupillary diameter before the first stimulation (5 mA) were considered to be baseline values. Movements occurring after tetanic stimulations were recorded by the investigator, who remained at the bedside throughout the study period.

2.3 Statistical analysis

The primary endpoint in this study was the variation in pupillary diameter in response to tetanic stimulations. Based on previous studies investigating pupillary dilation in response to nociceptive stimuli [8, 9], the sample size was calculated to detect a difference of means of 30% with an expected standard deviation within groups of 25%. A sample size of 22 patients provided a level of significance of 0.05, and a power of 0.8.

The effects of tetanic stimulations on pupillary diameter and heart rate, and the influence of the level of tetanic intensity were tested using a two way ANOVA for repeated measures with post hoc Fisher's LSD tests (XLSTAT 2007, Microsoft™, Redmond, WA, USA). A Spearman coefficient was calculated to characterize the relationship between tetanic intensity and pupillary dilation. Results are expressed as mean ± SD, or median [interquartile]. A p-value inferior to 0.05 was considered as significant.

To investigate the level of pupillary dilation associated with the occurrence of movements, we used the Receiving Operating Curves analysis (XLSTAT™ 2007, Microsoft, Redmond, WA, USA). Movement was considered to be a binary event: either present or absent. An area under the curve (AUC) was considered as significant and relevant if greater than 0.7.

3 Results

Twenty-four patients were included. Thus, 24 series of measures were performed. The demographic data are summarized in Table 1. Pain scores before the procedure were low (Objective Pain Scale < 2 points for all the patients). No patient moved after the 5 and 10 mA stimulations. Movement occurrence is detailed in Fig. 1. If any movement occurred, no further stimulation was applied to the patient. Seven measures were technically impossible to perform due to the nystagmus that may be observed after ketamine injection. Thus, 105 stimulations were analysed.

Before ketamine injection, patients were fully awake, with a median UMSS score of 0 [0–0]. Two minutes after ketamine injection, patients were deeply sedated, with a median UMSS score of 4 [4]. At the end of the study period, median UMSS was 3 [3, 4].

Baseline pupillary diameter was 3.4 ± 0.2 mm. All pre-stimulation values were not significantly different from the baseline value (Table 2), with a mean pre-stimulation diameter of 3.3 ± 0.7 mm. Tetanic stimulations were associated with significant changes in pupillary diameter (ANOVA $p < 0.001$). The magnitude of pupillary dilation was significantly influenced by the intensity of stimulation (ANOVA $p < 0.001$), with a maximal mean dilation of 39 ± 19%, occurring at 60 mA (Figs. 2, 3). Pupillary diameter increase was significantly correlated to the intensity of stimulation (Spearman coefficient $r = 0.59$, $p < 0.001$).

Table 1 Patient's characteristics (mean ± SD)

	N = 24
Age (years)	4.2 ± 3.7
Weight (kg)	20 ± 13
Burn surface area (% of body surface area)	17 ± 11

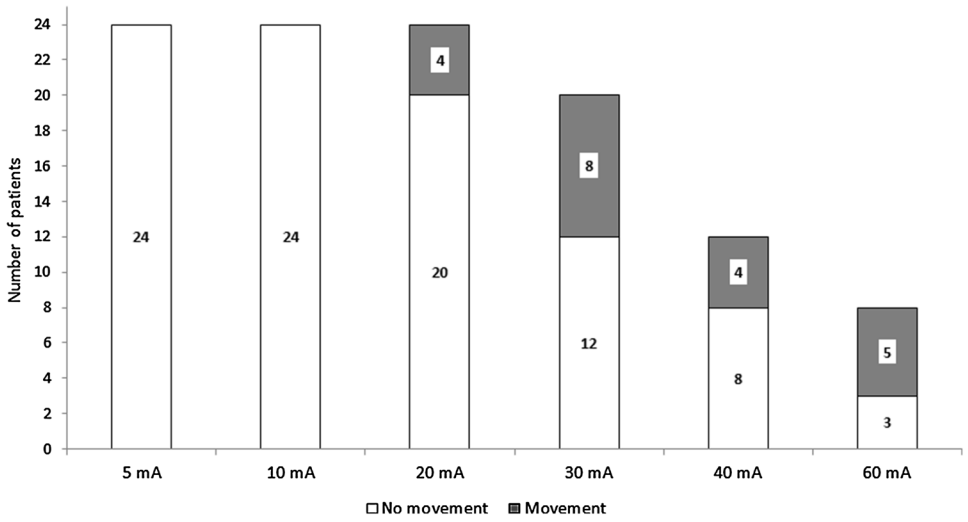


Fig. 1 Occurrence of movement at each intensity of stimulation. White area: number of patients who did not move. Grey area: number of patients who moved. If a patient moved, no further stimulation was performed on this patient

Table 2 Pupillary diameter (mm) before and after each stimulation (mean ± SD)

	5 mA	10 mA	20 mA	30 mA	40 mA	60 mA
Pre-stimulation	3.6 ± 0.9	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.6	3.4 ± 0.7
Post-stimulation (maximal)	3.7 ± 0.9	3.7 ± 0.9	4.1 ± 0.8	4.2 ± 0.9	4.2 ± 0.8	4.5 ± 1.0
Pupillary dilation	13 ± 9%	18 ± 9%	29 ± 13%	35 ± 17%	36 ± 17%	39 ± 19%

mA milliamps

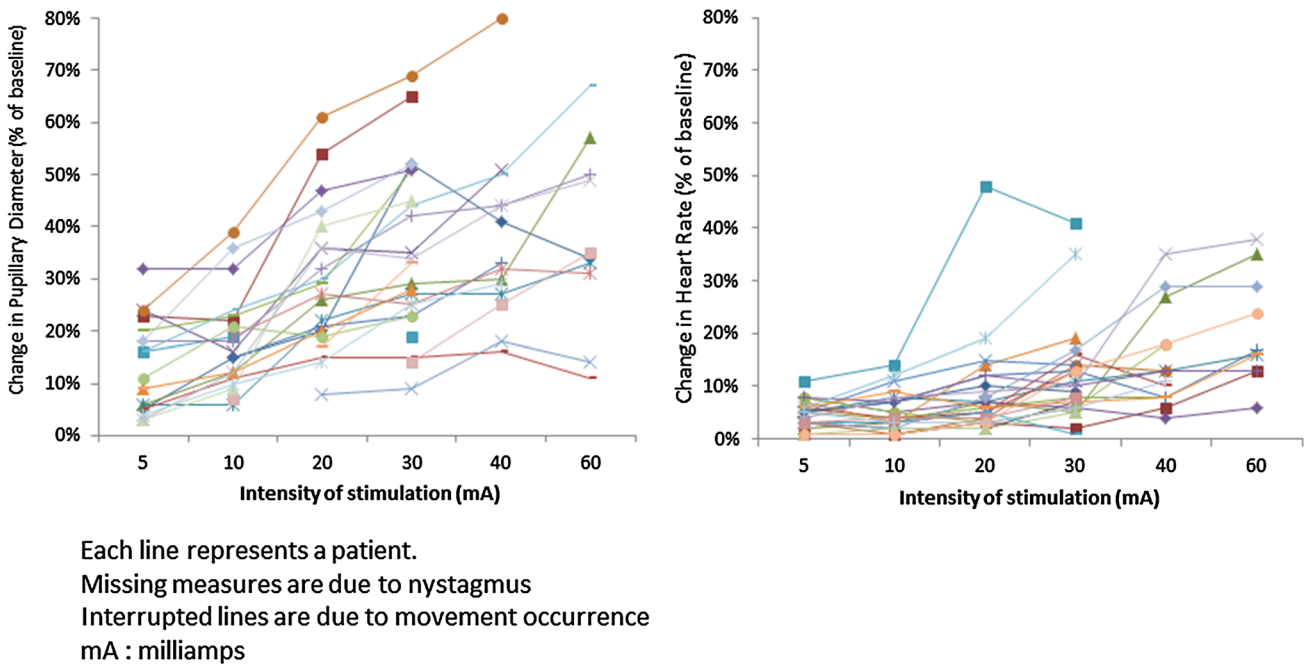


Fig. 2 Individual variations of pupillary diameter and heart rate at the different intensities of stimulation, expressed as a percentage of increase compared to baseline. Each line represents a patient. Missing pupillary diameters correspond to impossible measures due to the presence of a nystagmus (n = 7). Interrupted lines correspond to patients who moved before the 60 mA stimulation (n = 16). *mA* milliamps

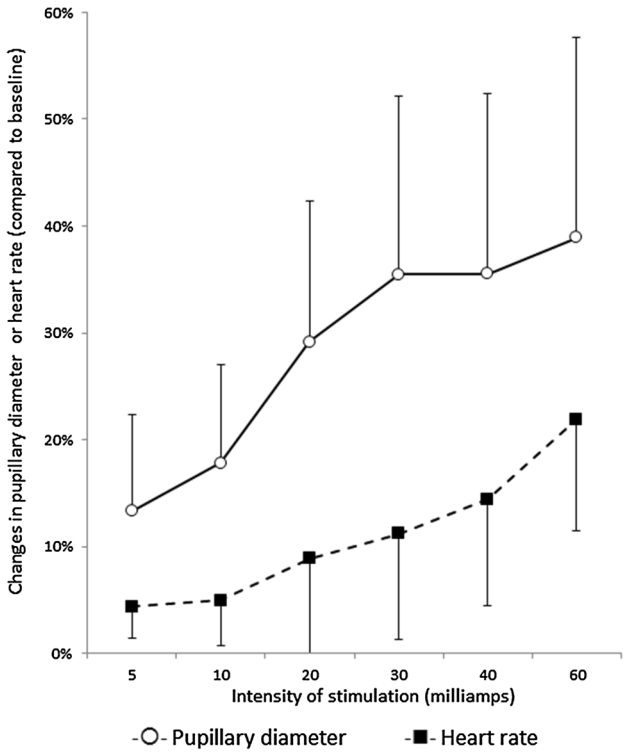


Fig. 3 Pupillary diameter and heart rate increase at the different intensities of stimulation (mean ± SD)

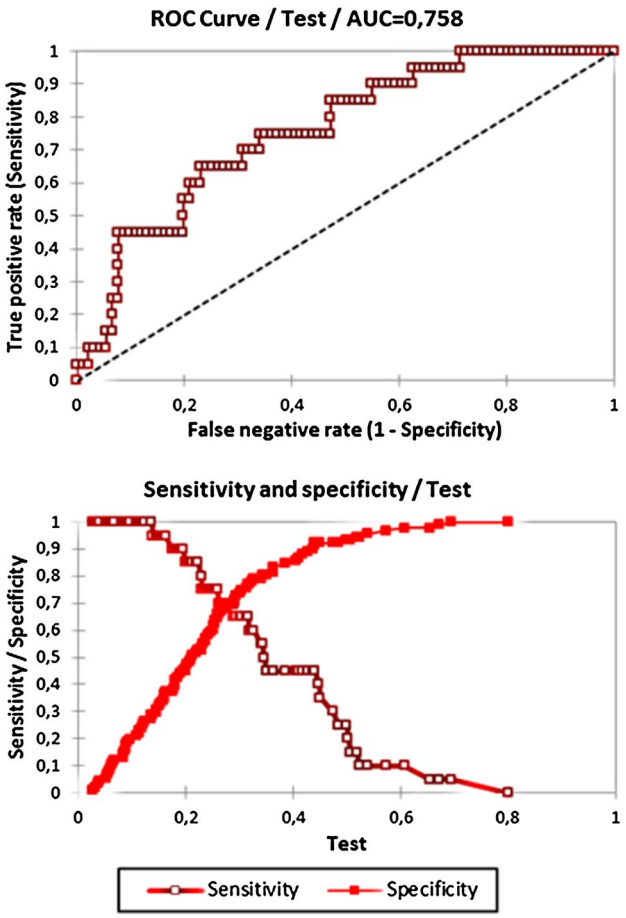


Fig. 4 Probability of movement associated with pupillary dilation in response to nociceptive stimulation: ROC curves

Baseline heart rate was 115 ± 31 beats per minute, all pre-stimulation values were not significantly different from the baseline value. Tetanic stimulations were associated with moderate but significant changes in heart rate ($p < 0.001$). The magnitude of heart rate changes was significantly influenced by the intensity of stimulation ($p < 0.001$), with a maximal mean increase of 22 ± 10%, occurring at 60 mA (Figs. 2, 3).

Regarding the threshold of pupillary dilation associated with the occurrence of movement, the ROC curves are detailed in Fig. 4. We found that movement was associated with a pupillary dilation of 32% (AUC = 0.758), with a sensitivity of 0.65, and a specificity of 0.77.

4 Discussion

Using tetanic stimulations, we have demonstrated that in children, pupillary dilation in response to nociception persisted after 1 mg kg^{-1} of intravenous ketamine combined with a 0.3 mg kg^{-1} oral morphine premedication, and that the magnitude of pupillary dilation increased with the intensity of stimulation.

Pupil size results from the opposing action of smooth muscles in the iris innervated by the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system. The parasympathetic system of the iris originates exclusively in the midbrain, innervates the circular fibres of the iris, and has a constrictive action. In contrast, the polysynaptic sympathetic system innervates the radicular fibres of the iris and dilates the pupil. In awake subjects, the stimulus-induced dilation is primarily sympathetically mediated and the amplitude of pupillary dilation has been demonstrated to correlate with pain perception [6, 9, 12]. This pupillary dilation in response to noxious stimulation is also observed in subjects anaesthetised with propofol or volatile agents. However the persistence of this reflex after a local alpha1 adrenergic blockade in subjects anaesthetised with desflurane suggests that in that context, the sympathetic contribution to pupil size is negligible [13]. Despite these physiological differences, the persistence of pupillary dilation in response to nociceptive stimulation under general anaesthesia makes pupillometry a potentially interesting tool to monitor intraoperative nociception.

We have previously demonstrated, in children under sevoflurane, receiving no muscle relaxants, that skin incision was associated with a fast and ample pupillary dilation (200%

increase in pupillary diameter), although no movement or significant hemodynamic changes occurred. The pupillary dilation was rapidly inhibited by a bolus of alfentanil [5]. Several other publications have described a similar pupillary reactivity to nociceptive stimulation under volatile halogenated agents (sevoflurane, desflurane and isoflurane) [4, 7, 13–15]. Ketamine was used in combination with inhaled general anaesthesia in one of these studies: under desflurane 4–5%, the injection of 1 mg kg^{-1} of ketamine to healthy adults did not modify baseline pupillary diameter [15]. Our study provides the first evidence that pupillary reflex dilation to nociceptive stimulation persists under intravenous ketamine anaesthesia, when no other general anaesthetics are administered to the patient.

Regarding the influence of ketamine, used as a sole anesthetic agent, and pupillary diameter, very few data are available. The effects of ketamine on the autonomous nervous system are still not fully understood. A shift of the cardiac sympatho-vagal balance towards its sympathetic component has been suggested in patients receiving intravenous ketamine [16]. In anaesthetised dogs, a moderate increase of pupillary diameter has been demonstrated after intravenous ketamine [17], but these results have not been confirmed in humans. There are no published data about the possible influence of ketamine on the pupillary reactivity to noxious stimulations.

The relationship between the intensity of nociceptive stimulation and the magnitude of pupillary dilation in anesthetized patients was suggested in a study by Barvais [8]: in patients anaesthetised with propofol, a standardized nociceptive stimulus (60 mA, 10 s, 100 Hz tetanus) was performed at different levels of analgesia, obtained with increasing effect site target concentrations (Ce) of remifentanil. For remifentanil Ce comprised between 0 and 3 ng ml^{-1}, the authors describe a linear relationship between remifentanil Ce and post-stimulation pupillary diameter: for an identical stimulus, pupillary dilation decreases when remifentanil concentration increases. There were two possible (and non-exclusive) explanations to these results: the weaker pupillary dilation could either be attributed to the enhanced analgesia provided by higher concentrations of remifentanil, or merely to the direct dose-dependent miotic effects of remifentanil. Our results support the former hypothesis (less dilation explained by a more powerful analgesia). In contrast with Barvais et al. our variable parameter was the intensity of nociception, not the amount of opioids. Taken together, our findings and those by Barvais et al. suggest that the analgesia-nociception balance might be adequately monitored by pupillometry in anaesthetized subjects.

The pupillary diameters we measured might have been influenced by the previous administration of morphine to our patients. Baseline pupillary diameters and post-stimulation pupillary diameters might have been decreased by oral morphine. However, morphine administration was standardized for all patients, both as an oral premedication (0.3 mg kg^{-1} 1 h before the antiseptic bath) and as a scheduled oral analgesic medication for the remainder of the day (0.15 mg kg^{-1} every 4 h). No other drug known to influence pupillary diameter was administered. Because of the interindividual variability in opioid sensitivity, standardized doses of oral morphine might have affected pupillary diameters differently between our patients. Despite this potential bias, which might have theoretically blunted pupillary response to nociceptive stimuli, our results have reached statistical significance.

Another factor which might have influenced our measurements was that it was not possible, in practice, to standardize ambient light for all measurements. Thus, pupillary diameters might have been influenced by ambient light during the 1–2 s between eyelid opening and light occlusive pupillometer placement. However, this potential bias applies to all patient measurements, as all data collection took place in the same room, between 9.00 and 12.00 AM.

The consistent pupillary response observed in our population (maximal mean dilation $39 \pm 19\%$) occurred while the amplitude of heart rate variation was smaller (maximal mean increase $22 \pm 10\%$), and while movement response was inconstant. Compared to the increase in heart rate, the wider range of pupillary diameter variation in response to nociceptive stimuli has been reported in numerous other studies, both in children [5] and in adults [7]. In these studies, the interpretation of this phenomenon was that pupillometry provided a more sensitive assessment of intraoperative nociception than heart rate variations.

Pupillary dilation, heart rate increase and movement responses to nociception imply sub-cortical structures located at nearby but different anatomic levels: the midbrain for pupillary reflex, the lower half of the brainstem for heart rate and the spinal level for movement. Thus, the current study supports the assumption previously suggested [14], that the dissociation between heart rate, movement and pupillary responses may be explained by different sensitivities to anesthetic drugs of the brain structures involved in these processes. With volatile anesthetics, more specifically with sevoflurane, different Minimum Alveolar Concentrations (MACs) have been determined in children for abolition of pupillary dilation (MAC PUP = 4.8%), blunting of adrenergic response (MAC BAR = 3.6%), movement inhibition (MAC = 2.5%), and return to consciousness (MAC AWAKE = 0.45%) [14, 18–20]. Hence, under sevoflurane, the MAC is higher than the MAC AWAKE: when depth of anesthesia decreases, movement will be restored before consciousness. Although the sensitivity of different areas of the central nervous system to ketamine has not been clearly established, we considered movement as a clinical sign that ketamine anesthesia was becoming insufficient to match

the nociceptive input elicited by the tetanic stimulations, although our patients were still unconscious. Therefore, no patient received a higher stimulation than the one inducing a motor response.

The pharmacokinetics/pharmacodynamics profile of ketamine is not clearly elucidated, especially in terms of sedative and analgesic effects in children [21–23]. Some authors reported a median of 16 min of total sedation after 1 mg kg^{-1} of IV ketamine in children [24] with arousal concentrations close to those described in adults [22]. The peak effect of ketamine in the central nervous system is expected within one minute after IV administration [25]. For that reason, in our study, the first tetanic stimulation was provided 2 min after the IV bolus.

Because we did not provide a continuous infusion of ketamine during our 8 min study period, the patients could not be considered as in a steady-state of analgesia and sedation. The effects of the initial bolus of ketamine certainly decreased over time. However, 10 min after an IV administration of 1 mg kg^{-1} of ketamine, most children are expected to have a serum concentration above 0.1 mg l^{-1}, which is associated with analgesia in adults [25]. Moreover, this continuous decrease in analgesia reinforces our findings: the fact that PRD increases when less analgesia is provided (greater dilation explained by less analgesia) is in accordance with the fact that PRD increases when the stimulation is more intense (greater dilation explained by greater nociceptive input). In both circumstances, the balance between nociception and analgesia is shifted towards nociception. In other words, our results suggest that under ketamine anaesthesia, PRD increases with the level of nociception. The consequence of these findings, in clinical practice, is that intravenous ketamine may not preclude the use of pupillometry monitoring to assess the nociception-antinociception balance in anesthetized patients.

The 32% pupillary dilation associated with movement provides the first data regarding a hypothetical "pupillary threshold" indicating insufficient analgesia. This value was obtained under intravenous ketamine anesthesia, after an oral morphine premedication, and might be different when other anesthetic agents or different opioids doses are used. However, it is close to the 23% dilation threshold predicting a verbal pain score of more than 1 on a four point scale described by Aissou in awake patients [9]. If validation studies confirm the relevance of this strategy, this result might prove useful to guide intraoperative administration of analgesics: as already suggested by Guglielminotti [10], opioid infusion rate could be targeted to keep pupillary diameter response amplitude below a predefined threshold.

One of the limitations of our study was the lack of randomization of the tetanic intensities. As already discussed, we chose incremental tetanic intensities for ethical reasons; indeed we intended to avoid any stimulation above the intensity that would induce movement. This design might have induced a certain degree of habituation leading to a decrease of nociceptive responses; however the amplitude of the pupillary responses suggested that the influence of this potential bias may be weak.

Another limitation of our study could be the use of tetanic stimulations (5–60 mA, 5 s) to generate nociception. Tetanic stimulations have been used in numerous studies investigating monitors of the nociception-antinociception balance. For example, Barvais used a 100 Hz, 60 mA, 10 s tetanus [8], Larson a 65–70 mA, 100 Hz, 5 s tetanus [4, 13]. Other studies evaluating both short duration (5 s) and long duration (30 s) bursts of tetanic stimulation found that only longer duration impulses appeared to correspond to surgical stimulation; the authors suggest that short duration stimuli affect only superficial nociceptive structures, whereas longer duration stimuli affect the deeper tissues as well [26]. In our study, we chose short duration tetanic stimulation as a standardized nociceptive stimulus. Whether the demonstrated relationship between nociceptive intensity and pupillary dilation also applies to other kinds of nociceptive stimulations, and especially surgical stimulations, remains to be demonstrated.

Finally, we did not record pupillary diameter, heart rate or blood pressure in awake children before ketamine injection, so we cannot describe the effect of ketamine on these variables.

In conclusion, this study adds two elements to the increasing collection of published data on pupillometry: in children, nociception-induced pupillary reflex dilation persists under deep sedation obtained with 1 mg kg^{-1} of intravenous ketamine combined with a 0.3 mg kg^{-1} oral morphine premedication, and the magnitude of pupillary reflex dilation depends on the level of nociception. Our results confirm that pupillometry could be a relevant way to monitor nociception in anaesthetised subjects, including those receiving intravenous ketamine.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (Comité de Protection des Personnes CPP Ile de France 5, Hôpital Saint-Antoine, Approval Number: 10923 on March 8th 2011, chairman V.G. Levy.) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil

increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. 2000;93(2):409–17.
2. Kim S-H, Lee MH, Seo H, Lee I-G, Hong J-Y, Hwang J-H. Intraoperative infusion of 0.6–0.9 μg·kg(-1)·min(-1) remifentanil induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. Anesthesiology. 2013;118(2):337–43.
3. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. Paediatr Anaesth. 2015;25(1):73–82.
4. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. Anesth Analg. 1993;76(5):1072–8.
5. Constant I. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. Br J Anaesth. 2006;96(5):614–9.
6. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology. 1999;36(1):44–52.
7. 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;87(4):849–55.
8. Barvais L. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. Br J Anaesth. 2003;91(3):347–52.
9. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. Anesthesiology. 2012;116(5):1006–12.
10. Guglielminotti J, Grillot 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;122(5):985–93.
11. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). Br J Anaesth. 2002;88(2):241–5.
12. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. Pain. 1995;61(3):435–9.
13. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. Anesthesiology. 1996;85(4):748–54.
14. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. Br J Anaesth. 2012;108(4):648–54.
15. Eilers H, Larson MD. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. Auton Neurosci. 2010;152(1–2):108–14.
16. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. Can J Anaesth J Can Anesth. 1995;42(11):1003–9.
17. Kovalcuka L, Birgele E, Bandere D, Williams DL. The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. Vet Ophthalmol. 2013;16(1):29–34.
18. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. Anesthesiology. 1994;80(4):814–24.
19. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology. 1999;90(2):398–405.
20. Davidson AJ, Wong A, Knottenbelt G, Sheppard S, Donath S, Frawley G. MAC-awake of sevoflurane in children. Paediatr Anaesth. 2008;18(8):702–7.
21. Herd D, Anderson BJ. Ketamine disposition in children presenting for procedural sedation and analgesia in a children's emergency department. Paediatr Anaesth. 2007;17(7):622–9.
22. Herd DW, Anderson BJ, Keene NA, Holford NHG. Investigating the pharmacodynamics of ketamine in children. Paediatr Anaesth. 2008;18(1):36–42.
23. Sherwin CMT, Stockmann C, Grimsrud K, Herd DW, Anderson BJ, Spigarelli MG. Development of an optimal sampling schedule for children receiving ketamine for short-term procedural sedation and analgesia. Paediatr Anaesth. 2015;25(2):211–6.
24. Shah A, Mosdossy G, McLeod S, Lehnhardt K, Peddle M, Rieder M. A blinded, randomized controlled trial to evaluate ketamine/propofol versus ketamine alone for procedural sedation in children. Ann Emerg Med. 2011;57(5):425–33.e2.
25. Morton NS. Ketamine for procedural sedation and analgesia in pediatric emergency medicine: a UK perspective. Paediatr Anaesth. 2008;18(1):25–9.
26. Rantanen M, Ypparila-Wolters H, van Gils M, Yli-Hankala A, Huiku M, Kymalainen 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;99(4):509–13.

Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration *versus* Standard Practice Influences Opioid Use

A Randomized Study

Nada Sabourdin, M.D., Jérôme Barrois, M.D., Nicolas Louvet, M.D., Agnès Rigouzzo, M.D., Marie-Laurence Guye, M.D., Christophe Dadure, M.D., Ph.D., Isabelle Constant, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Background: Pupillometry has shown promising results for assessing nociception in anesthetized patients. However, its benefits in clinical practice are not demonstrated. The aim of this prospective randomized study was to evaluate the impact of intraoperative pupillometry monitoring on perioperative opioid consumption in major gynecologic surgery.

Methods: After receiving ethics committee approval and written consent of patients, American Society of Anesthesiologists status I to II women undergoing gynecologic surgery were included in this single-blinded, prospective, parallel-arm randomized study. General anesthesia was standardized with propofol–remifentanil target-controlled infusion. Patients were randomly assigned into two groups. In the pupillometry group, remifentanil administration was guided by pupillary diameter changes. In the standard group, remifentanil administration was left to the discretion of the anesthesiologist. The primary outcome was intraoperative remifentanil consumption.

Results: Fifty-five patients were analyzed. Remifentanil consumption was markedly decreased in the pupillometry group (3.8 [3.4 to 4.8 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$] *vs.* 7.9 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ [6.5 to 9.0 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$] in the standard group; difference = 4.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ [95% CI, 3.0 to 5.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$]; $P < 0.001$). Cumulative 0- to 12-h morphine consumption was reduced in the pupillometry group (two-way repeated measures ANOVA 0.3 ± 0.1 *vs.* 0.4 ± 0.2 mg/kg; $P = 0.048$). A telephone survey 3 months after surgery revealed that 15 of 29 patients in the standard group still experienced procedure-related pain *versus* 3 of 23 in the pupillometry group (chi-square $P = 0.037$). No adverse events associated with pupillometry were observed during the study.

Conclusions: The use of pupillometry to guide intraoperative analgesia reduced intraoperative remifentanil consumption and postoperative morphine requirements. The possible consequences of decreasing intraoperative remifentanil in terms of chronic pain require further investigation. **(Anesthesiology 2017; 127:284-92)**

THE monitoring of nociception is currently one of the major challenges in anesthesiology. Insufficient analgesia can lead to potentially deleterious hemodynamic variations. Conversely, the amount of administered opioids is related to the incidence of general side effects, such as respiratory depression, nausea, pruritus, or urinary retention. The amount of intraoperative remifentanil is also related to the incidence of postoperative remifentanil-induced hyperalgesia, which in turn might be associated with chronic pain.[1,2] Therefore, it is important to determine the minimal effective intraoperative opioid dose for each patient. Clinical parameters such as heart rate or blood pressure changes are currently used to assess intraoperative analgesia. Because these parameters are of questionable reliability and specificity under many circumstances, other physiologic indices or measures may be useful to provide more accurate clinical feedback regarding the level of analgesia. Several noninvasive devices have been investigated and commercialized during the past 10 yr, with different physiologic approaches and substrates, to monitor the intraoperative balance between nociception and antinociception. Their intended goal is to individually customize the intraoperative dose of opioids, avoiding both underdosage and overdosage.[3] Among these recent devices, pupillometry

What We Already Know about This Topic

- Since the days of ether, pupil diameter has been used to assess depth of anesthesia and guide anesthetic dosing
- Objective measurement of pupil diameter to guide intraoperative opioid dosing has not been assessed

What This Article Tells Us That Is New

- Objective pupil measurements were used to guide intraoperative remifentanil dosing in order to maintain postinduction pupil diameter
- In a randomized study, compared with standard approaches, patients in whom remifentanil dosing was pupillometry guided received 50% less intraoperative remifentanil and needed slightly less postoperative patient-controlled analgesia morphine

This article is featured in "This Month in Anesthesiology," page 1A.

Submitted for publication May 9, 2016. Accepted for publication April 24, 2017. From the Department of Anesthesia, Armand Trousseau University Hospital, Paris, France (N.S., J.B., N.L., A.R., M.-L.G., I.C.); and the Department of Anesthesia, Lapeyronie University Hospital, Montpellier, France (C.D.).

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved. Anesthesiology 2017; 127:284-92

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

appears to be a reliable tool. Pupillary diameter increases in response to nociceptive stimuli. This phenomenon is called "pupillary reflex dilation" and is observed in awake and anesthetized patients. The amplitude of pupillary reflex dilation is proportional to the intensity of nociceptive stimuli and inversely proportional to the amount of administered opioids.[4–7] In fact, during surgery, pupillary diameter is a dynamic function of the intensity of surgical stimuli and opioid dosage. However, no study has evaluated the potential clinical benefits of pupillometry-guided intraoperative analgesia. We hypothesized that remifentanil administration guided by pupillary diameter measurement would result in a difference in total intraoperative remifentanil consumption compared with standard practice. Therefore, we designed a randomized trial to investigate opioid requirements when intraoperative analgesia is guided by pupillometry compared with standard practice in women presenting for elective gynecologic surgery.

Materials and Methods

This was a prospective, single-blinded, pilot study approved by our institutional review board at St. Antoine Hospital (Paris, France; approval No. 10816). Recruitment took place between November 2010 and December 2012. Written informed consent was obtained for each patient. This study is registered with clinicaltrials.gov identifier NCT02576600. It was conducted in a single center, at Armand Trousseau Hospital (Paris, France).

We included women aged from 18 to 60 yr, American Society of Anesthesiologists (ASA) status I to II, scheduled for a gynecologic surgery under general anesthesia, with an expected procedural duration of at least 60 min. We excluded patients with chronic pain or preoperative analgesic or neuroleptic medication; patients with any history of substance abuse or psychiatric disease; patients with any ophthalmologic, neurologic, or metabolic disease; and patients under medications that could interfere with the autonomous nervous system (*e.g.*, β blockers).

After inclusion, patients were randomly assigned in parallel arms: one pupillometry group, and one standard group. Randomization sequence was achieved *via* a computer-generated list, by blocks of eight subjects, in a 1:1 ratio. An opaque sealed envelope containing the allocation group of the patient was inserted into her medical file. The investigator discovered the group to which the patient was allocated by opening the envelope on the day of surgery, before entering the operation room.

All of the patients received an oral premedication of 1 mg/kg of hydroxyzine, 1 h before the procedure. Standard monitoring included heart rate, blood pressure, oxygen saturation, neuromuscular blocking agents monitoring (TOF watch; Spacelabs Healthcare, USA), bispectral index (BIS; Covidien, Ireland), inspired and expired oxygen and carbon dioxide fractions, and central temperature. Pupillary diameter measurements were performed with the video pupillometer Algiscan (ID Med, France). This noninvasive device allows pupillary diameter measurement *via* an infrared camera that recognizes and tracks the pupil. The Algiscan includes an opaque rubber cup that surrounds the measured eye. The video pupillometer never touches the eye. Every measure requires holding the eyelid open for approximately 5 s (1 s to open the eyelid, 3 s to correctly position the device and press the "measure" button, and 1 s to close the eyelid), then the eye is closed again until the next measure. The measures are instantaneous pupillary diameters; they are not averaged over any period of time. In this study, no standardized stimulation, such as a calibrated tetanus, was applied to the patient before the measures.

Anesthesia was induced by effect-site target-controlled infusion (Base Primea; Fresenius-Kabi, Germany) of propofol and remifentanil. Using the Schnider model, the initial effect-site target concentration (Ce) of propofol was set at 6 μg/ml. Using the Minto model, the initial remifentanil Ce was set at 4 ng/ml. After a bolus of 0.5 mg/kg of atracurium, patients were intubated. After intubation, remifentanil Ce was set at 3 ng/ml. Propofol Ce was adjusted after intubation to maintain the BIS value between 40 and 60 throughout the procedure. Ventilation (50% oxygen and 50% air) was adjusted to maintain end-tidal carbon dioxide between 35 and 45 mmHg. If the train-of-four induced more than one response before the beginning of wound closure, a bolus of 0.25 mg/kg of atracurium was injected. Baseline values for heart rate, blood pressure, and pupillary diameter were recorded when the surgeon was ready to begin the procedure, at least 10 min after tracheal intubation, under stable general anesthesia, before any surgical stimulation.

For remifentanil management, patients were randomly assigned in two groups. In the standard group, intraoperative remifentanil Ce was left to the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient, according to his usual practice. In our institution, pupillometry is not part of standard practice; therefore, in this group, pupillary diameter was measured every 5 min by a separate independent investigator who had no input on clinical management. The anesthesiologist in charge of the patient was blinded to the results of pupillary diameter measurements. In the pupillometry group, intraoperative remifentanil Ce was adapted every 5 min based on the variation in pupillary diameter. If pupillary diameter was increased by more than 30% compared with baseline (before skin incision), remifentanil concentration was increased by 0.5 ng/ml. If pupillary diameter was increased by 5 to 30% compared with baseline, remifentanil concentration was not modified. Finally, if pupillary diameter remained within 5% of baseline, remifentanil concentration was decreased by 0.5 ng/ml. The lower limit of remifentanil concentration allowed in the protocol was 1 ng/ml.

Several safety items for hemodynamic changes were added to our algorithm to manage a possible discrepancy between the changes in pupillary diameter and hemodynamic variations. In the pupillometry group, if blood pressure increased by more than 20% compared with baseline with a less than 30% increase in pupillary diameter, patients received intravenous boluses of 1 mg/kg of nicardipine. Conversely, if blood

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

pressure dropped by more than 30% with a pupillary dilation greater than 5% of baseline, patients received 500 ml of lactated Ringer's solution and intravenous boluses of 3 mg of ephedrine until blood pressure was restored. Finally, if heart rate decreased to less than 50 beats/min, remifentanil Ce was decreased by 0.5 ng/ml, whatever the size of the pupil.

For all of the patients, the first measurement was made under general anesthesia, just before skin incision, to determine baseline parameters. Subsequent measures were made every 5 min until wound closure; for example, during a 3-h surgery, 37 measurements were made. At the time of each measurement, the following additional data were manually reported on the dedicated data collection sheet: heart rate, blood pressure, temperature, BIS, propofol Ce, remifentanil Ce, and pupillary diameter. Sterile saline ophthalmic instillations were performed every 60 min for all of the patients.

In both groups, patients received 15 mg/kg of intravenous paracetamol and a bolus of 0.1 mg/kg of intravenous morphine 20 min before the end of the procedure. Remifentanil was stopped at the completion of wound closure. In the recovery room, intravenous morphine was titrated by administering 0.05 mg/kg boluses every 5 min until the visual analog scale (VAS) score was under 4/10. Then, morphine administration was managed by a standardized patient-controlled analgesia device with boluses of 1 mg, a refractory period of 6 min, and a maximal dose of 40 mg per 4 h. All of the patients received 15 mg/kg of scheduled intravenous paracetamol every 6 h for 24 h. Pain assessments were performed every 2 h during 8 h, then at the twelfth hour after the end of surgery. If the VAS score was greater than 3/10 despite morphine and paracetamol analgesia, patients received nefopam 20 mg IV every 6 h as necessary. If VAS score remained greater than 4/10, patients received ketoprofen 50 mg IV every 6 h as needed. Twenty-four hours after surgery, patients were asked to rate their overall satisfaction with pain management on a 4-point scale (0 = not satisfied at all, 3 = very satisfied). Patients were also interviewed using a standard set of questions to detect possible intraoperative awareness. We scheduled a telephone interview with each patient 3 months after the procedure to assess for the presence of persistent pain related to the surgery. All of the patients agreed to these postoperative interviews before inclusion in the study.

The main outcome measure was the total intraoperative remifentanil consumption. In addition, we analyzed propofol consumption, postoperative morphine requirements, and pain scores (VAS) from the recovery room until the twelfth hour after the end of surgery. Intraoperative data included anesthetic duration, number of remifentanil Ce modifications, baseline pupillary diameter, mean heart rate and blood pressure, ephedrine or nicardipine injections, and time to emergence (defined by the time between remifentanil discontinuation and extubation). Postoperative data included the need for nefopam and ketoprofen rescue analgesia, potential awareness, and patient's overall satisfaction before discharge. We also recorded the incidence of opioid-related side effects (nausea, vomiting, pruritus, urinary retention, and respiratory depression), and any ophthalmologic complication occurring within 12 h postoperatively. Finally, the persistence of any pain related to surgery 3 months after the procedure was recorded. No changes to the original protocol were made during the course of the study.

Statistical Analysis

The primary endpoint in this study was the remifentanil dose administered during surgery. Based on previous studies[8,9] investigating the influence of monitoring nociception in guiding perioperative opioid administration, the sample size was calculated to detect a difference of means of 25% with an expected SD within groups of 30%. A sample size of 24 patients was selected for each group, calculated by the Student's *t* test, with a level of significance of 0.05 and a power of 0.8. We estimated a 30% dropout, resulting in the final enrollment of 32 patients in each group (total 64 patients).

Statistical analysis was performed using XLSTAT 2011.4.04 (Addinsoft, France). The normal distribution of the continuous data was first evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. The normally distributed data were analyzed using the Student's *t* test. The nonnormally distributed and nonparametric data were analyzed using the Mann–Whitney U test. The Mann–Whitney U test was used to analyze the intraoperative remifentanil consumption and patient satisfaction. For the primary outcome, the 95% CI of the median difference was calculated with the method described by Bonett and Price.[8] The Student's *t* test was used to compare the mean values of intraoperative propofol consumption, baseline pupillary diameters, BIS values, emergence times, hemodynamic data, and the postoperative cumulative 0- to 12-h morphine consumption. Chi-square tests were used to compare the frequency of nicardipine injections, nausea, the number of patients requiring rescue analgesia by nefopam or ketoprofen, and the number of patients still reporting pain after 3 months. Fisher exact test was used to compare the frequency of ephedrine injections, as well as postoperative pruritus. Postoperative pain scores up to 12 h after surgery were analyzed using two-way repeated-measures ANOVA. The relationship between intraoperative consumption of remifentanil and postoperative morphine requirement was assessed with a covariance analysis (ANCOVA). For this ANCOVA, the outcome was postoperative cumulative 0- to 12-h morphine consumption, the predictor was the group, and the covariate was intraoperative remifentanil consumption. This analysis was developed *post hoc*. The relationship between baseline pupillary diameter and baseline BIS, as well as the relationship between baseline pupillary diameter and baseline propofol Ce, were investigated using the Spearman rank correlation test.

Data are expressed as mean ± SD, median (25th to 75th percentiles), or number of patients (percentage). *P* values

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

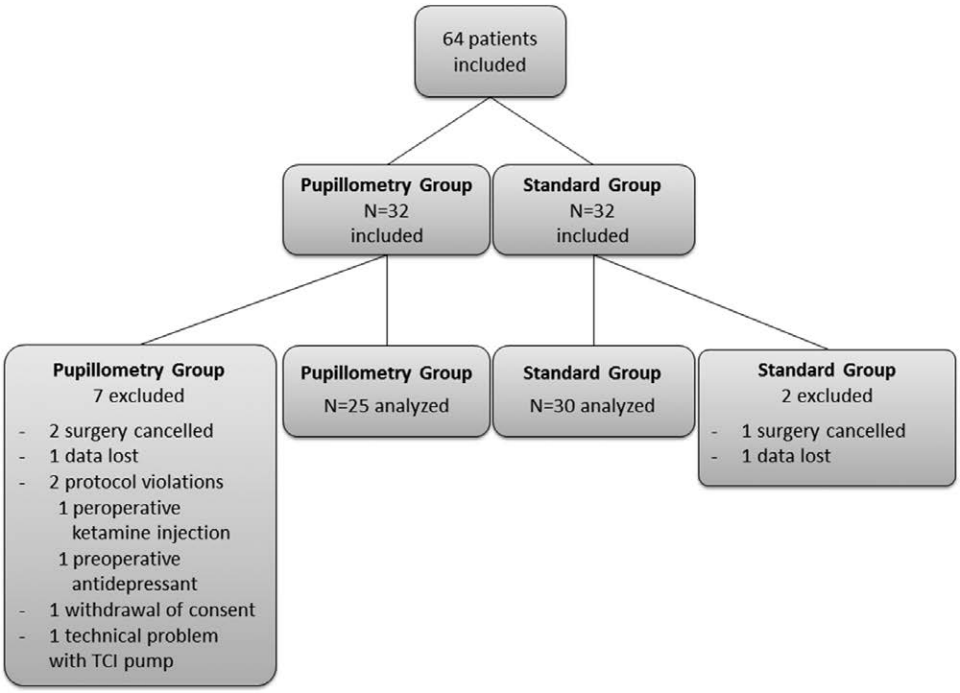


Fig. 1. Flow chart.

Table 1. Demographic Data

Variable	Pupillometry	Standard
No. of patients	25	30
Age (yr)	46 ± 8	44 ± 8
Weight (kg)	68 ± 14	66 ± 14
Height (cm)	166 ± 6	163 ± 6

were reported as two-tailed values, and a P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Sixty-four patients were included in the study. Nine patients were secondarily excluded; thus, data were analyzed for 25 patients in the pupillometry group and 30 patients in the standard group. Details are given in the flow chart provided in figure 1. Demographic data were similar in both groups (table 1). A total of 1,536 measurements were performed during the study, including 810 measures on the 30 patients in the standard group and 726 measures on the 25 patients in the pupillometry group.

Intraoperative data are detailed in table 2. Remifentanil consumption was markedly decreased in the pupillometry group as compared with the standard group (3.8 [3.4 to 4.8 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$] *vs.* 7.9 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ [6.5 to 9.0 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$]; difference = 4.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ [95% CI, 3.0 to 5.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$]; Bonett and Price $P < 0.001$; fig. 2). Propofol consumption was similar in both groups (8.5 ± 1.1 *vs.* 8.8 ± 1.3 mg $\cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$; Student's t test $P = 0.34$; fig. 2). The number of changes in remifentanil Ce was similar in both groups. Individual evolution of remifentanil Ce is given for every patient in figure 3. Baseline pupillary diameter was similar in both groups. The range of baseline pupillary diameters was 1.5 to 2.4 mm in the standard group and 1.5 to 2.3 mm in the pupillometry group. Mean intraoperative heart rate and blood pressure were similar in both groups. Mean duration of anesthesia and time to emergence were similar in the standard and pupillometry groups. Eleven patients in the pupillometry group received a bolus of nicardipine but none in the standard group. There was no difference in ephedrine requirement between the standard and pupillometry groups. The correlation coefficients between the baseline pupillary diameters and either the BIS value or propofol Ce were of moderate sizes and did not reach statistical significance (Spearman, respectively, $r = 0.20$, $P = 0.15$ and $r = 0.22$, $P = 0.13$).

Postoperative data are detailed in table 3. Cumulative 0- to 12-h morphine consumption was reduced in the pupillometry group as compared with the standard group (0.3 ± 0.1 *vs.* 0.4 ± 0.2 mg/kg; Student's t test $P = 0.048$; fig. 2). There was a significant linear correlation between the intraoperative remifentanil consumption and postoperative cumulative 0- to 12-h morphine consumption (ANCOVA $r = 0.38$; $P = 0.005$; fig. 4). Postoperative pain levels were low. VAS scores were not statistically different between either the two groups or between the different time points (ANOVA $P = 0.95$ and $P = 0.37$, respectively; no interaction; fig. 5). Rescue analgesic requirements were similar in both groups. The incidence of opioid-related side effects was similar in both groups. No urinary retention or respiratory depression was observed. No ophthalmic complications occurred. No awareness was

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

Table 2. Intraoperative Data

Variable	Pupillometry (N = 25)	Standard (N = 30)	*P* Value
Duration of anesthesia (h)	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.8	0.30
No. of changes in remifentanil target concentration	4 ± 2	5 ± 2	0.33
Duration between intubation and baseline measurement (min)	31 ± 11	27 ± 11	0.21
Baseline pupillary diameter (mm)	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	0.74
Mean heart rate during surgery (beats/min)	67 ± 10	69 ± 11	0.57
Mean blood pressure during surgery (mmHg)	89 ± 12	85 ± 8	0.26
Patients requiring nicardipine, n (%)	11 (42.3)	0	< 0.001
Patients requiring ephedrine, n (%)	3 (11.5)	1 (3.3)	0.32
Mean bispectral index	40 ± 7	40 ± 8	0.72
Emergence time (min)	17 ± 7	15 ± 8	0.33

Data are mean ± SD unless otherwise specified.

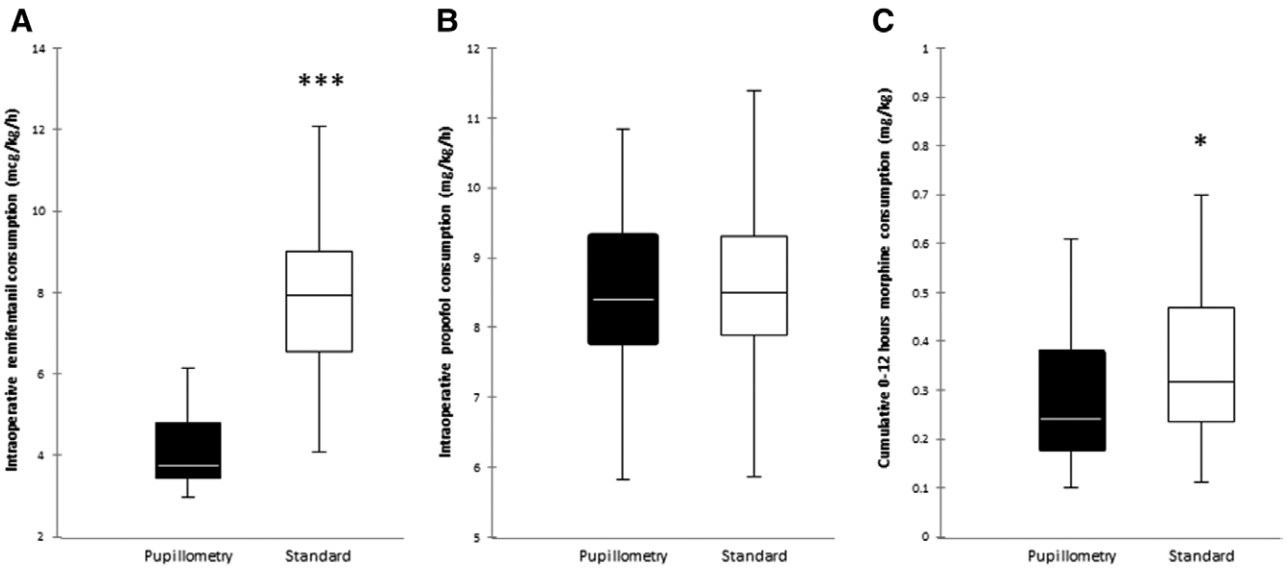


Fig. 2. (*A*) Intraoperative remifentanil consumption: median (25th to 75th percentile), range. (*B*) Intraoperative propofol consumption: median (25th to 75th percentile), range. (*C*) Postoperative cumulative 0- to 12-h morphine consumption: median (25th to 75th percentile), range. *$P < 0.05$. ***$P < 0.001$.

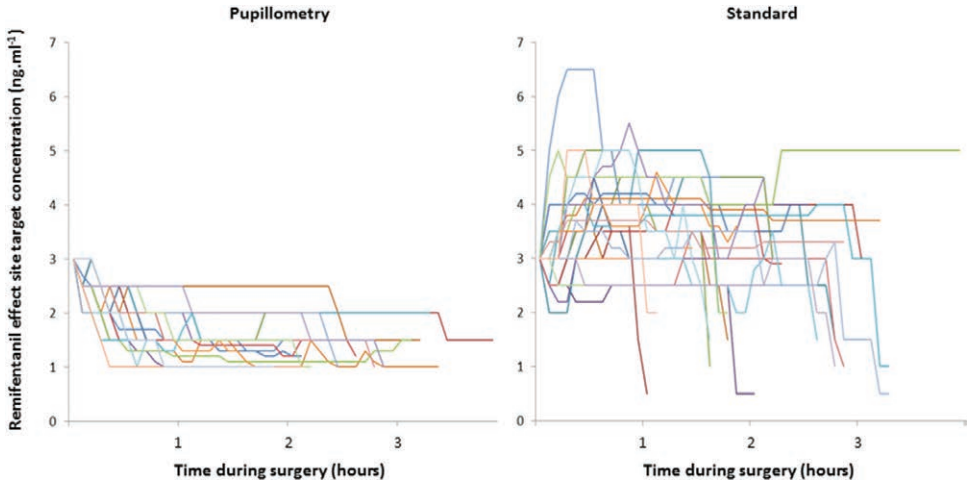


Fig. 3. Individual evolution of remifentanil effect-site target concentration in the pupillometry (*25 lines*; left) and standard groups (*30 lines*; right). Each *line* represents a patient.

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

Table 3. Postoperative Data

Variable	Pupillometry (n = 25)	Standard (n = 30)	*P* Value
Patients requiring nefopam, n (%)	20 (80)	25 (83)	0.94
Patients requiring ketoprofen, n (%)	12 (48)	13 (43)	0.99
Postoperative nausea or vomiting, n (%)	9 (36)	13 (43)	0.78
Pruritus, n (%)	1 (4)	0	0.46
Suspected awareness, n (%)	0 (1 reported dreaming)	0	—
Patient satisfaction, median (25th to 75th percentile)	3 (2–3)	2 (1–3)	0.054

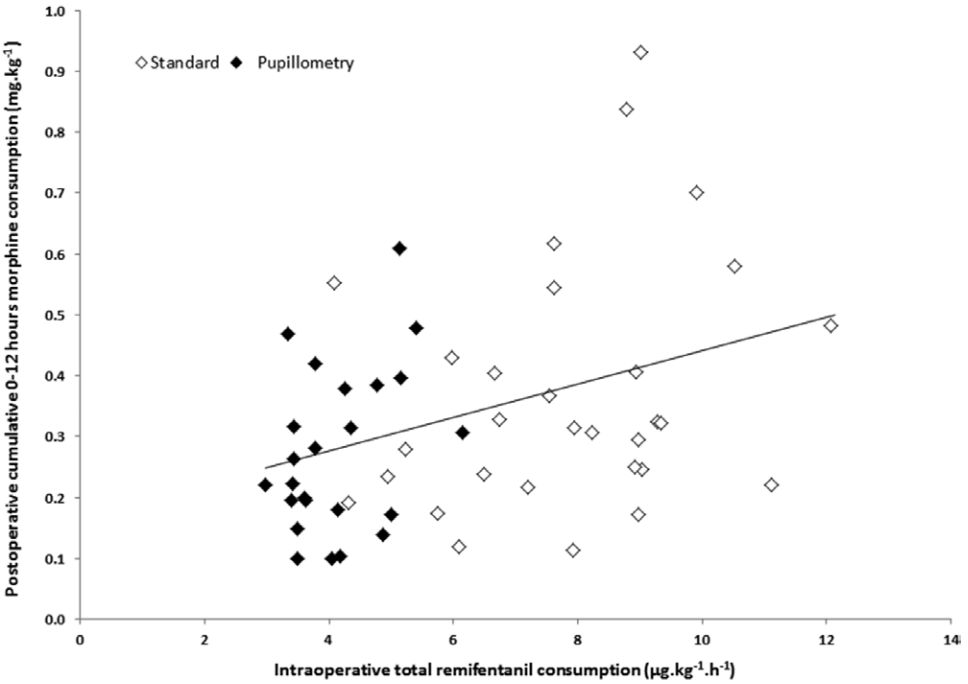


Fig. 4. Relationship between total intraoperative remifentanil consumption and cumulative 0- to 12-h postoperative morphine consumption. Each *point* represents a patient. *Black squares* represent patients from the pupillometry group and *white squares* represent patients from the standard group. After testing for homogeneity of covariance, the *solid line* represents the correlation between intraoperative remifentanil consumption and cumulative 0- to 12-h postoperative morphine consumption in both groups. ANCOVA r = 0.38; *P* = 0.005.

suspected in any patient. Median patient satisfaction regarding pain management during their hospital stay was 3 in the pupillometry group and 2 in the standard group.

Three months after the procedure, one patient in the standard group and two in the pupillometry group did not answer our repeated telephone calls. In the standard group, 15 of 29 responding patients still reported pain related to the procedure *versus* 3 of 23 in the pupillometry group (chi-square test *P* = 0.004; fig. 5). Symptoms were described either as deep abdominal or pelvic pain or superficial pain close to the surgical wound.

Discussion

In women anesthetized by propofol and remifentanil target-controlled infusion, we demonstrated a marked reduction in intraoperative remifentanil consumption when pupillometry was used to guide remifentanil Ce compared with standard practice. This intraoperative reduction of remifentanil was further associated with lower postoperative morphine requirements during the 12 h after emergence.

The standard management of remifentanil relies mainly on appreciation of hemodynamic variations. Indeed, a nociceptive stimulation induces an autonomic response, characterized by an increase in sympathetic activity and a decrease in parasympathetic activity, both resulting in an increase in heart rate and blood pressure. However, under general anesthesia, these hemodynamic responses may be modified by interfering physiopathologic processes, such as hypovolemia, laparoscopic pneumoperitoneum, or concomitant drug therapies. By contrast to this approximate assessment of nociception, more and more reasons have emerged to be rigorous regarding the doses of intraoperative opioids. Insufficient analgesia is known to be deleterious by increasing the blood level of stress hormones, for example leading to tachycardia or hypertension. Excessive intraoperative remifentanil administration, in contrast, might lead to increased postoperative

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

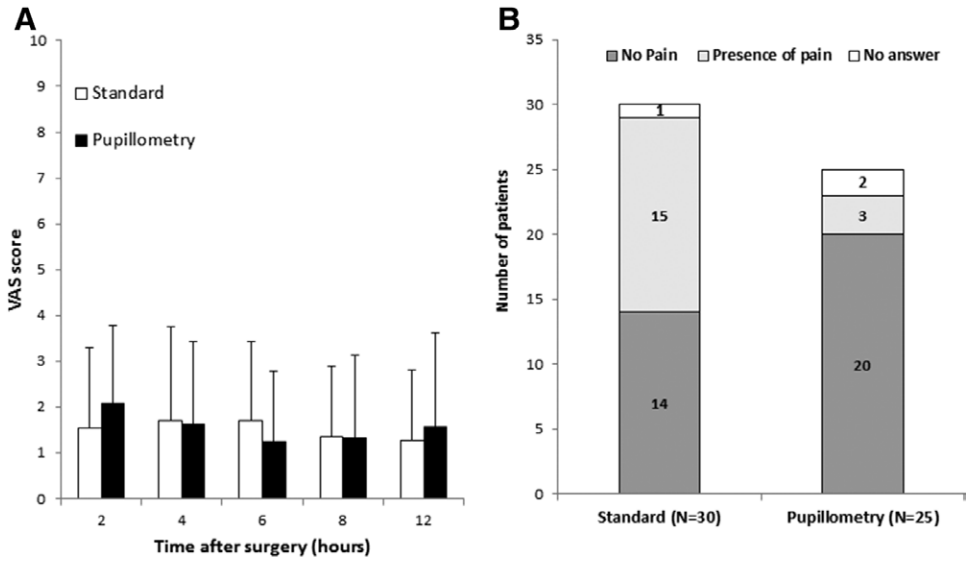


Fig. 5. Postoperative pain. (*A*) During the first 12 h, by visual analog scale (VAS), in the pupillometry (*black*) and standard (*white*) groups: mean, SD. (*B*) Three months after procedure, by telephone survey. *Light gray* indicates number of patients who reported persistent pain; *dark gray* indicates number of patients who reported no persistent pain; and *white* indicates number of patients who did not answer our phone calls.

morphine requirements, a phenomenon described by some authors as remifentanil-induced hyperalgesia.[2]

Pupillometry is one of the devices commercialized for the assessment of intraoperative nociception.[3] However, no study has investigated a potential clinical benefit associated with its use. The main problem seems to be determining the clinically relevant thresholds of pupillary dilatation to characterize insufficient or excessive analgesia. In our study, the choice of the percentage of pupillary dilatation leading to changes in remifentanil Ce was a major issue. A recent study reported that, in awake patients, a pupillary dilation of 23% predicted a verbal pain score of more than 1 on a 4-point scale with 91% sensitivity and 94% specificity.[7] In addition, in a preliminary study, we have found in children anesthetized with ketamine that movement in response to nociceptive stimulation was associated with pupillary dilation of more than 32% (N. Sabourdin, M.D., I. Constant, Ph.D., Department of Anesthesia, Armand Trousseau Hospital, Paris, France; personal data). Based on these findings, we established the threshold of pupillary dilatation for remifentanil Ce increase to be 30%. The Algiscan has a precision of 0.1 mm, corresponding with 5% of a 2.0-mm baseline diameter. Therefore, we considered the pupillary response to be insignificant when less than 5%, allowing a decrease in remifentanil Ce.

Pupillometry is not the first monitor that was tested to guide remifentanil infusion. The Surgical Pleth Index (SPI; General Electric, USA) was also evaluated in two studies on patients anesthetized with propofol and remifentanil, which both demonstrated a decrease in intraoperative remifentanil consumption when the SPI was used to guide analgesic administration compared with standard practice.[9,10] These findings, taken together with our results, suggest that intraoperative assessment of the nociception–antinociception balance might help anesthesiologists tailor opioid administration to each patient's individual requirements. Thus, it might become possible to administer the minimal necessary amount of analgesics to each patient.

The mean remifentanil consumption observed in the standard group was consistent with data reported in other studies involving total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil in patients undergoing gynecologic surgery.[11,12] Our design prioritized pupillary diameter changes over hemodynamic variations; consequently, the administration of nicardipine was more frequent in the pupillometry group. No adverse hemodynamic effects were observed as a result of this management. Remifentanil and propofol act synergistically on the depth of anesthesia, but, interestingly, despite the low concentrations of remifentanil reached in the pupillometry group, no patient reported features suggesting awareness.

Pupillometry-guided remifentanil administration did not result in more frequent remifentanil Ce adaptations. The difference in total remifentanil consumption seems related not to the number of changes but rather to the direction and amplitude of these changes (fig. 3). In the pupillometry group, most changes were remifentanil Ce 0.5 ng/ml decreases, whereas, in the standard group, changes were bidirectional (increases or decreases), and their amplitude was sometimes greater than 0.5 ng/ml.

Pupillary diameter is under dual sympathetic/parasympathetic control: sympathetic output causes pupillary dilation, and parasympathetic output causes constriction. In awake subjects, pupillary dilation in response to painful stimulation is primarily mediated by sympathetic activation. However, in anesthetized humans, pupillary dilation seems to be

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

primarily caused by an inhibition of the parasympathetic pathways from the Edinger–Westphal nucleus.[13] Under anesthesia, the reflex dilation of the pupil might be mediated by noradrenergic inhibition of the preganglionic parasympathetic neurons in the Edinger–Westphal nucleus, with little contribution from the direct sympathetic pupillary pathway.

Opioids directly affect pupillary diameter. By decreasing the inhibitory control over the Edinger–Westphal nucleus, opioids increase the activity of the efferent parasympathetic pathway between the Edinger–Westphal nucleus and the pupil, leading to a contraction of the circular sphincter of the iris.[14] In our study, we adapted remifentanil Ce to pupillary diameter variations. It is of course very likely that part of these pupillary diameter variations were determined by variations in remifentanil plasma concentration through the direct action of opioids on the pupil. However, if pupillary diameter results in part from the amount of opioids, it also depends on the intensity of the nociceptive stimulation to which the patient is exposed. Because of this double dependence (amount of opioids and nociceptive intensity), we consider that pupillary diameter under general anesthesia characterizes the balance between nociception and antinociception rather than a simple surrogate measure of opioid effect on the pupil.

In our study, we did not apply standardized nociceptive stimuli, such as calibrated tetanus, to assess pupillary reflex dilation. Because we wanted to test the potential benefits of pupillometry in clinical practice, we chose to consider surgery as the nociceptive stimulus determining pupillary dilation. The level of nociception induced by surgery varies over time. Some surgical stages are particularly intense (*e.g.*, skin incision, hysterotomy), whereas others are less so (*e.g.*, tubal ligation, wound closure). To keep the nociception–antinociception balance at equilibrium, we should be able to adapt our intraoperative analgesia to the individual instantaneous needs of the patient. In the future, monitors such as the pupillometer (or the SPI,[9,10] the Analgesia–Nociception Index,[15] or more recent devices, such as the Nociception Level Index[16]) might help us achieve this goal.

The analysis of baseline pupillary diameters provides interesting data about the interindividual variability of remifentanil effects on pupillary diameter. Baseline pupillary diameter varied within a wide range in our population, and neither concomitant BIS value nor propofol Ce could account for this variability. One remaining possible explanation of this phenomenon could be the interindividual sensitivity to opioids. These results confirm the relevance of individualized customization of intraoperative opioid administration.

The relationship between intraoperative remifentanil consumption and postoperative morphine requirements has been questioned by numerous authors. Indeed, it seems that, for similar procedures, higher intraoperative remifentanil consumption is associated with higher postoperative opioid requirements.[17,18] This phenomenon is currently attributed to the development of remifentanil-induced hyperalgesia.[2] The first short-term consequence of remifentanil-induced hyperalgesia after surgery is the increase in postoperative morphine requirements, potentially leading to an increased incidence of side effects. In our study, despite a significant difference in postoperative morphine consumption, we failed to demonstrate any difference regarding side effects. That may be explained by insufficient statistical power: indeed, our population size was calculated from our primary outcome, which was remifentanil consumption. Another possible association with remifentanil-induced hyperalgesia is the persistence of pain at the surgical site, with the potential risk of chronic pain development. This association has already been suggested by De Kock *et al.*[19] in adults undergoing major colorectal surgery. Three months after surgery, women from the standard group reported persistent pain more frequently than those from the pupillometry group. However, the interpretation of these results is subject to serious limitations: the incidence of chronic pain was not our primary outcome, and we did not use a validated chronic pain questionnaire during the telephone interview. Further investigation is required to more precisely characterize the persistent pain and whether its incidence may be reduced by a decrease in intraoperative opioid consumption.

There are several other limitations to our study. We only included relatively young and healthy patients, without cardiovascular disease, so our results cannot be extrapolated to older or more fragile patients. In addition, whether pupillary guidance of analgesia reduces opioid consumption when different concomitant anesthetic agents are used needs to be demonstrated.

Baseline pupillary diameter was obtained by a single instantaneous measurement. The individual thresholds of 5 and 30% would have gained in precision and accuracy if baseline diameter had been averaged over several measures. In addition, because of this single baseline measurement, our study does not allow the assessment of intraindividual variability of pupillary diameter in the absence of nociceptive stimulation.

It was not possible, in practice, to standardize ambient light for all measurements. Thus, pupillary diameters might have been influenced by ambient light during the 1 to 2 s between eyelid opening and light occlusive pupillometer placement. However, this potential bias applies to the measures for all patients in both groups (1,536 measures). It is unlikely that this possible confounding factor alone accounts for the very significant difference in remifentanil consumption between the groups.

Finally, in our protocol, we used pupillary size alone to guide remifentanil administration. A monitoring system combining different approaches of nociception (*e.g.*, sympathetic, parasympathetic, central, peripheral) would probably provide the best results for guiding intraoperative analgesia. Our study does not recommend pupillometry as a sole monitoring device to guide intraoperative analgesia; its goal is rather to validate pupillary diameter as one relevant index in this indication.

In conclusion, we have demonstrated that it was possible to significantly reduce intraoperative remifentanil

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

consumption when pupillometry was used to guide remifentanil administration compared with standard practice. In addition, cumulative 0- to 12-h postoperative morphine consumption was also reduced. This decrease in remifentanil and morphine consumptions was not associated with any evidence of perioperative opioid underdosage.

Our results suggest that the reduction of intraoperative remifentanil consumption might become an important endpoint for improving the global analgesic management of surgical patients. Further studies are required to confirm our results and any possible benefits in terms of chronic pain after surgery.

Research Support

Support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

Reproducible Science

Full protocol available at: nada.sabourdin@aphp.fr. Raw data available at: nada.sabourdin@aphp.fr.

Correspondence

Address correspondence to Dr. Sabourdin: Département d'Anesthésie, Hôpital Armand Trousseau, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France. nada.sabourdin@aphp.fr. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

References

1. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD: Remifentanil-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: A systematic review. Am J Ther 2015; 22:e62–74
2. Fletcher D, Martinez V: Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth 2014; 112:991–1004
3. Constant I, Sabourdin N: Monitoring depth of anesthesia: From consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. Paediatr Anaesth 2015; 25:73–82
4. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW: Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: Relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology 1999; 36:44–52
5. 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; 87:849–55
6. 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; 91:347–52
7. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M: Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: A prospective and observational study. Anesthesiology 2012; 116:1006–12
8. Bonett DG, Price RM: Statistical inference for a linear function of medians: confidence intervals, hypothesis testing, and sample size requirements. Psychol Methods 2002; 7:370–83
9. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM: Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. Br J Anaesth 2013; 110:622–8
10. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B: Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. Anesthesiology 2010; 112:1175–83
11. Li M, Mei W, Wang P, Yu Y, Qian W, Zhang ZG, Tian YK: Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56:368–75
12. Pokkinen SM, Yli-Hankala A, Kalliomäki ML: The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58:980–5
13. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M: Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. Anesthesiology 1996; 85:748–54
14. Larson MD: Mechanism of opioid-induced pupillary effects. Clin Neurophysiol 2008; 119:1358–64
15. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B: Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (ΔANI). J Clin Monit Comput 2016; 30:977–84
16. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI: Preliminary intraoperative validation of the Nociception Level Index: A noninvasive nociception monitor. Anesthesiology 2016; 125:193–203
17. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M: Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000; 93:409–17
18. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M: Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology 2005; 103:147–55
19. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H: 'Balanced analgesia' in the perioperative period: Is there a place for ketamine? Pain 2001; 92:373–80

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
Downloaded From: http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/jasa/936384/ on 07/24/2017

Anesthetic Clinical Pharmacology Section Editor: **Ken B. Johnson**
Preclinical Pharmacology Section Editor: **Markus W. Hollmann**

Pupillary Pain Index Changes After a Standardized Bolus of Alfentanil Under Sevoflurane Anesthesia: First Evaluation of a New Pupillometric Index to Assess the Level of Analgesia During General Anesthesia

Nada Sabourdin, MD,* Coumba Diarra, MD,* Risa Wolk, MD,† Véronique Piat, MD,* Nicolas Louvet, MD,* and Isabelle Constant, PhD*

BACKGROUND: The pupillary pain index (PPI) is a novel pupillometric index, designed to assess intraoperative analgesia. It is based on the evaluation of the pupillary response to electrical stimuli of increasing intensity. It ranges from 1 (low level of pupillary reactivity, high level of analgesia) to 10 (high level of pupillary reactivity, low level of analgesia). In this first evaluation of the PPI, our objective was to investigate the PPI changes after a bolus of 10 μg·kg^{-1} of alfentanil in children under sevoflurane general anesthesia.
METHODS: After ethics committee approval and informed consent, 20 healthy children (9 ± 5 years) undergoing elective surgery under general anesthesia were included in this prospective, open, registered pilot study (NCT02646592). Anesthetic induction was standardized with sevoflurane 6% and propofol 1 mg·kg^{-1}. After tracheal intubation, sevoflurane concentration was maintained at 2% for 10 minutes. A first PPI measurement was performed (PPI-1), and a bolus of 10 μg·kg^{-1} was administered. Two minutes after this bolus, a second PPI measurement was performed (PPI-2). Heart rate, blood pressure, and bispectral index were recorded before and after each PPI measurement. Resting pupillary diameter was recorded before each PPI measurement. PPI scores before and after the bolus of alfentanil were compared using a Wilcoxon signed rank test.
RESULTS: PPI scores decreased after administration of a bolus of alfentanil (median difference: −3 [95% confidence interval, −4 to −2]). The median (quartiles) of PPI-1 (baseline, before alfentanil) was 6 (4, 7), and the median (quartiles) of PPI-2 (after alfentanil) was 2 (2, 3) ($P < .001$). No difference was found in resting pupillary diameter before PPI-1 and PPI-2 (2.2 ± 0.2 and 2.2 ± 0.3 mm, respectively; $P = .86$). There were no significant changes in heart rate or blood pressure after PPI measurements ($P = .46$ and .49, respectively). Bispectral index was slightly increased after PPI measurements ($P = .01$; mean bispectral index increase <5%). No withdrawal movements occurred during PPI measurements.
CONCLUSIONS: There was a significant decrease in PPI after alfentanil administration. The results of this pilot study suggest that PPI score decreases when the level of analgesia increases. PPI measurement was not associated with a clinical or hemodynamic nociceptive response. This new index might provide useful information to individually adapt opioid administration before nociceptive stimuli under general anesthesia. (Anesth Analg 2019;128:467–74)

KEY POINTS

- **Question:** Does pupillary reactivity, measured by the novel pupillary pain index, change after a bolus of 10 μg·kg^{-1} of alfentanil in patients under sevoflurane anesthesia?
- **Finding:** Pupillary pain index was lower after the bolus of alfentanil.
- **Meaning:** Pupillary pain index might be a relevant tool to monitor the level of analgesia in anesthetized patients.

The intraoperative monitoring of response to noxious stimuli is an important issue for anesthesiologists. The objective is to optimize the dose of analgesics for each patient during the different stages of a surgical procedure, avoiding both under- and overdosage. Several monitors have been developed to assess intraoperative nociceptive transmission.[1] Even if their physiological substrates and methods of analysis differ, they are all based on an evaluation of the balance between sympathetic and parasympathetic neural activity. These monitors share another

From the *Department of Anesthesiology, Armand Trousseau Hospital, Paris, France; and †Department of Anesthesia, Columbia University Medical Center, New York, New York.

Accepted for publication June 18, 2018.

Funding: None.

The authors declare no conflicts of interest.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society
DOI: 10.1213/ANE.0000000000003681

Ethics approval: Comité de Protection des Personnes CPP Ile de France 5, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris. E-mail: Cpp.iledefrance5@sat.aphp.fr. Approval number: 15011 on March 3, 2015.

Registration: NCT 02646592.

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Nada Sabourdin, MD, Department of Anesthesiology, Armand Trousseau Hospital, 26 Av Dr A. Netter, Paris 75012, France. Address e-mail to nada.sabourdin@aphp.fr.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

characteristic: they all provide a retrospective diagnosis that analgesia is either insufficient or excessive and thus only allow a posteriori correction of inadequate analgesia. No current index can predict if an individual patient will have a clinical reaction (eg, heart rate increase) after a painful stimulus, such as skin incision.

The pupillary pain index (PPI) is a novel pupillometric measurement system that has been designed to provide an evaluation of the level of analgesia in anesthetized subjects. It can be used in the same population as general pupillometry: adults and children from 2 years of age. The PPI uses tetanic stimuli of increasing intensity to assess pupillary reactivity. It is based on the hypothesis that if the pupil reacts to low-intensity stimuli, then the level of analgesia is low. Conversely, if the pupil does not react to sustained high-intensity stimuli, then the level of analgesia is high. The index ranges from 1 (low level of pupillary reactivity, high level of analgesia) to 10 (high level of pupillary reactivity, low level of analgesia).

The physiological principle on which the PPI is based and the device used to measure it have been described, validated, and investigated in several former studies.[2–6] The PPI is based on the pupillary reflex dilation (PRD) to noxious electrical stimuli. PRD persists under general anesthesia in children and in adults; its amplitude is proportional to the intensity of the stimulus and inversely correlated to the amount of administered opioids.[7] Compared to the hemodynamic or motor response to noxious electrical stimuli, PRD has been demonstrated to be more sensitive: pupillary response occurs earlier, for smaller stimulations, and its amplitude is wider.[8–10] PRD has been successfully used in patients receiving sevoflurane,[9] isoflurane,[11] desflurane,[12] propofol,[2] and ketamine[10] as hypnotics. It has been used in patients receiving no hypnotics in various settings, such as in the postanesthesia care unit[13] and in healthy volunteers.[14,15]

The noninvasive device used to measure the PPI is the videopupillometer Algiscan (IDMED, Marseille, France). Like other similar devices, it can continuously measure pupillary diameter (PD) via an infrared camera, and it can also be connected to cutaneous electrodes to deliver a calibrated tetanic stimulation. This specific device has been safely used in several published studies.[2–4,6]

The novelty of the PPI is not the device or the underlying physiological mechanism. It is the algorithm of automated increase in stimulus intensity, with the end of the stimulation being determined by a threshold of pupillary dilation.

As a first approach to this new tool, the objective of this pilot study was to assess whether the PPI score after a standardized bolus of alfentanil was different from the PPI score before this bolus in patients under steady-state sevoflurane anesthesia. Our hypothesis was that a standardized bolus of alfentanil would increase the level of analgesia and that the PPI after alfentanil administration would be lower.

METHODS

This open pilot study was registered before patients' inclusion (clinicaltrials.org NCT 02646592, April 1, 2016, principal investigator: Isabelle Constant) and approved by our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 5, approval number 15011). All patients were included in Armand Trousseau Hospital, Paris, France. Written informed consent was obtained from the parents and, if possible, from the child.

Inclusion criteria were: children >2 years, elective surgery under general anesthesia requiring orotracheal intubation, and intraoperative intravenous opioids. Recruitment took place on the day of surgery, according to the availability of the investigators (N.S., C.D.). All patients were included in 1 center (Armand Trousseau Hospital, Paris, France). Standard monitoring included a cardioscope (Datex Ohmeda, Helsinki, Finland) recording the electrocardiogram, noninvasive blood pressure, bispectral index (BIS; Covidien, Dublin, Ireland), arterial oxygen saturation, and gas analyzer. Anesthesia was induced with sevoflurane 6% in 100% oxygen. After placement of an intravenous line, a bolus of 1 $mg \cdot kg^{-1}$ of propofol was injected, and 1 minute later, the patient was intubated. Then a steady-state period was maintained for 10 minutes, with an expired fraction of sevoflurane at 2%, and ventilation parameters were adapted to keep the expired fraction of carbon dioxide between 30 and 40 mm Hg.

At the end of that steady-state period, a baseline PD was measured (PD-1) without any nociceptive stimulation. Prestimulation heart rate, blood pressure, and BIS were also recorded at that time. Then the first measurement of PPI (PPI-1) was performed. Please see below for a description of how PD and PPI were measured. Maximal values of heart rate and BIS in the minute after PPI-1 were recorded. Blood pressure was recorded 1 minute after PPI-1.

After this first set of data recording, a standardized bolus of 10 $\mu g \cdot kg^{-1}$ of alfentanil was administered intravenously. Two minutes later, without any stimulation, PD was measured (PD 2), along with heart rate, BIS, and blood pressure. Then the second measure of PPI (PPI-2) was performed. Maximal values of heart rate and BIS in the minute after PPI-2 were recorded. Blood pressure was recorded 1 minute after PPI-2.

The design of the study is summarized in Figure 1.

Pupillometric Measurements

Pupillometric measurements were performed with the pupillometer Algiscan (IDMED, Marseille, France). This device measures PD using an infrared camera that identifies, tracks, and measures the pupil. The pupillometer includes a light-occlusive rubber cup that surrounds the eye. No part of this noninvasive device comes in contact with the patient's eye. In addition, this pupillometer can deliver calibrated tetanic stimulations (5–60 milliamps, 100 Hz) via 2 cutaneous electrodes placed along the ulnar nerve. The tetanus consists of a continuous electrical current, with 200-microsecond impulses. All measures were performed on the patient's left eye. The right eye remained closed during the study period.

PD Measurements: PD-1 and PD-2

Simple PD measurements (PD-1 and PD-2) were obtained by instantaneous snapshots. These require maintaining the eyelid open for <10 seconds (1–2 seconds to open the eyelid, 3–5 seconds to place the pupillometer, 1 second to take the snapshot), and then the eyelid can be closed again until the next measurement.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

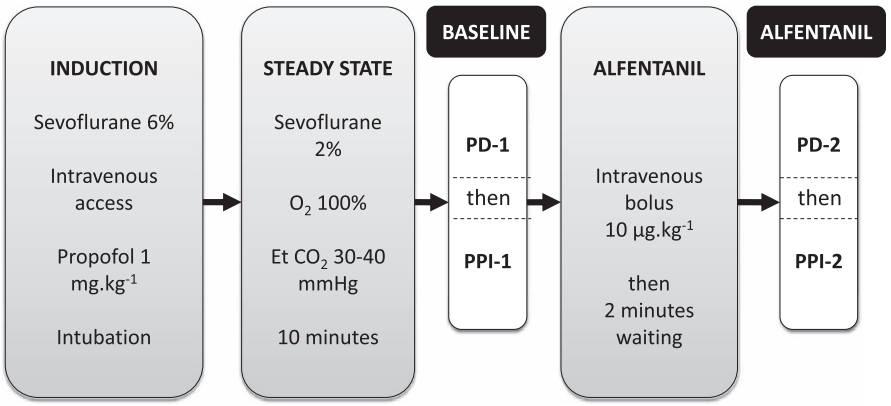


Figure 1. Study design. $Etco_2$ indicates end tidal carbon dioxide; PD, pupillary diameter; PPI, pupillary pain index.

Tetanic intensity reached before interruption of stimulation (milliamps)	Maximal pupillary dilation reached after the end of stimulation	PPI score
10	> 13%	9
20	> 13%	8
30	> 13%	7
40	> 13%	6
50	> 13%	5
60 for 1 second	> 13%	4
60 for 2 seconds	> 13%	3
60 for 3 seconds	5-13%	2
60 for 3 seconds	< 5%	1
Any intensity	> 20%	+ 1 point

Figure 2. Pupillary pain index (PPI) calculation algorithm.

PPI Measurements: PPI-1 and PPI-2

For PPI measurements, tetanic stimulations are delivered by the pupillometer via the cutaneous electrodes placed along the patient's left ulnar nerve. The first electrode is placed just above the wrist, the second approximately 4 cm above. The tetanus consists of a continuous electrical current (200-microsecond impulses, 100 Hz). The current's initial intensity is 10 milliamps (mA). Then the intensity increases by 10 mA steps every second to a maximum of 60 mA (10–20–30–40–50–60 mA). The 60-mA stimulation is maintained for 3 seconds. Thus, the total duration of the stimulation in a complete PPI protocol is 8 seconds. PD is continuously recorded during the tetanic stimulation and during the following 15 seconds. Baseline PD is defined as PD at the beginning of the scan, before the onset of the electrical stimulation. The tetanus is interrupted if, at any time, PD increases by >13% compared to baseline PD. The maximal intensity reached by the current before interruption is the main determinant of the PPI: if the pupil dilates >13% for weak stimulations (10, 20 mA), then the level of analgesia is considered poor. By contrast, if the PD increases by <13% for sustained high-intensity stimulations (60 mA), then the level of analgesia is considered high. The maximal pupillary dilation recorded during the 15 seconds after tetanus discontinuation is also a determinant of the PPI score calculation (Figure 2).

A PPI measurement requires maintaining the eyelid open for a maximum of 30 seconds (1–2 seconds to open the eyelid, 3–5 seconds to place the pupillometer, 8 seconds of stimulation, 15 seconds of observation); then the eyelid can be closed again until the next measurement.

Our main outcome measure was the PPI measurement before and after alfentanil. Secondary outcome measures included baseline PD before each PPI measurement, as well as heart rate and systolic blood pressure before and after each PPI measurement.

Statistical Analysis

PPI-1 and PPI-2 are expressed as median (interquartile range). Heart rate, blood pressure, PD, and BIS are expressed as mean ± standard deviation (SD).

PPI-1 and PPI-2 were compared using a Wilcoxon signed rank test. The estimate of location shift was measured by the median difference (Hodges-Lehmann estimate) with its 95% confidence interval (CI). PD-1 and PD-2 (PDs before PPI measurements) were compared using paired *t* test.

Heart rate, systolic blood pressure, and BIS were compared from before to after the 2 PPI measurements at each time period, and we assessed whether that change differed after the administration of alfentanil. To achieve this, we assessed the effect of PPI (ie, difference between pre- and post-PPI, measured at each time point), the effect of alfentanil

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table. Values of Heart Rate, Blood Pressure, Bispectral Index, and Pupillary Diameter Before and After PPI at Each Time Point (Before and After Alfentanil)

	Baseline		Alfentanil		*P*		
	Before PPI-1	After PPI-1	Before PPI-2	After PPI-2	Effect of Alfentanil	*P* Effect of PPI	*P* of Interaction
Pupillary diameter (mm)	2.2 ± 0.2	…	2.2 ± 0.3	…	.86	…	…
Heart rate (bpm)	97 ± 7	102 ± 02	92 ± 2	88 ± 8	<.001	.49	<.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	90 ± 0	96 ± 6	93 ± 3	91 ± 1	.67	.46	.14
Bispectral index	39 ± 9	42 ± 2	44 ± 4	45 ± 5	<.001	.01	.14

Data are expressed as mean ± standard deviation. The reported *P* values are derived from the analysis of variance and correspond to the main effects and their interaction (*P* effect of PPI: *P* value before-after PPI; *P* effect of alfentanil: *P* value before-after alfentanil; *P* effect of the interaction). For heart rate, the significant interaction means that the effect of PPI on heart rate was different before and after alfentanil administration: before alfentanil, heart rate increased after PPI; but after alfentanil, heart rate decreased after PPI.

Abbreviation: PPI, pupillary pain index.

(ie, the difference between pre- and post-alfentanil, averaging the 2 measurements at each time point), and the interaction between these 2 factors (ie, whether the administration of alfentanil modified the effect of a PPI measurement). For this analysis, an analysis of variance with mixed-effect modeling was used (Statistica8, Statsoft, Tulsa, OK). A mixed linear model was used with 2 main factors: the effect of a PPI measurement and the effect of an alfentanil administration. Variance component was estimated using the restricted maximum likelihood. A significant PPI effect would mean that the parameter values were modified after a PPI measurement. A significant alfentanil effect would mean that the parameter values were modified after the administration of alfentanil. A significant interaction would mean that the PPI measurement effect was different between before and after an alfentanil administration. A nonsignificant interaction would mean that the effect of PPI measurement is not modified after an alfentanil administration. Post hoc analysis, using least square mean tests, was conducted (if a factor or an interaction was significant) to compare parameters values before and after PPI at each time point.

The correlation between PPI and heart rate change ([poststimulation HR – prestimulation HR]/prestimulation HR) was investigated using Spearman correlation test. Our aim was to assess the relationship between the level of PPI and heart rate changes, whatever the anesthetic conditions. Consequently, all PPI measurements were analyzed together regardless of alfentanil administration.

Statistical significance was defined as $P < .05$. Descriptive data are presented as mean ± SD. Mean difference estimate are presented as mean (95% CI).

This is the first pilot study involving the PPI index, and no published data were available to calculate a sample size. After doing some preliminary measurements (personal data), we estimated that a PPI value of 7 would be a usual value under sevoflurane without alfentanil. Considering that a 20% decrease between PPI-1 and PPI-2 would be significant, a mean difference of 1.4 between PPI-1 and PPI-2 was used for the sample size calculation. Using a paired *t* test and an SD of 2, a study with 19 participants provided 80% power with a type I error of 0.05. We decided to include 20 patients to account for incomplete data recording.

RESULTS

Twenty patients (9 ± 5 years, 36 ± 22 kg) were included in the study. There were 11 boys and 9 girls. There were no anesthetic complications, protocol modifications, or patients excluded from the study.

PD and PPI Changes Before and After Alfentanil Administration

No difference in resting PD was evidenced after alfentanil administration: PD-1 (baseline, before PPI-1) was 2.2 ± 0.2 mm, and PD-2 (after alfentanil, before PPI-2) was 2.2 ± 0.3 mm ($P = .86$; Table). PPI scores were decreased after the administration of alfentanil (median difference [95% CI], −3 [−4 to−2]: the median PPI-1 [baseline, before alfentanil] was 6 [4–7], and the median PPI-2 [after alfentanil] was 2 [2–3]; Wilcoxon $P < .001$; Figure 3).

Heart Rate, Systolic Blood Pressure, and Bispectral Index Changes After PPI and Alfentanil Administration

Heart rate, blood pressure, and BIS before and after PPI-1 and PPI-2 are given in the Table. Heart rate was significantly decreased after alfentanil administration ($P < .001$). There was a significant interaction between the administration of alfentanil and PPI measurement ($P < .001$): before alfentanil administration, the heart rate increased after PPI-1 measurement (mean difference estimate [95% CI], 4.9 [1.9–7.9]; $P = .003$); but after alfentanil administration, heart rate decreased after PPI-2 measurement (mean difference estimate [95% CI], −3.5 [−6.5 to −0.4]; $P = .03$). There was a moderate but significant correlation between PPI and heart rate changes ($r = 0.35$, $P = .03$; Figure 4).

No systolic blood pressure changes occurred after alfentanil or PPI measurement (Table).

BIS was significantly increased after both alfentanil administration and PPI measurement, without interaction evidenced (Table): alfentanil: mean difference estimate (95% CI), −3.9 (−6.0 to −1.9); $P < .001$; PPI: mean difference estimate (95% CI), −1.9 (−3.3 to −0.4); $P = .01$.

No movement was observed apart from the tetanus-related muscular contractions of the left forearm.

DISCUSSION

In this pilot study, we observed a significant change in PPI after a 10 $\mu g \cdot kg^{-1}$ bolus of alfentanil in children anesthetized with 2% sevoflurane. This result is encouraging and raises several hypotheses. The main hypothesis is that there is a causal link between alfentanil administration and PPI decrease. If this finding is confirmed in a larger controlled

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

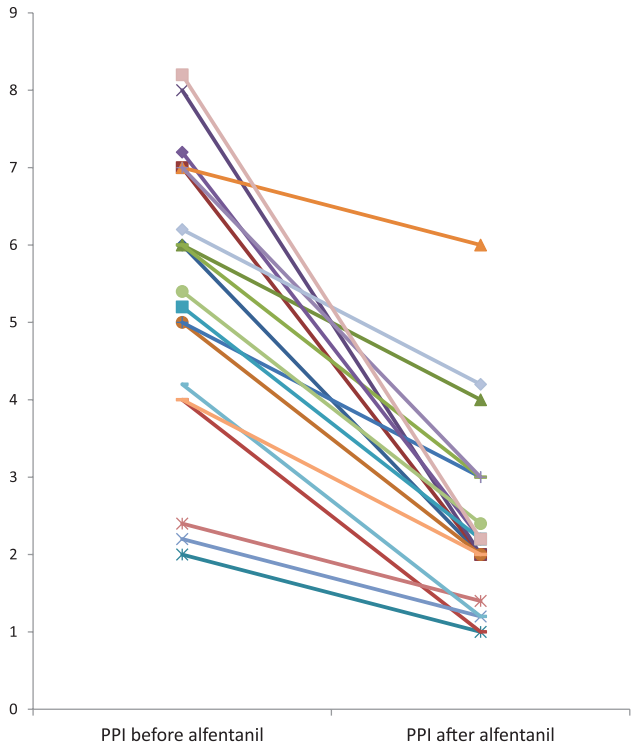


Figure 3. Pupillary pain index (PPI) before and after alfentanil: individual traces.

study, then we may be able to state that PPI indeed reflects the level of analgesia.

Prestimulation PDs were not diminished after the bolus of alfentanil. This result might seem surprising because opioids have a direct action on PD. By decreasing the inhibitory control over the Edinger-Westphal nucleus, opioids increase the activity of the efferent parasympathetic pathway between the Edinger-Westphal nucleus and the pupil, leading to a contraction of the circular sphincter of the iris.[16] However, because they are powerful sympathetic inhibitors, GABAergic hypnotics by themselves also decrease PD. Sevoflurane, more specifically, is a potent autonomic nervous system depressant, and this global sympathetic and parasympathetic inhibition results in miosis.[17] PD under most volatile anesthetics used at surgical concentrations, in patients receiving no opioids, is described by several authors around 2 mm,[9,11,12,18] close to the prealfentanil PDs reported in our study. It is possible that the PD might already have reached its minimum value before we administered alfentanil. Besides, we used a relatively low dose of alfentanil, which might not have been sufficient to induce further miosis at this deep level of anesthesia (mean BIS values <45).

Under general anesthesia, PD increases in response to nociceptive stimuli: this phenomenon is also observed in awake subjects and is called PRD. The amplitude of PRD depends on the balance between analgesia and nociception: PRD increases with the intensity of the stimulation and decreases when more opioids are administered.[14,19]

The PPI protocol is based on the assumption that the level of analgesia determines the nociceptive intensity in response to which the pupil size will begin to increase. When analgesia is greater, the patient might be able to "tolerate" more intense noxious electrical stimuli before triggering PRD. The aim of the PPI is to provide a reliable assessment of the level of analgesia in anesthetized patients before an intended nociceptive stimulation actually occurs (eg, skin incision).

Sympathetic and parasympathetic effectors have often been used as physiological substrates to monitor the analgesia-nociception balance. Several monitors focusing on this balance have been developed and commercialized in the past 15 years.[1] Photoplethysmographic monitors assess sympathetically mediated distal vasoconstriction[20]; electrocardiographic monitors assess parasympathetically mediated heart rate variability[21]; skin conductance monitors assess sympathetically mediated palmo-plantar sweat release[22]; and pupillometric monitors assess PD, which can be influenced by both the sympathetic and parasympathetic drives of the autonomous nervous system.[19] Intraoperative opioids influence the balance between analgesia and nociception: they increase the level of analgesia and decrease neurotransmission in the nociceptive neural pathways. As a result, they shift the sympatho-vagal balance toward its parasympathetic component. So far, all these devices were designed to assess the "nociception" side of the balance and provide an a posteriori evaluation of the intensity of the reaction to a nociceptive stimulation. Indeed, they have all shown that increasing the dosage of opioids induced a decrease in the intensity of the reaction to nociceptive stimuli.[7,23,24]

The originality of the PPI is that it focuses on the "analgesia" component of the balance. Its purpose is to assess the intensity of analgesia before intense nociceptive stimulations occur. It might seem confusing that to achieve this goal, PPI includes tetanic stimulations, which might reach an elevated intensity (60 milliamps). However, using simultaneous PD feedback, the PPI protocol intends to limit the intensity of the stimuli, so that they remain below the threshold inducing a clinically significant hemodynamic reaction. These stimulations might be considered as minimally nociceptive. The train of stimulation is interrupted when simultaneous pupillary dilation reaches 13% of baseline value. This threshold was chosen by the manufacturer for 2 reasons:

- First, baseline PD under general anesthesia is described in most studies around 2.0 ± 0.2 mm.[9,11,24] The device measures the pupil with a precision of 0.1 mm. Thus, this precision corresponds to approximately 5% ± 0.5% of baseline PD in anesthetized patients. For the PPI protocol, the minimal PD variation considered as a genuine dilation, and not as a potential imprecision bias was chosen to be at least twice the precision of the device: 10% ± 1%.
- Second, it has been demonstrated that the magnitude of PRD depends on the intensity of the stimulation and the intensity of perceived pain in awake patients.[14] A report in the early postoperative period indicated that a pupillary dilation of 23% predicted a verbal pain score of >1 on a 4-point scale with 91% sensitivity and 94% specificity.[13] To apply only minimally nociceptive stimuli, the selected 13% dilation threshold thus corresponds to approximately half the dilation associated with mild pain perception in awake patients.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

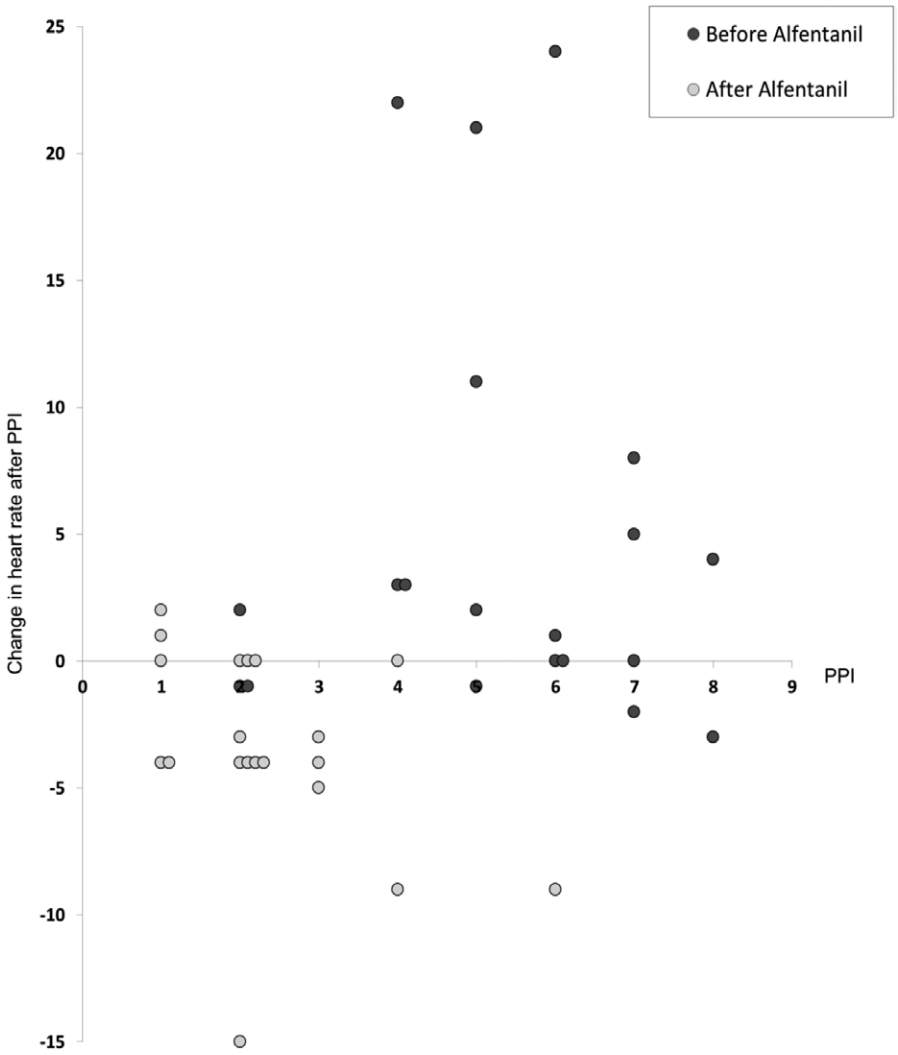


Figure 4. Changes in heart rate (bpm) for each pupillary pain index (PPI) measurement. Gray circle, measurement after alfentanil. Black circle, measurement before alfentanil. All PPI measurements were analyzed together regardless of alfentanil administration. Spearman $r = 0.35$, $P = .03$.

For these 2 reasons, it has been hypothesized that the 13% threshold of pupillary dilation allowed by the PPI protocol is both sufficient to avoid precision-related measurements artifacts and low enough to maintain the intensity of the stimulations in the minimally nociceptive range. Our results are in favor of this hypothesis: no withdrawal movement, increase in systolic blood pressure, or significant increase in heart rate was observed after PPI measurements. In addition, many studies have reported pupillary dilation to be more sensitive than heart rate or blood pressure to characterize the physiologic response to stimulation.[8,9] The fact that during our PPI measurements, the beginning of a pupillary dilation was observed while no hemodynamic reaction occurred is in accordance with this greater sensitivity.

After alfentanil, we observed a decrease in heart rate after PPI-2 compared to heart rate before PPI-2 (Table). This may seem surprising but might be the consequence of the ongoing decrease in heart rate induced by the bolus of alfentanil. This hypothesis should be confirmed in a controlled study, including a group of patients receiving alfentanil but not submitted to a second PPI measurement. In the context of our study, this result provides additional evidence that the stimulations delivered during the PPI measurement were, as expected, not intense enough to induce a significant hemodynamic response. In addition, even if heart rate changes after PPI were not significant, they were positively correlated to PPI score (Figure 4), suggesting that patients with a higher PPI might actually be less analgesic.

This pilot study only provides a first approach to the novel PPI protocol. Several limitations and issues remain to be addressed. There was a wide interindividual variability in PPI scores before alfentanil administration; some patients had a low PPI, although they had not yet received any opioids. This finding probably reflects the interindividual variability in the sensitivity of subcortical autonomic structures to sevoflurane. Pupillary reactivity, like hemodynamic reactivity, can be blunted by sevoflurane. Bourgeois et al[8] evidenced a minimal alveolar concentration of sevoflurane for which PRD to skin incision will be suppressed, even in the absence of opioids. This "MAC PUP" (pupillary) was close to the mean alveolar concentration blocking autonomic responses to skin incision in 50% of patients (MAC BAR)[25] and indicated that high concentrations of sevoflurane are able to inhibit pupillary reactivity to nociceptive stimuli. However, this wide distribution of the PPI-1 can also be the consequence of an

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

interindividual variability only related to the index itself, which requires further investigation.

PPI after alfentanil was lower than PPI before alfentanil in all our patients (Figure 3). However, the amplitude of the PPI decrease was not identical for all the subjects: a standardized bolus of alfentanil was not associated with a standard PPI decrease. This possibly reflects the interindividual sensitivity to opioids. However, this variability in PPI changes may also be due to the index itself, which might not be able to precisely quantify analgesia.

Finally, the duration of a PPI measurement (20–30 seconds) might be a concern for both the anesthesiologist and patient. If PPI is performed during the induction of anesthesia, then it might distract the attention of anesthesiologists from their numerous other responsibilities. No publication has reported any corneal damage associated with the use of infrared pupillometry[19] for exposures ranging from 5 seconds[2] to as long as 4 minutes.[9] However, it might be cautious to instill sterile saline in the eye of the patient at the end of the procedure.

In conclusion, this pilot study evidenced a significant PPI decrease after alfentanil administration. It suggests that PPI could indeed assess the level of analgesia in patients under general anesthesia. Larger controlled studies are required to confirm this hypothesis. Further investigations are also required to assess the clinical benefits. The final purpose of the PPI should be to allow the individual prediction of the response to intraoperative painful stimuli. Potential PPI thresholds corresponding to "adequate" analgesia for different specific intraoperative stimuli such as laryngoscopy, skin incision, and laparoscopic insufflation should therefore be determined. Thus, opioid administration might be individually adapted to prevent motor/hemodynamic reactions but also unnecessary opioid overdosage.

DISCLOSURES

Name: Nada Sabourdin, MD.
Contribution: This author helped in the following stages of the study: design of the study, inclusions, data acquisition, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, and approval of the submitted version of the manuscript.
Name: Coumba Diarra, MD.
Contribution: This author helped in the following stages of the study: inclusions, data acquisition, data analysis and interpretation, and approval of the submitted version of the manuscript.
Name: Risa Wolk, MD.
Contribution: This author helped in the following stages of the study: interpretation of the results, critical revision of the manuscript, language editing, and approval of the submitted version of the manuscript.
Name: Véronique Piat, MD.
Contribution: This author helped in the following stages of the study: design of the study, interpretation of results, critical revision of the manuscript, and approval of the submitted version of the manuscript.
Name: Nicolas Louvet, MD.
Contribution: This author helped in the following stages of the study: study design, data analysis and interpretation, statistical analysis, critical revision of the manuscript, and approval of the submitted version of the manuscript.
Name: Isabelle Constant, PhD.
Contribution: This author helped in the following stages of the study: coordination of the study, study design, data analysis and interpretation, statistical analysis, submission to IRB approval, study registration, critical revision of the manuscript, and approval of the submitted version of the manuscript.
This manuscript was handled by: Ken B. Johnson, MD.

REFERENCES

1. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception: a window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:73–82.
2. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, et al. Pupillometry-guided intraoperative remifentanil administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study. *Anesthesiology*. 2017;127:284–292.
3. Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, et al. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology*. 2015;122:985–993.
4. Duceau B, Baubillier M, Bouroche G, Albi-Feldzer A, Jayr C. Pupillary reflex for evaluation of thoracic paravertebral block: a prospective observational feasibility study. *Anesth Analg*. 2017;125:1342–1347.
5. Heimburger D, Durand M, Gaide-Chevronnay L, et al. Quantitative pupillometry and transcranial Doppler measurements in patients treated with hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;103:88–93.
6. Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanil target-controlled infusion: a crossover randomized pilot study. *Anesth Analg*. 2018;126:70–77.
7. 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;91:347–352.
8. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth*. 2012;108:648–654.
9. 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;96:614–619.
10. Sabourdin N, Giral T, Wolk R, Louvet N, Constant I. Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine. *J Clin Monit Comput*. 2017 October 17 [Epub ahead of print].
11. 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;87:849–855.
12. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1996;85:748–754.
13. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology*. 2012;116:1006–1012.
14. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*. 1999;36:44–52.
15. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*. 1995;61:435–439.
16. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1358–1364.
17. Nishiyama T. Changes in heart rate variability during anaesthesia induction using sevoflurane or isoflurane with nitrous oxide. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48:248–251.
18. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993;76:1072–1078.
19. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg*. 2015;120:1242–1253.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

20. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth*. 2007;99:359–367.
21. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:4303–4306.
22. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:796–804.
23. Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:284–292.
24. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M-L, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. *Pediatr Anesth*. 2013;23:149–155.
25. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology*. 1999;90:398–405.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.