Monitorage de l'analgésie au bloc opératoire : la pupillométrie

David Charier, Daniel Zantour, Serge Molliex
Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne cedex 2
davidcharier@chu-st-etienne.fr

Introduction

L'***anesthésie générale*** (AG) est un état de perte de conscience induite par des produits anesthésiques.
Elle associe classiquement trois composantes : l'***hypnose*** (absence de souvenir), l'***analgésie*** (absence de douleur) et parfois la ***paralysie musculaire***.
Il faut cependant nuancer cette définition : tous les agents pharmacologiques utilisés pour l'AG ont en effet à la fois des propriétés amnésiantes et des propriétés antalgiques, à différents degrés, en raison de leur mode d'action.

La ***douleur*** est une des sensations les plus désagréables de l'existence.
C'est une sensation plus complexe que les autres sens somatosenstifs. En effet, la douleur peut être modifiée par la condition mentale chez les sujets conscients, tels que l'attention ou la distraction, ce qui n'est plus le cas sous AG [1].
La douleur est subjective : il existe en effet une hétéro-individualité de la perception douloureuse. Elle peut être partielle et incomplète, la notion de seuil étant patient-dépendante et sous l'influence de stimuli extérieurs.

L'***analgésie*** est définie comme l'absence de réponse à une stimulation qui serait normalement douloureuse.
Elle se définit chez le sujet conscient par une absence de douleur exprimée, associée à un état stable pendant et immédiatement après une stimulation douloureuse.
Sous AG, l'analgésie se définit uniquement comme la persistance d'un état stable pendant et au décours immédiat d'une stimulation douloureuse, évaluée par l'observation des signes indirects cliniques ou obtenus à partir du monitorage. L'analgésie se définit donc en terme de résistance aux changements. Ainsi la stabilité hémodynamique est souvent définie par l'absence de variation de plus de 20% de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Ce pourcentage de variation peut être révisé à la baisse si un état « plus stable » est nécessaire.
La douleur ne peut être prédite qu'en analysant à la fois le stimulus donné et la profondeur de l'anesthésie concomitante.
L'analgésie est ainsi un état temporaire qui doit toujours être replacé dans le contexte de la durée et de l'intensité de la stimulation.

Le monitorage de l'analgésie doit permettre d'adapter les doses des morphiques aux besoins de chaque patient pour éviter un surdosage ou un sous-dosage.

Pourquoi limiter les doses peropératoires de morphiniques ?

Les opioïdes sont nécessaires pour assurer une analgésie efficace lors de la réalisation d'un acte chirurgical, mais ils sont responsables également d'un phénomène d'hyperalgésie et d'une augmentation des besoins analgésiques post-opératoires.
Les morphiniques activent en effet les systèmes inhibiteurs de la nociception par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes, mais aussi, et de manière plus prolongée, les systèmes facilitateurs de la nociception, ou pro-nociceptifs, comme le système NMDA [2]. L'administration de morphinomimétiques potentialise de manière dose-dépendante l'hypersensibilité à la douleur induite par une incision chirurgicale ou une inflammation [3]. Les opioïdes peuvent ainsi induire des phénomènes d'hyperalgésie qui s'inscrivent dans la durée : des doses élevées de morphiniques administrés en per-opératoire sont associées à une consommation importante d'opioïdes post-opératoires et à des scores de douleur élevés [4].
Ces phénomènes doivent conduire à optimiser les doses d'opioïdes administrés en per-opératoire.

Comment évaluer l'insuffisance d'analgésie ?

Plusieurs paramètres physiologiques permettent aujourd'hui de quantifier la balance nociception-analgésie, proposant une évaluation instantanée des besoins en agents analgésiques.
Les besoins en morphiniques ont essentiellement été évalués dans la littérature par rapport à la réponse motrice lors de stimulation calibrée ou de situations cliniques comme la laryngoscopie, l'intubation ou l'incision chirurgicale. C'est ainsi qu'a été définie la MAC (Concentration Anesthésique Minimale).
En pratique clinique, l'insuffisance d'analgésie est évaluée par différents paramètres, souvent peu sensibles et non spécifiques :

1. ***Paramètres hémodynamiques :***
   La fréquence cardiaque ou la pression artérielle sont les paramètres les plus utilisés. Ils sont peu spécifiques, peu sensibles, et retardés par rapport au stimulus nociceptif.

2. ***Paramètres ventilatoires :***
Le déclenchement spontané de cycles ventilatoires, se traduisant par l'augmentation de la fréquence ventilatoire chez des patients non curarisés, fait partie des signes d'éveil qui peuvent être liés à des stimuli douloureux [5]. Les modifications du capnogramme peuvent ainsi être des éléments précoces de détection des mouvements diaphragmatiques spontanés liés à un défaut d'analgésie.

3. ***Mouvements lors de l'intubation ou de l'incision :***
Sous AG, le mouvement en réponse à une stimulation douloureuse est le test de référence pour évaluer la puissance d'un agent anesthésique. La puissance « anesthésique » d'un hypnotique est ainsi évaluée par sa puissance « analgésique » [6].

4. ***Réactivité du Système Nerveux Autonome (SNA) :***
Un stimulus douloureux entraîne le plus souvent une stimulation du système sympathique. Evans avait ainsi proposé un score de réactivité, le PRST-score (blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears), basé sur la mesure des réactions autonomiques (pression artérielle, fréquence cardiaque, sueurs, larmes).
Un stimulus nociceptif n'entraîne cependant pas toujours une stimulation du système sympathique. Ainsi une douleur viscérale ou une douleur aiguë peut se traduire par une stimulation parasympathique, aboutissant à des signes cliniques opposés (bradycardie, hypotension artérielle). Les agents sympatholytiques peuvent également supprimer les réponses chronotropes ou inotropes positives aux stimuli nociceptifs induits par la laryngoscopie ou la stimulation chirurgicale. L'esmolol diminue ainsi les besoins analgésiques et réduit les réponses hémodynamiques.

Quel serait le moniteur idéal de la balance analgésie-nociception ? [7]
Les critères de choix d'un monitorage pour la surveillance de la nociception devraient offrir :
- une bonne corrélation entre les valeurs seuils et le niveau de stimulation nociceptive
- une bonne reproductibilité interindividuelle et pour des protocoles d'anesthésie différents
- une analyse automatique des valeurs quantitatives en temps réel
- une bonne sensibilité pour les concentrations utilisées en pratique clinique (délai de variation court après la stimulation)
- une bonne spécificité par rapport aux autres paramètres cliniques
- un monitorage compatible avec les contraintes d'un bloc opératoire : équipement peu volumineux, résistant aux perturbations électromagnétiques, compatible avec les position chirurgicales (décubitus ventral)
- une utilisation simple et rapide, à la portée de tout praticien.

1. ***Monitorage du SNA :***
Les modifications de l'activité du SNA s'évaluent principalement par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de l'onde de pouls, de la conductance cutanée ou de la surface pupillaire.
Seule la pupillométrie sera développée ici.

2. ***Pupillométrie :***

2.1. Principe du monitorage :
La surface de la pupille reflète les interactions au niveau de l'iris entre les systèmes sympathique et parasympathique. Ces systèmes se distribuent aux deux muscles, avec une prédominance du parasympathique pour le muscle constricteur (à partir du noyau pupilloconstricteur situé dans le tronc cérébral) et du sympathique pour le muscle dilatateur (d'origine médullaire thoracique). Le SNA s'organise en deux pôles à la fois opposés et complémentaires. Chacun de ses deux systèmes a son organisation fonctionnelle, ses centres régulateurs, ses neurotransmetteurs et ses récepteurs propres. Cependant, malgré leurs différences, il existe en permanence des interactions complexes entre ces deux pôles, faisant intervenir une intégration au sein des aires thalamiques et hypothalamiques, interactions responsables de l'équilibre sympatho-vagal au niveau du sphincter de l'iris.
La dilatation pupillaire lors d'une stimulation nociceptive est liée à l'activation du noyau sympathique pupillodilatateur, mécanisme prédominant chez le sujet conscient, et à l'inhibition de l'activité du noyau parasympathique pupilloconstricteur, principalement chez le sujet sous AG.
Le réflexe photomoteur est quant à lui sous l'effet du système parasympathique. Il est diminué au pic d'une stimulation douloureuse [8], le système sympathique prédominant à ce moment-là, et majoré après le pic douloureux, par effet « rebond » [9].

Deux types de mesures peuvent ainsi être envisagées à l'aide du vidéopupillomètre : une mesure de la dilatation pupillaire lors d'un stimulus douloureux, reflet de l'activation sympathique ou de la levée de

l'iridoconstriction parasympathique, et une mesure du réflexe photomoteur reflet de l'action du parasympathique sur la pupille.

2.2. Dilatation pupillaire en réponse à une stimulation douloureuse :

Lors d'un stimulus douloureux, une dilatation réflexe de la pupille est observée, médiée par le système sympathique [10], et proportionnelle à l'intensité de la stimulation nociceptive [11]. La mesure de la variation du diamètre pupillaire, ou pupillométrie, a ainsi été proposée comme un moyen d'évaluation de la douleur chez un patient sous AG [9]. Au cours d'une AG, il a été montré que les morphiniques bloquent la réponse pupillaire à la stimulation douloureuse, la dilatation pupillaire observée après stimulation douloureuse diminuant proportionnellement à l'augmentation de la concentration cérébrale en morphinique [12].
La pupillométrie a également été utilisée pour évaluer le succès d'une analgésie locorégionale chez un sujet sous AG, chez l'adulte [13] et chez l'enfant [14] : la dilatation pupillaire en réponse à une stimulation douloureuse permet de prédire le niveau et le délai d'installation d'un bloc sensitif chez un patient endormi.
A ce jour, la variation du diamètre pupillaire en réponse à une stimulation douloureuse chez le sujet non anesthésié n'a été rapportée à notre connaissance que dans quelques études : un travail a montré une augmentation du diamètre pupillaire lors de pressions d'intensité croissante appliquées sur les doigts de volontaires sains conscients [15] ; une autre étude a montré que la dilatation pupillaire obtenue après stimulation électrique de l'extrémité du doigt de sujets sains conscients était corrélée avec l'intensité du stimulus [16]. Dans ces deux études, la corrélation entre les variations du diamètre pupillaire et de l'EVA n'a pas été étudiée. Un travail en salle de réveil a montré une corrélation entre Echelle Visuelle Simplifiée et dilatation pupillaire lors d'une stimulation mécanique péricicatricielle [17].
Toutes les études proposant la vidéopupillométrie pour évaluer la douleur utilisent des stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou électriques, différents des stimulations douloureuses observées dans la pratique clinique.
Deux études récentes ont étudié l'intérêt de la vidéopupillométrie au cours du travail obstétrical [18, 19]. La mesure de la variation du diamètre pupillaire, et son blocage par la péridurale, pourrait ainsi constituer une mesure objective de la douleur, notamment chez les sujets non communicants.

2.3. Diminution du diamètre pupillaire en réponse à une stimulation lumineuse (réflexe photomoteur) :

Le diamètre de la pupille diminue en réponse à un flash lumineux, de manière réflexe, appelé réflexe photomoteur, médié par le système parasympathique. Ce réflexe photomoteur est conservé sous AG [20].
Si l'on exerce un stimulus douloureux à un patient sous AG, la diminution réflexe du diamètre de la pupille induite par la lumière est inhibée pendant la stimulation nociceptive, et cet effet inhibiteur sur le réflexe photomoteur est bloqué par les morphiniques [8]. Après la stimulation douloureuse, il existe au contraire une augmentation, un « rebond » du réflexe photomoteur [9]. Le blocage de l'effet inhibiteur sur le réflexe photomoteur au pic de la stimulation nociceptive, ainsi que le « rebond » du réflexe photomoteur après le stimulus douloureux, ont été proposés comme moyens d'évaluation de la douleur chez un patient sous AG.
A ce jour, l'intérêt de l'étude du réflexe photomoteur pendant et après une stimulation douloureuse chez le sujet conscient n'a jamais fait l'objet de publication. Un abstract présenté en 2011 retrouvait une majoration du réflexe photomoteur après une contraction utérine au cours du travail obstétrical [21].
L'abolition du réflexe photomoteur pourrait également constituer une mesure objective de l'efficacité de l'analgésie chez les patients non communicants.

Intérêts du monitorage pupillaire

Le réflexe de dilatation pupillaire est plus précoce et plus sensible que les modifications hémodynamiques, de BIS ou de l'entropie [22].
La diminution du réflexe de dilatation pupillaire en réponse à une stimulation tétanique de 100 Hz est un meilleur reflet de la concentration de rémifentanil jusqu'à 5 ng/ml que l'hémodynamique ou le BIS [12]. Ces résultats sont aussi retrouvés chez l'enfant [23].
L'esmolol ne modifie pas le réflexe de dilatation pupillaire chez les volontaires anesthésiés [22]. Une adaptation individuelle des doses de morphine peut être réalisée avant l'incision chirurgicale.
Pendant l'anesthésie, le réflexe de dilatation pupillaire permet une estimation du niveau sensitif d'une péridurale sous AG [13].

Limites du monitorage pupillaire
Les conditions d'application et la tolérance de cette méthode devront être confirmées, de même que les effets des interférences pharmacologiques qui sont susceptibles de modifier la réactivité pupillaire.
Le dropéridol et le métoclopramide constrictent la pupille et bloquent le réflexe de dilatation pupillaire induit par la stimulation nociceptive, ce qui n'est pas le cas de l'ondansétron [24]. Les médicaments antiémétiques agissant sur le récepteur à la dopamine D2 doivent être évités.
La clonidine modifie également le contrôle noradrénergique central des fonctions pupillaires.
Enfin, les neuropathies dysautonomiques et les syndromes de dégénération spino-cérébelleux sont associés à des anomalies pupillaires et pourraient perturber ce monitoring [1].

Comment monitorer la pupille ?
Des vidéopupillomètres portables sont aujourd'hui disponibles sur le marché, permettant l'enregistrement de la variation du diamètre pupillaire de manière simple. Certains intègrent un dispositif de réalisation d'un flash lumineux.
Deux appareils sont actuellement commercialisés en France : le Vidéoalgésigraphe® de la société Synapsys (Marseille), et le NeuroLight® de la société iDMed (Marseille).

Pour le ***Vidéoalgésigraphe***®, une caméra est maintenue sur le visage par l'intermédiaire d'un casque. Une coque amovible permet d'explorer l'un des yeux. La caméra infrarouge est reliée à un ordinateur par un port USB. A partir d'un capteur, une reconnaissance de contraste permet de délimiter le contour de la pupille. La surface ou le diamètre de la pupille peuvent ainsi être mesurés et enregistrés grâce au logiciel VNS Ulmer. Ce monitorage permet d'enregistrer en continu la surface de la pupille ou ses variations exprimées en pourcentage par rapport à une valeur de référence, choisie avant toute stimulation.
Le ***NeuroLight***® est un appareil autonome qui comprend un système de mesure par caméra vidéo et un processeur de traitement embarqué. L'éclairage se situe dans les fréquences visibles et infrarouges. Le logiciel de détection morphographique permet une mesure de la taille de la pupille dans une gamme comprise entre 0,5 et 10 mm avec une précision de 0,05 mm et une résolution de 0,01 mm. Cet appareil permet la mesure et l'enregistrement du diamètre pupillaire durant 30 secondes lors de différentes stimulations et les paramètres du réflexe photomoteur (temps de latence, pente de décroissance, pourcentage de variation).

Applications cliniques de le pupillométrie [7]
- évaluation de la sensibilité individuelle des patients à la douleur par une stimulation douloureuse calibrée (tétanos de 5 secondes à 60 mA, 100 Hz) sous analgésie minimale et sensibilité individuelle à la morphine par évaluation de la réponse pupillaire à des doses croissantes d'opioïdes sous stimulations calibrées
- optimisation de la posologie de morphiniques pour l'incision chirurgicale par une stimulation calibrée avant l'acte opératoire [14]
- abaissement minimal des posologies de morphiniques per-opératoires en dehors des stimulations nociceptives
- adaptation du niveau analgésique des anesthésie régionales (rachianesthésie, péridurale) lors d'une AG permettant d'adapter les doses d'opiacés par voie générale [15]
- surveillance neurologique des accidents per-opératoires [25]
- interprétation des variations hémodynamiques, notamment des poussées tensionnelles isolées
- possibilité de traçabilité des variations pupillaires durant toute la période opératoire, témoignant de la qualité de l'analgésie
- approche pharmacocinétique d'un bolus de sufentanil, adaptation individuelle des réinjections
- évaluation des différentes stimulations chirurgicales per-opératoires.

En conclusion
De nombreuses approches permettent une évaluation de la nociception sous AG. Elles utilisent toutes des paramètres d'évaluation du SNA ou leur association. Le principal objectif de ce type de monitorage est d'obtenir une utilisation plus rationnelle des morphiniques.
Une meilleure approche de la nociception permet en effet d'adapter les doses de morphiniques en per-opératoire :
- les besoins morphiniques les plus importants concernent les principaux gestes douloureux que sont l'intubation, l'incision cutanée, la sternotomie, la traction des mésos et la fermeture, alors que les autres temps de la plupart des chirurgies présente des stimulations chirurgicales non constantes et souvent d'intensité moindre
- la diminution des doses d'opioïdes sans variation des autres paramètres cliniques concourt à minimiser l'hyperalgésie post-opératoire et à assurer une meilleure stabilité hémodynamique chez les patients les plus fragiles

- l'interprétation des modifications hémodynamiques est facilitée par le monitorage de la nociception
- l'évaluation de l'efficacité de l'anesthésie locorégionale sous anesthésie permet également une optimisation des doses de morphiniques.

Une meilleure connaissance de la sensibilité individuelle à la douleur et aux morphiniques, ainsi qu'une évaluation des véritables stimuli nociceptifs per-opératoires, permettront d'optimiser au cas par cas et pour les différents temps chirurgicaux les besoins réels en opioïdes.

Quelle que soit l'apparence des futurs moniteurs, ils ne pourront jamais prédire exactement si l'analgésie est suffisante pour la prochaine stimulation chirurgicale. Ils pourront par contre monitorer l'anesthésie, et en particulier la balance entre la stimulation et la réactivité à un instant donné. Une approche multiparamétrique sera certainement nécessaire, tenant compte des limites de chacune des techniques [26, 27].

Bibliographie

[1]. Guignard B., Monitoring analgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006. 20(1): 161-80

[2]. Simonet G., Rivat C., Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain ? Neuroreport, 2003. 14: 1-7

[3]. Laulin J., Maurette P., Corcuff J., The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. Anesth Analg, 2002. 94: 1263-9

[4]. Guignard B., Ménigaux C., Dupont X., Fletcher D., Chauvin M., The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg, 2000. 90: 161-7

[5]. Stomberg M.W., Sjöström B., Haljamae H., Routine intra-operative assessment of pain and/or depth of anesthesia by nurse anaesthetists in clinical practice. J Clin Nurs, 2001. 10: 429-36

[6]. Servin F., Interactions entre hypnotiques et morphiniques : conséquences pour la pratique. Conférence d'actualisation, 2001. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS et SFAR, 2001: 349-68

[7]. Mazerolles M., Votre patient endormi souffre-t-il ? Congrès JARCA 2011. p.1-10

[8]. Larson M., Mechanism of opioid-induced pupillary effects. Clinical Neurophysiology, 2008. 119: 1358-64

[9]. Larson M., Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. Anesth Analg, 1993. 76: 1072-8

[10]. Tassorelli C., Pupillary and cardiovascular responses to the cold-pressor test. J Auton nerv Syst, 1995. 55: 45-9

[11]. Chapman C.R., Phasic pupil dilatation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology, 1999. 36: 44-52

[12]. Barvais L., Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. Br J Anaesth, 2003. 91: 347-52

[13]. Larson M., Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. Anesthesiology, 1993. 79: 42-8

[14]. Emery J., Pupillary reflex dilatation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children. 2004. 14: 768-73

[15]. Ellermeier W., Westphal W., Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. Pain, 1995. 61 : 435-9

[16]. Chapman R., Oka S., Bradshaw D., Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology, 1999. 36 : 44-52

[17]. 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

[18]. Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D., Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. Anesth Analg. 2013. 116(5): 1057-62

[19]. Charier D, Zantour D, Molliex S., Intérêt du diamètre pupillaire et de la composante parasympathique de la variabilité de la fréquence cardiaque pour l'évaluation de la qualité de l'analgésie péridurale au cours du travail obstétrical. Abstract. SFAR 2013. Paris

[20]. Larson, M., Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology, 1997. 87: 849-55

[21]. Ghalayini M., Effets de la contraction au cours du travail obstétrical et de l'analgésie péridurale lombaire sur le réflexe photomoteur. Résultats préliminaires. Congrès de la SFAR, Paris, 2011. Ann Fr Anesth Réanim, Abstract R295

[22]. Larson M.D., Muhiudeen I., Pupillometric analysis of the « absent light reflex ». Archives of Neurology. 1995. 52: 369-72

[23]. Constant I, Nghe M.C., Boudet I., Bernière J., Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane : a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. Br J Anaesth. 2006. 96: 614-9

[24]. Larson M.D., The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. Anesth Analg. 2003, 97: 1652-6

[25]. Woodall N.M., Maryniak J.K., Gilston A., Pupillary signs during cardiac surgery. Their use in the prediction of major cerebral deficit following cardiopulmonary bypass. Anaesthesia. 1989, 44: 885-8

[26]. Seitonen E.R., Korkhonen I.K., van Gils M.J., Huiku M., EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. Acta anesthesiol Scand. 2005. 49: 284-92

[27]. Rantanen M., Yli-Hankala A., van Gils M.J., Ypparila-Wolters H., Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2006. 96: 367-76