

Table des matières

1. Introduction	2
1.1. Induction anesthésique et conséquences hémodynamiques	2
1.2. Monitorage du système nerveux autonome.....	4
1.3. Pupille et Système Nerveux Autonome	8
1.4. Pupillométrie.....	10
2. Objectif et Méthode	13
2.1. Objectif	13
2.2. Matériel et Méthode	13
2.3. Analyses statistiques	16
3. Résultats	17
3.1. Population de l'étude	17
3.2. Données.....	20
3.2.1 Induction de l'anesthésie générale.....	20
3.2.2 Données hémodynamiques	22
3.2.3 Données pupillométriques.....	22
3.2.4 Analyse en sous-groupe	26
3.2.4.1 Groupe 1.....	26
3.2.4.2 Groupe 2.....	27
3.2.4.3 Comparaison entre les Groupes 1 et 2	28
3.2.4.4 Comparaison de la pupillométrie avec l'index Bispectral.....	31
4. Discussion	33
5. Conclusion	38
6. Bibliographie	39
7. Annexes	43
8. Abréviations	46

1. Introduction

1.1. Induction anesthésique et conséquences hémodynamiques

Dans la période peropératoire, le patient opéré est soumis à de nombreux stimuli nociceptifs. Ces stimuli sont la laryngoscopie, et l'intubation orotrachéale lors de l'induction de l'anesthésie, l'incision cutanée, périostée, les clampages vasculaires et les manipulations du péricarde en chirurgie cardiaque, les sutures cutanées et l'extubation.¹

La laryngoscopie et l'intubation orotrachéale (IOT) sont deux stimulations nociceptives très intenses. L'étirement des tissus pharyngés lors de la laryngoscopie et le passage de la sonde d'intubation orotrachéale sont particulièrement douloureux.

Ces différentes stimulations nociceptives sont responsables d'une réaction neuroendocrinienne, la stimulation du système nerveux autonome (SNA) et plus particulièrement de sa composante sympathique (SNS), dont la traduction clinique va être une tachycardie, une hypertension artérielle et parfois des arythmies cardiaques. Cette réponse physiologique au stress est maintenant connue depuis longtemps et a été étudiée depuis plusieurs décennies par de nombreux auteurs, chez les sujets coronariens ou non, au bloc opératoire.

King *et al.* en 1951 met en évidence la survenue d'une tachycardie associée à une hypertension artérielle dès la laryngoscopie jusqu'à l'intubation orotrachéale.²

L'origine sympathique de ces modifications cardio circulatoires est mise en évidence plusieurs années plus tard par la même équipe, qui montra que l'administration d'un médicament sympatholytique lors de la laryngoscopie et de l'intubation orotrachéale supprimait la tachycardie et la poussée hypertensive habituellement retrouvée.³

Par la suite de nombreux auteurs ont étudié et confirmé cette hypothèse, notamment en montrant une augmentation du taux de catécholamines circulantes lors de ces gestes. Dans

ces études les auteurs mettent en évidence une augmentation significative du taux de noradrénaline circulante, chez le sujet hypertendu aussi bien que chez le sujet normotendu, avec un taux plasmatique d'adrénaline non significativement élevé.^{4 5 6 7 8}

L'intensité de la réponse sympatho-adrénergique est par ailleurs corrélée à la force appliquée sur les tissus laryngés lors de la laryngoscopie, quelques soit le type de laryngoscope, ainsi qu'à sa durée.^{9 10}

Cette augmentation physiologique des catécholamines circulantes, secondaire au stress généré par la laryngoscopie et l'intubation orotrachéale va être à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Les conséquences hémodynamiques de ces modifications circulatoires brusques sont une augmentation des conditions de charge du ventricule gauche, ce qui va augmenter la demande en oxygène du myocarde (MVO₂). Chez les patients à coronaires saines, le flux coronaire va s'élever parallèlement à l'augmentation de la MVO₂.

Cependant, chez les patients présentant des sténoses coronaires athéromateuses, l'apport en oxygène dans les territoires en aval de ces sténoses diminue et conduit à une ischémie myocardique, qui, si elle perdure, peut aboutir à un infarctus du myocarde. L'utilisation de fortes doses d'anesthésiques lors de l'induction de l'anesthésie générale (AG), volatils ou intraveineux, dans le but de limiter le stimulus nociceptif de la laryngoscopie et/ou de l'intubation orotrachéale, s'il atteint son but, va par la baisse de pression artérielle être responsable d'une baisse de la perfusion coronaire efficace et engendrer la aussi une ischémie myocardique.^{11 12 13}

Les études ayant mis en place un monitorage de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) au moment de l'induction de l'anesthésie et lors de l'intubation orotrachéale, ainsi que dans les minutes suivant cette phase de l'anesthésie, retrouvent une baisse de la

fraction d'éjection du ventricule gauche immédiatement après l'apparition du reflex adrénnergique généré par l'induction de l'AG et l'IOT. Cette baisse de la FEVG est d'autant plus importante chez les patients porteurs de lésions coronaires stables, et perdure d'autant plus longtemps voire ne revient pas à sa valeur initiale pour une partie d'entre eux.¹⁴

Les complications cardiaques qui en découlent grèvent de manière assez péjorative le pronostic des patients en postopératoire.

Le monitorage du système nerveux autonome revêt donc un intérêt particulier.

1.2. Monitorage du système nerveux autonome.

A l'heure actuelle, le monitorage du système nerveux autonome n'est pas chose aisée.

Plusieurs moyens d'exploration et de monitorage sont disponibles, de plus simple au plus complexe.

Les tests cliniques sont simples et standardisés.¹⁵ Cependant ils traduisent souvent la mise en jeu de plusieurs mécanismes effecteurs d'une réponse à un stress et la part du SNS et du système nerveux parasympathique (SNPS) peut être parfois difficiles à évaluer. De plus ces tests sont pour certains difficiles à mettre en place au bloc opératoire.

L'évaluation du SNS peut se faire par la mesure de la variation de la fréquence cardiaque (Fc) et de la pression artérielle (PA) suite à un stress (physique : cold-pressor test¹⁶, ou mental : calcul mental¹⁷).

La mesure du débit sanguin cutané reflète le tonus vasomoteur sous la dépendance du SNS¹⁸. De même la réponse sympathique thermorégulatrice (par mesure du gradient de température entre doigts et avant-bras) explore le SNS.¹⁹

Le SNPS peut être évalué en clinique par la mesure de la variation de la Fc lors de la manœuvre de Valsava ou lors d'une respiration ample et profonde.^{20 21}

Enfin le Tilt test (passage rapide de la position couché à la position debout) permet d'explorer les voies sympathique et parasympathique du baroréflexe.^{22 23}

Les méthodes de référence actuellement disponible pour l'exploration du tonus sympatho-vagal sont la micro-électroneurographie et la méthode de *spill-over*.

La micro-électroneurographie est actuellement la technique de référence pour l'évaluation de l'activité nerveuse du SNA. L'enregistrement direct de l'activité d'un nerf périphérique par une électrode (nerf péronier surtout) permet de recueillir l'Activité Nerveuse Sympathique Musculaire (ANS). L'analyse visuelle des burst par minute et de leur amplitude permet de mettre en évidence deux type d'oscillation : les oscillations de basses fréquences (LF, période de 10s soit 0,1 Hz) et les oscillations de hautes fréquences (HF, période 4s soit 0,25 Hz) dont la périodicité est la même que celle de la variabilité des deux principales oscillations constitutives de la variabilité des mesures de la PA et de la Fc. La détermination du rapport LF/HF permet de déterminer l'activation prépondérante du SNS : Prédominance des oscillations LF suite à une hypotension pharmacologique avec activation sympathique et augmentation du rapport LF/HF.

Ou du SNPS : prédominance des oscillation HF suite à une augmentation de la PA avec activation parasympathique et diminution du rapport LF/HF.²⁴

La technique de mesure du *spill-over* (trop plein synaptique) plasmatique de Noradrénaline, qui consiste à calculer la quantité de noradrénaline dans le sang après sa libération de la fente synaptique, permet d'évaluer l'activité nerveuse sympathique globale ou d'un organe en particulier.²⁵ Mais le procédé est lourd dans sa mise en œuvre (perfusion de produit radioactif et nécessité d'un contrôle artériel et veineux de l'organe étudié) pour être utilisé en clinique courante.

Ces deux méthodes de mesures très précises sont donc trop invasives et trop spécialisées pour être utilisées en pratique courante au bloc opératoire.

Les autres moyens d'exploration du SNA disponibles sont plus simples dans leur mise en œuvre et donc plus intéressantes en routine.

L'analyse de variabilité de la fréquence cardiaque est basée sur la quantification des oscillations de la Fc, celles-ci reflétant le contrôle sur le nœud sinusal exercé par le SNA. Il s'agit d'une technique non invasive reposant sur l'enregistrement en continu de l'electrocardiogramme couplé à un traitement mathématique complexe. L'analyse du ratio LF/HF permet de déterminer la proportion de l'influence du SNS ou SNPS sur le nœud sinusal, et donc la réponse sympathique au stress. Cette technique est utilisée chez le nouveau-né et chez le sujet en état d'hypnose^{26 27}, notamment chez le sujet anesthésié par du propofol ou du sévoflurane, chez qui le ratio LF/HF semble suivre l'évolution de la réponse neuroendocrine au stress.²⁸ Malgré ces avantages, cette technique requiert un traitement relativement complexe, qui est le plus souvent effectué *a posteriori* et dont la sensibilité et la reproductibilité restent sujet à discussions.²⁹

La mesure de la conductance cutanée est depuis peu appliquée à l'évaluation de l'activation sympathique. Cette technique, elle aussi non invasive, consiste à mesurer les variations de conductance au niveau de la peau en mesurant les modifications du contenu en eau et en sel qui accompagnent l'activation sympathique (augmentation de la conductance cutanée). Cette activation, à chaque décharge, entraîne un pic de conductance, capté rapidement par des électrodes cutanées (1 sec) et dont l'amplitude est liée à l'intensité du stimulus. Ce dispositif a été utilisé chez le sujet anesthésié pour mettre en évidence le stress lié à l'intubation ou à une analgésie insuffisante.³⁰ Cette technique est séduisante mais nécessite encore des études pour affiner sa pertinence clinique dans le contexte péri-opératoire.

La photopléthysmographie est quant à elle classiquement utilisée en anesthésie pour la surveillance de l'oxygénation capillaire par analyse de l'onde de pouls oxymétrique, recueillie grâce à un capteur au doigt. Le signal photopléthysmographique ressemble à celui de l'onde de pression artérielle, mais reflète les variations de volume sanguin capillaire. On peut donc étudier les variations de l'amplitude de l'onde qui nous renseigne sur la réponse vasomotrice cutanée. Cette technique a été proposée pour l'évaluation de la nociception sous AG³¹ et a été intégré, par une équipe finlandaise, avec la mesure de l'intervalle RR, dans le développement d'un index permettant de monitorer la balance analgésie/nociception (Surgical Stress Index, SSI).³²

Ces techniques présentent toutes des avantages, notamment leur caractère non invasif, mais aussi des écueils, soit techniques comme pour la pléthysmographie ou l'analyse de la variabilité de la Fc, soit par manque de données sur la sensibilité, la reproductibilité et la spécificité de la méthode.

1.3. Pupille et Système Nerveux Autonome

La pupille est une ouverture circulaire de taille variable limitée à l'extérieur par l'iris.

L'iris est une entité anatomique motrice constituée de deux muscles lisses antagonistes, le sphincter de l'iris, muscle circulaire qui en se contractant va réduire le diamètre pupillaire, et le muscle dilatateur de la pupille, dont les fibres sont radiales et dont la contraction entraîne une augmentation du diamètre pupillaire. Ce couple musculaire obéit à la loi d'innervation réciproque de Sherrington : l'action de l'un inhibe l'action de l'autre. C'est une innervation de type végétative. La composante sympathique est responsable de la dilatation pupillaire (mydriase) et le parasympathique de la constriction pupillaire (myosis).

Les voies nerveuses oculosympathiques dilatrices naissent au niveau de l'hypothalamus postérieur. Elles cheminent dans la moelle jusqu'au niveau C8-T2, où elles font relais avec les fibres ganglionnaires présynaptiques qui vont cheminer près du dôme pleural, pour ensuite faire relais dans le ganglion cervical supérieur et remonter le long de la carotide et accompagner le nerf ophtalmique puis rejoindre le globe oculaire par le nerf ciliaire court pour innérer entre autres les muscles intrinsèques de l'œil.

Les voies parasympathiques quant à elles naissent au niveau de l'hypothalamus antérieur, rejoignent le noyau d'Edinger-Westphal dans le pédoncule cérébral et gagnent ensuite le nerf oculaire commun (IIIème paire crânienne). Elles rejoignent ensuite les fibres sympathiques post ganglionnaires dans le nerf ciliaire court jusqu'à l'iris.³³

On peut observer schématiquement trois types de réflexes au niveau pupillaire en clinique :

- Les réflexes « visuels » qui passent par une stimulation de la rétine : le réflexe photomoteur (RPM) direct et consensuel, le réflexe d'accommodation-convergence et le réflexe de dilatation pupillaire à l'obscurcissement.

- Les réflexes en réponses à une stimulation sensitive, qu'elle soit sensorielle ou psychique.
- Le réflexe de dilatation à la douleur (RDD) ou réflexe cilio-spinal ou dilatation pupillaire phasique.

Le RDD est intéressant car il persiste sous anesthésie générale hypnotique. D'un point de vue physiopathologique, les données des études semblent être en faveur d'un mécanisme médié par le SNS, comme le montre sa suppression après administration d'un collyre sympatholytique, avec cependant une probable modulation supra spinale, comme l'atteste l'abolition du RDD chez le patient en mort encéphalique sans lésion spinale avec donc un système sympathique intacte.³⁴

La pupille, en étant le siège de manifestations neuro-végétatives notamment lors de la stimulation nociceptive qui, par ailleurs conduit aux conséquences hémodynamiques énoncées précédemment, apparaît donc être un site plutôt séduisant pour le monitorage du SNA notamment chez le sujet non communicant, comme cela est le cas dans la période peropératoire et plus particulièrement au moment de l'induction de l'anesthésie générale et de l'intubation orotrachéale.

L'examen pupillaire fait partie depuis maintenant bien longtemps de l'examen clinique de base, aussi bien du patient en réanimation, que chez le patient sous anesthésie générale, dès 1937 lors des inductions inhalées à l'éther, où la profondeur de l'anesthésie était notamment évaluée par la taille des pupilles et la position des globes oculaires (Stades de Guédel).

1.4. Pupillométrie

La pupillométrie est une technique développée depuis les années 1950, décrite comme « une méthode dynamique d'enregistrement précis des mouvements pupillaires et de leur analyse au niveau des deux yeux dans des conditions d'éclairage et d'obscurité contrôlées » permettant l'obtention d'un pupillogramme.³⁵

Cette technique n'a cessé d'évoluer et de s'améliorer avec les avancées technologiques. Ainsi, des premières machines initialement encombrantes et complexes d'utilisation, ont été développées des pupillomètres portatifs précis utilisables directement au chevet du patient.

Il s'agit de pupillomètres infrarouges portables. Les deux modèles disponibles sur le marché européen sont le Neurolight® de IdMed® et le NPi 200® de la société NeurOptics®.

Le principe de fonctionnement est le suivant : l'appareil est placé au niveau de l'œil et on presse le bouton. L'appareil va alors effectuer une première mesure du diamètre pupillaire (diamètre de base) pendant 200 ms, puis effectuer une stimulation pendant une seconde (flash lumineux ou stimulation tétanique) et enfin poursuivre l'enregistrement après stimulus jusqu'à une durée totale de 4 secondes.

Les données recueillies sont :

- Diamètre pupillaire de base (baseline)
- Variation du diamètre pupillaire (en %)
- Latence (en ms, temps entre le début de la stimulation et le début de la variation de diamètre)
- Vélocité (en mm/s, pente de la variation de diamètre).

La mesure est effectuée sur les deux yeux.

Les différences entre les deux types d'appareils disponibles sont premièrement au niveau de l'optique, qui accompagné d'un cache sur le Neurolight® et qui permet de s'affranchir des conditions de luminosité ambiante lors de la mesure, et deuxièmement de la détermination par le NPi 200® d'un indice appelé le Neurological Pupil index ou NPi, qui est un Z-score correspondant à la comparaison de chacune des variables recueillies avec les moyennes obtenues chez des sujets sains et qui sont ensuite compilées pour obtenir un score entre 0 et 5. Un score supérieur ou égal à 3 correspond à une réactivité pupillaire normale.

Il s'agit donc d'un moyen rapide (< 4 sec) pour obtenir un examen précis de la pupille, dont la variabilité inter opérateur est faible avec les deux appareils.^{36 37} La différence de taille retrouvée après l'examen pupillaire pour le même sujet avec le même appareil entre un médecin senior et un junior découvrant l'appareil n'est que de 0.2 mm.

Le dernier avantage à l'utilisation des pupillomètres automatisés réside dans sa précision. En effet on retrouve dans l'étude réalisée par Olson *et al.* en 2016 retrouve une différence dans la mesure du diamètre pupillaire effectuée par un examinateur entraînée comparé à la mesure par pupillométrie automatisée : pour un diamètre mesuré à 4 mm par exemple par l'examinateur, la taille réelle mesurée par pupillométrie se situait entre 2 et 7 mm.³⁸

De même, l'étude de Couret et al. en 2016 montre qu'une anisocorie sur deux n'est pas détectée par l'examen infirmier classique, et également que l'examen manuel classique est à l'origine de plusieurs faux positifs ayant conduit à une thérapeutique agressive ou la réalisation d'une imagerie cérébrale par excès chez ces patients neurolésés.³⁶

Le monitorage du SNA et plus particulièrement du SNS lors de l'induction de l'anesthésie et de l'intubation orotrachéale, apparaît intéressant pour en limiter les conséquences hémodynamiques et les complications. L'examen pupillaire lors de cette

période pourrait être le site privilégié de son monitorage, de par sa facilité d'accès et sa dépendance directe au SNA. L'examen pupillaire par pupillométrie automatisée serait un moyen rapide, précis, reproductible et peu invasif permettant cette évaluation.



Photo : Pupillomètre Neurolight® - Idmed

2. Objectif et Méthode

2.1. Objectif

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt de la variation du diamètre pupillaire mesurée par pupillométrie automatisée et sa relation avec la réaction hypertensive suite à un stimulus douloureux chez un patient lors l'induction de l'anesthésie générale au bloc opératoire.

2.2. Matériel et Méthode

Notre étude consistait en une étude prospective monocentrique ouverte. La période d'étude s'étendait sur une période d'un an de Mars 2018 à Mars 2019 au sein du service d'Anesthésie de l'Hôpital de La Timone Adulte à Marseille, France.

Les patients d'au moins 18 ans, admis au bloc opératoire pour toutes chirurgies exceptées les chirurgies oculaires, étaient éligibles. Étaient exclus les patients présentant une pathologie oculaire pouvant fausser ou rendre impossible l'évaluation de la réactivité pupillaire par pupillométrie, les patients traités par bétabloquants ou porteurs de dispositifs rythmiques cardiaques comme les pacemakers et ou les défibrillateurs implantables.

L'installation se faisait en décubitus dorsal. Un cathéter veineux périphérique était mis en place. Le monitorage des constantes physiologiques comprenait un électrocardiogramme à 5 branches, une saturation pulsée en Oxygène, le monitorage de la pression artérielle non invasif au brassard ou invasif par cathéter artériel, le monitorage de la profondeur de la sédation par analyse de l'index bispectral (BIS[®]) et le monitorage de la curarisation par Train de 4 automatisé à l'abducteur du pouce avec accélérométrie (NMT[®]).

Une pré oxygénation au masque en oxygène (O₂) pur était ensuite débutée jusqu'à obtenir une fraction expirée en O₂ supérieure à 90%. L'induction de l'anesthésie générale était

alors débutée selon un protocole classique qui comprenait l'administration d'un morphinique, soit du sufentanil à la posologie de 0,2 µg/kg soit par remifentanil en mode AIVOC (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration, base Primea, modèle pharmacocinétique de Minto) avec des concentrations cibles au site effet allant de 4 à 8.5 ng/ml. Un hypnotique, majoritairement du propofol soit à la dose de 2.5 mg/kg en bolus, soit administré en AIVOC selon le modèle de Schnider mais aussi de l'étomide à la dose de 0,4 mg/kg, était ensuite administré au patient. Après obtention de la perte de conscience, une curarisation pour faciliter l'intubation orotrachéale selon les recommandations actuelles de la Société Française d'Anesthésie Réanimation³⁹ était réalisée soit par atracurium (0,5mg/kg), par cis-atracurium (0,15 mg/kg) ou par rocuronium (0,6 mg/kg), selon la préférence du clinicien et/ou les impératifs liés à la chirurgie, principalement la durée opératoire.

Après obtention de la curarisation complète du patient, attestée par la mesure du TOF, une première mesure par pupillométrie était effectuée immédiatement avant la laryngoscopie (T0).

Une nouvelle mesure était réalisée 1 min après la fin de la laryngoscopie et de l'intubation orotrachéale (T1).

Les données hémodynamiques, comprenant fréquence cardiaque (Fc), pressions artérielles systoliques (PAS), diastoliques (PAD) et moyennes (PAM) ainsi que l'index bispectral (BIS) et le train de quatre (*Train Of Four*, TOF), étaient recueillis également à T0 et à T1 puis toutes les minutes sur au total 5 min suivant l'IOT (T0, T1, T2, T3, T4, T5) (Tableau 1).

Les données de la pupillométrie recueillies comprenaient le diamètre pupillaire de base, la variation du diamètre pupillaire après flash lumineux, la vitesse et la latence de la variation du diamètre pupillaire après stimulation.

Tableau 1: Temps de recueil des données.

Temps	Valeurs
T0	Avant laryngoscopie
T1	1 min après la fin de l'IOT
T2	2 min après la fin de l'IOT
T3	3 min après la fin de l'IOT
T4	4 min après la fin de l'IOT
T5	5 min après la fin de l'IOT

2.3. Analyses statistiques

La comparaison des variables quantitatives a été effectuée par un Test T de Student lorsque les variables suivaient une distribution normale. L'analyse été effectuée pour l'ensemble des patients inclus.

Une analyse en sous-groupe, comparant les patients présentant une variation de la PAS entre T0 et T1 (Δ PAS) de plus de 5%, jugée significative (groupe 1), et les patients présentant un Δ PAS < 5%, était également réalisée.

3. Résultats

3.1. Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients étudiés sont résumées dans le tableau 2.

51 patients ont été inclus sur une période d'un an. Les patients étaient admis au bloc opératoire pour chirurgie tout venant : neurochirurgie, chirurgie orthopédique périphérique ou rachidienne et chirurgie digestive majoritairement, ainsi que chirurgie de la main et reconstructrice.

L'âge de la population étudiée s'étendait de 18 ans à 94 ans (Age moyen 51,2 ans).

Le score ASA (American Society of Anesthesiologists) était en majorité égal à 2.

La majorité des patients étaient des femmes.

25,5% (n=13) des patients présentaient un ou plusieurs antécédents cardio-vasculaires, principalement une Hypertension Artérielle (n=9). La proportion de patients diabétiques était de 10% (n=5).

Figure 1: **Flow Chart**

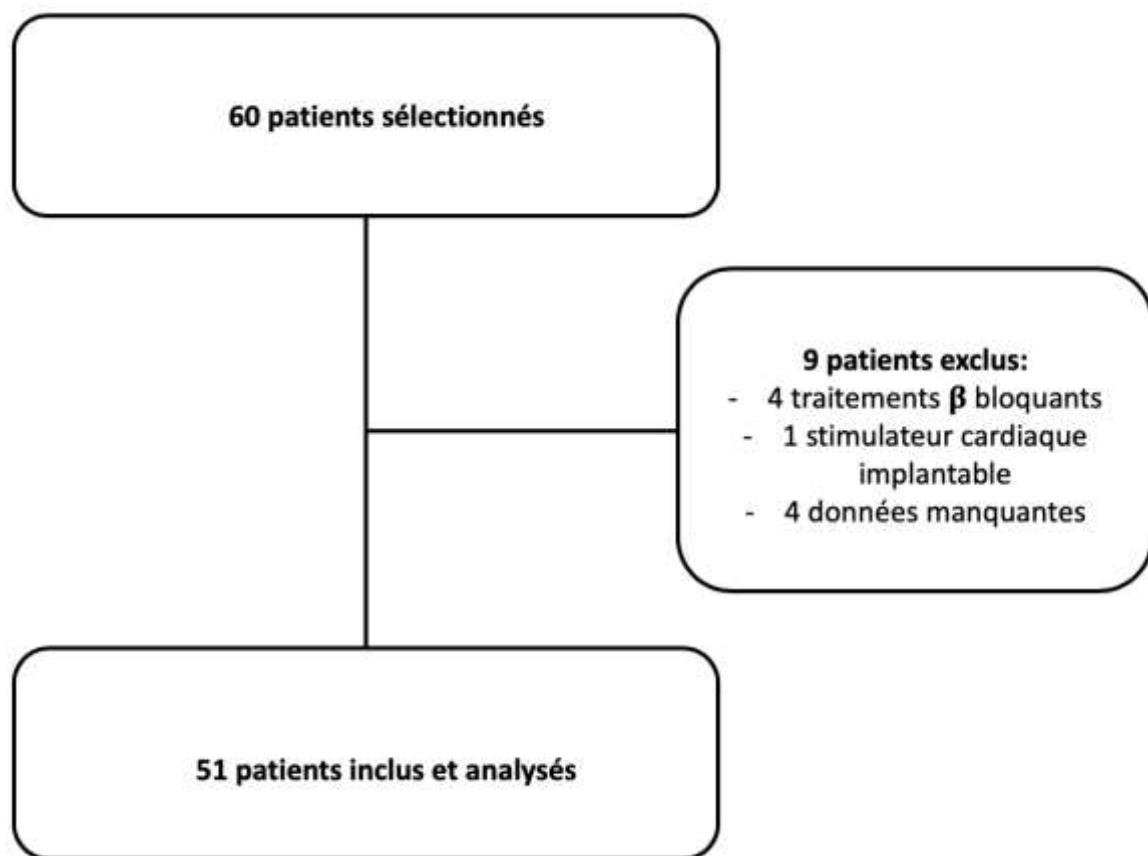


Tableau 2: Caractéristiques de la population d'études.

Sexe, n (%)	
Homme	23 (45,1%)
Femme	28 (54,9%)
Age (moyen, années)	51,2
Hommes	49,2
Femmes	52,8
Indice de Masse Corporelle (Moyen, Kg/m²)	26,1
Hommes	24,3
Femmes	26,5
Score ASA, n (%)	
1	12 (23,5%)
2	27 (53%)
3	12 (23,5%)
Chirurgie, n (%)	
Digestive	19 (37,3%)
Orthopédique	7 (13,7%)
Neurochirurgie	21 (41,2%)
Chirurgie de la main / réparatrice	4 (7,8%)
Antécédents cardio-vasculaires, n (%)	13 (25,5%)
HTA	9 (17,6%)
FA	1 (2%)
IDM	2 (4%)
AVC	2 (4%)
Antécédents neurologiques, n (%)	7 (13,7%)
Diabète, n (%)	5 (10%)
Traité par insuline	4 (7,8%)
Grade de Cormack, n (%)	
1	37 (72,5%)
2	10 (19,6%)
3	4 (7,8%)
4	0
Durée moyenne de la laryngoscopie, secondes	55

ASA : American Association of Anesthesiology; HTA: Hypertension Artérielle; FA: Fibrillation atriale; IDM: Infarctus Du Myocarde; AVC: Accident Vasculaire Cérébral

3.2. Données

3.2.1 Induction de l'anesthésie générale

Lors de l'induction de l'anesthésie générale, différentes séquences d'induction ont été utilisées. Les patients recevaient soit une séquence d'induction avec Propofol et Sufentanil en bolus (n= 37), soit Propofol et Rémifentanil en AIVOC (n=12).

Une séquence d'induction avec de l'Etomidate seul (n=2) ou en association avec du Propofol en bolus (n=5), associé au Sufentanil a été également utilisée.

Cinq patients ont reçu précocement (à T1) du Desflurane (n=5) ainsi que de l'Ephédrine (n=2), ou de la Kétamine (n=3).

Concernant les caractéristiques liées à l'intubation orotrachéale, 72,5% (n=37) ont présenté un grade de Cormack égal à 1. La durée moyenne de la procédure d'intubation orotrachéale (du début à la fin de la laryngoscopie après passage de la sonde d'intubation) était en moyenne de 55s. (Tableau 2)

Les posologies moyennes des différents hypnotiques et morphiniques administrés sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Posologies moyennes des hypnotiques et morphiniques à l'induction de l'anesthésie générale

	N patients (%)	Posologie
Propofol		
Bolus	37 (72,5)	198 mg
AI VOC	12 (23,5)	5,6 µg/ml
Etomidate		
	7 (13,7)	17,7 mg
Kétamine		
	3 (5,9)	30 mg
Sufentanil		
	38 (74,5)	14,1 µg
Rémifentanil		
	13 (25,5)	5,3 ng/ml
Desflurane		
	5 (9,8)	1,88%
Ephédrine		
	2 (3,9)	6 mg

AI VOC : Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration

3.2.2 Données hémodynamiques

La laryngoscopie et l'intubation orotrachéale sont responsables d'une augmentation de la fréquence cardiaque de $7,5\% \pm 14,12$ en moyenne, associée à une augmentation de la pression artérielle, avec augmentation de la PAS de $17,38\% \pm 25,49$, de la PAD de $23,06\% \pm 32,40$ et de la PAM de $21,74\% \pm 28,14$.

L'augmentation maximale de fréquence cardiaque observée était de 54% et la Fc maximale observée après IOT de 121 bpm. Le retour à la Fc de base se faisait ensuite sur plusieurs minutes après arrêt du stimulus douloureux (Figure 1).

La pression artérielle systolique augmentait de plus de 5% chez 33 patients. La variation la plus importante observée était de +112% et la PAS la plus haute observée de 209 mmHg, avec une diminution progressive après arrêt du stimulus douloureux (Figure 1).

3.2.3 Données pupillométriques

Pour l'ensemble des patients, le diamètre pupillaire était en moyenne de $2,12\text{ mm} \pm 0,68$ à T0 et de $2,11\text{ mm} \pm 0,67$ à T1, différence non significative ($p=0,937$).

La variation du diamètre pupillaire après stimulation lumineuse était de $9,43\% \pm 5,20$ à T0 et de $9,66\% \pm 5,23$ à T1, non significative ($p=0,833$).

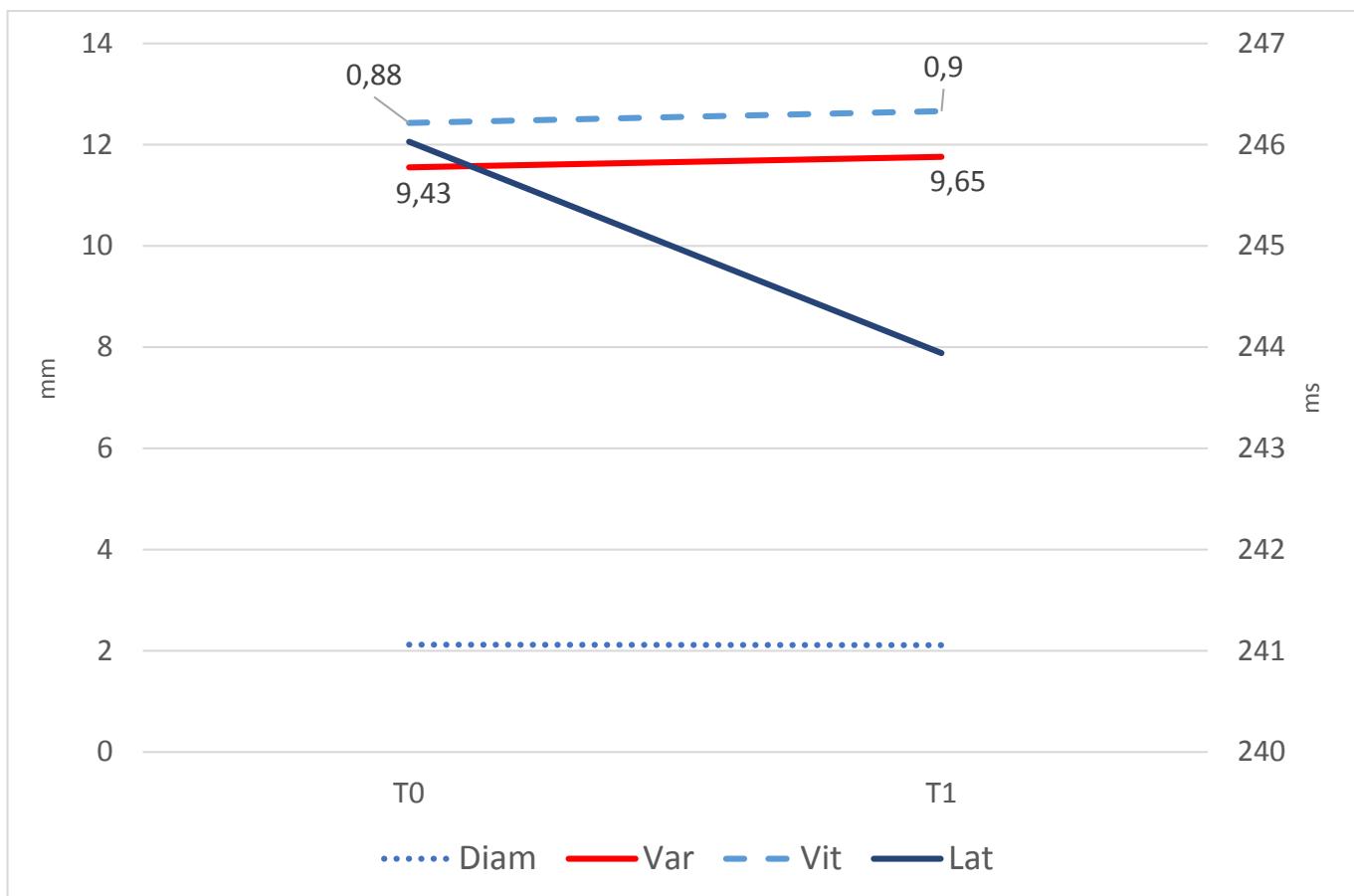
La vitesse de variation passait de $0,88\text{ mm/s} \pm 1,14$ à T0, à $0,91\text{ mm/s} \pm 1,14$ à T1 non significative, ($p=0,915$) et la latence de la variation de $246\text{ ms} \pm 47$ à T0, à $244\text{ ms} \pm 47$ à T1 (non significative, $p=0,816$).

Les données sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 4: *Comparaison des données hémodynamiques et pupillométriques pour l'ensemble des patients.*

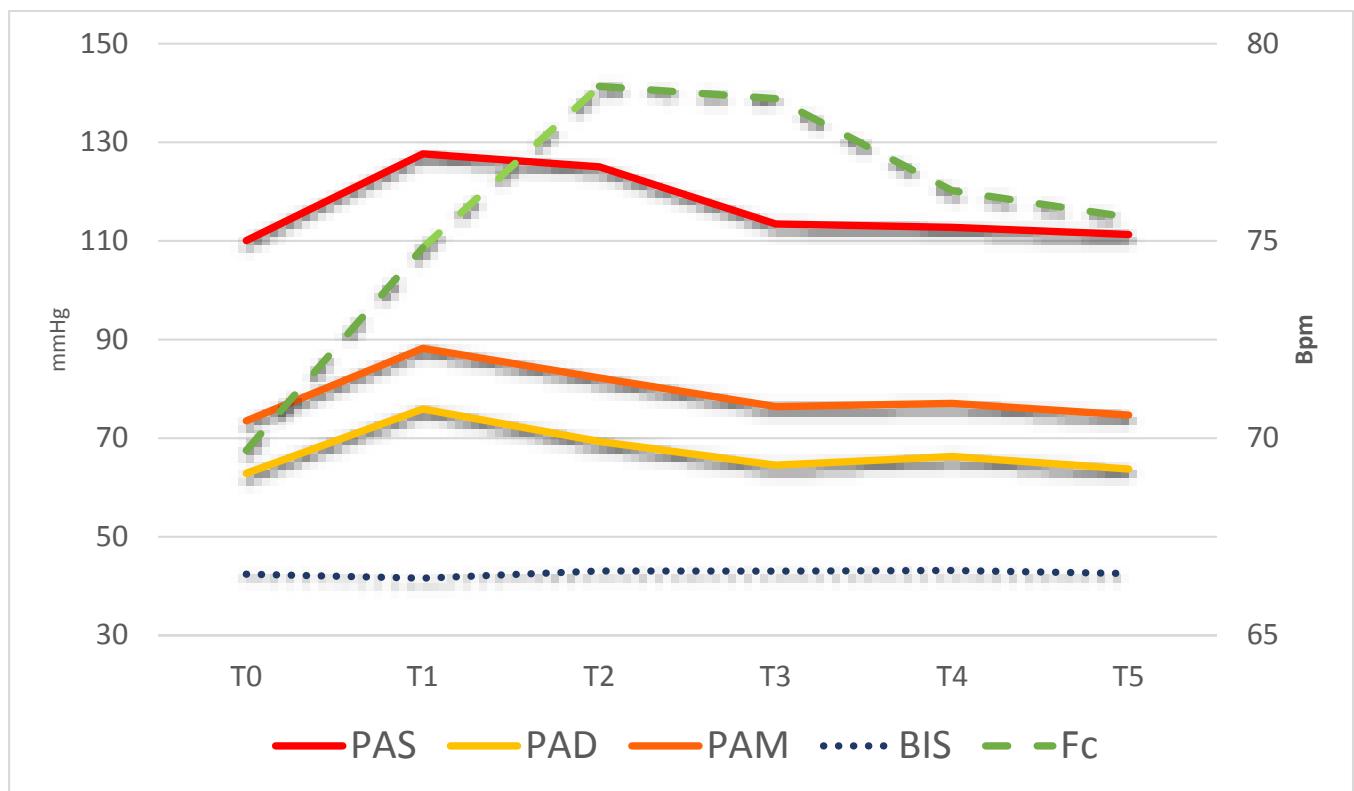
	T0	T1	P (T=<t)
Fréquence cardiaque (bpm)	70 ±12	75 ± 16	
PAS (mmHg)	119 ± 19	128 ± 27	
PAD (mmHg)	63 ± 16	76 ± 22	
PAM (mmHg)	74 ± 16	88 ± 22	
BIS	42,4 ± 14,4	41,6 ± 15,3	
Diamètre basal (mm)	2,12 ± 0,68	2,11 ± 0,67	0,937
Variation après stimulation (%)	9,43 ± 5,20	9,66 ± 5,23	0,833
Vitesse de variation (mm/s)	0,88 ± 1,14	0,91 ± 1,14	0,915
Latence (ms)	246 ± 47	244 ± 47	0,816

Figure 2 : Évolution des paramètres pupillométriques entre T0 et T1



Diam : Diamètre basal (mm) ; Var : Variation du diamètre pupillaire (%) ; Vit : Vitesse de variation (mm/s) ; Lat : Latence (ms).

Figure 3 : Évolution des paramètres hémodynamiques et du BIS au cours du temps



PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; BIS : index BISpectral ; Fc : Fréquence cardiaque.

3.2.4 Analyse en sous-groupe

3.2.4.1 Groupe 1

Parmi les patients du groupe 1 (n=33), on observe un diamètre pupillaire basal un peu plus important, $2,19 \text{ mm} \pm 0,76$ à T0 et $2,17 \text{ mm} \pm 0,75$ à T1.

La variation du diamètre pupillaire après stimulation lumineuse varie de $9,91\% \pm 5,17$ à T0, à $10,12\% \pm 5,08$ à T1.

La vitesse de variation était de $0,98 \text{ mm/s} \pm 1,36$ à T0 et de $1 \text{ mm/s} \pm 1,36$ à T1. La latence était de $249 \text{ ms} \pm 49$ à T0 et de $248 \text{ ms} \pm 48$ à T1.

L'analyse de ces paramètres ne retrouve pas de différences statistiquement significatives.

La différence entre T0 et T1 du diamètre pupillaire basal (Δ Diamètre, avant stimulation lumineuse) était de $3,66\% \pm 0,75$, $p = 0,903$, non significative.

La différence de variation du diamètre pupillaire après stimulation lumineuse (Δ Var) entre T0 et T1 était de $85,26\%$, $p = 0,873$, non significatif.

La variation de la vitesse de contraction après stimulus lumineux ainsi que celle de la latence ne sont pas significatives ($p = 0,962$ et $p = 0,946$ respectivement).

3.2.4.2 Groupe 2

Dans le groupe 2 (n=18), le diamètre pupillaire basale était en moyenne de 2 mm \pm 0,49 à T0 et de 2,02 mm \pm 0,50 à T1.

La variation du diamètre pupillaire après stimulation lumineuse était de 8,38 % \pm 5,40 à T0 et passait à 8,81 % \pm 5,54 à T1.

La vitesse de variation du diamètre pupillaire était de 0,71 mm/s \pm 0,55 à T0 et de 0,75 mm/s \pm 0,59 à T1.

La latence de cette variation était de 241 ms \pm 43 à T0 et de 236 ms \pm 45 à T1.

L'analyse statistique de mettait pas en évidence de différence significative pour les différents paramètres de pupillométrie entre T0 et T1 au sein du groupe 2.

3.2.4.3 Comparaison entre les Groupes 1 et 2

Concernant la comparaison des données à T0 entre les patients du groupe 1 et du groupe 2, ainsi qu'à T1, l'analyse statistique ne met pas évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'ensemble des données sont résumées dans les tableaux 5 et 6.

	Groupe 1 (n=33)			Groupe 2 (n=18)		
	T0	T1	P (T=<t)	T0	T1	P (T=<t)
Diamètre basal (mm)	2,19 ± 0,76	2,17 ± 0,75	0,903	2 ± 0,49	2,02 ± 0,50	0,946
Variation après stimulation (%)	9,91 ± 5,17	10,12 ± 5,08	0,873	8,38 ± 5,40	8,81 ± 5,54	0,61
Vitesse de variation (mm/s)	0,98 ± 1,36	1 ± 1,36	0,962	0,71 ± 0,55	0,75 ± 0,59	0,83
Latence (ms)	249 ± 49	248 ± 48	0,946	241 ± 43	236 ± 45	0,78

Tableau 5 : données pupillométriques pour les groupes 1 et 2.

	T0 Gr1	T0 Gr2	P (T=<t)	T1 Gr1	T1 Gr2	P (T=<t)
Diamètre basal (mm)	2,19 ± 0,76	2 ± 0,49	0,359	2,17 ± 0,75	2,02 ± 0,50	0,446
Variation après stimulation (%)	9,91 ± 5,17	8,38 ± 5,40	0,207	10,12 ± 5,08	8,81 ± 5,54	0,396
Vitesse de variation (mm/s)	0,98 ± 1,36	0,71 ± 0,55	0,421	1 ± 1,36	0,75 ± 0,59	0,461
Latence (ms)	249 ± 49	241 ± 43	0,577	248 ± 48	236 ± 45	0,408

Tableau 6 : données pupillométriques pour les groupes 1 et 2.

3.2.4.4 Comparaison de la pupillométrie avec l'index Bispectral.

L'analyse de la profondeur de sédation évaluée par l'Index Bispectral (BIS[®]) retrouve, en moyenne, pour l'ensemble des patients un BIS égal à $42,4 \pm 14,4$ avant laryngoscopie (T0) et de $41,6 \pm 15,3$ une minute après intubation orotrachéale (T1). La variation du BIS après intubation orotrachéale était de $2,86\% \pm 33$, différence non significative ($p=0,7$).

Dans le groupe 1 (variation significative de PAS à l'intubation orotrachéale), la valeur du BIS était en moyenne de $39,8 \pm 12,4$ à T0 et de $41,3 \pm 13,8$ à T1, ce qui correspond à une variation de $6,66\% \pm 27,65$, différence non significative ($p=0,43$).

La comparaison entre le niveau de BIS à T0 et la variation du diamètre pupillaire de base entre T0 et T1 (Δ Diamètre) ne retrouve pas de corrélation entre les deux paramètres, aussi bien pour l'ensemble des patients que pour les patients du groupe 1 ($R^2=0,0049$ et $R^2=0,1156$ respectivement). (Figures 4 et 5).

Figure 4: corrélation entre variation du diamètre pupillaire et BIS.

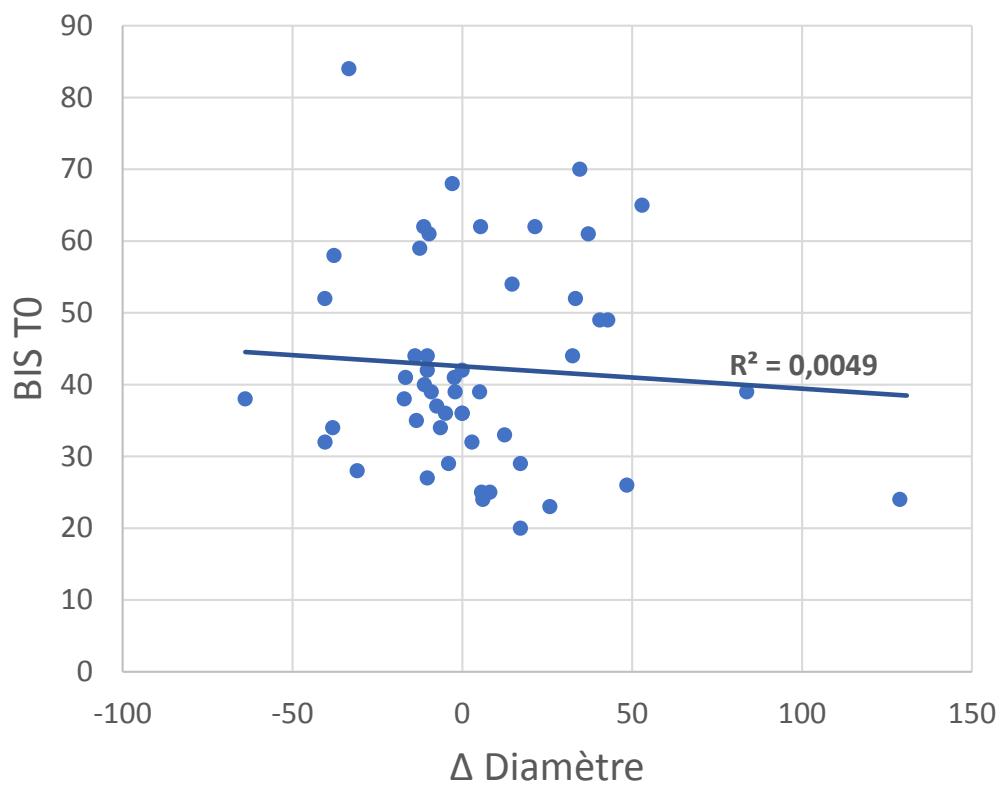
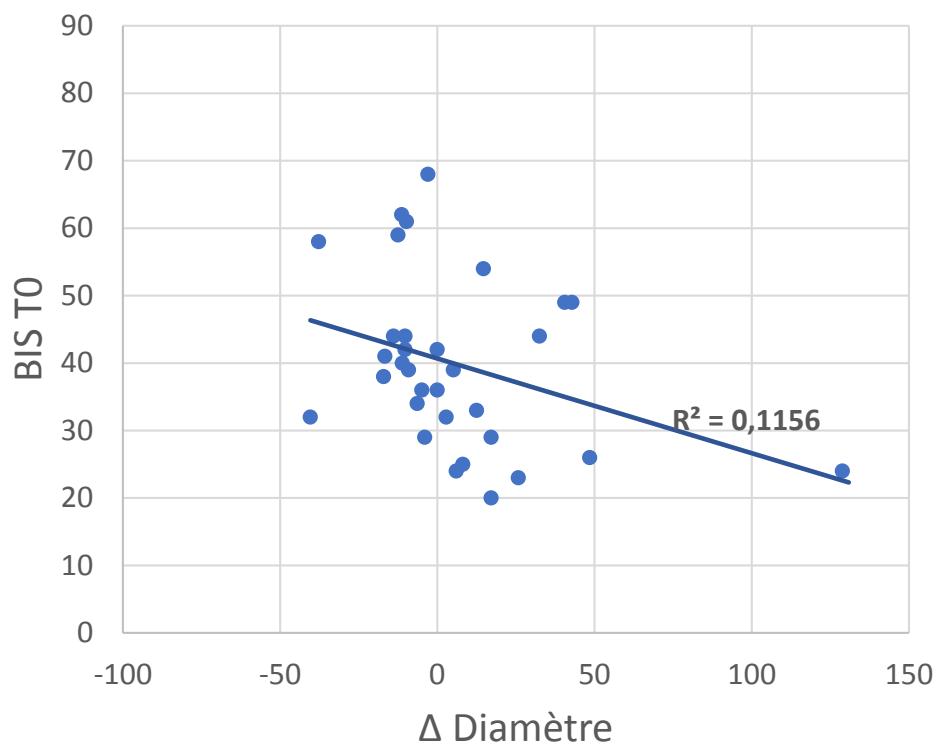


Figure 5: corrélation entre variation du diamètre pupillaire et BIS dans le groupe 1.



4. Discussion

Le but de notre étude était de mettre en évidence une relation entre les modifications du diamètre pupillaire mesurées par pupillométrie automatisée et les variations hémodynamiques couramment observées au bloc opératoire lors de la laryngoscopie et de l'intubation orotrachéale lors de l'induction de l'anesthésie générale.

La laryngoscopie et l'IOT constituent des stimuli particulièrement douloureux.

Dans notre étude, lors de la laryngoscopie et de l'IOT les patients présentaient en grande majorité une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. 40 patients ont présenté une augmentation de la PAS en moyenne de 24%. Trois patients n'ont pas présenté de variation de PAS et

8 une diminution de PAS de 7,5% en moyenne.

Ces données sont retrouvées dans la littérature. Ces modifications hémodynamiques ainsi que leurs retentissements sont maintenant bien connus et ont été étudiés par de nombreux auteurs depuis plusieurs dizaines d'années.⁴⁰

Ainsi King *et al.* dès 1951 montraient dans leur étude sur 47 patients une augmentation franche de la PAS associée à une tachycardie lors de la laryngoscopie et jusqu'à insertion de la sonde endotrachéale². De même, Forbes et Dally en 1970 mettent en évidence des réponses hémodynamiques identiques dans leur étude sur 22 patients normotendus, avec ou sans prémédication⁴¹. Enfin plus récemment, El-Schmaa et El-Baradey montraient dans leur étude évaluant l'efficacité du labetalol et de la dexmedetomidine sur l'atténuation de la réponse hémodynamique à l'IOT, une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle chez les patients du groupe contrôle ne recevant aucune des deux drogues étudiées⁴².

Dans notre étude, l'analyse, pour l'ensemble des patients, des paramètres pupillométriques, plus particulièrement le diamètre pupillaire basal (avant stimulation lumineuse), la variation du diamètre pupillaire (après stimulation lumineuse), la vitesse de cette variation et la latence, avant (T0) et après (T1) la laryngoscopie et l'intubation oro trachéale, ne montrait pas de différence statistiquement significative.

Nous avons ensuite identifié 40 patients qui présentaient une variation de PAS de plus de 5% lors de la laryngoscopie et de l'IOT, variation que nous avons jugé significative (groupe 1). Les patients ayant une variation inférieure de PAS étaient regroupés dans le groupe 2.

Au sein du groupe 1, l'analyse statistique des paramètres pupillométriques ne montrait pas de différence significative, ainsi qu'au sein du groupe 2 et entre les patients du groupe 1 et du groupe 2.

Dans la littérature, peu d'études ont étudié l'utilisation de la pupillométrie automatisée comme moyen de montrage du système nerveux autonome cardiovasculaire. Ainsi Okutucu *et al.* ont mis en évidence en 2016 une corrélation entre les paramètres pupillométriques mesurés par pupillométrie automatisée et l'activité du système nerveux autonome cardiovasculaire évaluée par la variabilité de l'intervalle RR. Dans leur étude sur 44 patients, la vitesse de variation du diamètre pupillaire après stimulus lumineux était prédictive de l'activité parasympathique et le pourcentage de variation du diamètre pupillaire était lui prédictif de l'activité sympathique cardiaque ⁴³. Cependant cette étude portait sur des patients sains qui n'étaient pas sous anesthésie générale.

En effet, dans notre étude les patients étaient placés sous anesthésie générale. Les séquences d'induction utilisées employaient toutes un hypnotique et un morphinique, associée à un curare et de la lidocaïne intraveineuse. Elles étaient en cela similaires aux inductions pratiquées en clinique quotidienne.

Dans la littérature, dès 1997, Larson *et al.* montrent que l'administration d'alfentanyl à des posologies progressivement croissantes chez des patients sous anesthésie générale, entraîne une diminution du réflexe de dilatation pupillaire de manière proportionnelle à la dose administrée. Le réflexe photomoteur n'était par ailleurs pas affecté par les morphiniques⁴⁴.

En 2008, la même équipe retrouve dans une étude centrée sur l'influence de la stimulation lumineuse et des morphiniques, une absence de modification du réflexe photomoteur mais une diminution du réflexe de dilation pupillaire de plus de 49% chez des patients éveillés sous anesthésie péridurale recevant une stimulation douloureuse dans la zone anesthésiée, dans des conditions de luminosité différentes, avant et après injection de fentanyl⁴⁵. Enfin, en 2014, Rollins *et al.* mettaient en évidence une diminution du réflexe photomoteur chez des patients sous rémifentanil, à doses progressivement croissantes jusqu'à obtenir une désaturation et une hypercapnie provoquant une stimulation sympathique. Ce réflexe était donc réduit mais restait quantifiable chez des patients sous morphiniques subissant une stimulation sympathique⁴⁶.

Dans la littérature, l'action des hypnotiques sur la pupille est bien documentée.

En 2013, Rouche *et al.* montrent chez 31 patients de réanimation sans lésion neurologique, une corrélation entre la variation du diamètre pupillaire et la vitesse de variation d'une part, et la profondeur de sédation d'autre part. Sous sédation par benzodiazépine et morphinique, l'augmentation de la profondeur de sédation évaluée par le BIS était associée à une diminution de la variation du diamètre pupillaire et de sa vitesse de variation⁴⁷. Au bloc opératoire, Sabourdin *et al.*, en 2017 montraient une association entre la profondeur de sédation et la diminution de la variation du diamètre pupillaire après stimulation tétanique chez des patients maintenus sous rémifentanil à faible doses (Ce= 1 ng/ml) après induction et IOT)⁴⁸. Enfin, toujours l'équipe de Sabourdin *et al.* mettaient en

évidence dans une étude portant sur 40 patients à différentes profondeur de sédation sous propofol, une diminution dose dépendante du diamètre pupillaire en l'absence de stimulation et de morphinique, ainsi qu'une corrélation positive entre BIS et diamètre pupillaire⁴⁹.

Ainsi, l'absence de significativité de nos résultats peuvent être en partie expliquée par l'atténuation du réflexe de dilatation pupillaire par les morphiniques, ainsi que par l'altération du réflexe photomoteur sous hypnotique.

De plus notre étude n'a pas montrer de corrélation entre le niveau de BIS avant stimulation (T0) et les variations du diamètre pupillaire, aussi bien chez l'ensemble des patients de l'étude que chez les patients ayant par la suite présenté une augmentation significative de la PAS après IOT (Groupe 1).

Certains patients ont paradoxalement présenté une diminution du BIS après IOT sans qu'une nouvelle dose d'hypnotique ne soit réinjecter ou qu'un anesthésique inhalé ne soit ajouter.

Cette variation paradoxale du BIS est due à une modification paradoxale de l'activité électrique cérébrale sous anesthésie générale, connue depuis plusieurs dizaines d'années. Dès 1977, Bimar *et al.*, dans une étude des variations électro-encéphalographiques sous anesthésie générale, mettaient en évidence le phénomène de « réveil inverse » ou « reverse arousal », décrit initialement par Brazier⁵⁰, qui consiste en un ralentissement paradoxal de l'activité électrique cérébrale sous anesthésie générale suite à un stimulus douloureux très intense⁵¹. Cette modification électrique est facilement confondue avec une baisse de l'activité électrique d'étiologie différente et aboutit à une diminution paradoxale du BIS.

Notre étude a pour avantages de proposer un protocole prospectif sur un sujet dont on retrouve finalement peu de données dans la littérature médicale actuelle. Le protocole mis en place avait pour objectif de déterminer l'intérêt en pratique clinique quotidienne du monitorage du SNA de manière simple via la pupillométrie automatisée, dans le but de

prévenir les variations hémodynamiques à l'IOT des patients, variations potentiellement délétères.

Les inconvénients de notre étude sont principalement son recrutement monocentrique d'une part, avec un effectif de seulement 51 patients, qui correspond cependant à la moyenne des effectifs étudiés dans les principales études réalisées au bloc opératoire et traitant de la pupillométrie.

Le protocole d'induction de l'anesthésie générale n'était pas uniformisé et était laissé à l'appréciation du clinicien, en fonction de ses habitudes et des habitudes de service, dans le respect des bonnes pratiques.

Par ailleurs les variations hémodynamiques que nous avons observées sont, à l'exception de deux patients, majoritairement d'un niveau acceptable, aussi bien au niveau de l'augmentation de la fréquence cardiaque que de la poussée tensionnelle. Ceci laisse supposer que les protocoles dits « classiques » d'induction actuellement utilisés permettent un bon contrôle de l'hémodynamique de nos patients et limitent le risque de complications cardiovasculaires, ce qui remet finalement en perspective la pertinence clinique de notre étude, moins importante que celle attendue.

Finalement, notre étude des variations des différents paramètres pupillométriques lors de l'application de la laryngoscopie et de l'IOT ne retrouve pas de différences statistiquement significatives, ne nous permettant pas de proposer l'emploi de la pupillométrie automatisée au bloc opératoire pour évaluer et anticiper cette réaction hémodynamique.

5. Conclusion

Notre étude prospective monocentrique sur 51 patients au sein du CHU de la Timone à Marseille cherchait à mettre en évidence de l'intérêt de l'utilisation de la pupillométrie automatisée lors de l'induction de l'anesthésie générale pour la détection des variations hémodynamiques liées à la laryngoscopie et à l'intubation orotrachéale. La comparaison du diamètre pupillaire avant et après intubation orotrachéale ainsi que la variation du diamètre, la vitesse de variation et la latence de variation après stimulation lumineuse ne met pas en évidence de différence statistiquement significative, avant ou après intubation, aussi bien pour l'ensemble des patients étudiés que chez les patients ayant présenté une augmentation significative de la pression artérielle systolique.

Par ailleurs nos observations montrent que les variations hémodynamiques observées sont relativement modérées lors de l'utilisation des hypnotiques et des morphiniques habituels aux posologies usuelles et remettent en perspective la pertinence d'un tel monitorage chez le patient tout venant.

Un travail centré d'autres systèmes de monitorage du système nerveux autonome et ciblant la population de patients à hauts risques de complications cardiovasculaires permettrait d'apporter plus de précision quant aux bénéfices d'un tel monitorage pour ces patients.

6. Bibliographie

1. Trazzi R, Spinazzi A, Massei R, Parma A, Calappi E. Causes de survenue peropératoire de poussées hypertensives. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1989;8(5): 541-544. doi:10.1016/S0750-7658(89)80028-0
2. King BD, Harris LC, Greifenstein FE, Elder JD, Dripps RD. Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia: *Anesthesiology*. 1951;12(5):556-566. doi:10.1097/00000542-195109000-00002
3. Devault M, Greifenstein FE, Harris LC. Circulatory responses to endotracheal intubation in light general anesthesia—the effect of atropine and phentolamine: *Anesthesiology*. 1960;21(4):360-362. doi:10.1097/00000542-196007000-00004
4. Russell WJ, Drew SE, Morris RG, Frewin DB. Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *Br J Anaesth*. 1981;53(8):837-839. doi:10.1093/bja/53.8.837
5. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma Catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 1983;55(9):855-860. doi:10.1093/bja/55.9.855
6. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth*. 1984;56(7):725-739. doi:10.1093/bja/56.7.725
7. Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, Dagnino J. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. *Br J Anaesth*. 1986;58(5):471-477. doi:10.1093/bja/58.5.471
8. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 1987;59(3):295-299. doi:10.1093/bja/59.3.295
9. Knight RG, Castro T, Rastrelli AJ, Maschke S, Scavone JA. Arterial Blood Pressure and Heart Rate Response to Lighted Stylet or Direct Laryngoscopy for Endotracheal Intubation: *Anesthesiology*. 1988;69(2):269-271. doi:10.1097/00000542-198808000-00021
10. Bucx MJL, Geel RTM, Scheck PAE, Stijnen T. Cardiovascular effects of forces applied during laryngoscopy.: The importance of tracheal intubation. *Anesthesia*. 1992;47(12):1029-1033. doi:10.1111/j.1365-2044.1992.tb04195.x
11. Coriat P. Ischémie myocardique peropératoire. Physiopathologie et prévention. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1984;3(5):351-363. doi:10.1016/S0750-7658(84)80072-6
12. Priebe H-J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth*. 2004;93(1):9-20. doi:10.1093/bja/aei147
13. Roy WL, Edelist G, Gilbert B. Myocardial Ischemia during Non-cardiac Surgical Procedures in Patients with Coronary-artery Disease: *Anesthesiology*. 1979;51(5):393-397. doi:10.1097/00000542-197911000-00005

14. Giles RW, Berger HJ, Barash PG, et al. Continuous monitoring of left ventricular performance with the computerized nuclear probe during laryngoscopy and intubation before coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol.* 1982;50(4):735-741. doi:10.1016/0002-9149(82)91227-9
15. Hainsworth R. Non-invasive investigations of cardiovascular reflexes in humans. *Clin Sci.* 1990;78(5):437-443. doi:10.1042/cs0780437
16. Goldstein B, Woolf PD, DeLong DJ, Cox C, Kempski MH. Heart Rate Power Spectrum and Plasma Catecholamine Levels after Postural Change and Cold Pressor Test. *Pediatr Res.* 1994;36(3):358-363. doi:10.1203/00006450-199409000-00016
17. pubmeddev, C SA and V. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2009622>. Accessed September 5, 2019.
18. Stauss HM, Anderson EA, Haynes WG, Kregel KC. Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1998;274(4):H1277-H1283. doi:10.1152/ajpheart.1998.274.4.H1277
19. pubmeddev, DI RE and S. Skin-surface temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rubinstein+EH%2C+Sessler+DI.+Skin-surface+temperature+gradients+correlate+with+fingertip+blood+flow+in+humans.+Anesthesiology>. Accessed September 5, 2019.
20. Smith ML, Beightol LA, Fritsch-Yelle JM, Ellenbogen KA, Porter TR, Eckberg DL. Valsalva's maneuver revisited: a quantitative method yielding insights into human autonomic control. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1996;271(3):H1240-H1249. doi:10.1152/ajpheart.1996.271.3.H1240
21. Ewing DJ. Assessment of Cardiovascular Effects in Diabetic Autonomic Neuropathy and Prognostic Implications. *Ann Intern Med.* 1980;92(2_Part_2):308. doi:10.7326/0003-4819-92-2-308
22. pubmeddev, al LA et. Artery blood pressure oscillation after active standing up: an indicator of sympathetic function in diabetic patients. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Artery+blood+pressure+oscillation+after+active+standing+up%3A+an+indicator+of+sympathetic+function+in+diabetic+patients>. Accessed September 5, 2019.
23. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic Response to the Upright Posture. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(5):375-386. doi:10.1002/j.1552-4604.1994.tb04977.x
24. Pagani Massimo, Montano Nicola, Porta Alberto, et al. Relationship Between Spectral Components of Cardiovascular Variabilities and Direct Measures of Muscle Sympathetic Nerve Activity in Humans. *Circulation.* 1997;95(6):1441-1448. doi:10.1161/01.CIR.95.6.1441
25. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev.* 1990;70(4):963-985. doi:10.1152/physrev.1990.70.4.963

26. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, et al. Determining behavioural and physiological responses to pain in infants at risk for neurological impairment: *Pain*. 2007;127(1):94-102. doi:10.1016/j.pain.2006.08.012
27. De Pascalis V, Perrone M. EEG asymmetry and heart rate during experience of hypnotic analgesia in high and low hypnotizables. *Int J Psychophysiol*. 1996;21(2):163-175. doi:10.1016/0167-8760(95)00050-X
28. Ledowski T, Bein B, Hanss R, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1700-1705. doi:10.1213/01.ane.0000184041.32175.14
29. Luginbühl M, Yppärilä-Wolters H, Rüfenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia †. *Br J Anaesth*. 2007;98(6):728-736. doi:10.1093/bja/aem085
30. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain: *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(6):796-804. doi:10.1097/ACO.0b013e3283183fe4
31. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(8):975-985. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02026.x
32. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007;98(4):447-455. doi:10.1093/bja/aem004
33. Samii K, Fourcade O, Geeraerts T, Minville V. *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Paris: Médecine Sciences; 2014.
34. 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
35. Lowenstein O, Loewenfeld IE. Electronic pupillography; a new instrument and some clinical applications. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;59(3):352-363.
36. Couret D, Boumaza D, Grisotto C, et al. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. *Crit Care*. 2016;20(1):99. doi:10.1186/s13054-016-1239-z
37. Zhao W, Stutzman S, DaiWai O, Saju C, Wilson M, Aiyagari V. Inter-device reliability of the NPi-100 pupillometer. *J Clin Neurosci*. 2016;33:79-82. doi:10.1016/j.jocn.2016.01.039
38. Olson DM, Stutzman S, Saju C, Wilson M, Zhao W, Aiyagari V. Interrater Reliability of Pupillary Assessments. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):251-257. doi:10.1007/s12028-015-0182-1
39. Baillard C, Bourgoin J-L, Bourroche G, et al. Recommandations Formalisées d'Experts: curarisation et décurarisation en anesthésie. 2018:49.

40. Stoelting RK. Circulatory Changes during Direct Laryngoscopy and Tracheal Intubation: influence of Duration of Laryngoscopy with or without Prior Lidocaine. *Anesthesiology*. 1977;47(4):381-383. doi:10.1097/00000542-197710000-00012
41. Forbes AM, Dally FG. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth*. 1970;42(7):618-624. doi:10.1093/bja/42.7.618
42. El-Shmaa NS, El-Baradey GF. The efficacy of labetalol vs dexmedetomidine for attenuation of hemodynamic stress response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*. 2016;31:267-273. doi:10.1016/j.jclinane.2016.01.037
43. Okutu S. Computerized dynamic pupillometry indices mirrors the heart rate variability parameters. *Eur Rev*. May 2016. <https://www.europeanreview.org/article/10836>. Accessed September 28, 2019.
44. 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. doi:10.1097/00000542-199710000-00019
45. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(6):1358-1364. doi:10.1016/j.clinph.2008.01.106
46. 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
47. Rouche O, Wolak-Thierry A, Destoop Q, et al. Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):5. doi:10.1186/2110-5820-3-5
48. 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
49. 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*. September 2019;1. doi:10.1213/ANE.0000000000004362
50. Brazier MAB. The effect of drugs on the electroencephalogram of man. *Clin Pharmacol Ther*. 1964;5(1):102-116. doi:10.1002/cpt196451102
51. Bimar J, Bellville JW. Arousal Reactions during Anesthesia in Man: *Anesthesiology*. 1977;47(5):449-454. doi:10.1097/00000542-197711000-00013

7. Annexes



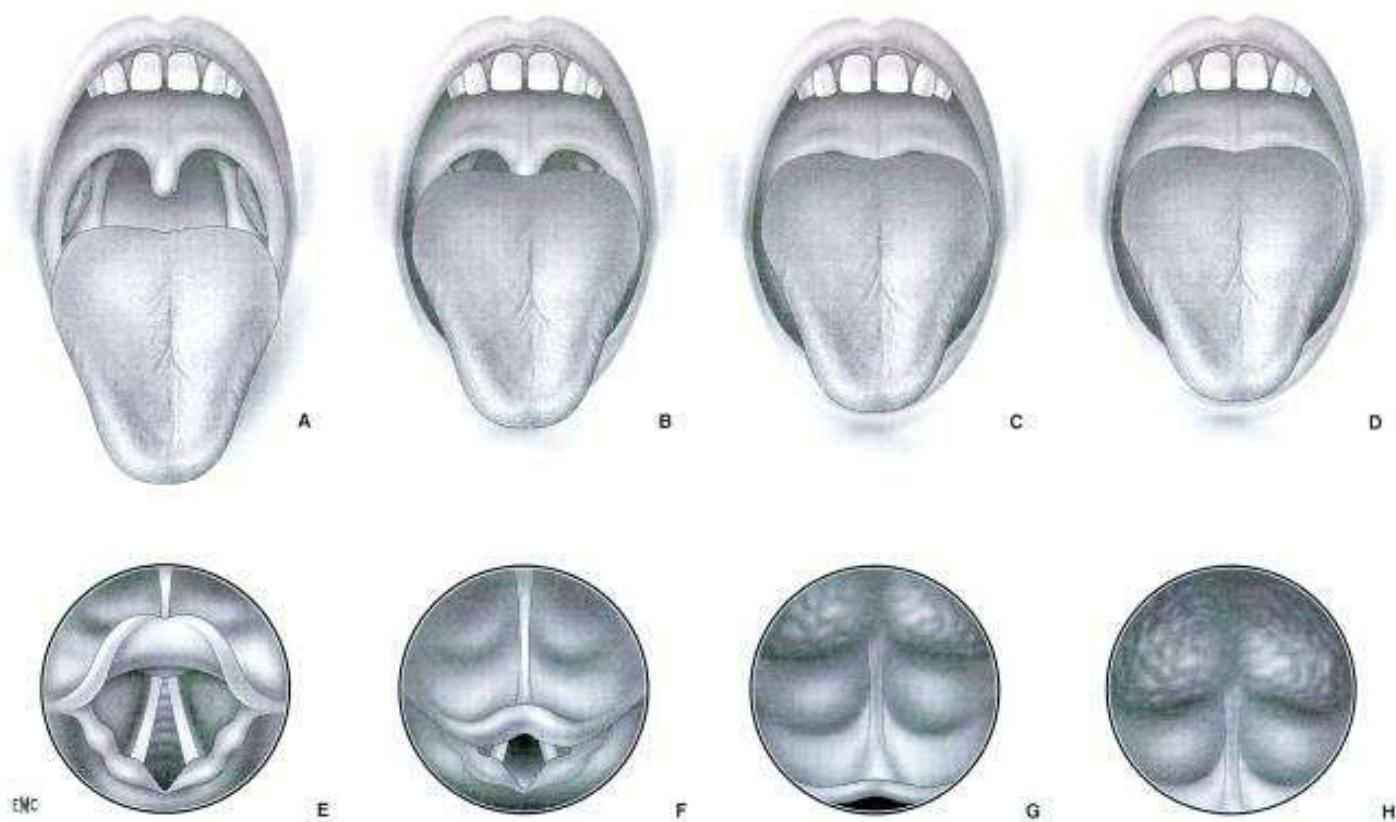
myosis

mydriase

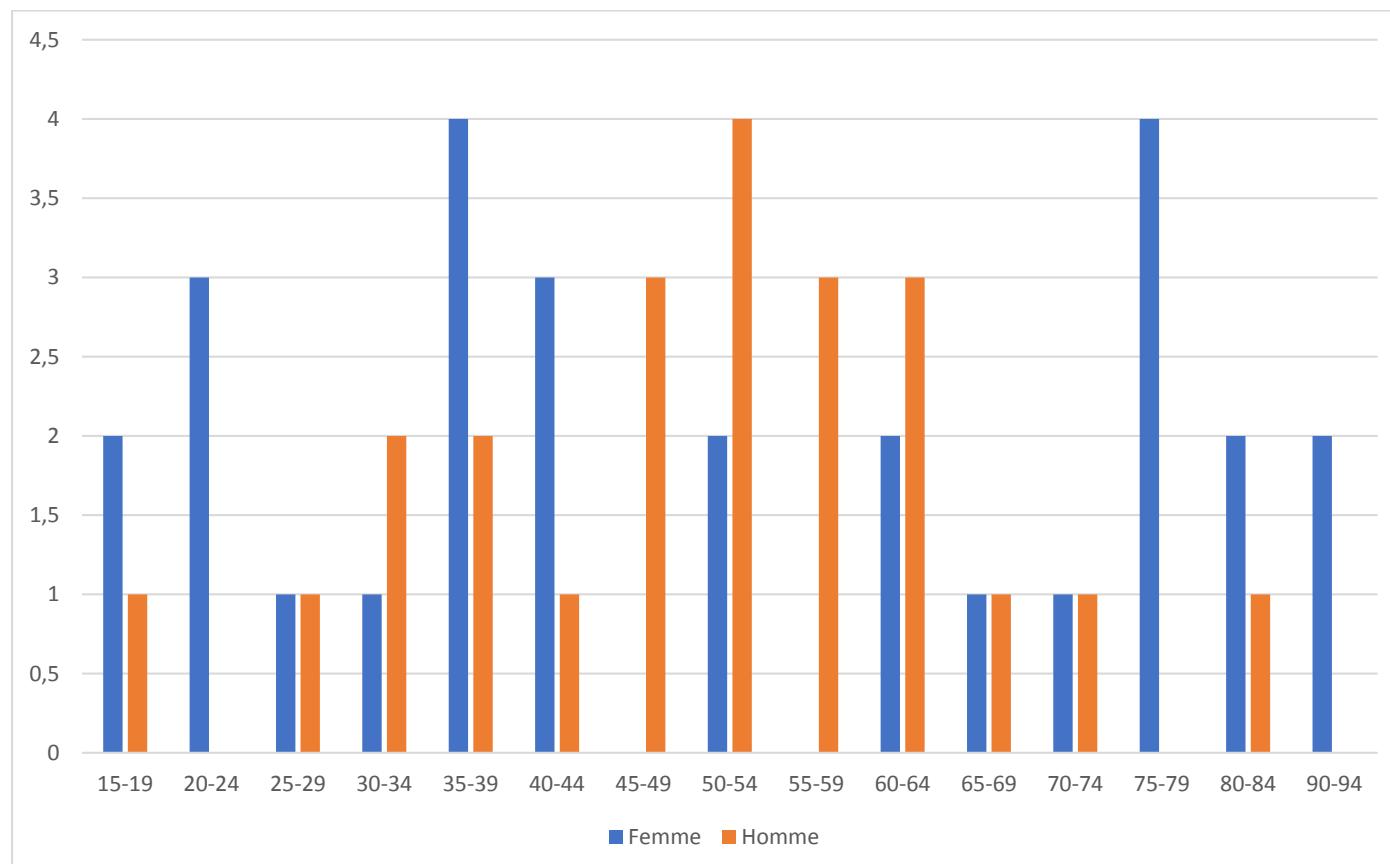
Annexe 1: muscles pupillaires et leur action

	Resp.	Mvts oc.	Pupilles	Ciliaire	Déglut.	Vomiss.
Stade 1. Analgésie						
Stade 2. Agitation		++++				
		+++				
		++				
Stade 3. Chirurgical						
1						
2						
3						
4						
Stade 4. Arrêt respiratoire						

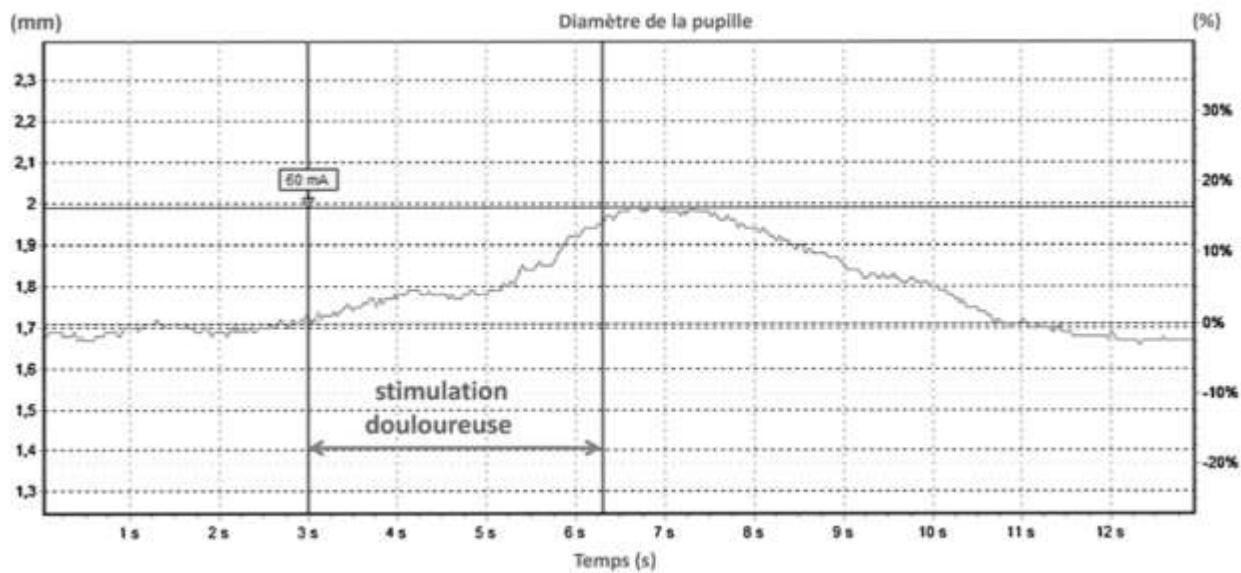
Annexe 2: Stades de Guédel



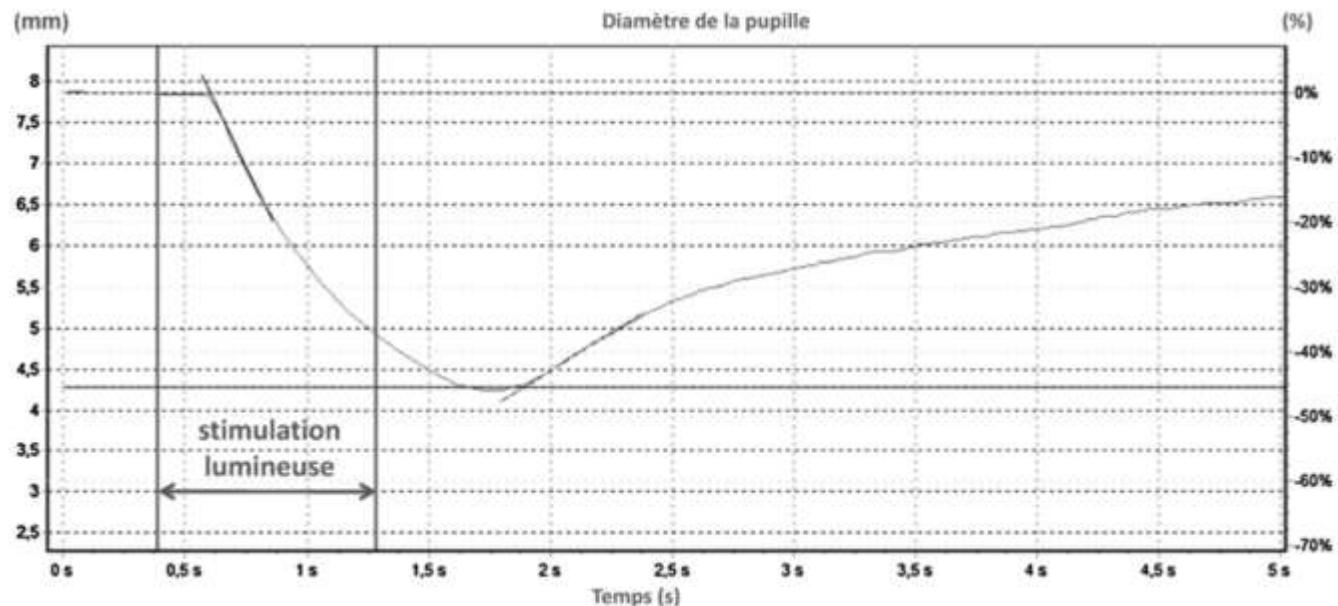
Annexe 3: **Grade de Cormack**



Annexe 4 : **Répartition de la population d'étude selon l'âge et le sexe.**



Annexe 5: exemple d'un enregistrement vidéopupillométrique du réflexe de dilatation pupillaire en réponse à une stimulation douloureuse (D'après J.-F. Payen et al., Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) e155-e159).



Annexe 6: exemple d'un enregistrement vidéopupillométrique du réflexe photomoteur en réponse à un stimulus lumineux (D'après J.-F. Payen et al., Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) e155-e159).

8. Abréviations

AG :	Anesthésie Générale
Al VOC :	Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration
ANSM :	Activité Nerveuse Sympathique Musculaire
ASA:	American Society of Anesthesiologists
BIS®:	Index Bispectral
FA :	Fibrillation Atriale
Fc:	Fréquence Cardiaque
FEVG :	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
HF:	High Frequency
HTA :	Hypertension Artérielle
IDM :	Infarctus Du Myocarde
IOT :	Intubation Oro Trachéale
LF :	Low Frequency
MVO ₂ :	Consommation en Oxygène du Myocarde
NMT®:	Neuromuscular Transmission
O ₂ :	Dioxygène
PA :	Pression Artérielle
PAD:	Pression Artérielle Diastolique
PAM:	Pression Artérielle Moyenne
PAS:	Pression Artérielle Systolique
RDD:	Réflexe de Dilatation à la Douleur
RPM:	Réflexe Photomoteur
SNA:	Système Nerveux Autonome
SNPS:	Système Nerveux Parasympathique
SNS:	Système Nerveux Sympathique
SSI:	Surgical Stress Index
TOF:	Train Of Four
ΔDiamètre:	Variation de diamètre entre T0 et T1
ΔPAS :	Variation de PAS entre T0 et T1
ΔVar :	Variation de Variation pupillaire entre T0 et T1

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

Résumé

Introduction : La laryngoscopie et l'intubation orotrachéale sont deux stimulus nociceptifs très intenses. Ils sont responsables de tachycardie et hypertension artérielle lors de l'induction de l'anesthésie générale, potentiellement délétères. Le monitorage du système nerveux autonome actuellement disponible ne permet pas d'anticiper ces réactions hémodynamiques. La pupille est sous la dépendance du système nerveux autonome. La préservation de l'activité végétative pupillaire ainsi que son accessibilité en fait un site de monitorage idéal sous anesthésie générale. La pupillométrie infrarouge automatisée permet une évaluation objective rapide, fiable et reproductible de la pupille directement au lit du patient. Notre objectif était de mettre en évidence l'intérêt de la pupillométrie automatisée et de la variation du diamètre pupillaire lors de l'induction dans l'évaluation de la réponse hypertensive à un stimulus douloureux.

Matériels et Méthodes : il s'agit d'une étude prospective mono centrique ouverte, de mars 2018 à Mars 2019 au bloc opératoire du CHU de La Timone à Marseille. Les patients admis pour toutes chirurgies étaient inclus dans l'étude. Les critères de non inclusions étaient un âge inférieur à 18 ans, une pathologie oculaire, la prise d'un traitement bétabloquant et la présence de stimulateur cardiaque. Après induction de l'AG, une première mesure pupillométrique était réalisée après perte de conscience avant tout stimulus (T0). Une minute après laryngoscopie et intubation orotrachéale, une nouvelle mesure de pupillométrie était réalisée (T1). Les données recueillies étaient le diamètre pupillaire de base, la variation du diamètre pupillaire, la vitesse et la latence de variation. Les données hémodynamiques étaient également relevées à T0 et à T1, puis toutes les minutes sur 5 minutes au total (T2, T3, T4, T5). Les patients présentant une augmentation significative de la PAS $> 5\%$ étaient regroupés dans le groupe 1.

Résultats : 51 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 52ans, la majorité de notre effectif était des femmes. Le score ASA était majoritairement de 2. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'HTA et le diabète. L'induction de l'anesthésie était réalisée principalement par propofol et sufentanil en bolus. La durée moyenne de la laryngoscopie était de 55 sec et le grade de Cormack majoritairement de 1. Lors de l'intubation la majorité des patients présentaient augmentation de la fréquence cardiaque de $7,5\% \pm 14,12$. L'augmentation de de $17,38\% \pm 25,49$, de la PAD de $23,06\% \pm 32,40$ et de la PAM de $21,74\% \pm 28,14$. Le diamètre pupillaire moyen était de $2,12 \text{ mm} \pm 0,68$ à T0 et de $2,11 \text{ mm} \pm 0,67$ à T1, $p=0,937$ non significatif. La variation du diamètre pupillaire après stimulation lumineuse était de $9,43\% \pm 5,20$ à T0 et de $9,66\% \pm 5,23$ à T1, non significative ($p=0,833$). Dans le groupe 1 le diamètre pupillaire était de $2,19 \text{ mm} \pm 0,76$ à T0 et $2,17 \text{ mm} \pm 0,75$ à T1, différence non significative ($p=0,903$). La variation du diamètre pupillaire était de $9,91\% \pm 5,17$ à T0, à $10,12\% \pm 5,08$ à T1, non significatif ($p=0,873$).

Conclusion : notre étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour les paramètres de pupillaires recueillis par pupillométrie automatisée infrarouge lors de l'induction de l'anesthésie, ne nous permettant pas de recommander actuellement son utilisation au bloc opératoire pour le monitorage des variations hémodynamiques du patient sous anesthésie générale.

Mots-clés : Anesthésie, Pupillométrie, Laryngoscopie, Intubation orotrachéale, Hypertension.