

**REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE SUFENTANIL PAR ADAPTATION DES DOSES SUR
LES DONNEES DE LA PUPILLOMETRIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE : ESSAI
CLINIQUE RANDOMISE, CONTROLE, MONOCENTRIQUE DE SUPERIORITE
PROTOCOLE PUCCAR**

THESE

Présentée à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Soutenue le 24 juin 2021

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Anouck APPRIOU

Née le 13 avril 1992

A Oullins (69)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE SUFENTANIL PAR ADAPTATION DES DOSES SUR
LES DONNEES DE LA PUPILLOMETRIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE : ESSAI
CLINIQUE RANDOMISE, CONTROLE, MONOCENTRIQUE DE SUPERIORITE
PROTOCOLE PUCCAR**

THESE

Présentée à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Soutenue le 24 juin 2021

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Anouck APPRIOU

Née le 13 avril 1992

A Oullins (69)

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :

Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie

M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition

Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur BOUHEMAD Bélaïd.

Membres :

Monsieur le Professeur BOUCHOT Olivier.

Monsieur le Professeur GUINOT Pierre Grégoire.

Monsieur le Docteur BERTHOUD Vivien.

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 mœurs.

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Bélaïd BOUHEMAD

Pour l'honneur que vous nous faites de présider ce jury, pour l'accueil au sein du DAR de Dijon et plus particulièrement pour vos conseils concernant l'avenir et votre soutien pour mes projets professionnels. Merci de nous transmettre vos connaissances, votre expérience et de nous encourager sans cesse.

A nos juges

Monsieur le Professeur BOUCHOT

Pour votre participation à ce jury de thèse, veuillez trouver ci-joint l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur GUINOT Pierre Grégoire

Pour m'avoir transmis la passion de l'hémodynamique, me l'avoir enseignée avec patience et bienveillance, pour m'avoir supportée (et me supporter encore) et bien sûr pour ta grande participation à cette étude puis à ce jury de thèse, un énorme merci. Avec tout mon plus grand et sincère respect pour ton travail et dans l'attente de retravailler ensemble pour redécouvrir ce service qui a tant évolué.

Monsieur le Docteur BERTHOUD Vivien

Vivien, par où commencer. Dès ce premier semestre si terrifiant où tu as su m'apporter ton soutien, ton aide et tes connaissances. Puis ensuite pour ta présence tout au long de ce projet. C'est un bonheur de travailler avec toi et ton énergie débordante. Le plus grand des MERCI et toute mon amitié.

A mes parents

Sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Pour votre soutien, votre amour sans limite et pour m'avoir transmis vos plus belles valeurs. Enfin pour absolument tout. Je suis fière tous les jours de vous avoir !

A ma tatie et Monsieur BOYER

Malgré la distance mes pensées t'accompagnent. C'est aussi grâce à vous deux que j'en suis là aujourd'hui. Avec toutes mes meilleures pensées.

A ma sœur et Wiwi

Ma préférée, ma grande merveille. Je suis fière de toi depuis toujours (même si je donne une médaille d'or de zenitude à William !). Merci à tous les deux pour votre accueil à la maison, pour ces soirées et ces bons repas (# Wiwi) partagés et à venir. Merci de vous être rapprochés (je sais qu'il y avait de ça pour acheter cette maison). Je vous aime fort.

A mes grands parents

Quelle chance de vous avoir : des cours de physique/chimie incompréhensibles, des voyages magnifiques, des leçons de cuisine, des allés retours au jardin, de belles discussions philosophiques, des leçons de vie... Toutes vos expériences et vos richesses transmises.

Espérons que les jours à venir nous permettront de nous voir plus mais comme tu me l'as appris : « ce n'est pas le temps qui nous manque mais nous qui manquons au temps ».

A mon parrain

La passion du voyage, l'ouverture d'esprit, ce sont tes plus beaux cadeaux. Comme une promesse évidente, les rôles s'inverseront et nous repartirons ensemble ! Je te laisserai la carte routière et on rangera ton permis pour ne pas prendre de risque ! Tant pis pour les fautes d'orthographe et bienvenue chez les amérindiens ! Merci pour ces discussions, ces fous rires et cette joie de vivre : tu ne pouvais pas faire mieux et moi je ne pouvais pas rêver mieux !

A Michmich

Debout les filles réveillez-vous... la suite on la connaît ! Des allées de l'hôpital en roller jusqu'au bout du monde, que de souvenirs qui resteront à jamais gravés. Des jours de vacances sans jamais s'ennuyer, de la culture (je regrette de n'avoir pas plus écouté), des voyages et des histoires de voyages, des chats et encore des chats... Tu m'as dit un jour « Il n'y a rien de plus beau que de dire non à ses enfants », et aujourd'hui je le comprends et je ne retiens que l'amour et la bienveillance de chaque moment.

A ma famille

Pour tous les moments à venir et votre soutien. J'ai hâte de pouvoir profiter à nouveau de vous tous, des fêtes, des discours et des rires.

A Florian

Pour tous les souvenirs auxerrois, dijonnais, chalonnais ... Ton soutien, ces moments d'écoute à toute épreuve (qui te font même oublier le GPS), ces repas dignes du Jardin Gourmand (tu sais le petit resto qui ne paie pas de mine avec des produits du marché), ta découverte œnologique (si injustement brisée par le COVID), ces « cours d'informatique » (indispensables à ta survie « auditive »), l'apprentissage de ma maniaquerie (indispensable à ta survie tout court), ces grands moments de science (mais non l'onde S c'est la première je suis sûre) ... Et encore bien d'autres à venir ! « Quand on veut, on peut » ! J'espère que tu « voudras » encore longtemps pour continuer à être ma plus grande force et mon moteur.

A Quentin, Michèle, Alain, Laura, Olivier et Nathan

Pour les belles personnes que vous êtes et tout ce que vous m'avez apporté. Une gentillesse et une bonté sans faille qui vous rendent si précieux à mes yeux. Le Ket, je suis tellement fière de tout ce que tu as créé, je serai toujours dans les parages. Laura, j'attends avec impatience de reprendre nos discussions et nos debriefs shopping avant d'ouvrir une bonne bouteille avec Olivier (et dans quelques années la faire goûter à Nathan) et partager un bon repas avec Michèle et Alain, vous me manquez !

A la TEAM

Ma Jo, Marie, Jess, Tonio, mon gros, Benji, Gonzi, Delmet et le petit dernier Gabriel <3 Depuis toutes ces années, depuis toutes ces bêtises, ces soirées qui dérapent, ces fous rires, des mariages, un enfant (et oui encore du vomis ^^) ... Je peux enfin vous dire J'AI FINI !!! C'est grâce à vous que j'ai eu envie de continuer et que je redécouvre le bonheur à chaque fois. Je vous aime tout simplement.

A Perrine

Il n'y a pas un jour où tu ne me manques pas. Depuis les bancs de la fac jusqu'à nos vacances de trentenaires (enfin ça c'est pour toi), tu restes irremplaçable. Un simple regard pour comprendre ce que tu penses, savoir si tu rigoles, si tu te moques, si tu t'énerves, si t'es triste ou si t'es heureuse... un résumé de tout ce qu'on a surmonté ensemble ! Les kilomètres qui nous séparent rendent nos retrouvailles encore meilleures à chaque fois. Merci d'être toujours là <3 (heureusement qu'on pense toujours « tout pareil », je me sens moins folle).

A Marc

Mon coloc' pour la vie, il n'y a plus rien à prouver tout est déjà dit. Merci d'être toujours dans le coin dans les bons comme dans les mauvais moments ! Des pizzas et de la mal bouff' aux écolo bobo qui mangent des graines, les soirées restent les mêmes. Pas de blabla, la maison te sera toujours ouverte !

A Caroline

Ma chambre d'ami t'attend avec impatience. Merci pour tous ces moments, ces soirées et ces retours de soirées, ces discussions et ta patience pour écouter et essayer de comprendre le méli-mélo dans ma tête ! J'espère un jour pouvoir t'aider autant que tu l'as fait et être aussi parfaite (je sais que je n'y arriverai jamais) <3

Aude, Cloé

Les amitiés de toujours, rien ne change. En attendant, nous avons quelques dates pour en profiter et faire la fête comme il se doit ! Doudou, tu vas être splendide mais Cloé nous prépare de la haute couture pour te surprendre !

A Pierre Alain

Mon acolyte de l'internat, mon PU préféré, mon Pabounet ! Merci pour la découverte des stages de périph', pour ces appels interminables, pour ton soutien dans les mauvaises phases et les crises de rire et de folie dans les meilleures, pour tout ce que tu m'as appris et ce que tu vas encore m'apprendre, pour le grand retour en CCV ! J'ai hâte de te retrouver, c'est long un an, quelle idée de faire des DU, des masters et de la science ! (et le DESC de réa méd, voyons, toujours plus !).

A Popooo

Mon grand rayon de soleil ! Mon sauveur de l'internat, un concentré d'amour et de bienveillance. Reste encore avec moi pour inaugurer « la clinique » CHARPI APPRIOU avant de lancer ta carrière politique pour briguer la mairie à papou !

A Aurélie

Pour ce soutien, ta gentillesse et ces futurs weekend Franco-Suisse. Tu me manques !

A l'équipe de NTC

Mes partenaires de home staging (le C d'abord, on remonte l'échelle sociale petit à petit) :

Battouloulou, le meilleur, le plus intelligent... Un réel bonheur de travailler avec toi, quel dommage pour moi de ne pas avoir pu en profiter avant ! Merci pour ce semestre et

pour les repas qu'on s'est promis de faire (à Chalon ou à la Rochelle) ! J'y tiens sincèrement. PS : je savais que tu allais les ridiculiser au mémoire, fallait pas être CHAFOUIN (oui je sais, rien à voir !).

Dr MeMel, mon petit tyran en puissance (je RIGOOOOOLE) !!! Avec les histoires de Sossosooo <3 et du hérisson de Dijon. Mon chez moi est sur ton itinéraire vélo, quitte à être en retard autant en profiter pour passer :P

Guigui, Joe le bricolo, celui qui vole le jardin de ses voisins ou encore le meilleur cuisinier de France (bon... stéphanois quand même) ! Je te souhaite la meilleure dispo pour que tu nous reviennes encore plus en forme, profites en bien.

Le fameux B : FELICITATIONS à tous les deux ! Espérons que tu ne te fasses pas trop de cheveux blancs (je t'épargne la blague capillaire que tu sentais venir) ! Merci pour ces semestres consécutifs avec ton aide et tout ce que tu m'as appris.

A tous les A de l'échelle : Abdel, merci pour toutes ces conversations et le partage de ton expérience qui nous font grandir et nous donnent les meilleurs outils pour continuer ; Sandrine, j'espère pouvoir continuer nos pauses papote et qu'un jour peut-être (je ne désespère pas) tu acceptes de me montrer LA technique SS pour les sous clav' (clin d'œil à mes premières bêtises et certainement pas les dernières), à Jean-Christophe, Manu, Aurélien (à midi sinon rien !), Claire-Marie, Pierre, Sébastien pour ce semestre et tout ce que vous nous avez transmis !

A toute l'équipe, vous êtes formidables ! Je reviens et reviendrai vous le dire, ça a été un bonheur de travailler avec vous ! Et pour celles/ceux qui m'ont vu « grandir », vous étiez déjà au top mais là vous vous êtes surpassés, quelle joie de vous avoir retrouvés !

A l'équipe de CCV

Mon coup de cœur, sans mauvais jeu de mot. Merci pour tout ce que vous m'avez appris du début à la fin et surtout la curiosité que vous avez fait naître. Séniors, co internes, équipe au complet. Pas besoin de m'étendre, je vous revois très vite !

Dr BeBe, j'attends ton invitation en terrasse pour reprofiter de ta compagnie !

A ma promo de folly

Cette super team toujours dans les bons coups, toujours le petit mot pour faire sourire ou rassurer. Je ne vous dirai pas que j'ai hâte de préparer des examens et de stresser à nouveau avec vous mais presque ! Tous mes vœux à tous pour la suite, de la réussite et en espérant vous revoir très vite autour d'un bon repas ou sur une grande terrasse, Mojito à la main !

A mes co galériens actuels

Marie, Louise, Clo, Jean, Bastien, Flo, Amir pour les bars qui nous tendent enfin les bras : même les maîtres du COVID et de la cirrhose ont le droit à leurs soirées OH/Tapas !

A l'équipe de médecine intensive et réanimation

Merci pour votre soutien et votre bienveillance pour ces derniers mois d'internat, pour toutes ces nouvelles connaissances et l'accueil que vous m'avez fait. Au plaisir de pouvoir retravailler avec vous très vite !

A la Réanimation et au bloc opératoire d'Auxerre

Pour votre courage, votre labeur. Vous m'impressionnez sans cesse. Pour tous ces moments, cet accueil inégalable et nos futures expériences ! J'arrive et j'ai hâte ! Pleins de bisous en attendant.

Aux découvertes auxerroises : Amel, Touf-Touf, Héloïse, Alex, Adrien, Maxence, Ayoub... J'espère que vous reviendrez (pour certains je suis déjà ravie et Touf tu seras obligée !).

Aux futurs collègues (et pas des moindres) : la plus agréable et la plus remarquable des mamans, Anne et bien sûr, Dr BENISTAND (reviens-moi vite).

A René

Des remerciements seraient futiles pour le réanimateur et la personne que j'admire le plus. Si je pouvais ne serait-ce que t'arriver à la cheville, j'en serais déjà honorée. On arrive pour faire de la Science (et des barbecues) !

A Cyrille

Notre « papa » de la réanimation : une bouffée de bienveillance, de connaissances et d'expériences. Tu sais nous rassurer, nous faire grandir et progresser. J'espère t'entendre rire, grogner et nous apprendre encore et encore !

A JC, Elodie ET Mushi

La fine équipe en vadrouille ! Merci pour votre accueil, votre folie et les bons moments qui m'ont conforté dans mon choix Icaunais. On a hâte de venir vous voir et de réitérer ces expériences in Corsica. Pleins de gros bisous et plein de belles choses à vous deux en espérant que vous avez trouvé une nouvelle nounou pour Mushiii !

A l'ensemble du département d'Anesthésie Réanimation de Dijon

Pour toutes ces belles rencontres qui m'ont donné envie de rester (Fafa, Philippe, Alex, Eve, Mandine, Francis, Céline, Estelle, Nathalie, Renaud ... (et j'en passe malheureusement parce que mes remerciements dépassent bientôt la taille de ma thèse).

Rien que de simples mots qui ne reflèteront jamais tout ce que vous m'avez apporté mais qui sont des plus sincères.

Table des matières

Table des matières.....	13
Table des tableaux.....	14
Table des figures.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
RESUME.....	18
INTRODUCTION	19
a) Etat de l’art.....	19
b) Rationnel de l’étude.....	19
c) Objectif.....	20
MATERIELS ET METHODES.....	21
a) Type d’étude.....	21
b) Critères d’inclusion.....	21
c) Critères d’exclusion	21
d) Intervention.....	21
e) Critère de jugement principal	24
f) Critères de jugement secondaires	24
g) Déroulement de l’étude	24
h) Analgésie	25
i) Recueil de données	26
j) Randomisation.....	26
k) Evaluation de la sécurité et événements indésirables	27
l) Analyses statistiques	27
RESULTATS	28
a) Caractéristiques de la population.....	28
b) Résultats du critère de jugement principal	30
c) Résultats des critères de jugement secondaires	31
DISCUSSION.....	36
CONCLUSIONS	40
BIBLIOGRAPHIE.....	42
ACCEPTATION DE SOUMISSION.....	44

Table des tableaux

	Page
Tableau 1. Caractéristiques de la population.	29
Tableau 2. Caractéristiques opératoires et critère de jugement principal.	30
Tableau 3. Résultats post opératoires des critères de jugement secondaires.	34

Table des figures

	Page
Figure 1. Algorithme d'adaptation des doses de sufentanil selon le score PPI mesuré.	22
Figure 2. Vidéo pupillomètre Algiscan®.	23
Figure 3. Fonctionnement du score PPI.	24
Figure 4. Diagramme de flux.	28
Figure 5. Concentrations-cibles au site effet de sufentanil aux différents temps étudiés.	31
Figure 6. Evolution de la pression artérielle moyenne (A), du BIS (B) et de la concentration-cible au site effet du propofol (C) au cours de la chirurgie en fonction des groupes et des différents temps étudiés.	32
Figure 7. Dose cumulée de morphine aux différents temps post-opératoires.	33
Figure 8. Echelle visuelle analogique (EVA) statique (A) et dynamique (B) aux différents temps post-opératoires.	35
Figure 9. Relation entre la concentration-cible au site effet du sufentanil et du score PPI dans le groupe intervention.	37

LISTE DES ABREVIATIONS

AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.

ASA : Physical status score de l'american society of anesthesiologists.

BIS : Indice bispectral de l'EEG.

Ce : Concentration-cible au site effet.

CEC : Circulation extracorporelle.

CO² : Dioxyde de carbone.

CPP : Comité de protection des personnes.

DN4 : Neuropathic pain diagnostic questionnaire.

ECG : Electrocardiogramme.

EEG : Electroencéphalogramme.

EIG : Evénements indésirables graves.

EtCO² : End tidal CO₂, fraction expirée en CO².

EuroSCORE II : European system for cardiac operative risk evaluation.

EVA : Echelle visuelle analogique.

FC : Fréquence cardiaque.

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche.

Fe : Fraction expirée.

Fi : Fraction inspirée.

HTA: Hypertension artérielle.

IC : Index cardiaque.

IMC : Indice de masse corporelle.

IOT : Intubation oro-trachéale.

IVD : Injection intraveineuse directe.

IVSE : Injection intraveineuse à la seringue électrique.

MMS : Mini Mental State.

O² : Dioxygène.

PAC : Pontage(s) aorto-coronarien(s).

PAM : Pression artérielle moyenne.

PI : Pression artérielle invasive.

PCA : Patient controlled analgesia.

PPI : Pupillary pain index.

PVC : Pression veineuse centrale.

RASS : Richmond agitation sedation scale.

RDP : Réflexe de dilatation pupillaire.

SFAR : Société française d'anesthésie réanimation.

SpO² : Saturation pulsée en oxygène.

TAS : Tension artérielle systolique.

RESUME

TITRE :

REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE SUFENTANIL PAR ADAPTATION DES DOSES SUR LES DONNEES DE LA PUPILLOMETRIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE : ESSAI CLINIQUE RANDOMISE, CONTROLE, MONOCENTRIQUE DE SUPERIORITE. PROTOCOLE PUCCAR

AUTEUR :

Anouck APPRIOU.

RESUME :

Introduction : La pupillométrie a été validée comme monitoring d'analgésie en peropératoire de chirurgie non cardiaque. Les spécificités de cette chirurgie rendent son évaluation nécessaire dans ce contexte. Nous avons mené une étude prospective et randomisée évaluant une stratégie d'épargne morphinique guidée par un algorithme basé sur la pupillométrie en peropératoire de chirurgie cardiaque.

Matériels et méthodes : Les patients étaient inclus et randomisés dans l'étude avant la chirurgie. Les techniques d'anesthésie étaient standardisées utilisant une administration intraveineuse continue à objectif de concentration de sufentanil et de propofol. Le groupe contrôle bénéficiait d'une adaptation des concentrations-cibles de sufentanil laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge. Dans le groupe intervention, les posologies de sufentanil étaient guidées par un algorithme intégrant le score PPI (Pupillary Pain Index) obtenu en pupillométrie. Le critère de jugement principal retenu était la dose totale de sufentanil administrée pendant l'intervention.

Résultats : 50 patients ont été inclus et analysés. La dose totale de sufentanil était plus faible dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle (55.8 µg [39.7-95.2] vs 83.9 µg [64.1-107.0], $p = 0.03$). En post-opératoire, les doses cumulées de morphine (mg) n'étaient pas différentes entre les deux groupes (23 mg [15-53] vs 24 mg [17-46]; $p = 0.95$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative dans la survenue de douleurs chroniques à trois mois de l'intervention entre les deux groupes (0 (0%) vs 2 (9.5%) $p=0.49$).

Conclusion : La dose totale de sufentanil injectée au cours d'une chirurgie cardiaque peut être diminuée en titrant son administration grâce à un algorithme basé sur le score PPI. L'utilisation d'opioïdes de longue durée d'action n'apparaît donc pas comme une limite au monitoring de l'analgésie par la pupillométrie avec un algorithme approprié.

MOTS CLES : Monitoring de l'analgésie, anesthésie en chirurgie cardiaque, pupillométrie, Pupillary Pain Index, sufentanil à objectif de concentration.

INTRODUCTION

a) Etat de l'art

Depuis les années 1960, l'administration d'opioïdes est considérée comme l'un des piliers de l'anesthésie générale. Ce sont des dérivés synthétiques caractérisés par leur forte puissance et leur courte durée d'action¹. En chirurgie cardiaque, ils sont largement utilisés pour leur action analgésique et également cardio-protectrice². Il existe une grande variabilité inter individuelle concernant les effets des opioïdes notamment en chirurgie cardiaque lors de pontage(s) aorto-coronarien(s) (PAC) où leurs propriétés pharmacocinétiques sont largement modifiées³. Ils sont aussi associés à des effets indésirables majeurs comme la dépression respiratoire ou l'hyperalgésie⁴⁻⁹. Beaucoup de stratégies visant à réduire leur utilisation ou à titrer leur administration en utilisant un monitoring d'analgésie ont été étudiées pour contrer ces effets secondaires¹⁰⁻¹⁵.

b) Rationnel de l'étude

Les variations de tension artérielle ou de fréquence cardiaque sont insuffisantes, à elles seules, pour juger de l'analgésie au cours d'une anesthésie générale, particulièrement en chirurgie cardiaque. Dans ce contexte, divers moniteurs d'analgésie ont été développés^{12,15}. Parmi eux, ceux qui mesurent les variations du diamètre pupillaire semblent être un bon reflet du niveau de nociception au bloc opératoire et en réanimation. Différents auteurs ont montré que la mesure du réflexe de dilatation pupillaire (RDP) au cours d'une chirurgie permet d'adapter la posologie d'opioïdes aux stimulations douloureuses¹⁶⁻²⁴.

Un index, le Pupillary Pain Index (PPI) basé sur ces variations de diamètre pupillaire en réponse à une stimulation électrique croissante standardisée a été développé pour s'affranchir de la subjectivité de la mesure²⁰. Le PPI offre ainsi une échelle de nociception en graduant la dilatation pupillaire en fonction d'un stimulus douloureux, reproduit de manière identique. Jusqu'à ce jour, aucune étude n'avait étudié l'intérêt du PPI pour guider l'administration des opioïdes au cours de l'anesthésie générale et dans le cas particulier de PAC en chirurgie cardiaque.

c) Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer si l'utilisation du score PPI comme échelle de nociception pour titrer les besoins en sufentanil permet une réduction des doses administrées en peropératoire. Notre hypothèse principale est qu'un algorithme basé sur le score PPI pour la titration du sufentanil permettrait de réduire la dose totale administrée au cours d'une intervention chirurgicale de PAC.

MATERIELS ET METHODES

a) Type d'étude

Les objectifs et méthodes ont été approuvés par un comité d'éthique indépendant (numéro 2019/119, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03864016). Avant la chirurgie, tous les patients ont reçu une information claire et écrite sur le déroulement de l'étude et ont donné leur consentement écrit. Nous avons mené un essai prospectif, en simple aveugle, randomisé, contrôlé, en bras parallèle, monocentrique de mars 2019 à octobre 2019.

b) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient majeur de plus de 18 ans, score ASA strictement inférieur à quatre, bénéficiant d'une chirurgie cardiaque programmée de PAC ou associée à une chirurgie valvulaire avec circulation extra corporelle.

c) Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients avec des troubles cognitifs préopératoires (Mini Mental State (MMS) strictement inférieur à 13), ceux avec une consommation d'antalgiques type opioïdes au long cours, ceux avec une intolérance connue aux opioïdes, ceux avec des pathologies ophtalmologiques ou neurologiques (lésions cornéennes ou port de lentilles de contact, pathologie pouvant influencer le réflexe pupillaire), ceux non affiliés à un régime de sécurité sociale, les femmes enceintes et les chirurgies en urgence.

d) Intervention

Dans le groupe intervention, les patients ont reçu une administration de sufentanil guidée par un algorithme basé sur le score PPI. La concentration-cible au site effet de sufentanil (C_e) était initialement fixée à $0,3 \text{ ng.ml}^{-1}$ puis adaptée au PPI selon un algorithme prédéfini (Figure 1).

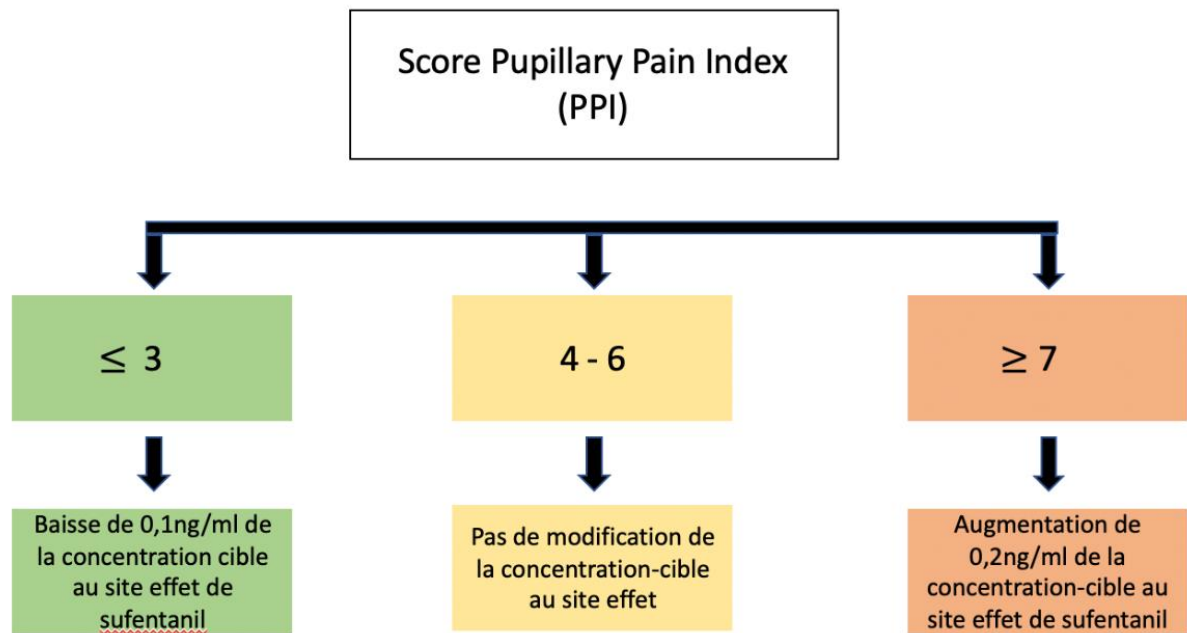


Figure 1. Algorithme d'adaptation des doses de sufentanil selon le score PPI mesuré.

Les temps de mesure du PPI étaient fixés comme suit : deux minutes avant l'intubation (T1), deux minutes avant l'incision (T2), après la sternotomie (T3), au début de la circulation extracorporelle (CEC) (T4), au sevrage de la CEC (T5) et à la fermeture (T6). Le score PPI était de nouveau mesuré cinq minutes après chaque modification de posologie d'opioïde ou à chaque variation hémodynamique au cours de la chirurgie pour différencier une réaction nociceptive d'une réaction non nociceptive. En cas d'hypertension artérielle (HTA) avec un score PPI bas, le patient recevait une injection intraveineuse d'urapidil (5 mg). Cette injection pouvait être répétée (dose maximale de 40 mg) jusqu'à l'obtention d'une tension artérielle adéquate pour la poursuite de la chirurgie (TAS < 130 mmHg). En cas d'HTA avec un score PPI élevé, nous avons majoré la dose de sufentanil par palier de 0.2 ng.ml⁻¹. Pour le calcul du score PPI, nous avons utilisé un vidéo pupillomètre Algiscan® (ID Med, Marseille, France) (Figure 2).



Figure 2. Vidéo pupillomètre Algiscan.

Le pupillomètre détecte la pupille grâce à une caméra infrarouge et la mesure est non invasive avec un appareillage qui n'est jamais en contact avec le globe oculaire. Le mode PPI de l'Algiscan® est programmé pour délivrer des stimulations électriques d'intensité croissante de 10 à 60 mA par palier de 10 mA. Le diamètre pupillaire est mesuré de manière continue au cours de cette stimulation. Lorsque la variation du diamètre pupillaire atteint le seuil de 13%, la stimulation électrique s'arrête. L'intensité de la stimulation électrique permettant d'obtenir cette variation de 13% est retenue pour le calcul du score PPI (de 1 à 9) ²⁰: un score à 1 correspondant à une analgésie très profonde (permettant au patient de supporter 3 stimulations électriques à 60mA sans dilatation pupillaire significative associée (inférieure à 5%) et un score à 9 correspondant à une analgésie très légère (on constate une dilatation pupillaire supérieure à 13% dès la première stimulation de 10mA) (Figure 3).

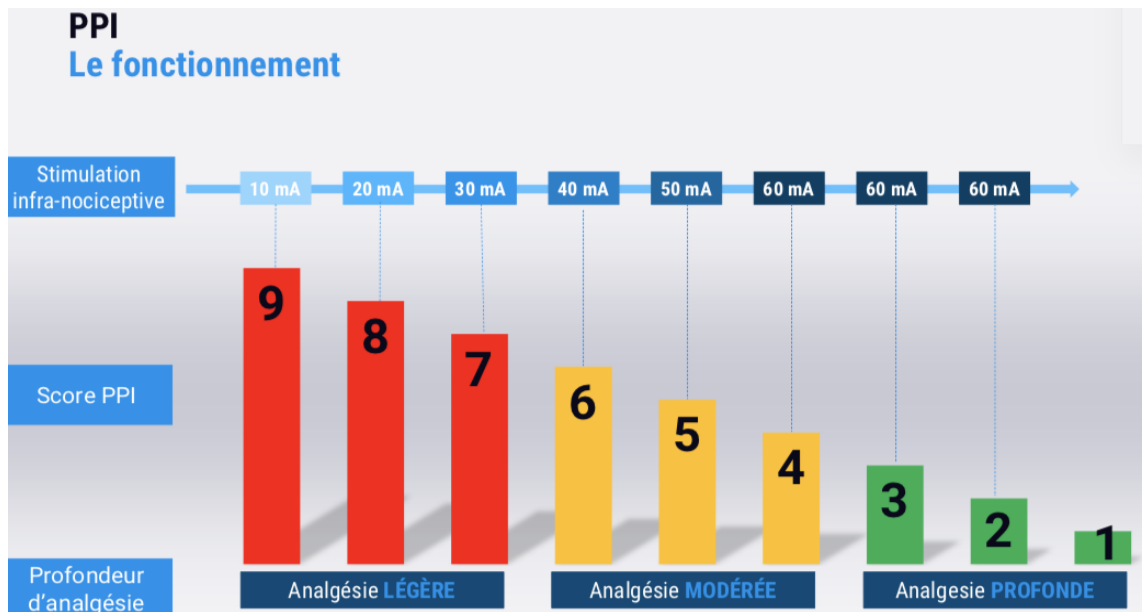


Figure 3. Fonctionnement du score PPI.

Le groupe standard bénéficiait de l'administration de sufentanil dont les posologies étaient guidées selon les pratiques habituelles de l'anesthésiste en charge.

e) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la dose totale de sufentanil en μg administrée au cours de l'anesthésie.

f) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les doses cumulées de morphine à 48h post-opératoire, les échelles de douleur statique et dynamique (EVA) à différents temps post-opératoires (H0, H6, H24 et H48), le pic de troponines à H6 et l'évaluation de la douleur chronique par un questionnaire standardisé, le Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4) trois mois après la chirurgie.

g) Déroulement de l'étude

La prise en charge pré, per et post-opératoire était standardisée pour tous les patients de l'étude. Une prémédication par alprazolam à visée anxiolytique était administrée à la demande du patient la veille de l'intervention chirurgicale. Le monitoring au cours de la

chirurgie comprenait la pression artérielle invasive (PI), la fréquence cardiaque (FC), la saturation artérielle en oxygène (SpO₂), la pression veineuse centrale (PVC), l'hypnose (indice bispectral, BISTM XP®), la température vésicale, la diurèse, le monitoring de la curarisation, *neuromuscular transmission* (NMT) et la fraction inspirée (Fi) / expirée (Fe) de dioxyde de carbone (CO₂) et d'oxygène (O₂). Du propofol et du sufentanil étaient utilisés pour l'induction anesthésique, administrés en perfusion intraveineuse continue à objectif de concentration au site effet (Base Primea®, Fresenius-Kabi, Germany)²⁵. La concentration-cible initiale de propofol (Ce) était de 4 µg.ml⁻¹. Tous les patients ont reçu du cisatracurium intraveineux à la dose de 0.15 mg.kg⁻¹ et 50 mg de kétamine à l'induction. Une fois le NMT à zéro, le patient était intubé. La ventilation mécanique était standardisée pour tous les malades selon les recommandations actuelles par l'administration de volumes courants de 6 à 8 ml.kg⁻¹ et une FiO₂ comprise entre 40 et 60%. Les objectifs de fraction expirée de dioxyde de carbone (EtCO₂) étaient fixés entre 35mmHg et 45mmHg. Les réinjections de curare par cisatracurium étaient guidées par les valeurs du NMT et la posologie de propofol adaptée pour obtenir un BIS compris entre 40 et 60 sans *burst suppression*.

Après la chirurgie, la sédation et la ventilation mécanique étaient poursuivies chez tous les patients jusqu'à l'obtention d'un état hémodynamique stable, d'une normothermie et d'une absence d'hémorragie active significative (moins de 1 ml.kg⁻¹.h⁻¹). La sédation était maintenue en ciblant un score de Richmond Sedation Agitation Scale (RASS) entre -2 et -3. Les patients étaient pris en charge par des équipes spécialisées en chirurgie cardiaque incluant un cardiologue. La nécessité d'un support vasopresseur était évaluée selon les protocoles de service : pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65mmHg, index cardiaque (IC) inférieur à 2,2 l.min⁻¹.m⁻², diurèse inférieure à 0,5 ml.kg⁻¹.h⁻¹ ^{26,27}. L'extubation était entreprise en accord avec les recommandations^{13,27}.

h) Analgésie

La prise en charge de la douleur post-opératoire était standardisée pour les deux groupes. A la fin de l'intervention, tous les patients bénéficiaient d'une anesthésie loco-régionale grâce à un cathéter présternal (Halyard ON-Q®, Alpharetta, USA) posé par le chirurgien. Un bolus initial de dix millilitres de levobupivacaïne (1,25 mg.ml⁻¹) était administré. Dans les suites, le cathéter était raccordé à un biberon de levobupivacaïne (1,25 mg.ml⁻¹) et à une pompe pour un débit fixé à 8 ml.h⁻¹ pendant les 48 premières heures post-opératoires¹³. Une dose d'un

gramme de paracétamol intraveineux était administrée systématiquement toutes les six heures à J0 avec un relais par voie orale dès J1. Tous les patients ont bénéficié d'une titration de morphine (bolus de deux à trois milligrammes toutes les cinq minutes) jusqu'à l'obtention d'une EVA strictement inférieure à trois. La morphine était ensuite administrée par Patient Controlled Analgesia (PCA) avec les paramètres suivants : bolus d'un milligramme, période réfractaire de sept minutes, dose maximale de 20 mg toutes les quatre heures¹³. L'utilisation d'antalgiques de secours (nefopam, ketoprofen et tramadol) était laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge.

i) Recueil de données

Toutes les données ont été recueillies en aveugle de la randomisation. Les données péri-opératoires suivantes ont été recueillies : âge, sexe, poids, taille, antécédents médicaux, score ASA, EuroSCORE II, type de chirurgie, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préopératoire, durée d'intervention, durée de clampage aortique, dose totale de sufentanil (μg), dose totale de propofol (mg), transfusion sanguine per opératoire, utilisation d'anti hypertenseur peropératoire (urapidil ou nicardipine), utilisation de noradrénaline ou dobutamine, durée totale d'intubation, dose totale de morphine (mg), type et posologie d'antalgiques de secours administrés, durée de séjour en réanimation et durée totale d'hospitalisation. La douleur chronique était recherchée grâce à un questionnaire téléphonique DN4 à trois mois de la chirurgie.

j) Randomisation

Le jour de l'intervention et avant la chirurgie, les patients étaient randomisés dans le groupe standard ou dans le groupe intervention (CleanWeb® Clinical Trial Management System (CTMS)) pour un ratio de 1 : 1. La randomisation était stratifiée sur l'EuroSCORE II. Les équipes collectant les données en peropératoire n'étaient pas en aveugle de la randomisation. Le recueil de données a ensuite été réalisé dans des conditions garantissant un strict aveugle. Le chirurgien, le réanimateur et les infirmières prenant en charge le patient en post-opératoire ne connaissaient pas le groupe d'appartenance de ce dernier.

k) Evaluation de la sécurité et événements indésirables

Les critères de jugement principal et secondaires et les effets indésirables ont été rapportés par des praticiens attachés à la division de recherche clinique du CHU de Dijon, en aveugle de la randomisation. Les effets secondaires liés à la morphine étaient relevés de manière prospective : nausées, vomissements, constipation, rétention aigue d'urine et détresse respiratoire.

l) Analyses statistiques

L'effectif a été calculé à partir d'études préalables. L'inclusion de 50 patients permettait de mettre en évidence une différence de 30% de la dose totale de sufentanil entre les deux groupes avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%. La normalité a été déterminée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk. Les données quantitatives sont exprimées en moyennes et écarts-types ou médianes distance interquartile et les données qualitatives, en nombres et pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney ou un test de Student. Les données qualitatives ont été comparées par un test du χ^2 ou de Fisher. L'association entre le score PPI et les concentrations de sufentanil a été mesurée à l'aide d'un modèle linéaire mixte. Les hypothèses sont bilatérales. Un $p < 0.05$ a été considéré comme significatif. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R Studio Version 1.0.143 - © 2009-2016 R Studio, Inc à partir de R version 3.5.0.

RESULTATS

a) Caractéristiques de la population

Parmi les 117 patients éligibles, 50 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 4). Aucun patient n'a été exclu.

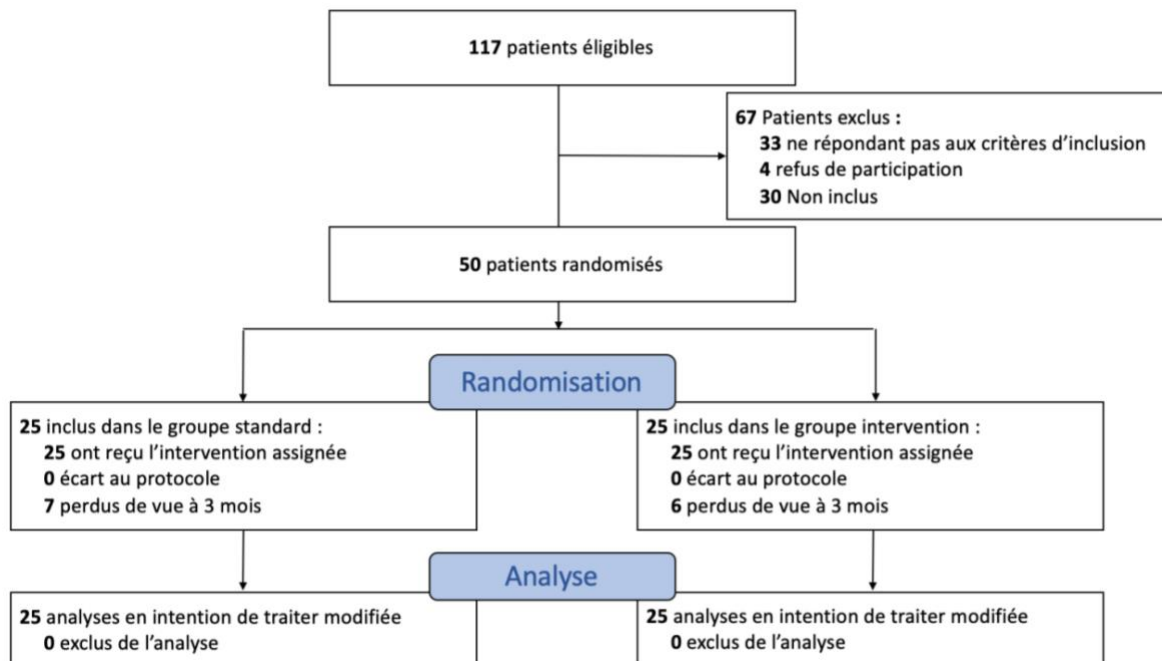


Figure 4. Diagramme de flux.

Les caractéristiques de la population sont exposées dans le Tableau 1. L'âge médian est de 67.8 ans, 88% des patients sont des hommes, l'EuroSCORE II moyen est de 1,05 [0.82-2.21] dans le groupe standard et de 1,30 [0.68-1.73] dans le groupe intervention.

Tableau 1. Caractéristiques de la population.

	Groupe standard (n=25)	Groupe PPI (n=25)
Sexe, n (%)		
Femmes	4 (16)	2 (8)
Hommes	21 (84)	23 (92)
Age (ans)	70.3 (9)	65.4 (9)
IMC (kg/m²)	26.4 [24.7;29.4]	27.0 [25.3;31.1]
ASA, n (%)		
2	12 (48)	8 (32)
3	13 (52)	17 (68)
EuroSCORE II	1.05 [0.8;2.2]	1.30 [0.7;1.7]
Diabète, n (%)	9 (36)	12 (48)
HTA, n (%)	20 (83)	18 (72)
Dyslipidémie, n (%)	16 (64)	11 (44)
Arythmie, n (%)	3 (12)	6 (24)
FEVG (%)	54 (11)	54 (11)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	1 (4)	3 (12)
BPCO, n (%)	3 (12)	1 (4)
Type of surgery, n (%)		
Pontage(s) Aorto Coronarien(s)	19 (76)	22 (88)
Associé(s) à une chirurgie valvulaire	6 (24)	3(12)

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives en médiane [IQR].

PPI : pupillary pain index, IMC : indice de masse corporel, ASA: American Society of Anesthesiologists, HTA: hypertension artérielle, FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

b) Résultats du critère de jugement principal

La dose totale de sufentanil est plus basse dans le groupe intervention à 55.8 µg [39.7-95.2] versus 83.9 µg [64.1-107.0] dans le groupe standard (p= 0,03) (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques opératoires et critère de jugement principal.

	Groupe Standard (n=25)	Groupe PPI (n=25)	p- value
Sufentanil (µg)	83.9 [64.1;107.0]	55.8 [39.7;95.2]	0.04
Propofol (mg)	1596 [1332;2000]	1649 [1410;2020]	0.62
Ketamine n (%)	25 (100)	25 (100)	.
Durée d'anesthésie (min)	308 (50.0)	306 (36.6)	0.88
Durée de la chirurgie (min)	115 (37)	101 (24)	0.12
Durée du clampage aortique (min)	85 (27)	78 (21)	0.30
Durée d'intubation (min)	138 [111;167]	122 [85;151]	0.55
Agent anti hypertenseur, n (%)			
Urapidil	11 (44)	15 (60)	0.26
Nicardipine	2 (8)	8(32)	0.66
Atropine, n (%)	1 (4)	0 (0)	1.00
Vasopresseurs, n (%)	20 (80)	23 (92)	0.42
Ephedrine	17 (68)	16 (64)	
Noradrénaline	14 (56)	19 (76)	
Adrénaline, n (%)	1 (4)	0 (0)	1.00
Dobutamine, n (%)	3 (12)	3 (12)	1.00

Les données sont exprimées en médiane [IQR] ou n (%).

c) Résultats des critères de jugement secondaires

Les concentrations-cibles au site effet de sufentanil aux différents temps opératoires sont exposées dans la Figure 5.

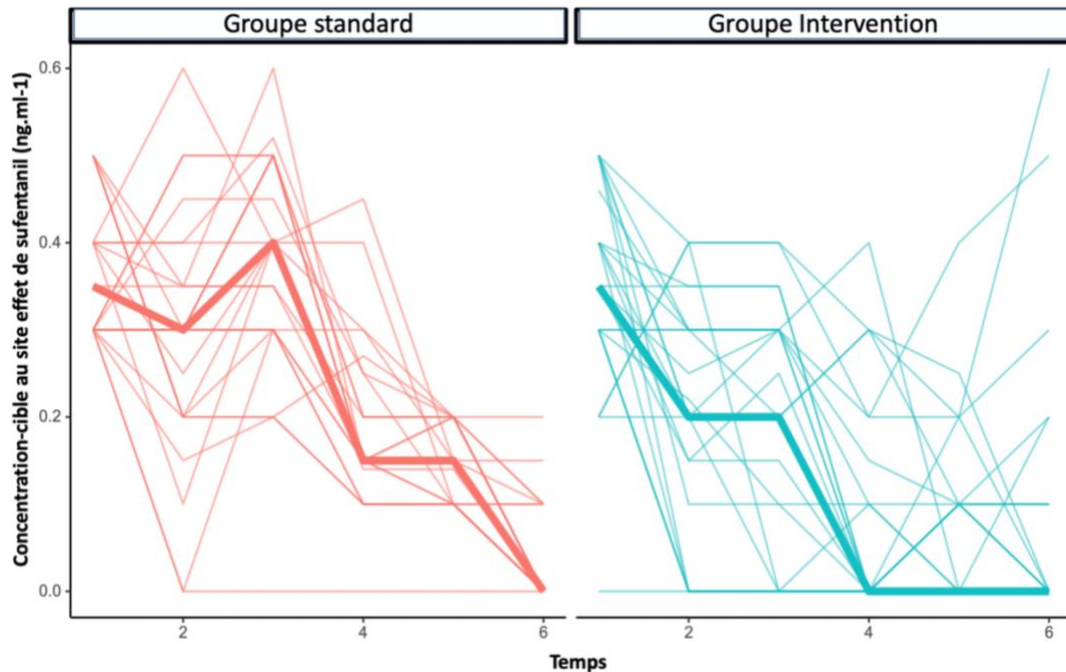


Figure 5. Concentrations-cibles au site effet de sufentanil aux différents temps étudiés.

La consommation de propofol n'est pas différente entre les deux groupes (1596 mg [1332-2000] versus 1649 mg [1410-2020] ; $p < 0,62$). Les valeurs de BIS, de PAM, de FC et de C_e de propofol ne diffèrent pas entre les deux groupes (Figure 6).

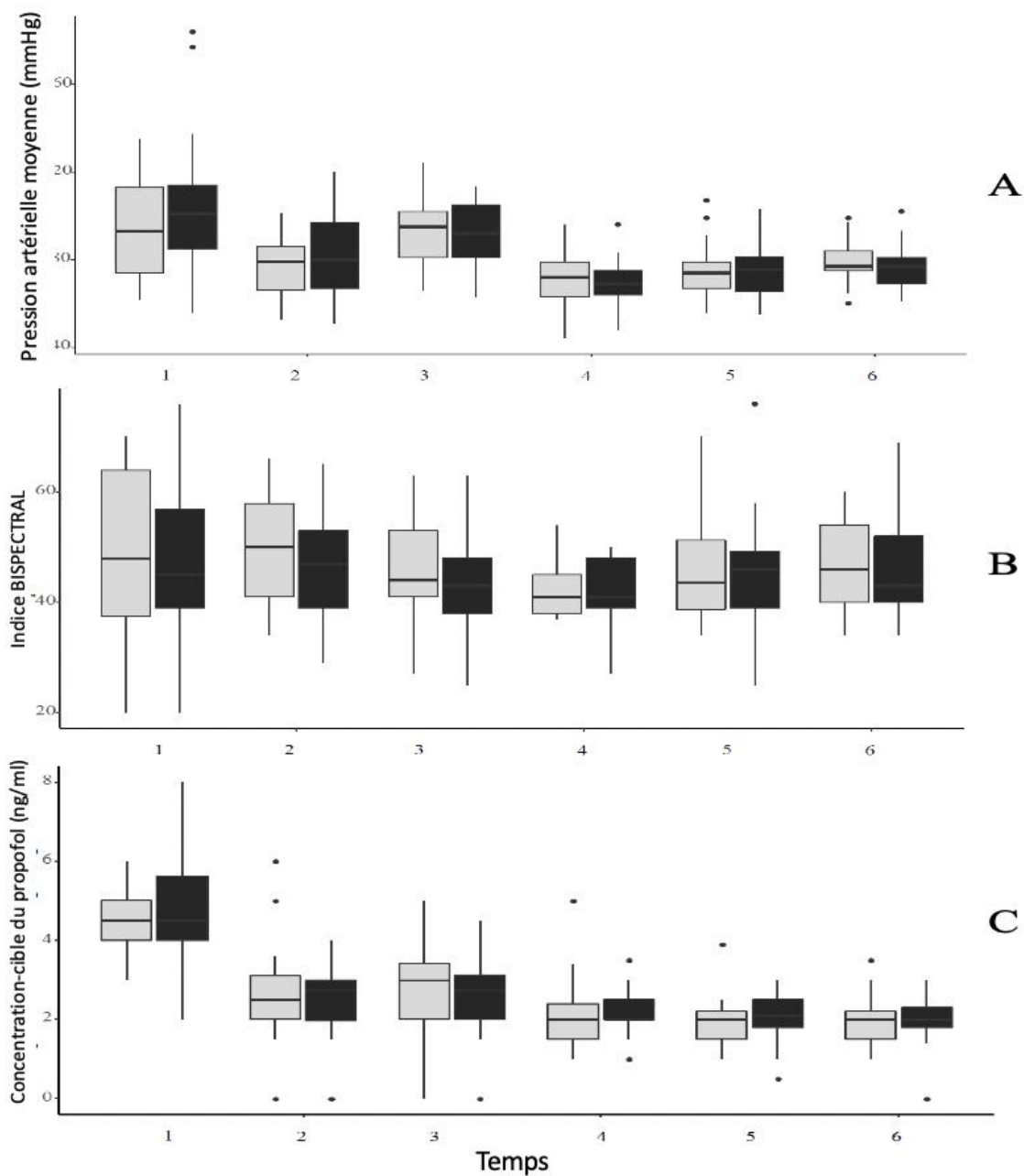


Figure 6. Evolution de la pression artérielle moyenne (A), du BIS (B) et de la concentration-cible au site effet du propofol (C) au cours de la chirurgie en fonction des groupes et des différents temps étudiés.

L'administration peropératoire d'agents antihypertenseurs (urapidil et nicardipine) ou d'agents inotropes et vasopresseurs ne diffèrent pas entre les deux groupes (Tableau 2). Le pic de troponines n'est pas significativement différent entre les deux groupes ($6,4 \text{ ng.ml}^{-1}$

[3,6-9] versus 4,8 ng.ml⁻¹ [3,1-7,5], p=0,27). Les doses cumulées de morphine (mg) post-opératoires ne sont pas significativement différentes entre les groupes (23 mg [15-53] versus 24 mg [17-46] ; p=0,95) aux différents temps donnés (Figure 7).

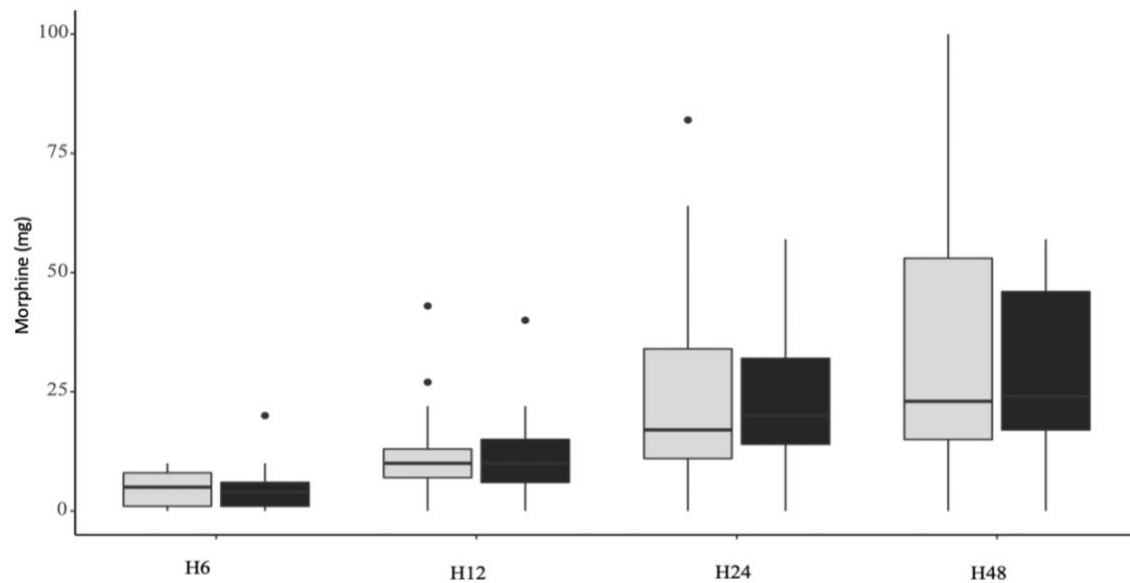


Figure 7. Dose cumulée de morphine aux différents temps post-opératoires.

L'utilisation d'antalgiques de secours ne diffère pas entre les groupes (48 % versus 32 % ; p=0,25). Il n'y a aucune différence pour l'EVA aux différents temps (H0, H6, H24 et H48) (Figure 8) ni de différence pour les durées d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital. L'incidence des événements indésirables digestifs liés à la morphine (8 (32 %) versus 7 (21 %), p=1) et des événements respiratoires (2 (8 %) versus 1 (4 %), p=1) est similaire dans les deux groupes. Nous ne retrouvons pas de différence significative dans la prévalence des douleurs chroniques entre les deux groupes (n=0 (0 %) versus n=2 (10 %), p=0,49) (Tableau 3).

Tableau 3. Résultats post-opératoires des critères de jugement secondaires.

	Groupe standard (n=25)	Groupe PPI (n=25)	p- value
Dose totale de morphine post-opératoire (mg)	23 [15;53]	24 [17;46]	0.95
Antalgiques de recours, n (%)			
Tramadol	3 (12)	4 (16)	0.25
Nefopam	8 (32)	1 (4)	
Ketoprofen	4 (16)	5 (20)	
EVA statique			
H0	5 [3;5]	2 [0;5]	0.29
H6	1 [0;3]	2 [0;3]	1.00
H24	2 [0;3]	1 [0;3]	1.00
H48	0 [0;0]	0 [0;1]	1.00
EVA dynamique			
H0	5 [3;7]	5 [0;6]	1.00
H6	3 [2;5]	3 [2;4]	1.00
H24	4 [3;7]	4 [2;5]	0.69
H48	2 [0;3]	2 [0;3]	1.00
Troponines Ic (ng ml⁻¹)	6.4 [3.6-9.0]	4.8 [3.1-7.5]	0.27
Durée de séjour			
En réanimation (heures)	37 [21;72]	46 [22;84]	0.99
A l'hôpital (jours)	8 [7;9]	8 [7;9]	0.91
Douleur chronique, n (%)	0 (0)	2 (8)	0.49
Effets secondaires de la morphine, n (%)			
Nausées et vomissements	5 (20)	3 (12)	
Constipation	3 (12)	2 (8)	
RAU	0 (0)	2 (8)	
Confusion	3 (12)	2 (8)	
Evénements respiratoires, n (%)			
Détresse respiratoire aiguë	2 (8)	1 (4)	1.00
Ré-intubation	1 (4)	1 (4)	1.00
Arythmie	7 (28)	9 (36)	0.54

Les données sont exprimées en médiane [IQR] ou n (%).

EVA : échelle visuelle analogique, RAU : rétention aiguë d'urine.

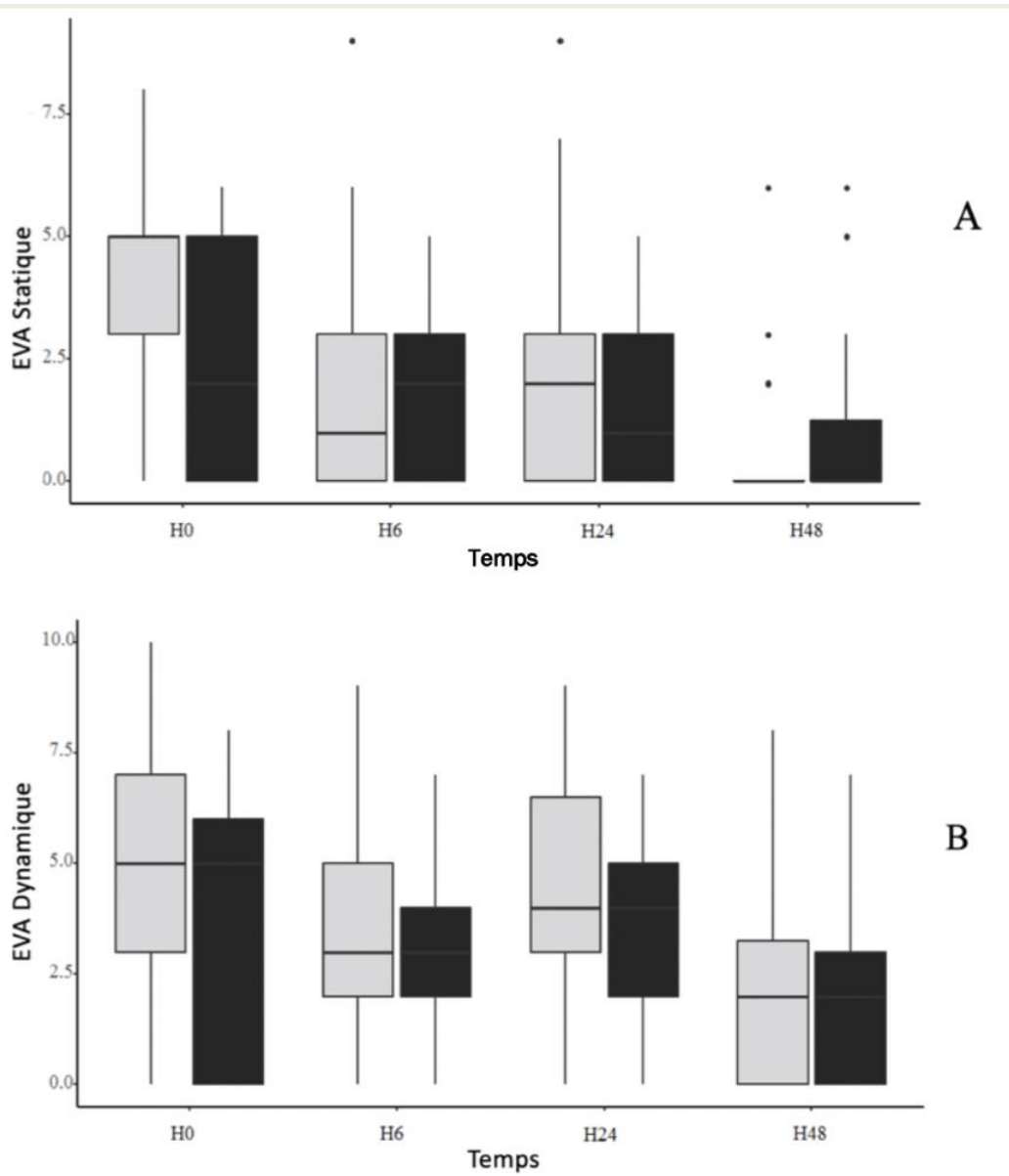


Figure 8. Echelle visuelle analogique (EVA) statique (A) et dynamique (B) aux différents temps post-opératoires.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude montrent que l'administration de sufentanil basé sur un algorithme intégrant le score PPI permet de réduire la dose totale de sufentanil en chirurgie cardiaque. La diminution des doses de morphiniques n'est pas associée à une consommation plus importante d'hypnotique ou à une plus grande instabilité hémodynamique peropératoire. Nous n'avons pas constaté de majoration des douleurs pendant les 48H post-opératoires, à dose de morphine identique et sans recours plus important aux autres antalgiques disponibles, ni de majoration des phénomènes d'hyperalgésie à long terme.

La pupillométrie a été validée pour la titration du rémifentanil. Précédemment, Sabourdin et al ont démontré que l'utilisation de la pupillométrie diminuait les doses de rémifentanil au cours de chirurgies gynécologiques lourdes²². Suites aux difficultés à établir un seuil de dilatation pupillaire, le score PPI a été développé pour procurer un « score d'analgésie » plus objectif pour venir en aide aux praticiens et pallier au manque de reproductibilité de ces mesures. Il permet d'associer le réflexe pupillaire à un stimulus nociceptif standardisé. Dans les suites, Wildemeersch et al ont validé ce score au cours d'anesthésies générales pour des chirurgies abdominales et gynécologiques utilisant le rémifentanil²⁰. Un score PPI inférieur à 4 est associé à une suppression des réponses aux stimuli douloureux chirurgicaux. Plus tard, Sabourdin et al ont eux aussi montré que le score PPI diminuait après un bolus d'alfentanil et Vide et al après une titration de kétamine confirmant ainsi sa capacité à monitorer l'analgésie^{21,23}. Notre étude montre qu'un algorithme basé sur le score PPI pour monitorer l'analgésie permet de titrer et ainsi de diminuer les doses de sufentanil au cours d'une anesthésie générale.

D'autres moniteurs d'analgésie ont été étudiés comme ceux intégrant la mesure des variations du segment RR de l'ECG (ANI, Analgesia Nociception Index) ou les courbes de pléthysmographie mais ces moniteurs sont pris à défaut lors de la chirurgie cardiaque (circulation extra corporelle avec cardioplégie, variations hémodynamiques liées aux manipulations chirurgicales du cœur, mini thoracotomie avec ventilation unipulmonaire)^{14,15,28}.

Nous avons donc choisi d'étudier la pupillométrie au décours d'une chirurgie cardiaque car il s'agit d'une spécialité associée à de nombreux facteurs impactant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des opioïdes (âge, comorbidités cardiovasculaires, antalgiques au long cours, chirurgie de PAC)^{3,4,25}. Plusieurs arguments ont été mis en avant pour justifier l'utilisation de fortes doses d'opioïdes au cours de l'anesthésie comme le haut niveau de nociception induit par la sternotomie, les perturbations pharmacocinétiques associées aux PAC avec un effet cardio dépressur moindre des opioïdes que des hypnotiques (effet synergique) et l'effet cardio protecteur propre des opioïdes². Les praticiens avaient tendance à majorer les posologies d'opioïdes avant les temps chirurgicaux connus comme douloureux pour anticiper la réponse hémodynamique. Mais actuellement, nous savons que les effets inter et intra individuels des opioïdes sont variables. Comme Vide et al, nous avons montré une faible association entre la concentration cible au site effet du sufentanil et la valeur du score PPI à un temps donné, illustrant ainsi les variabilités inter individuelles concernant les besoins en opioïde (Figure 9)²⁹. En monitorant l'analgésie, le score PPI permet donc de personnaliser la titration d'antalgiques à chaque patient indépendamment de ces facteurs et de s'affranchir des variabilités inter individuelles.

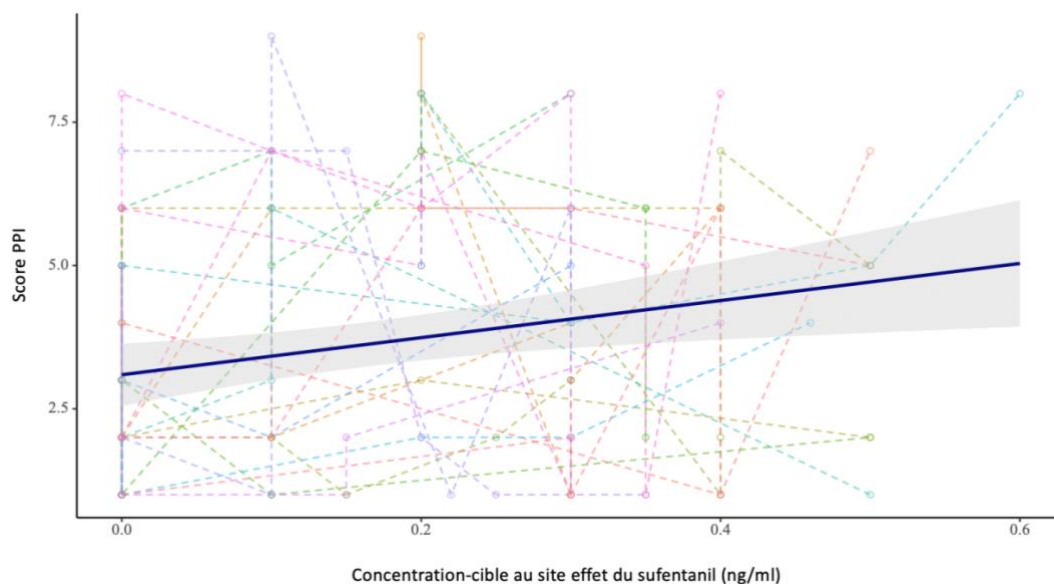


Figure 9. Relation entre la concentration-cible au site effet du sufentanil et du score PPI dans le groupe intervention.

Une ligne en pointillée correspond aux données d'un patient. La ligne continue est la ligne de régression regroupant toutes les données, la zone grisée représente l'intervalle de confiance à 95%. Le score PPI et la concentration-cible au site effet du sufentanil sont corrélés (coefficient de régression = 3, écart-type = 1.5, $p = 0.04$). L'évaluation de l'association a été réalisée en utilisant un modèle linéaire mixte.

Dans notre étude, nous avons observé une gestion différente des doses de sufentanil dans le groupe intervention (Figure 5) : au début de l'intervention et avant ces temps chirurgicaux douloureux, les posologies de sufentanil étaient diminuées alors qu'elles étaient majorées dans le groupe standard. La majoration des doses dans le groupe intervention au sevrage de la CEC n'était pas associée à une dose totale plus importante puisque les doses cumulées restaient moindres durant la majeure partie de la chirurgie. Malgré la diminution des doses de morphiniques, nous n'avons pas montré une utilisation majorée d'hypnotiques ou une plus forte instabilité hémodynamique. Les deux groupes étaient comparables quant à l'utilisation de molécules vasopressives ou anti-hypertensives. Parallèlement, nous n'avons pas constaté de différence concernant le pic de troponines post-opératoire entre les deux groupes. Ces derniers résultats ont une importance sur la pratique quotidienne puisque l'on sait que les épisodes peropératoires d'hypotension ou d'hypertension sont directement associés à des comorbidités telles que l'insuffisance rénale ou les atteintes neurologiques post-opératoires notamment en chirurgie cardiaque³⁰. Des études plus récentes évaluant l'anesthésie générale sans morphinique (protocole OFA, Opioid Free Anesthesia) ont montré une consommation plus importante d'hypnotiques et de ce fait une instabilité hémodynamique plus grande¹¹. Ces effets liés aux hypnotiques limitent l'intérêt de l'utilisation de cette nouvelle technique d'anesthésie.

Contrairement à de précédentes études, nous n'avons pas montré de différence concernant les phénomènes d'hyperalgésie post-opératoires ni de diminution des effets secondaires post-opératoires liés aux morphiniques entre les deux groupes. Sabourdin et al avaient montré une baisse des besoins en antalgiques et une diminution de l'hyperalgésie post-opératoire en adaptant les posologies peropératoires du rémifentanil grâce à un algorithme similaire utilisant la pupillométrie²². Dans une récente étude en chirurgie cardiaque, Bartholmes et al ont montré une diminution des doses peropératoires de sufentanil de plus de 80% sans majoration de l'instabilité hémodynamique avec une diminution des doses de noradrénaline de 56% et une réduction de la douleur de 45% dans les 24 premières heures post-opératoires en utilisant le score PPI pour titrer l'administration de sufentanil en chirurgie cardiaque²⁴. La première explication concerne la plus forte

survenue d'hyperalgésie induite par le rémifentanyl⁵⁻⁹. De plus, dans notre étude, tous les patients ont bénéficié de l'administration de kétamine à l'induction et d'une analgésie post-opératoire multimodale. De telles stratégies visent déjà à réduire la consommation d'opioïdes¹⁰. Dans notre centre, nous enregistrons des doses totales de sufentanil inférieures à celles habituellement relevées dans les données de la littérature en chirurgie cardiaque. Ceci pourrait expliquer la faible incidence de douleurs chroniques à trois mois observée dans notre étude et l'absence de baisse d'incidence des effets secondaires post-opératoires liés aux opioïdes. La dernière explication est un manque de puissance de notre étude compte tenu de l'effectif réduit.

Notre étude possède toutefois quelques limites. Il s'agit d'une étude en simple aveugle puisque l'anesthésiste en charge ne pouvait pas ignorer la randomisation pour adapter le protocole. Nous n'avons pas montré de différence significative pour les critères de jugement secondaires probablement en raison d'un faible effectif.

CONCLUSIONS

Notre étude montre que l'administration d'opioïdes guidée par un algorithme intégrant le score PPI est associée à une diminution de la consommation totale de sufentanil en peropératoire au cours d'une chirurgie cardiaque. La baisse de la dose totale administrée n'est pas associée à une surconsommation d'hypnotique ou à une plus forte instabilité hémodynamique. Nous n'avons pas observé de modification de consommation d'antalgiques en période post-opératoire ni de réduction de la douleur chronique.

THESE SOUTENUE PAR Mme APPRIOU Anouck.

CONCLUSIONS

Notre étude montre que l'administration d'opioïdes guidée par un algorithme intégrant le score PPI est associée à une diminution de la consommation totale de sufentanil en peropératoire au cours d'une chirurgie cardiaque. La baisse de la dose totale administrée n'est pas associée à une surconsommation d'hypnotique ou à une plus forte instabilité hémodynamique. Nous n'avons pas observé de modification de consommation d'antalgiques en période post-opératoire ni de réduction de la douleur chronique.

Le Président du jury,

Pr. BOUHEMAD Belaïd



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 26 MAI 2021

Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



BIBLIOGRAPHIE

1. Fawcett WJ, Jones CN. Bespoke intra-operative anaesthesia - the end of the formulaic approach? *Anaesthesia*. 2018;73(9):1062-1066. doi:10.1111/anae.14253
2. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection - "opioidergic conditioning" of the heart. *Br J Pharmacol*. 2015;172(8):2026-2050. doi:10.1111/bph.13042
3. Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician*. 2008;11(2):237-248.
4. Hemmings HC, Lambert DG. The good, the bad, and the ugly: the many faces of opioids. *Br J Anaesth*. 2019;122(6):705-707. doi:10.1016/j.bja.2019.04.003
5. 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
6. Derrode N, Lebrun F, Levron J-C, Chauvin M, Debaene B. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2003;91(6):842-849. doi:10.1093/bja/aeg263
7. Cabañero D, Campillo A, Célérrier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanil in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology*. 2009;111(6):1334-1345. doi:10.1097/ALN.0b013e3181bfab61
8. 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.
9. 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.
10. Berthoud V, Ellouze O, Nguyen M, et al. Serratus anterior plane block for minimal invasive heart surgery. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):144. doi:10.1186/s12871-018-0614-5
11. Guinot P-G, Spitz A, Berthoud V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):136. doi:10.1186/s12871-019-0802-y
12. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e312-e321. doi:10.1016/j.bja.2019.03.024
13. Bethenod F, Ellouze O, Berthoud V, et al. A single dose of tramadol in continuous wound analgesia with levobupivacaine does not reduce post-sternotomy pain: a randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2019;12:2733-2741. doi:10.2147/JPR.S211042
14. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(4):629-641. doi:10.1007/s10877-019-00362-4
15. Park C, Yang M-H, Choi B, et al. Performance of the nasal photoplethysmographic index as an analgesic index during surgery under general anaesthesia. *Sci Rep*. 2020;10(1):7130. doi:10.1038/s41598-020-64033-0
16. 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. doi:10.1017/s0048577299970373

17. 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:10.1097/0000542-199710000-00019
18. Vinclair M, Schilte C, Roudaud F, et al. Using Pupillary Pain Index to Assess Nociception in Sedated Critically Ill Patients. *Anesth Analg*. 2019;129(6):1540-1546. doi:10.1213/ANE.0000000000004173
19. Wildemeersch D, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pain assessment by pupil dilation reflex in response to noxious stimulation in anaesthetized adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. Published online April 19, 2018. doi:10.1111/aas.13129
20. Wildemeersch D, Baeten M, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study. *Romanian J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):19-23. doi:10.21454/rjaic.7518.251.wil
21. Sabourdin N, Diarra C, Wolk R, Piat V, Louvet N, Constant I. 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. *Anesth Analg*. 2019;128(3):467-474. doi:10.1213/ANE.0000000000003681
22. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use A Randomized Study. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2017;127(2):284-292. doi:10.1097/ALN.0000000000001705
23. Vide S, Costa CM, Gambus PL, Amorim PP. Effects of Ketamine on Pupillary Reflex Dilation: A Case Report. *AA Pract*. 2018;10(2):39-41. doi:10.1213/XAA.0000000000000633
24. Bartholmes F, Malewicz NM, Ebel M, Zahn PK, Meyer-Frießem CH. Pupillometric monitoring of nociception in cardiac anesthesia—a randomized controlled study. *Dtsch Arzteblatt Online*. Published online December 4, 2020. doi:10.3238/arztebl.2020.0833
25. Abou-Arab O, Huette P, Martineau L, et al. Hyperoxia during cardiopulmonary bypass does not decrease cardiovascular complications following cardiac surgery: the CARDIOX randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2019;45(10):1413-1421. doi:10.1007/s00134-019-05761-4
26. Guinot P-G, Abou-Arab O, Guilbart M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):643-651. doi:10.1007/s00134-016-4666-z
27. Nguyen M, Tavernier A, Gautier T, et al. Glucagon-like peptide-1 is associated with poor clinical outcome, lipopolysaccharide translocation and inflammation in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytokine*. 2020;133:155182. doi:10.1016/j.cyto.2020.155182
28. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e312-e321. doi:10.1016/j.bja.2019.03.024
29. Vide S, Castro A, Antunes P, et al. Pharmacodynamic modelling of the effect of remifentanil using the Pupillary Pain Index. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(2):319-324. doi:10.1007/s10877-019-00323-x
30. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*. 2016;20. doi:10.1186/s13054-016-1352-z

ACCEPTATION DE SOUMISSION

SPRINGER NATURE

Pupillometry pain index decreases intraoperative sufentanyl administration in cardiac surgery: a prospective randomized study

Author: Vivien Berthoud et al

Publication: Scientific Reports

Publisher: Springer Nature

Date: Dec 3, 2020

Copyright © 2020, The Author(s)

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact [Springer Nature](#)

© 2021 Copyright - All Rights Reserved | [Copyright Clearance Center, Inc.](#) | [Privacy statement](#) | [Terms and Conditions](#)
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

TITRE :

REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE SUFENTANIL PAR ADAPTATION DES DOSES SUR LES DONNEES DE LA PUPILLOMETRIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE : ESSAI CLINIQUE RANDOMISE, CONTROLE, MONOCENTRIQUE DE SUPERIORITE.
PROTOCOLE PUCCAR

AUTEUR :

Anouck APPRIOU.

RESUME :

Introduction : La pupillométrie a été validée comme monitoring d'analgésie en peropératoire de chirurgie non cardiaque. Les spécificités de cette chirurgie rendent son évaluation nécessaire dans ce contexte. Nous avons mené une étude prospective et randomisée évaluant une stratégie d'épargne morphinique guidée par un algorithme basé sur la pupillométrie en peropératoire de chirurgie cardiaque.

Matériels et méthodes : Les patients étaient inclus et randomisés dans l'étude avant la chirurgie. Les techniques d'anesthésie étaient standardisées utilisant une administration intraveineuse continue à objectif de concentration de sufentanil et de propofol. Le groupe contrôle bénéficiait d'une adaptation des concentrations-cibles de sufentanil laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge. Dans le groupe intervention, les posologies de sufentanil étaient guidées par un algorithme intégrant le score PPI (Pupillary Pain Index) obtenu en pupillométrie. Le critère de jugement principal retenu était la dose totale de sufentanil administrée pendant l'intervention.

Résultats : 50 patients ont été inclus et analysés. La dose totale de sufentanil était plus faible dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle (55.8 µg [39.7-95.2] vs 83.9 µg [64.1-107.0], $p = 0.03$). En post-opératoire, les doses cumulées de morphine (mg) n'étaient pas différentes entre les deux groupes (23 mg [15-53] vs 24 mg [17-46]; $p = 0.95$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative dans la survenue de douleurs chroniques à trois mois de l'intervention entre les deux groupes (0 (0%) vs 2 (9.5%) $p=0.49$).

Conclusion : La dose totale de sufentanil injectée au cours d'une chirurgie cardiaque peut être diminuée en titrant son administration grâce à un algorithme basé sur le score PPI. L'utilisation d'opioïdes de longue durée d'action n'apparaît donc pas comme une limite au monitoring de l'analgésie par la pupillométrie avec un algorithme approprié.

MOTS CLES : Monitoring de l'analgésie, anesthésie en chirurgie cardiaque, pupillométrie, Pupillary Pain Index, sufentanil à objectif de concentration.