

# Le monitoring de la douleur peropératoire : actualités et perspectives

**Pierre-André Stöckle, M.D., M.Sc.<sup>1,2</sup>, Philippe Richebé, M.D., Ph.D.<sup>1,\*</sup>**

- 1- Département d'Anesthésiologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est de l'Île de Montréal,  
Université de Montréal,  
5415 Boulevard de l'Assomption,  
Montréal, Québec, H1T 2M4  
CANADA
- 2- Département d'Anesthésie et Réanimation 4, Centre Hospitalier de Bordeaux,  
Université Victor Ségalen Bordeaux 2,  
146 rue Léo Saignat,  
33000 Bordeaux  
FRANCE

**\*Auteur correspondant**

Email : [philippe.richebe@umontreal.ca](mailto:philippe.richebe@umontreal.ca)

Cellulaire : +1-514-743-6558

**Conflit d'intérêts**

Dr Richebé est membre du «scientific advisory board»de la compagnie Medasense LTD. Il a reçu des honoraires comme consultant expert par cette compagnie.

Dr Richebé a aussi reçu de nombreuses subventions de recherche en relation avec cette thématique soit d'organismes gouvernementaux, soit de compagnies sous forme de « Independent Investigator Initiated Trial ».

## POINTS ESSENTIELS

- Revue des différentes approches existantes pour le monitoring de la balance nociception/antinociception lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale.
- Au cours de la dernière décennie, de grands efforts ont été déployés afin de trouver des moyens adéquats pour mesurer la façon dont les analgésiques affectent la réponse d'un patient à la nociception chirurgicale.
- De nos jours, il n'existe pas de moniteur de référence pour l'évaluation de l'équilibre nociception /antinociception.
- Une recherche dans la littérature concernant le monitoring de la nociception peropératoire était effectuée sur le moteur de recherche PubMed avec revue des technologies existantes pour l'évaluation de la balance nociception/antinociception. Toutes sont basées sur l'analyse de l'activité du système nerveux autonome.
- Nous avons rapporté les articles les plus importants de notre recherche.
- La présente revue ne porte que sur la chirurgie sous anesthésie générale.
- Bien que les dispositifs présentés puissent constituer des solutions efficaces pour la gestion individualisée de l'antinociception pendant l'anesthésie générale, cet examen de la littérature actuelle souligne le fait que le choix d'utiliser l'un ou l'autre repose principalement sur le contexte clinique et le but général de la surveillance.
- De nouveaux index multiparamétriques pourraient dans l'avenir permettre une analyse plus robuste de la nociception intraopératoire.

## RESUME

**Objectifs** : Le but de cette conférence d'actualisation est de passer en revue les différentes approches existantes pour le monitoring de la balance nociception / antinociception lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale.

**Méthodes** : Au cours de la dernière décennie, de grands efforts ont été déployés afin de trouver des moyens adéquats pour mesurer la façon dont les analgésiques affectent la réponse d'un patient à la nociception chirurgicale. De nos jours, il n'existe pas de moniteur de référence pour l'évaluation de l'équilibre nociception/antinociception. Une recherche dans la littérature concernant le monitoring de la nociception peropératoire était effectuée sur le

moteur de recherche PubMed. La totalité des articles retrouvés n'a pu être exposée ici, car le nombre de références est limité pour ce type de rapport. Néanmoins, nous avons rapporté les articles les plus importants de notre recherche. La présente revue ne portant que sur la chirurgie sous anesthésie générale, le monitoring de la nociception ne sera pas abordé chez les patients conscients, en unité de soins intensifs ou aux urgences.

**Résultats** : Dans cette revue, nous présentons une revue des technologies existantes pour l'évaluation de la balance nociception / antinociception, toutes basées sur l'analyse de l'activité du système nerveux autonome. Les systèmes présentés, basés sur des capteurs et des algorithmes de traitement des signaux physiologiques, permettent d'étudier la réaction des patients aux stimuli nociceptifs sous anesthésie générale.

**Conclusion** : Quelques solutions technologiques pour la surveillance de l'équilibre nociception/antinociception ont été décrites. Bien que les dispositifs présentés puissent constituer des solutions efficaces pour la gestion individualisée de l'antinociception pendant l'anesthésie générale, cet examen de la littérature actuelle souligne le fait que le choix d'utiliser l'un ou l'autre repose principalement sur le contexte clinique et le but général de la surveillance. De nouveaux index multiparamétriques pourraient à l'avenir permettre une analyse plus robuste de la nociception intraopératoire.

## INTRODUCTION

L'anesthésie générale (AG) combine les analgésiques, les hypnotiques et les curares afin de rendre les patients inconscients, déconnectés de leur environnement et insensibles à la stimulation pendant la chirurgie. La douleur, sensation subjective d'inconfort résultant d'un stimulus nocif, n'existe pas dans cet état d'inconscience complète qui caractérise l'AG. L'anesthésiste doit s'appuyer sur divers critères cliniques pour évaluer l'état de nociception chez les patients inconscients, avec une sensibilité et une spécificité médiocres. Un outil d'évaluation objectif de la balance nociception/antinociception est donc nécessaire pour optimiser l'analgésie intraopératoire. Cet outil doit reposer sur des critères sensibles et spécifiques à la douleur. Ils doivent être indépendants de l'observateur, non dépendants de la capacité du patient à communiquer et non influencés par les caractéristiques de la maladie. Au cours de la dernière décennie, de grands efforts ont été déployés pour mesurer la façon dont les analgésiques affectent la réponse d'un patient aux stimuli chirurgicaux. De nos jours, l'analyse en temps réel des paramètres physiologiques d'un patient constitue un moyen prometteur d'évaluer en continu cette balance nociception – antinociception.

Le monitoring de la profondeur de l'hypnose existe depuis de nombreuses années et est utilisée de façon routinière: elle enregistre et traite des signaux électroencéphalographiques simplifiés (EEG) et affiche le résultat en temps réel, permettant aux anesthésistes et aux infirmières anesthésistes d'ajuster l'administration de l'agent hypnotique afin d'éviter le sous-dosage (susceptible d'être responsable de mémorisation intraopératoire) ou le surdosage (augmentant le risque de delirium et/ou trouble cognitif postopératoire) (1). Les EEGs peuvent ensuite calculer des indices liés à la conscience du patient tels que l'indice bispectral (BIS®, ASPECT Medical Systems, Newton, MA) ou l'indice d'entropie (SE et RE, GE Healthcare Helsinki, Finlande). Les deux technologies ont prouvé leur capacité à évaluer la profondeur d'anesthésie du patient sous anesthésie intraveineuse (propofol) ou volatile (sévoflurane), mais ne peuvent pas être recommandées sous anesthésie à la kétamine (2).

Les moniteurs de relaxation musculaire sont également utilisés de façon routinière depuis de nombreuses années : ils permettent aux cliniciens d'adapter précisément la curarisation aux besoins des chirurgiens pendant la procédure et de tester le blocage neuromusculaire résiduel avant de sevrer le patient de la ventilation.

Comparé à d'autres composantes de l'anesthésie, il n'existe pas de « gold-standard » pour l'évaluation de l'équilibre nociception/anti-nociception (NAN), malgré plusieurs solutions techniques existantes, dont certaines ont été commercialisées au cours de la dernière décennie. Une analgésie inadéquate entraîne souvent une augmentation de la tension artérielle ou une tachycardie. À l'opposé, le surdosage en opioïdes entraîne souvent des épisodes de bradycardie et d'hypotension et a été lié à une hyperalgésie postopératoire (3). Par conséquent, la recherche de l'administration optimale d'opioïdes est un objectif difficile mais important de l'anesthésie moderne. Dans cet article, nous présenterons une revue des technologies existantes pour l'évaluation de l'équilibre NAN, qui sont principalement basées sur l'analyse des réactions du système nerveux autonome (SNA) pendant l'anesthésie et la chirurgie.

## **MONITEURS DE L'ÉQUILIBRE NOCICEPTION ANTINOCICEPTION**

### **Pupillométrie**

La pupillométrie est une méthode réputée pour étudier l'activité sympathique du SNA. Elle consiste à mesurer les variations du diamètre pupillaire (DP) en réponse à différents stimuli douloureux. Larson et al. (4) ont étudié l'effet d'un stimulus électrique nociceptif sur le DP, la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) chez les patients anesthésiés. Ils ont

constaté que, même si la stimulation induisait une augmentation significative de la FC et la PA, la réponse pupillaire à un stimulus nociceptif était beaucoup plus importante et intéressante. Les auteurs ont conclu que le DP était plus sensible à la stimulation nociceptive que les variables hémodynamiques couramment utilisées. Constant et al. ont testé les réponses du DP, de la PA, de la FC et du BIS à l'incision cutanée chez l'enfant (5). Ils ont constaté que le DP, la PA et la FC augmentaient significativement après l'incision cutanée, contrairement au BIS qui ne variait pas. Là encore, l'augmentation du DP était plus importante que l'augmentation de la PA et la FC. De plus, l'administration d'opioïdes réduisait significativement les variations de DP. Les auteurs ont conclu que le DP était plus sensible que les variables couramment utilisées pour évaluer la réponse de la douleur chez les enfants anesthésiés. Il y a quelques années, une société française, IDmed (IDMed, Marseille, France) a développé un dispositif médical basé sur la réponse pupillaire aux stimuli nociceptifs : L'AlgiScan®. Composé d'une caméra infrarouge de 67 photos/sec, ce système permet de suivre les variations de DP et d'étudier le réflexe de dilatation pupillaire (RDP en %) en réponse à un stimulus douloureux. Comme le système nécessite un accès direct à l'œil, son utilisation se limite à une évaluation intermittente de l'équilibre NAN. Isnardon et al. (6) ont utilisé ce système pour étudier le RDP en réponse à un stimulus nocif pendant l'anesthésie générale associée à un bloc de nerf sciatique poplité unilatéral. Ils ont testé la réponse pupillaire à la stimulation électrique tétanique appliquée sur la jambe bloquée et sur la jambe non bloquée. Ils ont constaté que le DP augmentait de 2% sur la jambe bloquée, contre 17% sur la jambe non bloquée. Les auteurs ont conclu que le DP permettait d'étudier l'efficacité d'un bloc nerveux périphérique sur le blocage de la nociception. De même, Migeon et al. (7) ont évalué le succès ou l'échec d'une ALR chez l'enfant anesthésié à l'aide de la pupillométrie. L'échec de l'ALR était défini par une augmentation de fréquence cardiaque de plus de 10% dans les 2 minutes qui suivaient l'incision et le DP corrélait avec cette variation de fréquence.

Ces résultats démontrent que l'étude du DP permet de détecter une analgésie inadéquate. Cependant, l'étude du DP pourrait être perturbée chez les patients présentant une lésion oculaire. De plus, un tel système ne permet pas une surveillance continue de l'équilibre NAN. Il est aussi limité par certains positionnements du patient sous anesthésie, et peut être sujet à des artefacts dus à l'environnement lumineux du bloc opératoire lorsque l'on ouvre l'œil pour l'évaluation.

### ***Surgical pleth index (SPI)***

Le *surgical pleth index* (SPI) (GE Healthcare, Helsinki, Finlande) est un indice reflétant l'activité sympathique du SNA. Cet indice est calculé à partir du signal issu d'un capteur

photopléthysmographie positionné sur le doigt. L'onde d'impulsion microvasculaire obtenue permet de calculer deux paramètres: la variabilité du rythme cardiaque et l'amplitude d'onde de pléthysmographie (PPGA). Le SPI (anciennement appelé Stress Index, ou SSI) a été développé afin de fournir une mesure numérique simple du niveau de stress chirurgical chez un patient anesthésié (8). Le modèle du SPI a été défini comme suit :

$$\text{SPI} = 100 - (0,7 \times \text{Amplitude onde pouls} + 0,3 \times \text{variabilité rythme cardiaque normalisée})$$

Pour une utilisation clinique, une valeur SPI proche de 100 indique un niveau de stress très élevé alors qu'un SPI proche de 0 indique un niveau de stress très faible. Dans leur étude, Huiku et al. (8) ont montré que le SPI avait une bonne relation avec l'intensité de la stimulation chirurgicale et la concentration du rémifentanil. L'index SPI augmente si le stress augmente et diminue si l'analgésie est élevée et inversement.

Struys et al. (9) ont étudié la capacité du SPI, de la FC et de l'entropie à évaluer l'équilibre entre l'antinociception et le niveau de stress pendant l'anesthésie générale [8]. Ils ont observé les valeurs de SPI, de FC et d'entropie en réponse à une stimulation électrique téτανique standard sous diverses concentrations d'opioïdes, et ont constaté que SPI était mieux corrélé avec la concentration d'opioïdes que l'entropie et la FC. De plus l'index SPI était indépendant du niveau de concentration du propofol. Ils ont conclu que SPI pourrait être une mesure utile de l'équilibre NAN.

Dans leur étude, Bonhomme et al.(10) ont évalué la capacité SPI, HR et BP à évaluer le bilan NAN pendant l'AG. Même si la conception de l'étude était très proche de celle de Struys, ils ont constaté que le SPI, la FC et la PA avaient des performances comparables pour évaluer la réponse à une stimulation nociceptive sous différentes concentrations d'opioïdes. Ils ont également constaté que le faible volume intravasculaire et les antécédents d'hypertension artérielle influaient sur l'interprétation du SPI, de la FC et de la PA.

Gruenewald et al. (11) ont aussi démontré, dans un groupe de 24 patients, anesthésiés par du sévoflurane combiné à des concentrations variables de rémifentanil à 0, 2 et 4 ng/ml, que l'index SPI était la meilleure variable pour détecter une réponse à un stimulus téτανique. De plus, une augmentation de l'index SPI de 10 unités était le meilleur index de prédiction du mouvement du patient en réponse au stimulus nociceptif téτανique.

Plusieurs études ont montré l'avantage clinique de l'utilisation du SPI pour la gestion de l'analgésie pendant l'anesthésie générale. Chen et al. (12) ont comparé chez des patients anesthésiés sous AIVOC de propofol, l'analgésie au rémifentanil, soit guidée par le SPI, soit en pratique clinique standard. Ils ont constaté que l'administration d'opioïdes guidée par SPI entraînait une diminution de la consommation d'opioïdes, une meilleure stabilité hémodynamique et une moindre incidence d'événements indésirables. Dans un contexte clinique similaire, Bergmann et al. (13) a révélé que l'administration d'opiacés guidés par SPI réduisait la consommation intraopératoire d'opioïdes et d'hypnotiques, et un réveil plus rapide

à la fin de l'intervention.

Enfin, Ledowski et al. (14) ont montré qu'une valeur de SPI > 30 en fin d'intervention avait une bonne valeur prédictive de douleur modérée à sévère dans les 15 minutes après le réveil

En conclusion, le *Surgical Pleth Index* constitue une méthode continue non invasive pour la surveillance de la balance NAN. Cependant, cet index pourrait être affecté par des artefacts comme la vasoconstriction, l'hypovolémie ou l'hypothermie.

## **Conductance cutanée**

L'analyse de la conductance cutanée est une méthode bien connue pour étudier l'activité du système nerveux sympathique. Grâce à trois électrodes positionnées sur la surface palmaire de la main d'un patient, on peut surveiller la modulation de la conductance électrique en raison de l'apparition (la disparition) de la sueur liée à l'activation (l'inhibition) sympathique. Storm et al. (15) ont décrit des algorithmes d'analyse basés sur le nombre de fluctuations de la conductance cutanée (NSCF) et l'amplitude de fluctuation de la conductance cutanée (ASCF) (Med-Storm Innovation, Oslo, Norvège).

Dans une étude visant à évaluer la corrélation entre la conductance cutanée et le niveau de stress périopératoire, Storm et al. (15) ont constaté que les NSCF et ASCF étaient corrélés avec la FC, la PA, le BIS et les taux d'adrénaline et de noradrénaline durant les chirurgies de cholécystectomie laparoscopiques réglées. De plus, au cours de l'intubation trachéale, le NSCF a montré des variations similaires aux taux de noradrénaline alors que le BIS n'a pas varié. Les auteurs ont conclu que le NSCF pourrait être une méthode utile pour surveiller le stress périopératoire.

Dans une autre étude, Gjerstad et al. [13] ont comparé le NSCF, la FC et un score de stress clinique lors de l'intubation et la stimulation tétanique chez les patients sous anesthésie générale. Le score de stress clinique a été estimé en temps réel en observant le patient et était basé sur le mouvement musculaire, la toux, l'ouverture des yeux, la transpiration sur le front, les larmes, la réaction des muscles du visage et une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 130 mmHg. Ils ont constaté que le NSCF était corrélé au score de stress clinique au cours de l'intubation ( $r^2 = 0,73$ ,  $p < 0,0005$ ), tandis que la FC présentait une corrélation moins importante ( $r^2 = 0,33$ ,  $p = 0,007$ ). Le NSCF augmentait significativement après la stimulation électrique tétanique ( $p < 0,001$ ), tandis que la FC n'a pas varié. Les auteurs ont conclu que la conductance cutanée était sensible à la stimulation nociceptive pendant l'AG. Cependant, cette conductance cutanée pourrait être affectée par l'hypothermie.

## **Analgésie / Nociception Index (ANI)**

L'index Analgésie / Nociception (ANI) (Mdollis Medical Systems, Lille, France) est un indice basé sur la variabilité de fréquence cardiaque (VFC). Cette technologie analyse en permanence l'influence de l'arythmie sinusale respiratoire sur la FC, ce qui conduit à une mesure du tonus parasympathique relatif. Le procédé consiste à détecter chaque pic R d'un signal ECG pour construire la série RR (évolution d'intervalle R-R au cours du temps). La série RR est alors normalisée et filtrée entre 0,15 et 0,4 Hz pour ne garder que les variations parasympathiques, qui sont principalement influencées par le cycle respiratoire. L'ANI est alors calculé comme suit :

$$\text{ANI} = 100 * [(5,1 * \text{AUC}_{\text{min}_{\text{nu}}} + 1,2) / 12,8]$$

Pour une utilisation clinique, une valeur ANI proche de 0 indique une réponse du SNA très élevée au stress qui est un signe de faible antinociception, tandis qu'un ANI proche de 100 indique une très faible réponse du SNA au stress.

Jeanne et al. ont étudié les variations d'ANI, de FC et de PA pendant l'anesthésie générale pour la chirurgie abdominale laparoscopique (17). Les auteurs ont conclu que l'ANI semble plus sensible que la FC et la PA à une stimulation nociceptive modérée chez les patients sous anesthésie générale. Dans une autre étude, Jeanne et al. ont examiné comment l'ANI pourrait détecter précocement la réactivité hémodynamique définie par une augmentation de FC ou de PA de plus de 20% (18). Une analyse de la courbe ROC a conduit à un seuil de 63 pour la détection précoce de la réactivité hémodynamique. Les auteurs concluent que les valeurs ANI pendant l'anesthésie générale sont cohérentes avec l'évolution de l'équilibre. Dans une autre étude, Boselli et al. (19) ont également démontré la capacité de l'ANI à prédire la réactivité hémodynamique sur une plus grande population.

Boselli et al. (10) ont également émis l'hypothèse que l'ANI pouvait être utilisé pour prédire la douleur aiguë postopératoire ressentie en salle de réveil (SSPI). Une relation linéaire a été trouvée entre la valeur d'ANI mesurée avant l'extubation et le score de douleur (NRS) mesuré 10 minutes après l'arrivée du patient en SSPI ( $r^2 = 0,33$ ;  $p < 0,01$ ). Un seuil ANI de 50 a été identifié comme prédictif de douleur postopératoire aiguë ( $\text{NRS} > 3$ ) avec une bonne sensibilité (86%) et spécificité (86%). Les auteurs ont conclu que l'ANI mesurée immédiatement avant l'extubation est prédictive de la douleur postopératoire.

L'ANI constitue une méthode non invasive pour la surveillance continue de l'équilibre NAN. Cependant, l'index d'ANI peut être affecté par plusieurs artefacts comme l'arythmie, l'apnée, un volume courant variable ou une basse fréquence respiratoire ( $< 9$  c/min). Enfin, des facteurs tels la greffe cardiaque, l'atropine, le glycopyrrolate, l'éphédrine ou une autre amine vasoactive ou un bêtabloqueur rendent la mesure de l'index ANI non interprétable.

## CARDEAN

L'indice CARdiovasculaire de l'ANalgésie (CARDEAN, Alpha-2 Ltd, Lyon, France) détecte l'apparition d'une élévation mineure de la tension artérielle suivie d'une tachycardie mineure, qui reflète l'inhibition du baroréflexe cardiaque. Cet indice basé sur l'évolution de la PA et de la FC a été rétrospectivement conçu pour prédire un mouvement inopiné intraopératoire chez les patients anesthésiés et non curarisés (20). Selon les auteurs, dans le cas d'un équilibre NAN adéquat, une élévation mineure de la tension artérielle est suivie d'une diminution de la FC régulée par le baroréflexe cardiaque. Dans le cas d'une inhibition du baroréflexe cardiaque, la légère élévation de la pression artérielle est suivie d'une tachycardie mineure. Ce phénomène peut dans ce cas être induit par une antinociception inadéquate, ce qui peut signifier un risque de mouvement intraopératoire.

CARDEAN est un logiciel qui utilise l'ECG et des capteurs de pression artérielle continue non invasive (Finapres medical systems, Amsterdam, Pays-Bas). En cas d'augmentation de PAS entre 2 et 5 mmHg, l'algorithme CARDEAN analyse l'aire sous la courbe de PA et de RR ainsi que les amplitudes RR afin d'obtenir un index lié à l'activité baroréflexe cardiaque. Pour une utilisation clinique, un CARDEAN supérieur à 60 est un signe d'inhibition baroréflexe cardiaque, c'est-à-dire nociception.

Dans une première étude, Martinez et al. (21) ont étudié l'efficacité de CARDEAN pour réduire l'occurrence de mouvement pendant la chirurgie. Ils ont comparé l'administration d'opioïdes guidés par CARDEAN à la pratique clinique standard. Ils ont conclu que l'administration d'opioïdes guidés par CARDEAN diminue de façon significative la fréquence des mouvements intraopératoires (de 51%). Cependant, les auteurs n'ont pas étudié les variations de CARDEAN après stimulus nociceptif standardisé à différents niveaux d'analgésie. Rossi et al. ont étudié la réponse de CARDEAN à l'incision de la peau à des concentrations opioïdes variables (22). Ils ont mesuré la valeur de CARDEAN avant et après l'incision cutanée dans deux groupes de patients: un groupe avec une faible concentration d'opioïdes (concentration de rémifentanil de 2 ng/mL) et un groupe avec une importante administration d'opiacés (concentration de 4 ng/mL de rémifentanil). Après l'incision cutanée, le CARDEAN a significativement augmenté dans le premier groupe alors qu'il n'a pas varié dans le second. Le CARDEAN prédisait également une tachycardie et une pression artérielle élevée (zone sous la courbe ROC = 0,81). Les auteurs ont conclu que le CARDEAN était lié à l'adéquation de l'équilibre NAN. Cependant, CARDEAN pourrait être affecté par des artefacts comme la vasoconstriction ou l'hypovolémie.

## **Transformée de cohérence cardiorespiratoire**

La cohérence cardiorespiratoire (WTCRC) a été développée pour estimer le couplage entre la fréquence cardiaque et la respiration, reflet du SNA. La cohérence cardiorespiratoire est estimée à partir d'une transformation en ondelettes continues de la série temporelle de FC et d'une onde respiratoire (par exemple, le CO<sub>2</sub> expiré). Pour une utilisation clinique, les valeurs obtenues vont de 0 (forte cohérence, absence de nociception) à 100 (faible cohérence, forte nociception)

Dans une étude pilote, Brouse et al. (23) ont évalué la capacité de la WTCRC à détecter les mouvements survenant pendant l'anesthésie générale. Le WTCRC a permis de détecter des mouvements avec une sensibilité de 95% pour la valeur minimale de WTCRC et de 65% avec la moyenne de WTCRC. Une deuxième étude des mêmes auteurs évaluait les réponses de la WTCRC, de la PA et de la FC à un stimulus nocif et l'injection d'opioïde (24). Ils ont constaté que la réponse de la WTCRC à la stimulation nociceptive était plus élevée que celles de la FC et la PA. Les auteurs ont conclu que la WTCRC était plus précise que la FC et la PA pour évaluer l'équilibre entre nociception et antinociception. Cependant, le WTCRC pourrait être affecté par plusieurs artefacts comme l'arythmie ou l'apnée.

## **NoL index**

Pour le monitoring de la nociception en peropératoire, l'approche multiparamétrique semble la plus prometteuse. Une première étude combinant variation de fréquence cardiaque, pléthysmographie et valeurs d'entropie a généré un indice capable d'estimer l'équilibre nociception-antinociception lors de l'incision cutanée au cours de l'anesthésie générale (25). En 2013, Ben-Israël et al. (26) ont publié la première étude sur le NoL index (Nociception Level), qui est généré en utilisant cinq paramètres différents recueillis à partir d'une sonde digitale connectée à un dispositif appelé PMD™ (Medasense Biometrics Ltd, Ramat Yishai, Israel). Ces paramètres comprennent la fréquence cardiaque (FC), l'amplitude de l'onde de pléthysmographie, la conductance cutanée et leurs dérivées dans le temps. L'analyse de ces paramètres à l'aide d'une régression non linéaire de Forest fournit un nombre unique sans dimension de 0 à 100, avec un indice plus petit représentant moins de nociception. Afin d'étudier la réactivité du NoL index concernant les stimuli nocifs pendant la chirurgie sous anesthésie générale, les auteurs ont défini des périodes non douloureuses ainsi que des stimulations nociceptives mineures, modérées et majeures. En outre, les auteurs ont défini un indice combiné de stimulus et d'antinociception (CISA) fondé à la fois sur l'intensité du stimulus (évalué par les cliniciens) et sur la concentration des opioïdes. Une analyse ROC a

montré qu'une bonne corrélation du NoL avec le CISA ( $r = 0,88$ ). Leur étude a démontré la supériorité de l'approche multiparamétrique du NoL pour la détection du stimulus nociceptif sous anesthésie générale, comparé à ses paramètres pris isolément.

Plus récemment, Martini et al. (27) ont étudié l'effet de différentes concentrations d'opioïdes sur la réponse du NoL, de la FC et de la PA, après stimulation nociceptive, chez des patients sous AG. Le NoL index a surpassé la FC et la PA dans la détection des événements douloureux, avec une aire sous la courbe ROC de 0,95 ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, en période non douloureuse, le NoL n'était pas affecté par les différentes concentrations d'opioïdes, contrairement à la FC et la PA. Les auteurs concluaient que le NoL était meilleur que les paramètres hémodynamiques classiques pour l'analyse de la balance NAN.

En 2016, Edry et al. (28) ont testé le NoL index avec des stimulations douloureuses d'intensité croissante chez des patients sous AG. Le NoL avait une très bonne sensibilité et spécificité dans la détection de stimuli nociceptifs (AUC 0,93). Le NoL était capable de discriminer différents niveaux de nociception, avec une réponse croissante aux stimuli d'intensité croissante. Enfin, la réponse du NoL aux événements douloureux était atténuée par les doses croissantes d'opioïdes.

En 2017, Renaud-Roy et al. (soumis) ont retrouvé une très bonne discrimination des stimuli nociceptifs sous AG par le NoL avec une AUC = 0,92. Les auteurs ont également montré que la réponse du NoL à la stimulation standardisée était inversement corrélée à la concentration d'opioïdes avec un coefficient de corrélation  $r = -0,586$ .

Le NoL index un outil de monitoring continu et performant de la balance nociception antinociception continu chez les patients sous anesthésie générale. Le NoL semble être un outil performant avec pour la détection de l'équilibre NAN, et son approche multiparamétrique le rend moins sensible aux artefacts perturbant son interprétation. Des études sont en cours pour démontrer bénéfice de ce moniteur sur le devenir des patients après la chirurgie.

## Mesures dérivées de l'EEG

Le moniteur QCON 2000 (Quantum medical, Barcelone, Espagne) est un moniteur utilisant les signaux électroencéphalographiques frontaux pour obtenir deux indices : le Qcon pour l'évaluation de la profondeur d'hypnose et le qNOX pour l'évaluation de la nociception, chez les patients sous AG. Le qNOX a été évalué durant trois stimulations douloureuses cliniques : l'insertion de masque laryngé, la laryngoscopie et l'intubation trachéale. Le qNOX était significativement plus élevé chez les patients qui avaient un mouvement de réaction à la stimulation douloureuse (29). Dans une étude similaire, Melia et al ont montré que le qNOX

avait une bonne capacité de prédiction des mouvements de patients à l'insertion d'un masque laryngé (30). Les auteurs concluaient que le qNOX était capable de prédire la présence ou l'absence de réponse à la stimulation douloureuse chez les patients sous AG.

Récemment, Shoushtarian et al. (31) ont utilisé des mesures dérivées de l'EEG pour l'évaluation de la nociception des patients sous AG : le cortical input (CI) et le composite cortical state (CCS). Le CI et CCS étaient calculés à partir des données EEG brutes du BIS (Covidien, Boulder, USA) obtenues d'une étude précédente sur des patients ayant une stimulation téτανique sous anesthésie générale avec différents niveaux d'opioïdes. La combinaison CI et CCS avait une sensibilité de 75% et une spécificité de 52% pour la détection d'événement douloureux. Le CI et le CCS différenciaient les patients qui recevaient des opioïdes de ceux qui n'en recevaient pas, sans retrouver de corrélation avec les niveaux d'opioïdes, cependant. Les auteurs concluaient que l'utilisation de dérivés de l'EEG pouvait permettre de prédire les patients les plus à risque de répondre à la stimulation téτανique.

## **DISCUSSION**

Dans cet article, nous avons présenté plusieurs technologies existantes qui permettent l'évaluation de l'équilibre NAN pendant l'anesthésie générale. Même si ces technologies ont prouvé leur capacité à évaluer la réponse du SNA à la stimulation nociceptive, le choix d'utiliser l'une ou l'autre dépend principalement du contexte clinique et du but général de la surveillance : intermittent versus continue, routine versus recherche clinique, etc. Le clinicien peut-il limiter l'administration d'opioïdes ou la douleur postopératoire? Faut-il limiter les mouvements des patients et/ou la réactivité hémodynamique?

De plus, même si certaines technologies sont déjà disponibles dans le commerce (SPI, SC, PRD, ANI, NoL), d'autres sont encore en développement et donc non commercialisées (CARDEAN, WTCRC, qNOX, CI/CCS).

Plusieurs études cliniques ont été effectuées pour comparer les différentes technologies dans divers contextes cliniques. Sabourdin et al. (32) ont étudié l'ANI et la réponse de la conductance cutanée à la stimulation nociceptive sous différents débits d'opioïdes dans une population pédiatrique. L'ANI a diminué de façon significative après chaque stimulation nociceptive pour tous les débits d'opioïdes, contrairement à la conductance cutanée, la FC et la PA. Les auteurs ont conclu que, dans leur contexte clinique, l'ANI pourrait être un outil plus performant pour évaluer l'équilibre NAN que la FC, la PA ou la conductance cutanée.

Ledowski et al. (33) ont étudié la relation entre le SPI, les paramètres dérivés de la conductance cutanée (AFSC et NFSC), et le niveau d'hormones de stress. Le SPI, NFSC, la FC et la PA ont été enregistrés et des échantillons de sang (taux plasmatique d'adrénaline, noradrénaline, cortisol ...) ont été prélevés pendant l'AG. Les auteurs ont montré que ni le SPI ni le NFSC ne reflètent les changements hormonaux de stress avec précision. Cependant, le SPI a diminué de façon significative après l'administration d'opioïdes, alors que le NFSC n'a pas varié.

Le RDP évalué par l'AlgiScan® a été comparé à l'ANI pour évaluer l'efficacité de l'anesthésie régionale chez les enfants sous AG (7). Le diamètre pupillaire et l'ANI ont été enregistrés immédiatement avant l'incision cutanée, et toutes les 30 secondes pendant 2 minutes. Les auteurs ont défini l'échec de l'anesthésie régionale par une augmentation de 10% de la FC dans les 2 minutes suivant l'incision cutanée. Le PRD et l'ANI ont significativement changé après incision cutanée. L'échec de l'anesthésie régionale a été prédit par RDP et l'ANI avec des aires sous courbe ROC correctes (respectivement 0,671 et 0,747). Les auteurs ont conclu que l'ANI et le RDP varient avec l'incision de la peau et qu'ils pourraient être des outils efficaces pour évaluer l'efficacité de d'une anesthésie locorégionale.

Gruenewald et al. (34) ont étudié les réponses de l'ANI, du SPI, du BIS, de la FC et de la PA à la stimulation douloureuse sous divers niveaux d'analgésie. Ils ont également observé que les taux d'opioïdes plus élevés entraînaient une augmentation de l'ANI et une diminution des valeurs de FC et de BP alors que la SPI et le BIS n'étaient pas influencés. Les auteurs ont conclu que les ANI et SPI pouvaient détecter un équilibre inadéquat de NAN.

Edry et al. (28) ont comparé le NoL, le SPI, le FC et la PA pour la détection d'évènement douloureux d'intensité variable sous AG avec deux concentrations d'opioïdes différentes. Le NoL était plus performant que la FC, la PPGA et le SPI pour la détection de stimuli nociceptifs (AUC 0,92 contre 0,67, 0,62 et 0,73, respectivement), et pour la discrimination des différentes intensités de douleur.

En 2017, Renaud-Roy et al. de notre équipe à Université de Montréal (poster ESA et SCA 2017, article soumis pour publication) ont montré la supériorité du NoL comparé à la FC, la PA et le BIS pour la détection des évènements douloureux (AUC 0,92 vs 0,69, 0,71, 0,64 respectivement). Le NoL était le seul paramètre à détecter les stimuli nociceptifs, quels que soient les niveaux d'analgésie.

## **CONCLUSION**

Plutôt que d'identifier le meilleur moniteur de l'équilibre NAN, cet examen de la littérature

actuelle souligne le fait que les caractéristiques individuelles de chaque dispositif de surveillance, et donc la compréhension physiologique qu'il fournit, peuvent être importantes lors du choix d'un moniteur. À notre avis, il est très important que l'utilisateur comprenne comment fonctionne un moniteur donné, afin d'utiliser les informations qu'il fournit et éventuellement d'adapter l'administration des anesthésiques. Les valeurs absolues semblent plus ou moins discutables dans tous les dispositifs existants en raison de l'absence de gold standard. Cependant, les valeurs dynamiques peuvent avoir une meilleure valeur clinique, car elles donnent un aperçu, sur une courte période de temps, de la manière dont le SNA d'un individu réagit à un stimulus nociceptif. De plus, l'utilisation d'index multiparamétriques comme le NoL index pourrait dans l'avenir offrir un index plus robuste et moins sujet aux variations induites par hypothermie, hypovolémie, drogues vasoactives etc., qui sont vues avec les index basés sur un seul paramètre.

Marqueur	Outil	Résultats principaux	Références
Variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)	Fourier temps réel du rapport basse / haute fréquence	<i>Intra-opératoire</i>	
		Variation après nociception sous analgésie inadéquate	Jeanne et al. (35)
		<i>Postopératoire</i>	
		Corrélation avec les scores de douleur	Chang et al. {Chang:2012wb}
		<i>Intraopératoire</i>	
	Plus sensible que les réponses hémodynamiques après stimulus nociceptif	Jeanne et al. {Jeanne:2012jj}	
	Corrélation avec le stimulus nociceptif	Gruenewald et al. (34)	
	Reflète différentes intensités de stimulation douloureuse	Ledowski et al. {Ledowski:2014kk}	
	Évaluation du succès ou de l'échec d'une ALR (enfant sous AG)	Migeon et al. {Migeon:2013jo}	
	Analgesia nociception index (ANI)	Meilleure sensibilité que la conductance cutanée pour la détection du stimulus nociceptif (pédiatrie)	Sabourdin et al. (32)
Changement de fréquence cardiaque et de pression artérielle	Cohérence cardio-respiratoire	<i>Postopératoire</i>	
		Corrélation avec le score de douleur en salle de réveil après TIVA	Boselli et al. {Boselli:2013dv}
		Pas d'association avec le score de douleur après anesthésie au sévoflurane	Ledowski et al. {Ledowski:2013cz}
		Corrélation entre ANI avant extubation et score de douleur en salle de réveil	Boselli et al. (10)
		<i>Intraopératoire</i>	
Réponse au stimulus nociceptif et au bolus anesthésique	Brouse et al. (24)		
Onde de pléthysmographie	Surgical plethysmographic index (SPI)	<i>Intraopératoire</i>	
		Mouvements réduits sous analgésie guidée par le CARDEAN durant une coloscopie	Martinez et al. {Martinez:2010je}
		Corrélation avec le stimulus nociceptif	Rossi et al. {Rossi:2012ba}
		<i>Intraopératoire</i>	
		Réponse au stimulus nociceptif et au bolus anesthésique (TIVA)	Huiku et al. {Huiku:2007dt}
Onde de pléthysmographie	Surgical plethysmographic index (SPI)	Consommation opioïde moindre et récupération plus rapide après analgésie rémifentanil guidée par le SPI	Bergmann et al. {Bergmann:2013dr}
		<i>Postopératoire</i>	
		Sensibilité et spécificité modérées pour discriminer trois niveaux de douleur, corrélation modérée avec la consommation opioïde totale	Thee et al. {Thee:2015dz}
		Association entre SPI avant extubation et	Ledowski et al.

		score de douleur en salle de réveil	(14)	
		<i>Intraopératoire</i>		
Conductance électrique cutanée	Fluctuations de la conductance cutanée (NFSC)	Détection du stimulus nociceptif	Storm (review) (15)	
		Réponse au bolus d'opioïdes	Ledowski et al. (33)	
		<i>Postopératoire</i>		
		Corrélation avec le score de douleur	Ledowski et al. {Ledowski:2007di}	
		<i>Intraopératoire</i>		
Pupillométrie	Diamètre pupillaire	Meilleure sensibilité au stimulus nociceptif que la réponse hémodynamique	Larson et al. (4)	
		Réponse au stimulus nociceptif et au bolus analgésique (pédiatrie)	Constant et al. (5)	
	Réflexe de dilatation pupillaire (RDP)	<i>Postopératoire</i>		
		Corrélation du RDP avec le score de douleur	Aissou et al. (36)	
		<i>Intraopératoire</i>		
Electro-encéphalographie	qNOX	Prédiction de mouvement après stimulus nociceptif	Jensen et al. (29)	
		Réponse au stimulus nociceptif (masque laryngé)	Melia et al. (30)	
	Cortical input (CI) Composite cortical state (CCS) Composite Variability Index (CVI)	<i>Intraopératoire</i>		
		Réponse au stimulus nociceptif, différenciation des patients avec et sans opioïdes	Shoushtarian et al. (31)	
		<i>Intraopératoire</i>		
Multiparamétrique	FC, pléthysmographie, entropie	Corrélation avec le stimulus nociceptif et la concentration cible en opioïdes	Rantanen et al. (25)	
		<i>Intraopératoire</i>		
		Meilleure corrélation des douleurs modérées à sévères que les paramètres isolés	Ben Israel et al. (26)	
	Nociception Level (NoL)	Meilleure différenciation de l'état nociceptif et non-nociceptif que les paramètres hémodynamiques	Martini et al. (27)	
		Discrimination de différents niveaux de nociception, réponse aux doses d'opioïdes	Edry et al. (28)	

**Références**

1. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier; 2004 May 29;363(9423):1757–63.
2. Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Mar;20(1):101–9.
3. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):147–55.
4. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 May;76(5):1072–8.
5. Constant I, Nghe M-C, Boudet L, Berniere J, Schraye S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *British journal of anaesthesia*. 2006 May;96(5):614–9.
6. Isnardon S, Vinclair M, Genty C, Hebrard A, Albaladejo P, Payen J-F. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Jul;30(7):429–34.
7. Migeon A, Desgranges F-P, Chassard D, Blaise BJ, De Queiroz M, Stewart A, et al. Pupillary reflex dilatation and analgesia/nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetized with sevoflurane. *Davidson A, editor. Paediatr Anaesth*. 2013 Dec;23(12):1160–5.
8. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2007 Apr;98(4):447–55.
9. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blytaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *British journal of anaesthesia*. 2007 Sep;99(3):359–67.
10. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste J-Y, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *British journal of anaesthesia*. Oxford University Press; 2014 Apr;112(4):715–21.
11. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, et al. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. Oxford University Press; 2009 Oct;103(4):586–93.

12. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists; 2010 May;112(5):1175–83.
13. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2013 Apr;110(4):622–8.
14. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *British journal of anaesthesia*. 2016 Sep;117(3):371–4.
15. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 ed. 2008 Dec;21(6):796–804.
16. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Jan;51(1):8–15.
17. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. Springer Netherlands; 2012 Aug;26(4):289–94.
18. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain*. 2014 Dec;30(12):1084–8.
19. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar;81(3):288–97.
20. Cividjian A, Martinez JY, Combourieu E, Precloux P, Beraud AM, Rochette Y, et al. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *J Clin Monit Comput*. Springer Netherlands; 2007 Apr;21(2):91–101.
21. Martinez JY, Wey PF, Lions C, Cividjian A, Rabilloud M, Bissery A, et al. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: a prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. *Anesth Analg*. 2010 Mar 1;110(3):765–72.
22. Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, Oddoux ME, Carcey J, Halle C, et al. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012 Dec;26(6):441–9.
23. Brouse CJ, Karlen W, Myers D, Cooke E, Stinson J, Lim J, et al. Wavelet transform cardiorespiratory coherence detects patient movement during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. IEEE; 2011;2011:6114–7.

24. Brouse CJ, Karlen W, Dumont GA, Myers D, Cooke E, Stinson J, et al. Monitoring nociception during general anesthesia with cardiorespiratory coherence. *J Clin Monit Comput.* Springer Netherlands; 2013 Oct;27(5):551–60.
25. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Yppärilä-Wolters H, Takala P, Huiku M, et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia.* Oxford University Press; 2006 Mar;96(3):367–76.
26. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput.* Springer Netherlands; 2013 Dec;27(6):659–68.
27. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanil Anesthesia. *Anesthesiology.* The American Society of Anesthesiologists; 2015 Sep 1;123(3):524–34.
28. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology.* 2016;125(1):193–203.
29. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014 Sep;58(8):933–41.
30. Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput.* 2016 Oct 20;363(4):1747.
31. Shoushtarian M, Sahinovic MM, Absalom AR, Kalmar AF, Vereecke HEM, Liley DTJ, et al. Comparisons of Electroencephalographically Derived Measures of Hypnosis and Antinociception in Response to Standardized Stimuli During Target-Controlled Propofol-Remifentanil Anesthesia. *Anesth Analg.* 2015 ed. 2016 Feb;122(2):382–92.
32. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M-L, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. Davidson A, editor. *Paediatr Anaesth.* 2013 Feb;23(2):149–55.
33. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, et al. Monitoring of intraoperative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia.* Blackwell Publishing Ltd; 2010 Oct;65(10):1001–6.
34. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia.* 2013;110(6):1024–30.
35. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience.* 2009

May;147(1-2):91–6.

36. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists; 2012 May;116(5):1006–12.