

Université de Montréal

Le réflexe photomoteur pour évaluer l'état analgésique des patients traumatisés crâniens sédationnés et incapables de communiquer à l'unité des soins intensifs

Par

Chloé Martineau-Lessard

Faculté de Médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)

en Sciences Biomédicales

option Médecine Expérimentale

Décembre, 2020

©Martineau-Lessard, 2020

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

Le réflexe photomoteur pour évaluer l'état analgésique des patients traumatisés crâniens sédationnés et incapables de communiquer à l'unité des soins intensifs

Présenté par :

Chloé Martineau-Lessard

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Caroline Arbour, Directrice de recherche

Francis Bernard, Codirecteur de recherche

Marilyn Aita, Président-rapporteur

Louise-Andrée Brien, Membre du jury

Résumé

Introduction : La surveillance analgésique est essentielle pour préserver le confort des patients sédationnés non-communicants après un traumatisme craniocérébral (TCC). Bien que le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) et les comportements puissent être utilisés pour évaluer l'analgésie, ils nécessitent l'application de stimulus nociceptifs. Récemment, le réflexe photomoteur (RPM) élicité via un flash lumineux non douloureux s'est montré utile pour prédire l'état analgésique des patients sans TCC. Nous avons examiné si le RPM peut prédire l'état analgésique et la réponse comportementale des patients TCC non-communicants. *Méthode* : Quinze patients TCC ventilés mécaniquement (11 hommes; 54 ± 20 ans) ont été évalués avec un vidéo-pupillomètre et une échelle comportementale (BPS) dans les 72 heures suivant l'admission aux soins intensifs. À chaque évaluation, le diamètre pupillaire au repos et le RPM ont été enregistrés, suivis immédiatement du RDP et des comportements pendant un stimulus nociceptif calibré. Les concentrations sanguines d'analgésiques/sédatifs ont été mesurées. *Résultats* : 103 évaluations ont été réalisées. Lorsque les réflexes pupillaires ont été élicités, le diamètre pupillaire a varié de -19 % en moyenne pour le RPM et de +10 % en moyenne pour le RDP. Les variations du RPM et du RDP étaient plus prononcées chez les participants qui présentaient un score BPS > 3 (un signe reconnu de sous-analgésie) par rapport à ceux avec un score BPS = 3. Les analyses de régression multiple montrent un chevauchement significatif entre les fluctuations des réflexes pupillaires et la concentration sanguine de fentanyl, mais pas celle du propofol. *Conclusion* : Le RPM pourrait être utile pour évaluer les besoins analgésiques avant une procédure nociceptive chez les patients TCC sédationnés non-communicants.

Mots-clés : Pupillométrie, analgésie, douleur, sédation, traumatisme crânien

Abstract

Background: Analgesia monitoring is essential to preserve comfort in critically ill sedated patients with traumatic brain injury (TBI). While pupil dilation (PD) and pain behaviors can be used to assess analgesia, these indicators require application of noxious stimulations. Recently, the pupillary light reflex (PLR) has emerged as a non-noxious parameter that may be used to predict analgesia requirements in non-brain-injured patients. Here, we investigated whether PLR can be used for the purpose of analgesia monitoring in critically ill sedated TBI patients. *Methods:* Fifteen mechanically ventilated TBI patients (11 men; 54±20 years) under perfusions of analgesia and sedation were assessed at predefined time within 72 hours of intensive care unit admission. Data collection was performed using video-pupillometry and the Behavioral Pain Scale (BPS). At each assessment, pupil size and PLR at rest were recorded followed immediately by the documentation of PD and pain behaviors elicited by a calibrated noxious stimulation. Blood concentrations of analgesics/sedatives were monitored. *Results:* 103 assessments were completed. PLR resulted in an average decrease of -19% in pupil diameter and PD resulted in average increase of +10%. Variations in PLR and PD were more pronounced in participants who showed a BPS score > 3 (a recognized sign of sub analgesia) compared to those with no behavioral reaction. Multiple regression analyzes showed a significant overlap between fluctuations in pupillary reflexes and blood levels of fentanyl, not propofol. *Conclusions:* PLR may be useful to assess analgesia requirements before a nociceptive procedure in critically ill sedated patients with TBI.

Keywords : Pupillometry, analgesia, pain, sedation, traumatic brain injury

Table des matières

1.	Problématique	9
2.	Buts et questions de recherche	13
3.	Recension des écrits	15
3.1	Traumatisme craniocérébral.....	16
3.1.1	Définition et critères diagnostiques	16
3.1.2	Origines de la douleur chez le patient TCC à l'USI.....	17
3.1.3	Prise en charge pharmacologique initiale du TCC à l'USI	18
3.2	La douleur et son évaluation chez le patient non communiquant	19
3.2.1	Définition et principes éthiques	19
3.2.2	Conséquences de la douleur aiguë non-soulagée chez le TCC à court et à long terme ...	20
3.2.3	Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer à l'USI.....	21
3.3	La pupillométrie.....	27
3.3.1	La pupille au repos et ses variations.....	27
3.3.2	Introduction à la pupillométrie	28
3.3.3	Validité des réflexes pupillaires pour évaluer l'état analgésique	30
3.3.4	Agents pharmacologiques et caractéristiques cliniques pouvant influencer le réflexe photomoteur	33
4.	Méthode	36
4.1	Devis	36
4.2	Milieu de l'étude.....	37
4.3	Critères d'inclusion et d'exclusion	37
4.4	Recrutement.....	39
4.5	Procédure	41
4.6	Mesures et instruments.....	42
4.6.1	Mesures pupillaires	42
4.6.2	Comportements de douleur	43
4.6.3	Concentrations sériques d'analgésiques et de sédatifs	44

4.6.4	Collecte des variables sociodémographiques et clinique	45
4.7	Analyses statistiques.....	45
4.8	Considérations éthiques	48
5.	Article	49
5.1	Title page	49
5.2	Abstract	50
5.3	Introduction.....	53
5.4	Methods	54
5.5	Results	61
5.6	Discussion	70
5.7	Acknowledgments	73
5.8	References	74
6.	Discussion générale.....	78
6.1	Le réflexe photomoteur.....	79
6.2	Le réflexe de dilatation pupillaire	80
6.3	L'association entre les analgésiques et sédatifs et les réflexes pupillaires	83
6.4	Autres prédicteurs du modèle.....	84
6.5	Validité des comportements indicatifs de douleur chez le TCC.....	86
6.6	Les limites de l'étude et variables confondantes	87
6.7	Généralisation des résultats pour le TCC à l'USI et retombées	89
7.	Conclusion	91
8.	Bibliographie.....	92
9.	Annexe.....	i
9.1	Score BPS	i
9.2	Score RASS	ii

Liste des tableaux

1. ARTICLE

Table I. Sociodemographic, clinical, and management characteristics of TBI participants (N=15).....63

Table II. Pupillary, behavioral, and pharmacological measurements gathered across the first 72 h of ICU admission.....66

Table III. Multivariate mixed-effects logistic regression of patients' propensity to exhibit signs of potential sub-analgesia (as per BPS >3 during nociceptive procedure), considering pupil reactivity and other factors as predictors.....70

2. ANNEXE

Tableau I. Échelle BPS.....ii

Tableau II. Échelle RASS.....iii

Liste des figures

1. ARTICLE

Figure 1. Boxplots of the percentage of pupil variation observed during PLR and PD in TBI participants depending on behavioral response to the noxious stimulation.....65

Figure 2. Linear associations corrected for repeated measures between percentage of PLR (upper panel) and PD (lower panel) variations, and participants' blood concentration of analgesics and sedatives (ng/ml).....68

Liste des abréviations

APT	Amnésie post-traumatique
AR1	Autorégressif de premier ordre
BIS	Indice bispectral
BPS	<i>Behavioral Pain Scale</i>
CO ₂	Dioxyde de carbone
CPOT	<i>Critical-care pain observation tool</i>
Etc.	Et cætera
ET	Écart-type
GCS	Échelle de coma de Glasgow
IASP	Association Internationale d'Étude de la douleur
PbtO ₂	Oxygénation des tissus cérébraux
PIC	Pression intracrânienne
RASS	Échelle d'agitation-sédation de Richmond
RDP	Réflexe de dilatation pupillaire
RPM	Réflexe photomoteur
SpO ₂	Saturation capillaire en oxygène
TCC	Traumatisme craniocérébral
USI	Unité des Soins Intensifs

Remerciements

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements les plus sincères à ma directrice de recherche, Dre Caroline Arbour. Je la remercie énormément pour sa grande compréhension, sa confiance, sa disponibilité et surtout pour ses précieux conseils qui ont grandement contribué à ma réflexion et à ma réussite. Je suis très reconnaissante des belles opportunités qu'elle m'a apportées, cela m'a permis de me découvrir sur le plan professionnel. Je me considère extrêmement chanceuse d'avoir eu une directrice de recherche qui a toujours porté une attention particulière à mes travaux de recherche et qui a toujours été disponible pour répondre à mes interrogations. Je tiens également à remercier mon co-directeur, Dr Francis Bernard, pour ses rigoureux commentaires et ses connaissances cliniques qui ont été d'une aide précieuse.

Je souhaite également remercier tous les collaborateurs qui ont touché de près ou de loin à ce projet et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Il m'importe d'offrir mes remerciements à Naïcha-Éveline Germélus pour ses encouragements, son aide, mais surtout pour son dévouement lors du recrutement et de la collecte de données. J'aimerais aussi remercier Roxanne Beauregard pour sa participation et son aide lors de la période de recrutement.

Sur le côté personnel, je tiens à remercier tous mes proches pour leur soutien et leurs encouragements durant cette période de remise en question à la fois difficile, mais extrêmement enrichissante. Merci à ma mère de toujours avoir été présente pour moi et d'avoir toujours cru en mes capacités. Sans toi, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Merci également à mon copain, pour son soutien émotionnel et son amour durant ces belles années.

1. Problématique

Depuis plusieurs années, le traumatisme craniocérébral (TCC) est considéré comme un problème de santé publique au Canada (1). Le taux d'incidence mondiale annuel du TCC est estimé à 106 cas par 100 000 habitants (2), représentant près de 10 millions de cas par année dont plus de 2.8 millions en Amérique du Nord (3-5). Au Québec, 13 000 individus sont victimes d'un TCC annuellement et près de 15% sont d'intensité modérée à sévère (6). Les accidents de la route constituent la principale cause de TCC chez le jeune adulte (45% des cas). En contrepartie, les chutes sont responsables de 50% des cas de TCC chez la personne âgée (7). Les accidents de travail, les agressions physiques et les accidents sportifs sont d'autres causes fréquentes de TCC (7). Sur le plan démographique, les hommes sont 2 fois plus à risque d'être victime d'un TCC que les femmes (8). En raison du vieillissement de la population, le TCC est également en forte croissance chez la personne de 75 ans et plus (3, 9). Sur le plan médical, le TCC peut être classé selon son niveau de gravité allant de léger, modéré ou sévère (10). Le TCC modéré à sévère constitue la principale cause de mortalité et d'invalidité chez l'adulte de moins de 40 ans (6, 11). Contrairement au TCC léger (qui est traité dans la collectivité), la prise en charge hospitalière du TCC modéré à sévère occupe une place importante dans le rétablissement des individus affectés.

Dès l'admission en centre hospitalier, les patients avec TCC modéré à sévère sont transférés à l'unité des soins intensifs (USI) pour assurer un monitoring étroit de leur état neurologique (12). À l'USI, la présence de douleur est une préoccupation constante pour les cliniciens qui s'occupent de patients avec TCC puisque ce type de traumatisme est associé à des maux de têtes persistants (13, 14). Des sources de douleur additionnelles provoquées par les

procédures de soins invasives (p. ex., retrait de drains, insertion de lignes artérielles) ont été documentées et sont rapportées par les patients même plusieurs mois après le congé de l'USI (15, 16). Malheureusement, l'évaluation de la douleur peut être complexifiée dans les premiers jours de récupération d'un TCC modéré à sévère par le fait que les patients sont incapables de communiquer dû à l'utilisation de fortes doses de sédatifs et une altération de l'état de conscience (17, 18). Même après avoir repris conscience, les effets résiduels de certains médicaments peuvent altérer la capacité des patients TCC à exprimer la présence de douleur (17). Lorsque l'auto-évaluation des patients n'est pas possible à l'USI, la douleur est fréquemment sous-évaluée (dans 35% à 55% des cas) et sous-traitée (dans près de 70% des cas) (19). Une douleur aiguë sous-traitée après un TCC peut mener à des perturbations physiologiques comme une élévation de la pression intracrânienne (PIC), une respiration altérée, et à plus long terme, des douleurs chroniques (20, 21).

Bien qu'il soit impossible d'éviter la douleur et les procédures de soins invasives à l'USI, il est possible de diminuer le niveau de détresse associée à celle-ci grâce à une évaluation routinière standardisée et une gestion appropriée de l'état analgésique. Chez le patient incapable de communiquer, l'observation des comportements en réponse à une procédure nociceptive est fortement recommandée pour détecter la présence de douleur et ajuster les doses d'analgésiques (18). En accord avec cette recommandation, plusieurs échelles comportementales ont été développées et validées pour évaluer la douleur chez le patient incapable de communiquer à l'USI (22). Toutefois, chez les patients TCC sous l'effet de sédatifs, les réactions comportementales en réponse à la douleur peuvent être grandement atténuées par l'atteinte neurologique, et donc difficiles à observer (23). Similairement, les comportements de douleur sont complètement supprimés par les bloqueurs neuromusculaires couramment employés pour

faciliter la ventilation mécanique à l'USI. Bien que des signes vitaux (tels que la fréquence cardiaque ou la pression artérielle par exemple) soient souvent utilisés comme indicateurs observationnels de la douleur (23), leurs fluctuations ne corrèlent pas toujours avec l'auto-évaluation des patients à l'USI (23-26). De plus, les signes vitaux (i.e. fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire) sont grandement atténués par l'administration d'analgésiques narcotiques, nuisant à leur interprétation en lien avec la douleur à l'USI (24).

Au cours de la dernière décennie, plusieurs approches alternatives ont été proposées pour faciliter la détection de la douleur des patients sédationnés et incapables de communiquer (23, 25-27). Parmi elles, la pupillométrie, qui fait référence à la mesure du diamètre de la pupille et de ces variations, s'avère particulièrement prometteuse (28). En particulier, les études sur le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) déclenché en réponse à un stimulus nociceptif soulignent l'utilité de ce paramètre pour évaluer l'état analgésique des patients dans divers contextes de soins (29-31). Sur le plan psychométrique, les variations du RDP sont fortement corrélées aux comportements de douleur exhibés lors de procédures douloureuses chez les patients sous anesthésie générale (26, 30, 32). Chez les sujets éveillés, le RDP est également corrélé à l'auto-évaluation de l'intensité de la douleur ressentie (33). Bien que les évidences pointent en faveur de la validité du RDP pour évaluer la douleur chez le patient sédationné et incapable de communiquer, le recours obligatoire à une procédure nociceptive pour éliciter ce réflexe pourrait constituer une source de douleur additionnelle pour les patients qui sont déjà vulnérables au stress à l'USI (30, 34). Cet aspect n'est pas négligeable dans le contexte d'une blessure cérébrale puisque la douleur entraîne souvent des augmentations subites de pression intracrânienne (35), une condition qui pourrait non seulement amener des lésions secondaires au cerveau, mais aussi menacer le pronostic vital des patients TCC à l'USI (36, 37).

Parallèlement aux travaux sur le RDP, le réflexe photomoteur (RPM) a aussi été proposé comme indicateur potentiel de l'état analgésique dans un nombre restreint d'études sur la douleur (seulement trois à notre connaissance) (26, 38, 39). Contrairement au RDP, le RPM est déclenché en réponse à un flash lumineux non douloureux dirigé directement sur la rétine. Étant donné que le RPM est un marqueur des fonctions du tronc cérébral, y compris celles impliquées dans le traitement attentionnel de la douleur, il pourrait également refléter l'étendue de l'analgésie (40). Sur la base de cette prémisse, des percées récentes chez des patients sans blessures cérébrales ont montré que les variations du RPM et du RDP sont similairement associées à la douleur clinique et procédurale (29, 43). Bien que la vitesse de constriction de la pupille soit fortement atténuée par les sédatifs couramment employés à l'USI (41), l'amplitude du RPM serait préservée selon des données expérimentales obtenues chez des sujets en bonne santé (42). Ainsi, le pourcentage de variation du RPM pourrait potentiellement informer les cliniciens sur l'état analgésique des patients TCC incapables de communiquer à l'USI au même titre que le RDP, mais sans le recours à une procédure nociceptive additionnelle (21). De plus, le RPM pourrait être particulièrement utile pour les patients TCC sous l'effet de bloqueurs neuromusculaires, puisque ce réflexe (tout comme le RDP) n'est pas affecté par ces médicaments (43). En clinique, l'évaluation routinière et à l'œil nu (i.e. sans pupillomètre) du RPM à l'aide d'une lumière dirigée vers la pupille fait déjà partie des standards de pratique pour la prise en charge des patients avec conscience altérée en soins critiques (44). Or, cette pratique comporte des limites méthodologiques importantes (i.e. manque de fidélité inter-juges), et ne permet pas de discerner avec précision les différents paramètres de constriction pupillaires (comme l'amplitude ou la vitesse de constriction par exemple) (45). Pour ces raisons,

l'utilisation d'un vidéo-pupillomètre est de plus en plus utilisée pour l'évaluation des pupilles à l'USI.

En résumé, la douleur procédurale à l'USI est une source de stress majeure pour les patients TCC sédationnés non-communicants à l'USI et peut causer des fluctuations délétères de pression intracrânienne (PIC). Bien que la documentation des comportements (via des échelles comportementales) et la mesure du RDP soient reconnues comme des méthodes valides d'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer à l'USI (18, 29, 30, 32), elles requièrent l'application de stimuli nociceptifs, exposant potentiellement les patients TCC à un stress et une douleur supplémentaire. En réponse à cette préoccupation, le RPM mesuré par vidéo-pupillomètre est récemment apparu comme un indicateur potentiel de douleur dans divers contextes cliniques (p. ex., accouchement, chirurgie pédiatrique, patients sans blessure cérébrale à l'USI) (26, 38, 39). Or, la capacité du RPM à prédire l'état analgésique chez le patient TCC sédationné et incapable de communiquer à l'USI reste à démontrer. En effet, l'occurrence d'un TCC pourrait avoir des effets focaux sur le tronc cérébral impliqué dans la régulation du RPM et atténuer son association avec les analgésiques opiacés employés à l'USI, lesquels agissent sur les récepteurs opiacés supra-spinaux (46). C'est ce que nous avons tenté de déterminer dans ce projet de maîtrise.

2. Buts et questions de recherche

Cette étude a fait office de preuve de concept et visait à déterminer si l'état analgésique des patients TCC sédationnés et incapables de communiquer à l'USI peut être adéquatement évalué sans le recours à un stimulus nociceptif via l'utilisation du RPM mesuré à l'aide d'un vidéo-pupillomètre. Pour ce faire, des mesures du RPM et du RDP ont été recueillies à des temps

prédéterminés durant les premières heures d'admission à l'USI après un TCC modéré à sévère, puis comparées entre elles en regard de leur capacité à prédire des signes de sous-analgésie, déterminés selon les scores obtenus sur une échelle comportementale validée. Considérant que l'administration d'analgésiques opiacés et de sédatifs occupe une place importante dans la gestion du TCC à l'USI et que la réponse autonome à la douleur peut être affectée par la prise de substances psychoactives (47), un but secondaire était de mieux comprendre la relation entre ces substances et la réactivité pupillaire après un TCC. Afin de rencontrer les buts de l'étude, deux questions de recherche ont été formulées :

- 1) Est-ce que le RPM peut être utilisé (tout comme le RDP) pour prédire la réponse comportementale durant une procédure nociceptive chez les patients TCC sédationnés et incapables de communiquer à l'USI ?
- 2) La concentration sérique d'opiacés et de sédatifs interfère-t-elle avec les variations pupillaires documentées en réponse à un stimulus douloureux chez les patients TCC sédationnés et incapables de communiquer à l'USI ?

Considérant que le RPM est le reflet des fonctions du tronc cérébral, incluant celles impliquées dans le traitement de la douleur, il était anticipé que le RPM pourrait également refléter l'étendue de l'analgésie chez les patients TCC sédationnés et incapables de communiquer à l'USI (40). Comme les écrits en anesthésie suggèrent un lien entre les réflexes pupillaires et l'analgésie, il était anticipé que la concentration sérique d'opiacés et de sédatifs allait avoir une influence sur les réflexes pupillaires chez les patients TCC à l'USI (159).

3. Recension des écrits

Ce deuxième chapitre présente une revue des écrits empiriques et théoriques traitant des trois concepts principaux à l'étude, soit le *TCC*, l'*évaluation de la douleur chez les clientèles non-communicantes*, et la *pupillométrie*. La première section porte sur la définition et les critères diagnostiques du TCC, sur les origines de la douleur après ce type de blessure et la prise en charge pharmacologique initiale à l'USI. La deuxième section aborde la définition générale de la douleur et ces principes éthiques, les recommandations pour l'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer, de même que la validité et les limites des indicateurs de douleur actuellement utilisés à l'USI. La troisième section se concentre sur la pupille au repos et ses variations, l'introduction à la pupillométrie, la validité des réflexes pupillaires pour évaluer l'état analgésique et sur les agents pharmacologiques et caractéristiques cliniques pouvant influencer le RPM. Cette recension des écrits a été menée sur des moteurs de recherche spécifiques aux sciences de la santé dont MEDLINE, PubMed, CINAHL, PsycINFO et Google Scholar à l'aide de mots-clés pertinents aux concepts à l'étude tels que : *TBI epidemiology*, *TBI classification*, *TBI definition*, *TBI acute pain*, *TBI procedural pain*, *pain in critically ill patients*, *TBI pupillometry*, *pupillometry analgesia*, *pupil light reflex*, *neurobiology of pupil light reflex*, *critically ill patient care*, *pain behaviors*, *pain behavioral response*, etc. Considérant que la physiopathologie du TCC, de même que la neurobiologie de la pupille sont des thématiques étudiées depuis de nombreuses années, aucune limite d'années n'a été imposée pour la recherche documentaire liée à ces sections. En contrepartie, puisque les recommandations sur l'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer sont mises à jour périodiquement et que l'étude de la pupillométrie à l'USI est un phénomène relativement récent, seuls les écrits datant de 2009 à 2020 ont été consultés.

3.1 Traumatisme craniocérébral

3.1.1 Définition et critères diagnostiques

Le TCC se définit comme une atteinte cérébrale causée par une force physique extérieure susceptible de déclencher une diminution ou une altération de l'état de conscience et qui exclut toute étiologie dégénérative ou congénitale (48). Selon la présentation clinique, un TCC peut présenter l'un ou l'autre des niveaux de gravité suivants : léger, modéré ou sévère (49). L'Échelle de coma de Glasgow (mieux connue sous l'acronyme anglophone GCS pour *Glasgow Coma Scale*) est l'indicateur clinique le plus utilisé pour établir la gravité du TCC en fonction du niveau de conscience (49). Ainsi, le patient avec un TCC léger présente une altération de l'état de conscience de moins de 30 minutes, un score de GCS ≥ 13 à l'arrivée à l'urgence et une période d'amnésie post-traumatique (APT) de moins de 24 heures (50). Quant au TCC modéré, il présente une altération soutenue de sa conscience allant de 30 minutes à 6 heures (tout en excédant pas les 24 heures), un score de GCS post-intubation entre 9 et 12 et une APT de 1 à 7 jours. Pour le TCC sévère, il doit y avoir une altération de l'état de conscience supérieure à 24 heures, un score de GCS post-intubation entre ≤ 8 et une APT de plusieurs semaines (50, 51). Contrairement au TCC léger, le TCC modéré à sévère présente également des signes de déficits neurologiques à l'examen clinique (appelés signes focaux) et, dans la plupart des cas, une imagerie cérébrale montrant des blessures visibles au cerveau (52). Les patients subissant un TCC modéré à sévère présentent également une altération de l'état de conscience obligeant le recours à la ventilation mécanique et une admission à l'USI dès leur arrivée en centre hospitalier. Dans ce projet, « TCC » réfère à un TCC modéré ou sévère, tel que défini par le score de Glasgow à l'arrivée à l'urgence et avant l'intubation endotrachéale.

3.1.2 Origines de la douleur chez le patient TCC à l'USI

La douleur est l'une des plus grandes préoccupations pour les patients à l'USI ainsi que l'une des principales sources de stress physiologique et psychologique (15, 53). Chez le patient TCC spécifiquement, la douleur est une réalité bien présente puisque ce type de traumatisme a été associé à de la douleur d'origine mixte causée par la présence de fractures, des lésions des nerfs périphériques et d'autres tissus (52). Outre la douleur occasionnée par les blessures, les patients admis à l'USI nécessitent un grand nombre de procédures de soins pouvant engendrer de la douleur procédurale (54). Parmi les procédures courantes à l'USI, le retrait de tubes thoraciques, le retrait de drains et l'insertion de lignes artérielles seraient particulièrement douloureux (12). Contrairement à d'autres clientèles, le patient TCC est souvent amené à subir de nombreuses procédures amenant une autre source non négligeable de douleur (43). Une étude d'envergure réalisée sur un total de 1381 patients à l'USI (dont 12% de patients avec blessures traumatiques) montre que la douleur est présente chez 33% des patients au repos et chez 56% des patients soumis à une procédure de soins (55). Une autre étude menée auprès de 3851 patients à l'USI montre que l'intensité de la douleur était significativement plus élevée lors d'une procédure de soins par rapport au repos (15), suggérant des difficultés pour le personnel dans l'ajustement de l'analgésie avant l'application de ces procédures (55). Ceci s'explique en partie par le fait que plusieurs patients (dont les patients TCC) sont incapables de communiquer clairement leur douleur à l'USI à cause d'altérations dans l'état de conscience, du recours à la ventilation mécanique et de l'administration de sédatifs. Par conséquent, plusieurs patients (jusqu'à 36%) se rappellent avoir ressenti de la douleur durant des procédures de soins à l'USI, et ce, même plusieurs mois après l'hospitalisation (16).

3.1.3 Prise en charge pharmacologique initiale du TCC à l'USI

Les soins aigus au patient TCC débutent sur le lieu de l'accident et sont maintenus pendant le transport en centre hospitalier. Ces soins visent principalement à évaluer les signes vitaux et l'état neurologique du patient, de même qu'à amorcer des interventions afin d'assurer le maintien de l'ouverture de ses voies respiratoires ainsi que de la saturation en oxygène (56). Une fois à l'urgence, le patient TCC est rapidement stabilisé via notamment une réanimation liquidienne et une intubation endotrachéale. Puis, il est transféré à l'USI où l'équipe clinique assurera un monitoring étroit de la perfusion cérébrale, de la pression intracrânienne et de l'oxygénation dans le but de prévenir l'apparition de lésions secondaires (57). Les analgésiques et les sédatifs sont couramment utilisés pour le traitement pharmacologique initial du TCC à l'USI, notamment en prophylaxie pour le contrôle de l'hypertension intracrânienne et des convulsions. Plus précisément, les analgésiques opiacés tels que la morphine, le fentanyl et le rémifentanyl sont considérés en première intention puisqu'ils procurent une dépression respiratoire et une suppression de la toux souvent indispensables à l'efficacité de la ventilation mécanique (57, 58). Sur le plan de la sédation, le propofol est un neuro-sédatif largement utilisé chez le TCC à l'USI à cause de son début d'action rapide et de sa courte demi-vie facilitant ainsi l'évaluation neurologique des patients avec conscience altérée (48). De plus, il a été démontré que le propofol déprimait le métabolisme cérébral et la consommation d'oxygène, amenant un effet neuroprotecteur après le TCC (59). Outre les analgésiques et les sédatifs, des bloqueurs neuromusculaires et des benzodiazépines comme le midazolam sont également envisagés chez le TCC. Les bloqueurs neuromusculaires ont des propriétés importantes pour le traitement l'hypertension intracrânienne réfractaire ainsi que pour faciliter la ventilation mécanique, alors que les benzodiazépines sont plutôt utilisées à cause de leurs effets sédatifs et anticonvulsivants

(57, 60). En dépit de la grande incidence de douleur à l'USI, en particulier chez la clientèle traumatisée, il est intrigant de constater que les analgésiques et sédatifs sont administrés en grande partie pour optimiser la récupération neurologique du TCC et non pour soulager la douleur. Par conséquent, plusieurs études montrent que la majorité des patients ne reçoivent aucun bolus ou ajustement des perfusions analgésiques dans les heures précédant l'administration d'une procédure douloureuse à l'USI (54, 61). Ceci est d'autant plus surprenant qu'il existe des définitions opérationnelles et des indicateurs cliniques reconnus pour guider la gestion de la douleur chez les patients incapables de communiquer à l'USI.

3.2 La douleur et son évaluation chez le patient non communicant

3.2.1 Définition et principes éthiques

Selon la nouvelle définition de l'Association Internationale d'Étude de la Douleur (IASP), la douleur se définit comme 'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle' (IASP 2020) (62). Selon cette définition, la douleur est une expérience subjective qui englobe plusieurs composantes, dont la composante affective et motivationnelle, sensori-discriminative et cognitive (63). Cette définition évite de lier uniquement la douleur à la présence d'une lésion tissulaire observable et laisse sous-entendre qu'une sensation sera considérée douloureuse à partir du moment où la personne l'identifie comme telle (64). C'est pourquoi l'auto-évaluation du patient est considérée comme la mesure de douleur la plus valide (ou le *gold standard*) (65). Bien que la perception de la douleur ait longtemps été considérée comme un phénomène conscient, la plupart des patients avec conscience altérée peuvent réagir sur le plan

comportemental ou physiologique en réponse à un stimulus nociceptif (66). Pour cette raison, l'IASP reconnaît que l'incapacité de communiquer (pour cause d'intubation, de sédation ou d'altération de conscience) n'exclue pas la possibilité qu'une personne puisse percevoir de la douleur (67). Sur le plan éthique, les grands principes de bienfaisance, de non-malfaisance et de justice rappellent aux cliniciens qu'ils sont dans l'obligation de prodiguer un soulagement de la douleur comparable pour tous les patients, y compris ceux qui sont incapables de communiquer. La Déclaration de Montréal établie par l'IASP en 2010 stipule que l'accès à la gestion optimale de la douleur est un droit fondamental pour tous les êtres humains (68). Pour les patients incapables de communiquer, ceci implique que d'autres stratégies doivent être utilisées par les cliniciens pour évaluer la douleur et prodiguer un traitement analgésique adéquat (68).

3.2.2 Conséquences de la douleur aiguë non-soulagée chez le TCC à court et à long terme

À court terme une douleur aiguë non-soulagée chez le patient TCC sous ventilation mécanique peut mener à des perturbations physiologiques tels que le délirium, l'agitation, la résistance des voies respiratoires et l'élévation de la pression intracrânienne (69, 70). Ces perturbations physiologiques peuvent être fatales pour le pronostic du patients sous ventilation mécanique. Dans cette ordre d'idée, une étude menée chez 275 patients ventilés mécaniquement à l'USI soutient que le délirium était un prédicteur indépendant d'un taux de mortalité plus élevé à 6 mois post-hospitalisation (71). À long terme, bien que les mécanismes spécifiques sous-jacents à la sensibilisation centrale ne soient pas entièrement compris, des percées récentes suggèrent que le sous-soulagement de la douleur aiguë joue un rôle prépondérant dans le développement de la douleur chronique (72). D'ailleurs, une étude menée auprès de 109 patients ayant subi un TCC sévère évalués soutient que la présence de céphalées post-traumatique en

phase aiguë est prédictive de la présence de céphalées en phase chronique 12 mois post-TCC (73). Ces nombreuses conséquences montrent l'importance du soulagement optimal de la douleur aiguë chez les patients TCC dans les premiers jours d'hospitalisation.

3.2.3 Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer à l'USI

Chez les patients incapables de communiquer à l'USI, les recommandations actuelles (18, 74) prévoient que l'évaluation de la douleur devrait se faire de la façon suivante :

1. Avoir recours à une échelle comportementale de la douleur validée ;
2. Éviter de se fier uniquement aux changements de valeurs des signes vitaux ;
3. Considérer les fluctuations d'autres signes physiologiques pour justifier une évaluation plus approfondie de la douleur chez ces patients.

Validité des échelles comportementales de la douleur

Les comportements de douleur font référence aux différents mouvements, signes d'inconfort ou de présentations posturales qui apparaissent durant ou après l'application d'un stimulus nociceptif (75). Plus précisément, les changements d'expressions faciales, les mouvements corporels, les tensions musculaires et une diminution de compliance à la ventilation font partie des grandes catégories de comportements que les médecins considèrent comme des indicateurs fiables de douleur (76). Selon une étude récente menée auprès de 35 patients à l'USI, les comportements de douleur les plus fréquemment observés chez le patient TCC sédationné durant une procédure nociceptive à l'USI sont : la contractions des plis naso-

labiaux (65,7%), l'ouverture soudaine des yeux (34,3%), le froncement des sourcils (31,4%), le plissement des lèvres (31,4%), le mouvement des membres (57,1%), la raideur de la nuque (42,9%), des soupirs (31,4%) et des gémissements (31,4%) (77). Parmi les grilles d'observation comportementale de la douleur qui reprennent ces comportements, le *Critical-care Pain Observation Tool* (CPOT) et le *Behavioral Pain Scale* (BPS) sont fortement recommandées pour évaluer la douleur chez les patients incapables de communiquer et dont la fonction motrice demeure inaltérée (74).

L'échelle CPOT évalue la douleur en attribuant un score de 0 (absence de comportements douloureux) à 2 (maximum de comportements douloureux) sur quatre critères, soit l'expression faciale, les mouvements corporels, la tension musculaire et l'adaptation avec le ventilateur pour un score total oscillant entre 0 et 8 (78). La validité discriminante a été confirmée dans plusieurs études qui ont montré que les scores du CPOT fluctuent davantage durant les procédures douloureuses que les non-douloureuses (78-80). Chez les patients éveillés, le score total du CPOT est significativement corrélé avec l'auto-évaluation de la douleur (81). Les travaux de validation de l'outil en contexte postopératoire ont montré qu'un score CPOT supérieur à 2 est fortement associé avec la présence de douleur auto-rapportée, permettant ainsi d'établir un score seuil pour l'identification de la douleur chez les patients non-communicants (82). Bien que le CPOT possède d'excellentes qualités psychométriques, sa validité pour détecter la douleur chez le patient TCC a été nuancée au cours des dernières années (80). En effet, il a été démontré que l'outil ne capturait pas tout l'éventail de réactions exhibées par les patients neurolésés en réponse à un stimulus nociceptif (31). Depuis ce constat, des travaux ont été entrepris par l'auteur du CPOT pour adapter l'outil à cette clientèle spécifique (31, 83, 84).

Malheureusement, au moment où ce projet de mémoire a été envisagé, ces travaux étaient encore en développement.

Le BPS évalue la douleur en attribuant un score de 1 (absence de comportements douloureux) à 4 (maximum de comportements douloureux) selon 3 critères, soit l'expression du visage, le mouvement des membres supérieurs et l'adaptation au ventilateur avec un score total oscillant entre 3 et 12 chez le patient intubé (22). Tout comme le CPOT, les scores du BPS augmentent de manière discriminante durant les procédures douloureuses en comparaison aux procédures non-douloureuses chez les patients sédationnés et ventilés mécaniquement à l'USI, y compris auprès de la clientèle TCC (22). Une relation inverse entre le changement du score BPS à la suite d'une procédure nociceptive et le dosage d'analgésiques et de sédatifs a aussi été documentée (22). Sur le plan psychométrique, il a été établi qu'un score BPS > 3 pouvait être interprété comme un signe potentiel de sous-analgésie et qu'un score ≥ 5 suggérait la présence d'une douleur significative (85). Auprès de la clientèle TCC à l'USI, le BPS présente une bonne cohérence interne (r de 0,7 à 0,9), une bonne validité discriminante ($p < .001$), et une fiabilité moyenne à excellente basée sur l'accord inter-juges (coefficient de corrélation intraclasse = 0,66-1,00; $k = 0,5-1,0$) (86). Le critère des mouvements des membres supérieurs semble être le plus performant pour détecter des signes de douleur pendant la procédure nociceptive ($1,8 \pm 0,9$ pour les membres supérieurs, comparativement à $1,5 \pm 0,8$ pour l'expression du visage et $1,65 \pm 0,75$ pour l'adaptation au ventilateur) (86).

Validité des signes vitaux pour la détection de la douleur

Plusieurs études ont été conduites en regard de la validité des signes vitaux pour la détection de la douleur auprès de clientèles variées à l'USI. Selon ces études, une fluctuation des

signes vitaux [i.e. élévation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, de la fréquence respiratoire, du taux de CO₂ et une diminution de la saturation capillaire en oxygène (SpO₂)] est typiquement notée lors d'une procédure nociceptive en comparaison avec le repos ou une procédure non nociceptive (79, 80, 87). Chez le patient TCC spécifiquement, une élévation de la PIC est typiquement observée durant une procédure nociceptive à l'USI (79). Une étude plus récente et de plus grande envergure menée chez n=45 patients TCC à l'USI avait comme objectif d'observer les signes vitaux 1 minute avant, pendant, et 15 minutes après 2 procédures : une connue comme étant non-nociceptive (mesure de la pression artérielle avec gonflage du brassard) et l'autre connue comme étant nociceptive (mobiliser le patient dans le lit) (34). La pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la SpO₂, le taux de CO₂ et la PIC étaient mesurés à chaque observation. Les résultats montrent que les fluctuations de pression diastolique, de fréquence cardiaque, de SpO₂ et de PIC étaient similaires durant la procédure non-nociceptive et nociceptive. Toutefois, la fréquence respiratoire a augmenté significativement durant la procédure nociceptive ($t=3,933$; $p<0,001$) et était corrélée avec l'auto-évaluation des participants. Les résultats supportent en grande partie la mise en garde véhiculée dans les lignes directrices à l'effet que les fluctuations des signes vitaux ne sont pas toujours spécifiques à la présence de douleur. En effet, parmi l'ensemble des études conduites à l'USI, une association entre les signes vitaux et l'auto-évaluation de la douleur a été notée, mais seulement pour certains signes vitaux (i.e., fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et SpO₂) et auprès de patients en phase postopératoire de chirurgie cardiaque au moment où ceux-ci étaient hémodynamiquement stables et ne requéraient plus l'assistance de la ventilation mécaniquement (i.e., patients extubés ou sur le point de l'être et respirant avec une aide minimale du respirateur) (87). Ces éléments

laissent donc planer un doute sur la capacité des signes vitaux à illustrer de manière consistante la douleur chez les patients à l'USI en particulier lorsque la condition clinique de ceux-ci est instable et nécessite le recours à la ventilation mécanique, comme c'est le cas chez la plupart des patients TCC modérés à sévères.

Autres signes physiologiques pour la détection de la douleur

Outre les signes vitaux, l'indice bispectral (BIS) et la conductance cutanée sont deux autres signes physiologiques qui ont été étudiés en lien avec la détection de la douleur à l'USI.

Le BIS est un outil non-invasif permettant de mesurer l'activité cérébrale dans différentes zones du cortex cérébral à l'aide d'électrodes autocollantes cutanées placées sur les zones frontales et temporales (88). Les électrodes, reliées à un moniteur de chevet, prodigue une évaluation de l'activité corticale à partir d'un algorithme de données qui proviennent de l'électroencéphalographie et de l'électromyographie (muscle sypercilii onduleur) (88). L'indice BIS qui en résulte oscille entre 0 (pas d'activité corticale) et 100 (complètement éveillé). Une valeur BIS entre 40 et 60 indique un état d'anesthésie générale, alors que la plage de 60 à 80 indique un état de sédation profonde couramment observé à l'USI (89). En clinique, l'indice BIS est couramment utilisé pour quantifier le niveau de sédation en contexte d'anesthésie générale (90). Considérant que l'indice BIS augmente généralement en réponse à un stimulus nociceptif, quelques études récentes se sont portées sur l'utilité de cette technologie dans le domaine de l'évaluation de la douleur chez les patients ventilés mécaniquement à l'USI (23, 90-92). Ces études ont démontré que les valeurs de l'indice BIS augmentaient significativement lors de procédures de soins douloureuses (i.e. succion endotrachéale) (23, 90-92). Une de ces études s'est penchée sur la validité de l'indice BIS pour la détection de la douleur auprès de 25

patients TCC en état de conscience altéré (23). Lors de cette étude l'indice BIS et les comportements indicatifs de douleur étaient mesurés 1 minute avant, pendant et 15 minutes après une procédure nociceptive et une autre non-nociceptive à guise de contrôle. Les résultats ont montré que l'indice BIS mesuré sur l'hémisphère droit était corrélé avec les comportements douloureux, mais seulement chez les patients ayant subi un TCC dans l'hémisphère gauche, limitant ainsi son utilisation chez les patients ayant subi un TCC dans l'hémisphère droit.

Moins étudiée que le BIS, la conductance cutanée émerge depuis quelques années comme un outil potentiellement intéressant pour la détection de la douleur chez les clientèles non-communicantes. La conductance cutanée réfère à l'enregistrement de l'activité électrodermale à la surface de la peau reflétant ainsi l'activité des glandes de la sudation et du système nerveux autonome (93). En effet, l'activation des glandes sudoripares est connue comme étant une réponse physiologique à une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique en raison du stress (88). Comme l'activité du système nerveux sympathique est également augmentée en contexte de stimulation nociceptive, les fluctuations de la conductance cutanée augmentent également. Un moniteur comprenant des électrodes peut être placé sur la face palmaire de la main du patient pour mesurer la conductance cutanée. Une étude récente se déroulant auprès de 40 patients l'USI a démontré que les mesures de la conductance cutanée étaient augmentées durant les stimulations douloureuses. Toutefois, ces fluctuations n'étaient pas associées avec les comportements indicatifs de douleur (27).

En réponse aux limites soulevées sur le BIS et la conductance cutanée, de plus en plus d'études se tournent vers l'évaluation de l'utilité de la pupillométrie pour améliorer la surveillance et la gestion de l'analgésie chez les patients non-communicants à l'USI (94). Toutefois, cette approche demande d'avoir une connaissance approfondie de la régulation

neuroanatomique de cet orifice circulaire de l'œil autant au repos, qu'en réponse à la douleur, de même que des facteurs pharmacologiques et cliniques qui peuvent l'influencer.

3.3 La pupillométrie

3.3.1 La pupille au repos et ses variations

La taille de la pupille au repos et ses variations sont déterminées par l'interaction entre le système nerveux sympathique et parasympathique (28). En effet, deux muscles de l'iris sont étroitement impliqués dans le contrôle et l'ajustement du diamètre de la pupille : 1) le muscle irido-dilatateur (sous le contrôle du système nerveux sympathique), et 3) le muscle sphincter pupillo-constricteur (sous le contrôle du système nerveux parasympathique) (28). La pupille est une ouverture circulaire noire située au centre de l'iris qui permet de laisser passer la quantité de lumière nécessaire à la vision (95). Ainsi, le principal facteur qui influence le diamètre de la pupille au repos est la lumière ambiante qui pénètre jusqu'à la rétine – une structure riche en photorécepteurs située à l'arrière de l'œil (95). La quantité de lumière qui traverse l'œil doit être régulée de manière à demeurer plus ou moins la même. En l'absence d'une quantité suffisante de lumière permettant de voir convenablement, le muscle irido-dilatateur va entraîner un agrandissement de la pupille (28). À l'inverse, trop de lumière ou une transition rapide entre le noir et la lumière peut endommager la rétine, amenant ainsi le muscle pupillo-constricteur à rétrécir le diamètre de la pupille (phénomène à l'origine du RPM) (28). Pour ces raisons, la lumière ambiante doit absolument être contrôlée dans les études sur la pupillométrie (96).

En pratique, l'évaluation du RPM fait partie intégrante de l'évaluation neurologique des patients neuro-lésés à l'USI. En effet, puisque les zones du tronc cérébral contrôlant la conscience (thalamus, locus coeruleus, etc.) sont anatomiquement adjacentes aux fibres

autonomes contrôlant les réponses pupillaires à la lumière, l'évaluation des caractéristiques des pupilles au repos et du RPM permet de déterminer la présence et l'emplacement des atteintes du tronc cérébral provoquant le coma (97). De plus, parce que la réponse pupillaire est relativement résistante aux perturbations métaboliques, la présence ou l'absence du RPM est souvent utilisée comme l'indicateur physiologique le plus important pour distinguer un dommage cérébral structurel (c'est-à-dire potentiellement irréversible) d'une cause métabolique (c'est-à-dire réversible) de coma (98). Bien qu'un accord inter-observateur sur la présence ou l'absence du RPM est l'une des mesures les plus importantes pour déterminer l'orientation des soins après une blessure cérébrale, environ 30% de désaccord existe concernant l'état de ce réflexe chez les patients avec conscience altérée à l'USI (99-101). Le désaccord entre les observateurs résulterait en partie du manque d'une méthode standard pour susciter le réflexe. Il faut dire que l'évaluation du RPM est principalement réalisée de manière qualitative à l'aide d'une lampe-stylo (102). Heureusement, les désaccords en lien avec le RPM peuvent facilement être résolus par le biais de la vidéo-pupillométrie. En effet, l'utilisation du vidéo-pupillomètre munis d'une technologie de caméra infra-rouge permet une évaluation standardisée des réflexes pupillaires atténuant les désaccord inter-observateur.

3.3.2 Introduction à la pupillométrie

La pupillométrie est la mesure du diamètre de la pupille et de ses variations à l'aide d'un pupillomètre chez les patients présentant un dysfonctionnement oculaire acquis (103-108) ou héréditaire (109-112). À ce jour, la pupillométrie a été utilisée pour étudier la fonction du système nerveux autonome chez des patients atteints de diverses affections comme la rhinite allergique (113), la maladie d'Alzheimer (114, 115), la maladie de Parkinson (116), et le TCC (117). Plus récemment, des vidéo-pupillomètres munis de systèmes de caméras infrarouges ont

été développés pour fournir des mesures quantitatives de la taille et de la réactivité de la pupille en réponse à la douleur (RDP) ou à la lumière (RPM), permettant une évaluation dans des conditions adaptées à la lumière et à l'obscurité, ainsi que l'évaluation de la dynamique de la pupille au fil du temps et du contexte clinique (118). Lors de la mesure du RPM en réponse à un flash lumineux, le vidéo-pupillomètre permet d'acquérir plusieurs mesures en lien avec la constriction pupillaire dont la taille minimale de la pupille au repos, la taille maximale de la pupille après le flash lumineux, le pourcentage de constriction, la vitesse de constriction et la latence de constriction. Durant l'application d'un stimulus nociceptif, le vidéo-pupillomètre permet de mesurer le pourcentage de dilatation lors de la mesure du RDP en réponse à un stimulus nociceptif.

Sommairement, les mesures se rapportant au RPM se définissent comme suit (119) :

- Taille minimale de la pupille : mesure du diamètre pupillaire après l'application d'un flash lumineux ;
- Taille maximale de la pupille : mesure du diamètre pupillaire au repos, avant l'application d'un flash lumineux ;
- Pourcentage de constriction : calcul du pourcentage de constriction pupillaire selon la formule : $([\text{diamètre minimal} - \text{diamètre maximal}] / \text{diamètre maximal})$;
- Vitesse de constriction : vitesse à laquelle la pupille se contracte, c'est-à-dire, passe de sa taille maximale au repos à sa taille minimale après l'application d'un flash lumineux ;

- Latence de constriction : temps écoulé entre le déclenchement du flash lumineux et le début de la constriction pupillaire.

En contrepartie, les mesures se rapportant au RDP se définissent comme suit :

- Pourcentage de dilatation : calcul du pourcentage de dilatation pupillaire selon la formule : $([\text{diamètre maximal} - \text{diamètre minimal}] / \text{diamètre minimal})$.

Sur le plan empirique, l'introduction de la vidéo-pupillométrie dans les études en anesthésiologie à la fin des années '80 a marqué un point tournant dans notre compréhension des effets anesthésiques loco-régionaux et généraux (120). Un intérêt grandissant pour cette technologie à l'USI a été répertorié au cours des dernières années, notamment pour la surveillance neurologique non-invasive des patients neuro-lésés (94). Bien que la pupillométrie par technique infra-rouge fournisse des mesures très utiles et précises de la pupille, elle n'est pas encore couramment utilisée dans les USI à cause des coûts onéreux liés à l'achat de l'appareil et d'un manque de connaissance face à son utilisation (121). Toutefois, elle est utilisée en recherche sur la douleur (122). Parmi toutes les mesures qui peuvent être obtenues par l'entremise de la pupillométrie, le pourcentage de constriction pupillaire a fait l'objet d'un nombre appréciable d'études sur la douleur.

3.3.3 Validité des réflexes pupillaires pour évaluer l'état analgésique

Validité du réflexe de dilatation pupillaire pour l'évaluation de l'état analgésique

Ces dernières années, la mesure du RDP en réponse à un stimulus nociceptif émerge comme un nouvel outil pour l'évaluation des besoins analgésiques chez les patients incapables de communiquer dans divers contextes de soins (17, 30). Bien que le RDP en réponse à un

stimulus nociceptif passe exclusivement par les voies sympathiques chez les sujets éveillés, il serait médié par l'inhibition du système parasympathique chez le patient en état de conscience altérée (comme c'est souvent le cas après un TCC) (123). Ainsi, une étude récente menée chez un groupe de patients cérébraux-lésés sous sédation a démontré l'utilité de la pupillométrie pour prédire l'insuffisance analgésique chez cette clientèle (29). Chez les patients anesthésiés, une dilatation aussi petite que 5% de la taille de la pupille en réponse à un stimulus douloureux est reconnue comme un signe valide de sous-analgésie (30). Certains travaux ont également montré une relation inverse entre la dose d'analgésique administrée et les variations pupillaires observées lors de l'application d'un stimulus nociceptif (17, 124, 125). De plus, le RDP ne serait pas inhibé par les sédatifs et les bloqueurs neuromusculaires couramment employés à l'USI (17, 42, 124). Les variations du RDP sont également corrélées à l'auto-évaluation de l'intensité de la douleur chez la personne éveillée (126). Bien que plusieurs études soutiennent la validité du RDP pour détecter la douleur et estimer l'état analgésique chez le patient incapable de communiquer, son utilisation ne fait pas partie des recommandations cliniques et des procédures de routine pour le patient TCC à l'USI. En effet, le recours obligatoire à un stimulus nociceptif pour éliciter le RDP peut entraîner une augmentation de la pression intracrânienne pouvant être délétère chez le patient TCC modéré à sévère (35). Chez cette clientèle, l'application répétée d'un stimulus nociceptif pendant plusieurs jours pourrait causer une augmentation de la pression intracrânienne pouvant être nocif pour leur rétablissement et leur pronostic (36, 37). Cette limite laisse donc planer un doute sur l'utilisation prolongée du RDP pour évaluer les besoins analgésiques dans ce contexte de soins.

Validité du réflexe photomoteur pour l'évaluation de l'état analgésique

Bien que le RPM soit traditionnellement associé à l'évaluation de l'état neurologique, trois études récentes se sont intéressées à l'utilité potentielle de ce réflexe pour l'évaluation de l'état analgésique dans différents contextes de soins (26, 38, 39). La première est une étude clinique menée en obstétrique qui avait pour objectif de mesurer l'effet des contractions utérines avec et sans analgésie par épidurale sur le RPM auprès de 26 patientes (39). L'intensité de la douleur ressentie durant l'accouchement (évaluée sur une échelle numérique à 11 points) et le RPM ont été mesurés pendant 4 conditions, soit avant/après l'analgésie par épidurale et en présence/absence de contractions utérines. En présence de contractions utérines, le RPM et la douleur évaluée par l'échelle numérique étaient significativement plus élevés avant l'administration de l'analgésiques par épidurale comparativement à après. Les variations du RPM étaient également associées avec l'intensité de la douleur provoquée par les contractions utérines et elles étaient atténuées par l'administration d'analgésiques par voie épidurale. Dans l'ensemble de cette étude, le RPM est mis de l'avant comme étant un indicateur potentiel de douleur non-procédural pouvant être employé sans avoir recours à un stimulus nociceptif additionnel. La deuxième étude s'est déroulée auprès de 37 patients atteints de cellulite nécrosante sévère ventilés mécaniquement à l'USI (26). L'objectif de cette étude était de valider l'utilité du RPM pour prédire les besoins analgésiques avant le changement de pansements chirurgicaux (26). Les résultats montrent qu'un RPM supérieur à 19% avant le changement de pansements est associé à un score BPS > 3 durant la procédure. Dans cette étude, le RPM est donc mis de l'avant comme étant un moyen valide d'identifier les patients à risques de sous-analgésie avant les procédures nociceptives. La troisième étude s'est déroulée chez 30 enfants âgés de 9 à 17 ans subissant une chirurgie corrective du pectus excavatum (38). Le RPM a été

collecté durant les 3 premiers jours post-opératoires et la douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogue de 0-100 mm. Une association entre la vitesse maximale de constriction, la variation pupillaire et l'auto-évaluation de la douleur a été rapportée. Cette étude montre également l'utilité du RPM pour évaluer la douleur chez la clientèle pédiatrique.

À la vue des résultats de ces trois études, le RPM pourrait informer le personnel soignant sur l'état analgésique général en prévision des procédures de soins à venir chez les patients sédationnés et incapables de communiquer à l'USI. Toutefois, des études supplémentaires restent à être menées pour valider l'utilité du RPM pour l'évaluation des besoins analgésiques chez les patients TCC modéré à sévère et non-communicants à l'USI puisque ces patients ont une prise en charge pharmacologique et des caractéristiques cliniques qui pourraient influencer le RPM et son interprétation.

3.3.4 Agents pharmacologiques et caractéristiques cliniques pouvant influencer le réflexe photomoteur

À ce jour, plusieurs études se sont intéressées à mieux comprendre l'influence de divers agents pharmacologiques sur la dynamique du RPM (41, 43, 120, 127-131). Parmi elles, une étude menée chez 6 volontaires anesthésiés suggère que l'amplitude du RPM et la vitesse de constriction restent pratiquement inchangés après l'administration d'analgésiques opiacés (120, 132). Toutefois, ces résultats sont probablement influencés par l'effet dépressif de l'anesthésie sur le RPM (41). En effet, comme le propofol à très haute dose entraîne un myosis important de la pupille au repos, la profondeur de la sédation est nécessairement corrélée avec la diminution de la variation pupillaire lors du RPM, car une pupille ne peut se contracter davantage que son diamètre de base ne le lui permet (120, 133). Heureusement, les doses de propofol administrées

à l'USI sont généralement nettement inférieures à celles administrées dans un contexte d'anesthésie. Dans la même veine, les bloqueurs neuromusculaires fréquemment utilisés en clinique de nos jours ont une activité négligeable au niveau du ganglion ciliaire et au niveau de la jonction neuromusculaire du muscle du sphincter pupillo-constricteur et par conséquent n'ont aucun effet sur le diamètre pupillaire et le RPM (43). Quant aux benzodiazépines, comme le midazolam, elles pourraient affecter le changement pupillaire à la lumière. En effet, une étude montre que l'adaptation pupillaire à la lumière n'est pas aussi efficace et rapide sous l'influence de benzodiazépines que dans le groupe contrôle (127). Il est également pertinent de mentionner que deux antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, soit la kétamine et l'oxyde nitrite, peuvent diminuer le RPM durant l'anesthésie générale (128). Les antagonistes du récepteur alpha-1 adrénergique peuvent également influencer les paramètres du RPM. En effet, une étude menée chez 40 patients consommant des antagonistes du récepteur alpha-1 adrénergique a tenté d'identifier la tendance au syndrome de l'iris flasque avant la chirurgie de la cataracte (129). Les résultats montrent qu'une diminution du diamètre pupillaire, du pourcentage moyen de réduction pupillaire et de la vitesse de constriction sont observées dans le groupe traité avec des antagonistes du récepteur alpha-1 adrénergique. Cependant, une étude menée chez 8 volontaires sous anesthésie générale, a montré que les antagonistes du récepteur alpha-1 adrénergique pouvaient augmenter l'amplitude du RPM (130). Une autre étude avait comme objectif d'examiner l'effet de doses unique d'antidépresseurs tricycliques sur des paramètres cinétiques du RPM, dont la latence et l'amplitude, auprès de 6 volontaires (131). En présence des antidépresseurs tricycliques, la latence se voit prolongée et l'amplitude se voit réduite (131). Ces antidépresseurs tricycliques peuvent alors influencer le RPM en bloquant les récepteurs cholinergiques muscarinique sur l'iris (131). Pour terminer, la dopamine à haute dose ainsi que

certaines antimimétiques (métoclopramide et droperidol) peuvent aussi influencer la réactivité pupillaire à la lumière (134, 135).

Le RPM peut également être altéré par certains facteurs autres que les agents pharmacologiques. En effet, des études ont montré que la présence d'une hypertension intracrânienne peut entraîner une compression du mésencéphale et peut ainsi altérer le RPM (136, 137). Le décès neurologique est une autre condition altérant les réflexes pupillaires pouvant même les supprimer complètement. D'ailleurs, dans un contexte de décès neurologique, tous les réflexes oculaires passant par le tronc cérébral sont altérés et les pupilles deviennent fixes et non-réactives aux stimuli externes (138). Les fluctuations de la température corporelle (hyperthermie et hypothermie) peuvent également influencer les réponses pupillaires. Une étude menée chez n=31 volontaires en bonne santé durant une anesthésie a montré que l'hyperthermie légère produit une dilatation de la pupille et une augmentation du RPM (41). Cependant, une hyperthermie légère (température $38,5 \pm -0,3^{\circ}\text{C}$) chez des sujets sains sans anesthésie ne produit aucun changement significatif du RPM (41). En ce qui concerne l'hypothermie, des degrés différents d'hypothermie peuvent influencer voire même inhiber la réponse pupillaire (139). D'ailleurs les écrits rapportent que le RPM devient insignifiant à une température corporelle inférieure à 28°C mais qu'une hypothermie légère n'altère pas le RPM significativement (140, 141). Aussi, l'application topique de glace sur l'œil peut produire une diminution du RPM et de la vitesse de constriction (142). L'âge peut également avoir une influence sur la structure fonctionnelle de la pupille. En effet, une étude menée chez une cohorte de 304 sujets âgés entre 18 et 78 ans a montré que le diamètre pupillaire était significativement plus petit chez les sujets plus âgés (143).

4. Méthode

Dans la prochaine section, les méthodes et procédures utilisées dans le cadre de cette étude seront présentées. D'abord, une courte justification du devis et du site à l'étude sera suivie par une description plus exhaustive du recrutement et des critères d'inclusion et d'exclusion. Par la suite, une description détaillée de la procédure de collecte de données de même que des mesures recueillies (i.e. mesure des réflexes pupillaires/comportements indicatifs de douleur et du dosage sérique des analgésiques et des sédatifs) et des instruments utilisés sera fournie. La collecte des variables sociodémographiques et cliniques sera ensuite précisée. Pour finir, les analyses statistiques réalisées pour répondre à chacune des questions de recherche seront abordées ainsi que les considérations éthiques qui ont été envisagées.

4.1 Devis

Un devis prospectif à mesures répétées intra-sujets a été utilisé pour cette étude (144). Ce devis a été sélectionné puisqu'il s'accordait avec la réalité clinique des patients TCC à l'USI qui sont exposés de façon routinière à des procédures répétitives dans l'optique de condenser les soins et de favoriser le repos. Plus spécifiquement, ce devis a permis d'examiner les changements dans la réactivité pupillaire et dans l'émission de comportements suggestifs de sous-analgésie au cours des trois premiers jours d'hospitalisation à l'USI (période où les patients atteints de TCC modéré à sévère sont généralement fortement sédationnés et difficile à évaluer au niveau de la douleur) (145). Les résultats de ce projet s'insèrent dans le cadre d'une étude de grande envergure portant sur la validité des réflexes pupillaires pour évaluer les besoins analgésiques chez plus de 100 patients TCC modéré à sévère, sédationnés et ventilés mécaniquement à l'USI. À la suite de ce projet de plus grande envergure, des recommandations

aux programmes de traumatologie pourront être émises afin de contribuer à l'amélioration des protocoles portant sur la gestion de l'insuffisance analgésique lors de procédures nociceptives chez cette clientèle vulnérable.

4.2 Milieu de l'étude

Cette étude a été conduite de septembre 2018 à juin 2019 dans un centre universitaire en traumatologie de niveau 1 qui admet sur une base annuelle plus de 150 adultes avec un diagnostic de TCC à l'USI.

4.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients victimes d'un TCC modéré à sévère, âgés de 18 ans et plus, ventilés mécaniquement et présentant des lésions à la tomодensitométrie cérébrale ont été considérés pour inclusion dans les 24 premières heures suivant leur admission à l'USI. Les patients victimes d'un TCC léger ou d'une commotion cérébrale (référant à un TCC léger survenant dans un contexte sportif) n'ont pas été considérés pour inclusion dans cette étude car le recours à la sédation continue est peu courante dans leur prise en charge. Afin d'optimiser le temps de collecte, les patients ayant été stabilisés pour > 24h dans un autre centre hospitalier n'ont pas été retenus. Enfin, les patients TCC présentant un ou plusieurs facteurs suivants ont été exclus sur la base que ces conditions peuvent interférer avec le diamètre/fluctuations de la pupille ou encore la réponse comportementale à la douleur :

- Mortalité imminente (déterminée au moment du recrutement par l'intensiviste traitant) (138) ;
- Histoire de troubles psychiatriques, neurologiques (incluant un TCC antérieur), de toxicomanie ou de douleur chronique (146-149) ;

- Diagnostique concomitant d'accident vasculaire cérébral (120) ;
- TCC pénétrant (150) ;
- Grossesse (151) ;
- Pression intracrânienne instable (136, 137) ;
- Blessure bilatérale des yeux/nerfs optiques, nystagmus (120) ;
- Inégalité des pupilles au repos constatée à l'œil nu (152) ;
- Histoire de myosis sénile, de syndrome d'Adie, de neuropathie diabétique; mydriase unilatérale ou bilatérale (153-155) ;
- Prise de médicaments influençant la variation pupillaire (antidépresseur tricyclique, dopamine, bloqueur des récepteurs alpha-1 adrénergiques) (129, 131, 134);
- Blessure médullaire complète (affectant potentiellement la transmission du signal nociceptif) (156);
- Perfusion intraveineuse de bloqueurs neuromusculaires (empêchant l'exhibition et l'évaluation des comportements de douleur) (157).

Une fois l'éligibilité confirmée, la gravité du TCC était confirmée par l'intensiviste traitant selon des critères reconnus (50, 158). Sommairement, les patients présentant un score de GCS post-intubation entre 9-12 et une altération de la conscience allant de 30 minutes à 6 heures étaient considérés comme ayant un TCC modéré. En contrepartie, les patients présentant un score de GCS post-intubation entre 3-8 et une altération de la conscience supérieure à 24 heures étaient considérée comme ayant un TCC sévère. Considérant que les patients sont souvent sous l'influence de l'alcool à la survenue du TCC et que les scores de GCS sont affectés par l'alcool (141), la gravité du TCC a été reconfirmée rétrospectivement par un

neurochirurgien, pour les patients sortis vivants de l'USI, au moyen d'un examen des dossiers en utilisant comme critère la durée de l'APT comme un indicateur, soit ≤ 7 jours post-extubation pour un TCC modéré et > 7 jours post-extubation pour un TCC sévère (52).

Les participants recrutés étaient tous ventilés mécaniquement et pris en charge selon les algorithmes locaux conformant aux directives de la *Brain Trauma Foundation* (58). Ces algorithmes garantissent une pression de perfusion cérébrale et une homéostasie cérébrale adéquates chez les patients TCC (en termes de normocapnie, normoxie, normothermie, etc.). Lorsqu'un neuro-monitorage continu était indiqué, la PIC (cathéter et système de drainage Codman® ou Camino®) et l'oxygène des tissus cérébraux (PbtO₂; *Licor Brain Oxygen Monitoring System*, Integra, Plainboro, NJ) ont été surveillés. Ces cathéters ont été insérés dans le lobe frontal selon les indications usuelles. Une combinaison d'interventions respiratoires, pharmacologiques et chirurgicales a été mise en place pour atteindre une valeur cible de < 20 mmHg pour la PIC et > 20 mmHg pour le PbtO₂. Les doses d'analgésie et de sédation étaient prescrites par l'intensiviste traitant en fonction des besoins des patients. Dans les premiers jours de l'admission à l'USI, les niveaux de sédation ont été mesurés à toutes les 4 heures par des infirmières à l'aide de l'échelle d'agitation-sédation de Richmond (RASS). Il était demandé aux infirmières de viser un score RASS entre -4 et -5, correspondant à un état de sédation profonde.

4.4 Recrutement

Au total, 15 patients TCC sédationnés et incapables de communiquer ont été recrutés de manière consécutive durant les premières 24 heures d'admission à l'USI. Considérant que les patients TCC présentaient un état de conscience altérée et étaient incapables de donner leur consentement au moment du recrutement, le consentement a été obtenu de la part d'un

représentant (i.e. époux/épouse, parent(s), enfant(s) majeur(s), tuteur légal/mandataire, ou toute autre personne significative) avant l'initiation de la collecte de données, tel que prévu par l'article 21 du Code civil du Québec (159). Advenant l'impossibilité de rencontrer un représentant dans les premières 24 heures d'admission, la collecte de données était tout de même amorcée en accord avec la procédure de consentement différé de l'établissement. Les données recueillies avant l'obtention du consentement étaient ultérieurement détruites si le représentant s'opposait à la participation au projet. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'établissement à l'été 2018 (numéro de protocole : 2018-1599).

Comme cette étude est une preuve de concept, il n'existe pas de données empiriques pour justifier un calcul de taille d'échantillon. Toutefois, 103 observations pupillaires et comportementales ont été collectées chez les 15 patients TCC recrutés. Ce nombre suffisant d'observations a permis d'effectuer une analyse à mesures répétées rigoureuse. Afin de recruter 15 patients TCC sédationnés et incapables de communiquer, 63 patients TCC modéré à sévère ont été approchés durant la période de recrutement. Sur les 63 patients, 12 patients ont été exclus car ils n'étaient pas ventilés mécaniquement, 9 patients ont été exclus car ils présentaient des signes de mortalité imminente déterminés par l'intensiviste de garde, 7 patients ont été exclus par cause de mauvais recrutement lié à des congés fériés, 8 patients ont été exclus car ils présentaient un historique de trouble neurologique et/ou de toxicomanie, 2 patients ont été exclus car ils présentaient un accident vasculaire cérébral concomitant, 2 patients ont été exclus car ils étaient trop éveillés (score de GCS > 10) lors de la collecte de données, 2 autres patients ont été exclus car ils présentaient des blessures médullaires, 1 patient a été exclu car il avait subi une chirurgie oculaire dans le passé empêchant la collecte de données, 1 patient a été exclu dû

à un TCC pénétrant, 1 patient a été exclu par manque d'équipement (vidéo-pupillomètre) dû à la collecte de données sur un trop grand nombre de patients en même temps et pour finir 1 patient a été exclu par refus de la famille. Enfin, 2 autres patients ont été exclus pour cause inconnue (l'information était manquante dans nos banques de données). Les critères d'éligibilité de cette étude étaient très stricts excluant ainsi un très grand nombre de patients TCC.

4.5 Procédure

Suivant le recrutement, des mesures pupillaires et comportementales ont été prise à chaque 2 heures entre 8h00 et 16h00 pendant un maximum de 72 heures suivant l'admission à l'USI. La collecte des données s'arrêtait avant la période prédéterminée de 72 heures lorsque le participant était extubé ou présentait un score de GCS ≥ 10 au moment de la collecte (score associé à une capacité de communiquer la douleur chez le patient intubé).

À chaque observation, la collecte de données était amorcée par les mesures du diamètre de la pupille, des comportements et du RPM au repos. Par la suite, les participants étaient exposés à une stimulation nociceptive au cours de laquelle le RDP et les comportements douloureux étaient documentés simultanément par la même paire d'évaluateurs (un évaluateur pour le RDP, un évaluateur pour les comportements). Un stimulus calibré imitant une procédure couramment utilisée lors des évaluations neurologiques à l'USI a été utilisé en guise de stimulation nociceptive. Le stimulus calibré consistait en une force de 100N appliquée avec un algomètre de pression (*Force Dial*, modèle FDN 200; Connecticut, USA) sur l'ongle du majeur de la main. La sélection de la main (droite ou gauche) au début de l'étude a été effectuée en fonction de la réactivité comportementale du patient à la douleur (i.e. que la main la plus réactive a été sélectionnée) et, le cas échéant, de la présence d'une fracture du membre supérieur ou de la clavicule. La pression des ongles a été administrée sur la même main tout au long de l'étude

par le deuxième évaluateur pendant un minimum de 5 secondes et s'est arrêtée dès qu'une réponse comportementale a été observée selon une procédure préalablement publiée (160). Le premier évaluateur a enregistré les changements du RDP simultanément à partir de l'œil controlatéral à la main stimulée. Les réponses comportementales ont été documentées à l'aide de l'échelle BPS par le deuxième évaluateur pendant la pression des ongles et jusqu'à 10 secondes après. À chaque 24 heures de collecte, un échantillon de sang était prélevé par l'infirmière en charge du patient à un moment standardisé (17h00 ; moment qui correspondait aux procédures de routine de l'unité) et analysé par chromatographie liquide à haute performance afin de mesurer la concentration sanguine d'analgésiques et de sédatifs.

4.6 Mesures et instruments

Dans le cadre de cette étude, des mesures se rapportant à la taille de la pupille au repos et à ses variations en réponse à un flash lumineux (RPM) ou à un stimulus nociceptif (RDP) ont été recueillies. Afin de vérifier l'utilité du RPM pour la détection de sous-analgésie chez des patients TCC sédationnés et incapables de communiquer à l'USI, les comportements de douleur et les concentrations sériques d'analgésiques et de sédatifs ont été documentés. Enfin, les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants ont été documentées.

4.6.1 Mesures pupillaires

Les évaluations pupillaires ont été réalisées à l'aide d'un vidéo-pupillomètre infrarouge portable (*NeuroLight*; IDMed, Marseille, France) muni d'une caméra à haute définition (précision 0.1 mm). Durant l'enregistrement, le patient était en position couché. Pour éviter l'influence de l'éclairage ambiant sur le diamètre pupillaire, le vidéo-pupillomètre comprenait une membrane de silicone entourant l'œil sous-évaluation. Pour la standardisation, l'œil

controlatéral à la main stimulée a été utilisé pour l'évaluation pupillaire. L'œil opposé était fermé (si ouvert) et protégé avec une compresse stérile pour limiter l'influence de la lumière ambiante.

Le RPM était élicité avec un flash lumineux de 1-s 150 Lux. Le dispositif *Neurolight* a permis une documentation automatique du diamètre de la pupille maximale au repos et du diamètre minimal de la pupille au sommet de la constriction permettant le calcul du pourcentage de constriction pupillaire à l'aide de la formule suivante : $([\text{diamètre minimal} - \text{diamètre maximal}] / \text{diamètre maximal})$. En utilisant le même appareil et le même œil, le RDP exhibé en réponse à la stimulation nociceptive a été documenté en utilisant la formule suivante : $([\text{diamètre maximal} - \text{diamètre minimal}] / \text{diamètre minimal})$. L'enregistrement de la pupille a été initié 2 secondes avant l'application de la stimulation nociceptive et maintenu 10 secondes après la fin de la procédure, afin de tenir compte de la possibilité d'une réactivité pupillaire tardive qui peut parfois être rencontrée chez les individus fortement sédationnés (161). Le premier évaluateur était responsable d'effectuer d'enregistrement pupillaire à l'aide du vidéo-pupillomètre pendant que le deuxième évaluateur administrait la stimulation nociceptive.

4.6.2 Comportements de douleur

La réponse comportementale à la suite de la stimulation nociceptive a été évaluée à l'aide de l'échelle BPS qui se compose de 3 critères : l'expression du visage, le mouvement des membres supérieures et l'adaptation au ventilateur chez le patient intubé. Le score obtenu sur cette échelle s'échelonne d'une valeur minimale de 3 (absence de comportements douloureux observés) à une valeur maximale de 12 (maximum de comportements douloureux observés)(22). Pour cette étude, un score BPS = 3 a été interprété comme un signe d'analgésie complète et un

score BPS > 3 a été interprété comme un signe potentiel de sous-analgésie. Ce seuil a été utilisé dans une étude antérieure portant sur l'utilité du RPM pour l'évaluation de l'état analgésique à l'USI (26). Le deuxième évaluateur était en charge d'évaluer la réponse comportementale du patient à l'aide de l'échelle BPS en même temps d'administrer la stimulation nociceptive. À titre de rappel, les résultats soutenant la validité et la fiabilité du score BPS pour l'évaluation de la douleur ont été présentés dans la récession des écrits (p. 22-23)

4.6.3 Concentrations sériques d'analgésiques et de sédatifs

À la fin de chaque journée de collecte de données, un membre de l'équipe de recherche remettait un tube Vacutainer^{MD} contenant de l'oxalate de potassium (8 mg) et du fluorure de sodium (10 mg) à l'infirmière en charge du participant. Dans ce tube, un échantillon de sang artériel ou veineux (selon les dispositifs de prélèvement présents chez le patient) de 8.5ml était prélevé dans des conditions stériles. Après le prélèvement, les tubes étaient doucement retournés 10 fois par l'infirmière et conservés à 5 °C dans le réfrigérateur du laboratoire de recherche pendant une période maximale de 72 heures. Le plasma était ensuite séparé par une centrifugation de 2500 g réalisée pendant 15 minutes par le personnel de la bio-banque de l'établissement, puis transféré dans 3 petit tubes cryogéniques par l'équipe de recherche à l'aide de pipettes stériles. Ces tubes ont été immédiatement conservés dans un congélateur à -80 °C dans l'établissement jusqu'à leur traitement par chromatographie liquide à haute performance qui a été faite au laboratoire de recherche du Dr Michael Chassé à l'UdeM. Cette méthode de chromatographie, validée dans un article récent, consiste à soumettre les échantillons de plasma, auxquels ont été ajouté un mélange de 11 standards internes, à une extraction en phase solide en

utilisant un Oasis polymère à mode mixte (PRiMe MCX au format 96 puits)(162). Les médicaments ont par la suite été séparés par chromatographie sur une colonne analytique (Kinetex phényl-hexyl) avec un mode d'élution par gradient en utilisant une phase mobile constituée d'un tampon aqueux. Le temps de fonctionnement global était d'environ 8 minutes.

4.6.4 Collecte des variables sociodémographiques et clinique

Des données sociodémographiques et cliniques telles que l'âge, le sexe, la cause et la gravité du TCC, la durée d'hospitalisation et de ventilation mécanique à l'USI, les blessures à la tomodensitométrie cérébrale, la présence de décompression chirurgicale, le score de GCS initial, le niveau de sédation via le score RASS ont été recueillies dans les dossiers médicaux.

4.7 Analyses statistiques

Plusieurs variables ont été collectées dans cette étude dans le but de vérifier si les réflexes pupillaires (variables dépendantes) sont utiles pour prédire les signes de sous-analgésie tels que décelés par les comportements de douleur (variable indépendante) chez le patient TCC incapable de communiquer à l'USI. Les caractéristiques des participants de même que les concentrations sériques d'analgésiques et de sédatifs comme des facteurs confondants potentiels (covariables) ont également été considérées.

Pour l'ensemble de ces variables, des statistiques descriptives ont été calculées. Les résultats sont présentés sous forme de moyennes avec écarts-types (ET) pour les variables continues ou de fréquences avec des pourcentages (%) pour les variables dichotomiques et catégorielles. Un ANOVA à mesures répétées a été effectué afin de déterminer s'il y avait une différence entre les mesures pupillaires, les comportements de douleur et la concentration sérique d'analgésiques et de sédatifs au cours des trois premiers jours d'admission à l'USI. Des

tests t ont aussi été effectués afin d'évaluer les différences dans les variations du RPM et du RDP entre les participants TCC qui ont exhibé des signes comportementaux indiquant une potentielle sous-analgésie pendant la simulation nociceptive (selon un score de BPS > 3) et ceux qui n'ont pas exhibé de comportements pendant la simulation (selon un score de BPS = 3). Afin d'ajuster les valeurs de p pour la comparaison multiple, la méthode de correction d'Holm a été utilisée. L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide du logiciel SPSS version 25 (IBM SPSS Statistics) et la valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative, sauf si mentionné autrement. Une analyse des résidus a également été réalisée pour s'assurer que les présuppositions du modèle étaient respectées (données non présentées). Le plan d'analyse pour chacune des questions de recherche est présenté ci-dessous.

Question 1: Est-ce que le RPM peut être utilisé (tout comme le RDP) pour prédire la réponse comportementale durant une procédure nociceptive chez les patients TCC sédationnés et avec état de conscience altérée à l'USI ? Afin de répondre à cette question, une régression logistique à effets mixtes a été réalisée pour examiner si le RPM et le RDP pouvaient prédire les signes potentiels de sous-analgésie (selon un score de BPS > 3) lors de la stimulation nociceptive. Pour déterminer les prédicteurs à inclure dans la régression logistique à effets mixtes, des corrélations de Pearson's entre les caractéristiques sociodémographiques/cliniques et la taille de la pupille au repos ont été calculées. Encore une fois, afin d'ajuster les valeurs p pour les tests multiples, la méthode de correction d'Holm a été utilisée. Les caractéristiques légèrement corrélées avec le diamètre pupillaire au repos ($p=0.1$) ont été incluses dans le modèle à effets mixtes. À la suite de cet exercice, les variables de diamètre pupillaire au repos, la sévérité du TCC et le sexe ont été incluses dans le modèle, puisqu'elles étaient légèrement

corrélées ($p=0.1$) avec le diamètre pupillaire au repos. La structure de covariance utilisée pour le modèle à effets mixtes était l'autorégressif de premier ordre (AR1) et le modèle prenait en compte la structure répétée de l'étude (les variables heures et jours de collecte de données). La variable à deux catégories évaluant les signes de sous-analgésie (i.e. BPS > 3 et BPS = 3) était la variable dépendante de la régression logistique à effet mixte alors que le RPM, le RDP, le diamètre pupillaire au repos, la sévérité du TCC et le sexe étaient les variables indépendantes/prédicteurs.

Question 2 : La concentration sérique d'opiacés et de sédatifs interfère-t-elle avec les variations pupillaires documentées en réponse à un stimulus douloureux chez les patients TCC sédationnés avec état de conscience altérée à l'USI ? Afin de répondre à cette question, l'association linéaire entre le RPM, le RDP et la concentration sanguine d'analgésiques et de sédatifs a été examinée à l'aide d'un modèle mixte linéaire afin de corriger pour les mesures répétées. Considérant que les fluctuations pupillaires en réponse à des stimulus nociceptifs sont connues pour être des marqueurs de l'état anesthésique (125, 163), une deuxième régression logistique à effets mixtes a été testée en considérant les mêmes variables que celles utilisées dans la question 1, mais en ajoutant les concentrations sériques d'analgésiques et de sédatifs comme prédicteurs potentiels. Sur une base exploratoire, la différence dans les concentrations sériques de fentanyl et de propofol chez les patients TCC ayant exhibé des comportements indicatifs de douleur (BPS > 3) et ceux qui n'ont pas réagi à la douleur (BPS = 3) a également été évaluée à l'aide d'un test t.

4.8 Considérations éthiques

Ce projet a été mené chez des patients incapables de consentir par eux-mêmes nécessitant alors le consentement d'un représentant avant l'initiation de la collecte de données. Le représentant a alors été rencontré par l'étudiante chercheuse et/ou une assistante de recherche afin d'expliquer le but et le déroulement de l'étude ainsi que ses risques et bénéfices potentiels. L'équipe de recherche était disponible tout au long de la collecte de données pour répondre aux questions du représentant. Un formulaire de consentement a été signé par le représentant, la version originale a été conservée par l'équipe de recherche dans le dossier de recherche du participant et une copie a été insérée au dossier médical du participant. Chaque participant a été attribué à un code d'identification pour permettre la confidentialité des données. Les données de recherche sont conservées dans une filière verrouillée dans le bureau de la chercheuse principale (Caroline Arbour) et seront détruites après une période de 10 ans. L'étudiante, l'assistante de recherche et la chercheuse principale sont les seules à avoir accès aux dossiers de recherche des participants. La banque de données SPSS est conservée sur l'ordinateur personnel de l'étudiante à l'intérieur d'un document crypté ainsi que sur un support externe (clé USB) pour éviter la perte de données. L'étudiante chercheuse est la seule à avoir accès à son ordinateur personnel qui est d'ailleurs muni d'un mot de passe.

5. Article

5.1 Title page

Title: Pupil light reflex for the assessment of analgesia in critically ill sedated patients with traumatic brain injury

Abbreviated Title: Pupillometry after traumatic brain injury

Authors name, degree, and affiliation:

Chloé Martineau-Lessard¹⁻², MSc(c), Caroline Arbour^{1,3}, RN, PhD, Naïcha-Éveline Germélus¹, BSc, David Williamson^{1,4}, PhD pharm., Louis De Beaumont¹⁻², PhD, Francis Bernard¹⁻², MD

1. Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montreal, Quebec, Canada
2. Université de Montréal, Faculty of Medicine, Montreal, Quebec, Canada
3. Université de Montréal, Faculty of Nursing, Montreal, Quebec, Canada
4. Université de Montréal, Faculty of Pharmacy, Montreal, Quebec, Canada

Corresponding author: Any comments or inquiry about this publication should be addressed to Caroline Arbour, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal), 5400 Boul. Gouin Ouest. Room: E-1381, Montréal (Québec) H4J 1C5. Tel: 338-2222 ext: 13741, Email: caroline.arbour@umontreal.ca

Source of Funding: This work was supported by the Traumatology Research Consortium from the Fonds de la recherche du Québec – Santé.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Word count: *Abstract:* 399 words *Introduction:* 400 words *Discussion:* 1000 words

Overall word count: 3862 words

5.2 Abstract

Background: Regular monitoring of analgesia is essential to preserve comfort and prevent complications in critically ill sedated patients with traumatic brain injury (TBI). While pupil dilation (PD) and pain behaviors can be used to assess analgesia in critical care, these indicators require application of noxious stimulations for elicitation, potentially exposing TBI patients to additional stress. In recent years, the pupillary light reflex (PLR) has emerged as a non-noxious parameter that may be used to predict analgesia requirements in non-brain-injured patients. Here, we investigated whether PLR can be used for the purpose of analgesia monitoring in critically ill sedated TBI patients. *Methods:* Fifteen mechanically ventilated TBI patients (11 men; 54 ± 20 years) under continuous perfusions of analgesics and sedatives were assessed at predefined time within 72 hours of intensive care unit admission. Data collection was performed by the same pair of evaluators using video-pupillometry (NeuroLight; IDMed, Marseille, France) and the Behavioral Pain Scale (BPS). At each assessment, pupil size and PLR at rest were recorded followed immediately by the documentation of PD and pain behaviors elicited by a calibrated noxious stimulation (fingernail pressure). Blood concentrations of analgesics and sedatives were monitored periodically. The ability of PLR and PD to predict signs of potential sub-analgesia (defined as a BPS score > 3 during noxious stimulation) was examined. *Results:* One hundred and three assessments were completed. PLR prior noxious stimulation resulted in an average decrease of -19% in resting pupil diameter. Conversely, PD during the noxious stimulation resulted in average increase of +10% in resting pupil diameter. Percentages of variation in PLR (-34% vs. -17%) and PD (+19% vs. +8%) were significantly more pronounced in TBI participants who showed a BPS score > 3 after noxious stimulation compared to TBI participants with no behavioral reaction. While PLR and PD accurately predicted the potential

presence of sub-analgesia during noxious stimulation ($\beta=0.071, p=0.022$ and $\beta=0.040, p=0.049$, respectively), consideration of participants' blood concentration of analgesics (not sedatives) in an alternative model reduced their predictive values to the point of non-significance leaving fentanyl as the sole predictor of sub-analgesia. *Conclusions:* In our sample, percentages of variation in PLR and PD were found to be directly representative of TBI patients' fentanyl blood concentration. Considering information about blood drug concentration is generally not available at bedside, PLR could be used as a proxy to assess analgesia requirements before a nociceptive procedure in critically ill sedated TBI patients who are vulnerable to stress.

KEY POINTS SUMMARY

Question: Can analgesia requirements be assessed without reliance on noxious stimulations using measurements of pupillary light reflex in critically ill sedated patients with traumatic brain injury and considered a substitute for pupil dilation – a recognized noxious-dependent indicators of analgesia?

Findings: Pupillary light reflex and pupil dilation variations were closely related to traumatic brain injured patients' blood concentration of fentanyl, and accordingly, found useful to predict signs of potential sub-analgesia during noxious stimulation (as per pain behaviors documented on a validated scale).

Meaning: With further validation, pupillary light reflex could eventually be considered a substitute for pupil dilation in the bedside assessment of analgesia requirements in critically ill sedated patients with traumatic brain injury who are vulnerable to noxious stimulations.

Keywords: Pupillometry, analgesia, pain, sedation, traumatic brain injury

GLOSSARY OF TERMS

AM: before midday

BPS: Behavioral Pain Scale

CI: Confidence intervals

GCS: Glasgow Coma Scale

ICP: intracranial pressure

ICU: intensive care unit

PD: pupil dilatation

PLR: pupillary light reflex

PM: after midday

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

SD: standard deviations

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TBI: traumatic brain injury

5.3 Introduction

Despite continued efforts to promote comfort in critical care, pain remains one of the most important stressors for people hospitalized in the intensive care unit (ICU).¹⁻³ Patients with traumatic brain injury (TBI) are particularly vulnerable to pain in the ICU as they are often kept deeply sedated,⁴ affecting their ability to self-report. Pain management in sedated patients is further compromised by the fact that ICU clinicians are not always aware of the nonverbal cues that may assist them to make effective decisions regarding pain control.^{5,6} While insufficient analgesia can contribute to airway resistance and agitation in the ICU,^{7,8} excessive use of opioids during mechanical ventilation has been linked to tolerance, physical dependence and eventually hyperalgesia.⁹

In nonverbal critically ill patients, observational pain scales such as the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool are strongly recommended for pain assessment.¹⁰ In complement, monitoring of pupil dilation (PD) through video-pupillometry is recognized as a valid mean to monitor pain and analgesia requirements in critically ill sedated patients, including those with brain injuries.^{11,12} However, these indicators require application of noxious stimulations for elicitation, exposing sedated TBI patients to potential unnecessary stress. Even when PD is elicited through tetanic stimulation, it can still bring visible discomfort to sedated patients.¹² Moreover, noxious stimulations in the ICU have the potential to elevate blood pressure and intracranial pressure (ICP) after TBI.¹³ In response to this concern, the pupillary light reflex (PLR) has recently emerged as a potential indicator of analgesia in laboring women, pediatric elective surgery and in non-brain injured sedated adults ongoing dressing refection.¹⁴⁻¹⁶ Contrary to pain behaviors and PD, PLR is elicited by non-noxious luminous flux directed to the eye. As PLR is a marker of brainstem functions (including those involved in the

attentional processing of pain),¹⁷ it may also reflect the extent of analgesia. Still, the ability of the PLR to predict the state of analgesia in critically ill brain-injured patients remains to be demonstrated. This study served as a proof of concept and sought to explore whether PLR could be used to assess analgesia requirements in critically ill sedated patients with TBI. Percentages of pupillary constriction to light were gathered through video-pupillometry at rest and compared to percentages of pupillary dilation exhibited during noxious stimulations as a predictor of potential sub-analgesia (defined as BPS score > 3). The association between pupil reactivity (PLR, PD) and blood concentration of analgesics/sedatives was also assessed.

5.4 Methods

This prospective observational study was conducted between September 2018 and June 2019 to the ICU of an academic level 1 trauma center in Canada. The project was approved by the local Research Ethics Committee (Ref number: 2018-1599). Considering that TBI patients were sedated and unable to consent for themselves at the time of recruitment, written informed consent was requested from a family member or a representative before proceeding with data collection. When patients' relatives or representatives could not be reached within the first 24 h of ICU admission, data collection was initiated, and deferred proxy consent was obtained as soon as possible. In the event the family or representative refused for the patient to participate, data collected up to this point were destroyed in accordance with institution's policy. This manuscript was prepared in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.¹⁸

Participants

Successive cases of moderate-to-severe TBI patients aged 18 years and older, with intravenous perfusions of analgesics and sedatives, and requiring mechanical ventilation were considered for inclusion in the first 24 h following ICU admission. Patients with mild TBI were not considered for inclusion in this study as prolonged sedation is rarely mandatory for the management of these cases. Patients with intravenous perfusions of neuromuscular blocking drugs or spinal cord injury were also excluded as these conditions interfere with behavioral assessments. Similarly, patients with ocular disease (diabetic retinopathy, optic nerve injury), pupillary abnormality (senile myosis, pinpoint pupils, unilateral or bilateral mydriasis) or under the effect of medication known to affect pupil variation (tricyclic antidepressants, alpha-1 adrenergic blockers, dopamine) were excluded. To minimize confounding factors, patients with concurrent stroke diagnosis, suspected brain death, unstable ICP, penetrating TBI, premorbid history of developmental, psychiatric and/or neurological illness, as well as those with a history of multiple TBI or ongoing substance abuse were excluded.

Study eligibility and TBI severity were initially established by patients' primary physician using the Glasgow Coma Scale (GCS) score upon hospital admission and other recognized criteria.^{19,20} Briefly, patients presenting an initial GCS score between 3-8 were considered severe TBI, and those with a GCS score between 9-12 were considered moderate TBI. Aside from the GCS score, all eligible patients presented an altered state of consciousness > 30 min after the impact and abnormal brain CT scan findings. Considering patients are often under the influence of alcohol at the time of TBI, and that the GCS score is affected by alcohol,²¹ TBI severity in patients who were discharged alive from the ICU was confirmed retrospectively by a neurosurgeon through chart review using the length of post-traumatic amnesia as an

indicator of moderate (≤ 7 days) or severe TBI (> 7 days).²⁰ Recruited participants were mechanically ventilated and managed according to our local algorithms in accordance with the Brain Trauma Foundation's guidelines.²² These algorithms ensure adequate cerebral perfusion pressure and brain homeostasis in TBI patients (in terms of normocapnia, normoxia, normothermia, etc.).²³ When invasive monitoring was indicated, both ICP (Codman® or Camino® catheter and drainage system) and brain tissue oxygen (PbtO₂; Licox Brain Oxygen Monitoring System, Integra, Plainboro, NJ) were monitored. Probes were inserted in normal appearing white matter (typically in the front lobe) according to usual indications. A combination of airway, pharmacological and surgical interventions were put in place to achieve a target value of < 20 mmHg for ICP and > 20 mmHg for PbtO₂. Analgesia and sedation regimens were prescribed by patients' primary physician according to their requirements. In the first days of ICU admission, sedation levels were measured every 4 hours by bedside nurses using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Nurses were instructed to target a RASS score between -4 and -5.

Procedure

The study was initiated with the measurements of pupil diameter, pain behaviors, and PLR at rest, followed immediately by the noxious stimulation during which PD and pain behaviors were documented simultaneously by the same pairs of evaluators (one evaluator for PD, the other for behaviors). Considering clinical nociceptive procedures cannot be standardized, a calibrated stimulus mimicking the noxious stimulation commonly employed during ICU neurological assessments was used. The stimulus consisted in a 100N force applied with a pressure algometer (Force Dial, FDN 200 model; Connecticut, USA) on the fingernail of the middle finger of the right or the left hand. Hand selection at the beginning of the study was

made based on patient's behavioral reactivity to pain (i.e. the most reactive hand was selected) and, when relevant, the presence of upper limb/clavicle fracture. Fingernail pressure was administered on the same hand throughout the experiment by the first evaluator for a minimum of 5 s and stopped as soon as a behavioral response was observed according to a previously published procedure.²⁴ The second evaluator recorded changes in PD simultaneously from the eye contralateral to the stimulated hand. Behavioral responses were recorded by the first evaluator during fingernail pressure until 10 s after.

Data sources/measurements

Pupillary assessments were performed using a handheld infrared video-pupillometer (NeuroLight; IDMed, Marseille, France). The device provides an opaque eyecup that was placed over the tested eye. For standardization, the eye contralateral to the stimulated hand was used for pupillary assessment. The opposite eye was closed (when opened) and protected with a sterile dressing to limit the influence of ambient light. The PLR at rest was elicited with a 1-s 150 Lux flash of light and recorded using a high definition camera (precision 0.1 mm). The NeuroLight device allows automatic documentation of initial resting maximal pupil diameter and minimal pupil diameter at the peak of the constriction allowing computation of the percentage of pupillary constriction using the following formula: $([\text{minimal diameter} - \text{maximal diameter}] / \text{maximal diameter})$. Using the same device and the same eye, the PD exhibited during the noxious stimulation was documented using the following formula: $([\text{maximal diameter} - \text{minimal diameter}] / \text{minimal diameter})$. Recording of the pupil was initiated 2 s prior to the application of the noxious stimulation and maintained 10 s after the end of the procedure,

accounting for the possibility of late-onset pupil reactivity that can sometimes be encountered in heavily sedated individuals.²⁵

Participants' behavioral reaction to the noxious stimulation was assessed using the BPS.²⁶ The BPS consists of three items (facial expression, movements of upper limbs, and compliance with mechanical ventilation) each graded from 1 to 4 for a total score ranging from 3 to 12, with higher scores indicating more intense pain behaviors during a nociceptive procedure. For this study, a BPS score = 3 was interpreted as a sign of complete analgesia and a BPS score > 3 was interpreted as a sign of potential sub-analgesia. This cut-off was successfully used in previous work on the utility of PLR for analgesia monitoring.¹⁶

Measurements were repeated every 2 h between 8 AM and 4 PM for a maximum of 72 h after ICU admission. This timeframe was selected as it generally coincides with the period TBI patients are most heavily sedated in the ICU.⁴ Data collection was aborted prior the 72 h timeline whenever participants were extubated or emerged from comatose state reaching a GCS score ≥ 10 (making them able to communicate the presence of pain). Each day, a blood sample was taken at a fixed time point (5 PM) by the nursing staff (as it corresponded with their routine procedures). Blood samples were analyzed by high-performance liquid chromatography,²⁷ allowing measurement of participants' blood concentration of analgesics and sedatives (ng/ml). Sociodemographic and clinical data such as age, sex, cause of TBI, severity of TBI, GCS score before intubation, and history of surgical decompression were documented from the medical records. Information about any gross structural abnormalities detected on participants' brain CT scan gathered during the first 24 h of hospital admission including hemorrhage, swelling, or midline shift was retrieved from the neuroradiology report in the medical record.

Statistical analysis

Descriptive statistics were computed for all studied variables. Results are presented as means with standard deviations (SD) for continuous variables or frequencies with percentages (%) for dichotomous and categorical variables. Repeated measures ANOVA were performed to determine if there was a difference between the measurements of pupillary function, pain behaviors, and blood concentration of analgesics/sedatives across the first three 24 h periods of ICU admission. T-tests, with p values adjusted with the Holm correction, were performed to assess differences in PLR and PD variations between TBI participants who responded behaviorally to the noxious stimulation (as per BPS > 3) compared to those who did not (BPS = 3). Linear associations between pupillary variations and blood concentration of analgesics/sedatives were assessed with mixed models for repeated measures and p values were adjusted with the Holm correction. Taking into account our repeated measures design, a generalized mixed-effects logistic regression was performed to test whether PLR and PD could accurately predict signs of potential sub-analgesia (as per BPS score > 3 during noxious stimulations). The model was corrected for resting pupil diameter as it may influence the amplitude of pupil variation in response to external stimuli.²⁸ To determine which additional predictors would enter the generalized mixed-effects regression model, we performed Pearson's correlations between resting pupil diameter and participants' sociodemographic and clinical characteristics gathered during data collection (see data sources/measurements). Characteristics marginally correlated ($p=0.1$) with baseline pupil diameter were included into the model. Blood concentrations of analgesics and sedatives were not entered in the model as this information is generally not available for clinicians at the bedside. In addition, pupillary fluctuations in response to external stimuli are recognized biomarkers of the state of anesthesia.^{29,30} To test

whether this holds true in the context of ICU, an alternative model testing for the same variables with the addition of blood concentrations of analgesics/sedatives was performed. A residual analysis was carried out to ensure that the models presuppositions were respected (data not reported). Statistical analyses were performed using SPSS version 25 (IBM SPSS Statistics). P value < 0.05 was considered statistically significant unless stated otherwise.

5.5 Results

Fifteen critically ill TBI patients were enrolled providing 103 valid pupillary and behavioral assessments for analysis. Their sociodemographic and clinical characteristics are summarized in Table 1. Overall, TBI participants were predominantly male (n=11, 73%), 54 ± 20 years on average, and the majority (n=9, 60%) had sustained a severe TBI. Most common causes of injury were fall (53%) and motor vehicle collision (40%). Subdural hemorrhage and subarachnoid hemorrhage were the most frequent injuries documented on brain CT scans. All participants received continuous IV perfusions of fentanyl and propofol throughout the 72 h of data collection. About half of our participants (n=8, 53%) also received midazolam at some point during data collection (either as a loading dose or as a bolus during sedation), although none of them received the minimal therapeutic dose of 0.03 mg/kg/h.³¹ Most participants (n=13, 87%) had a RASS score ranging between -4 (deep sedation) and -5 (unarousable) throughout the study. Two participants had a RASS score ranging between -1 (drowsy) and -2 (light sedation) on certain assessments. Surgical decompression was performed in about half of the participants (n=7, 47%). Average duration of mechanical ventilation across the sample was 7 ± 5 days and length of ICU hospitalization was 13 ± 8 days.

Table I. Sociodemographic, clinical, and management characteristics of TBI participants (N=15)

Variables	Frequency (%) or Mean \pm SD
<i>Sociodemographic</i>	
Age (years)	54 \pm 20
Sex (male)	11 (73%)
Cause of TBI	
Fall	8 (53%)
Motor vehicle collision	6 (40%)
Assault	1 (7%)
<i>Clinical</i>	
TBI severity	
Moderate	6 (40%)
Severe	9 (60%)
CT scan findings	
Subdural hemorrhage	13 (87%)
Subarachnoid hemorrhage	13 (87%)
Swelling	2 (13%)
Midline shift	2 (13%)
Compressed cisterns	2 (13%)
<i>Management</i>	
Fentanyl blood concentration (ng/ml)	2.44 \pm 2.33
Propofol blood concentration (ng/ml)	818.05 \pm 511.93
Versed blood concentration (ng/ml) *	258.89 \pm 444.66
RASS score	-4.48 \pm 0.11
Surgical decompression	7 (47%)
Mechanical ventilation duration (days)	7 \pm 5
ICU hospitalization (days)	13 \pm 8

*Versed blood concentration data were available for n=11 participants

Note: TBI = traumatic brain injury; ng/ml = nanograms per milliliter; RASS = Richmond Agitation Sedation Scale; ICU = intensive care unit

At the beginning of data collection, all participants had equal pupil size (right eye= 2.30 ± 0.41 mm and left eye=2.30 ± 0.39 mm, $t=-0.02$, $p=0.57$) and a BPS = 3 at rest. Pupillary, behavioral, and pharmacological measurements gathered during the first 72 h of ICU admission are summarized in Table 2. No statistical difference was observed between the days of data collection. Overall, an average decrease of -19% (±12% [-46 to 0]) in resting pupil diameter was observed after the luminance flux. Conversely, an average increase of +10% (9% [0 to 52]) in resting pupil diameter was observed during the noxious stimulation. An increase in BPS score (ranging from +1 to +2 points) in response to the noxious stimulation was also observed in 13-20% of bedside assessments depending on the day of data collection. On average, PLR was significantly more pronounced in TBI participants who showed a BPS score >3 after noxious stimulation compared to TBI participants who exhibited no behavioral reaction (-34% vs. -17%, $t=6.145$, corrected $p<0.025$) (Figure 1). Likewise, PD was significantly more pronounced in TBI participants who showed a BPS score >3 after noxious stimulation compared to TBI participants who exhibited no behavioral reaction (+19% vs. +8%, $t=-3.509$, corrected $p<0.05$) (Figure 1).

It is important to mention that BPS scores fluctuations were only observed in a subset of TBI participants (6 out of 15). Exploratory analyses (uncorrected for multiple comparisons) suggest that TBI participants who reacted behaviorally to the noxious stimulation had larger pupil size at rest (2.66 vs. 2.23 mm, $t=-2.998$, $p=0.008$), as well as lower rate of surgical decompression (0 vs. 67%, $\chi^2=6.667$, $p=0.01$) and lower fentanyl blood concentration (0.4 vs. 2.8 ng/ml, $t=4.125$, $p<0.001$) compared to TBI participants who showed no behavioral reaction. A tendency towards lower rate of intra-hospital death is important to mention that BPS scores fluctuations were only observed in a subset of TBI participants (6 out of 15). Exploratory analyses (uncorrected for multiple comparisons) suggest that TBI participants who reacted

behaviorally to the noxious stimulation had larger pupil size at rest (2.66 vs. 2.23 mm, $t=-2.998$, $p=0.008$), as well as lower rate of surgical decompression (0 vs. 67%, $\chi^2=6.667$, $p=0.01$) and lower fentanyl blood concentration (0.4 vs. 2.8 ng/ml, $t=4.125$, $p<0.001$) compared to TBI participants who showed no behavioral reaction. A tendency towards lower rate of intra-hospital death was also observed in behaviorally reactive participants compared to those with no reaction (0 vs. 44%, $\chi^2=3.636$, $p=0.57$).

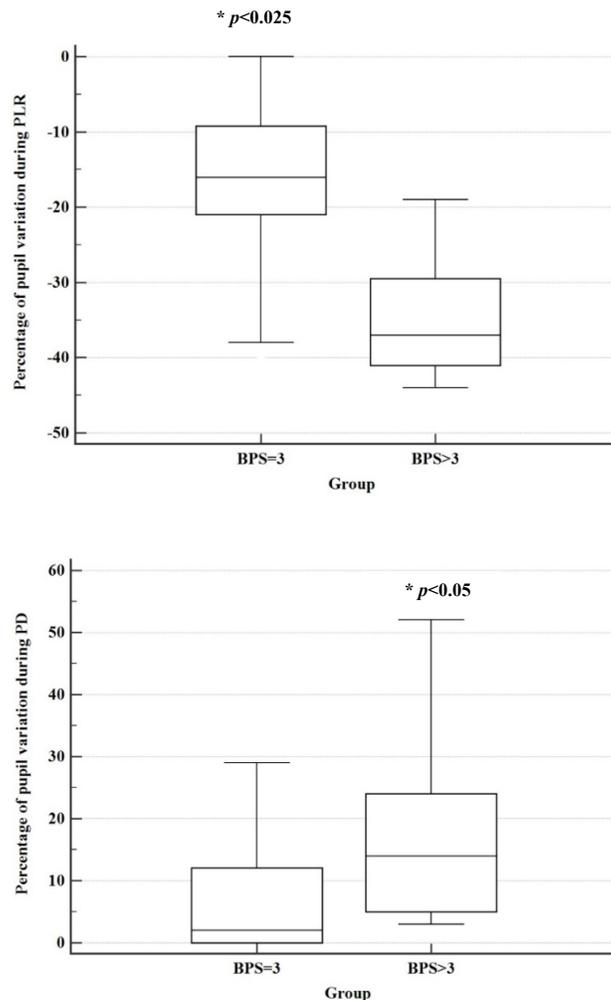


Figure 1. Boxplots of the percentage of pupil variation observed during PLR and PD in TBI participants depending on behavioral response to the noxious stimulation. The thick horizontal line in the box indicates the median, the limits of the box the 25th and 75th percentiles and the whiskers indicate the minimum and maximum values.

Table II. Pupillary, behavioral, and pharmacological measurements gathered across the first 72 h of ICU admission

Variables	0-24 h	25-48 h	49-72 h
	n = 32 bedside assessments	n = 40 bedside assessments	n = 31 bedside assessments
PLR (%)	-20.28 ± 12.62 [-46 - 0]	-19.05 ± 11.92 [-44 - 0]	-19.00 ± 13.08 [-43 - 0]
PD (%)	+8.16 ± 9.80 [0 - 31]	+9.26 ± 12.66 [0 - 52]	+11.23 ± 14.92 [0 - 73]
BPS >3	5 (16%)	8 (20%)	4 (13%)
Fentanyl (ng/ml)	1.68 ± 1.73 [0.05-5.32]	2.33 ± 1.60 [0.04-6.76]	2.07 ± 1.32 [0.03-4.12]
Propofol (ng/ml)	760.09 ± 457.02 [172.00-1557.00]	972.93 ± 591.43 [161.00-2044.00]	714.90 ± 373.61 [156.00-1184.00]
Versed (ng/ml) *	92.96 ± 85.82 [0.05-323.00]	147.44 ± 105.31 [1.20-292.00]	124.85 ± 117.58 [0.90-224.00]

Results are presented as frequency (%) or mean ± SD (range). Confidence intervals adjusted for within subject comparisons are inserted within square brackets.

Number of blood concentration dosages performed between 0-24 h = 11; 25-48 h = 12; 49-72 h = 8; Total = 31.

**Versed blood concentration data were available for n=11 participants.

PLR = pupillary light reflex; PD = pupillary dilation; BPS = Behavioral Pain Scale

Graphical displays of the relationships between pupillary responses exhibited either during the luminance flux (PLR) or the noxious stimulation (PD), and participants' blood concentrations of analgesics and sedatives are presented in Figure 2. Significant negative linear associations between percentage of PLR variations and participants' blood concentration of fentanyl, propofol, and midazolam were observed (fentanyl: $\beta=-0.111$, $p<0.001$; propofol: $\beta=-17.950$, $p<0.001$; midazolam: $\beta=-8.357$, $p<0.001$). Similarly, significant negative linear associations between percentage of PD variations and participants' blood concentrations of fentanyl and midazolam were also observed (fentanyl: $\beta=-0.035$, $p=0.012$; midazolam: $\beta=-4.851$, $p=0.006$). No significant correlation between PD and blood concentration of propofol was found.

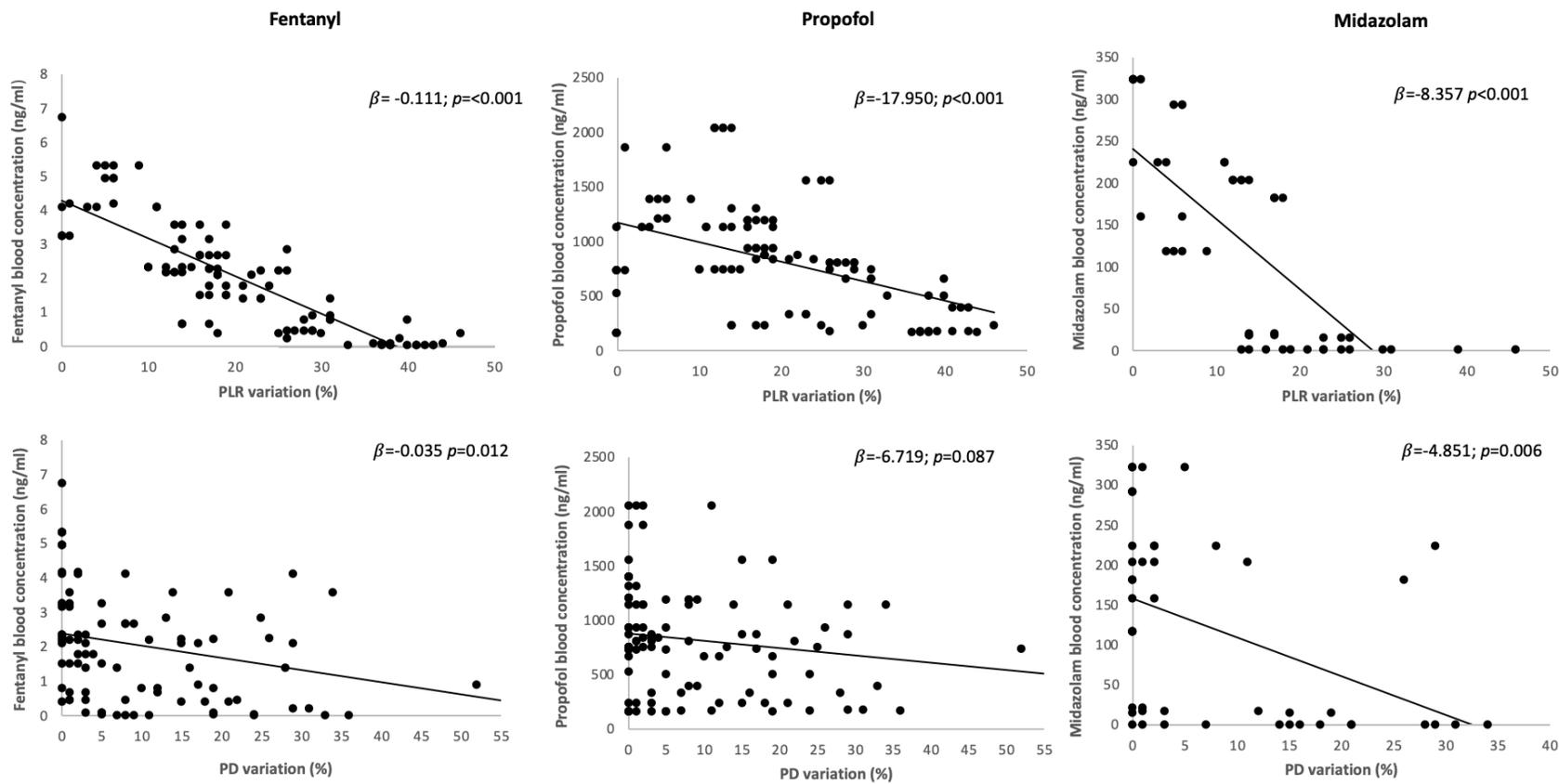


Figure 2. Linear associations corrected for repeated measures between percentage of PLR (upper panel) and PD (lower panel) variations, and participants' blood concentration of analgesics and sedatives (ng/ml). The black line represents the regression line.

As previously mentioned, a generalized mixed-effects logistic regression was performed to test whether PLR and PD could accurately predict signs of potential sub-analgesia (as per BPS score > 3 during noxious stimulations). Performing multiple exploratory correlations, we found two variables with a notable trend (p value of more or less 0.1) towards significant correlation with participants' baseline pupil diameter including sex ($r=-0.457, p=0.117$) and TBI severity ($r=-0.459, p=0.114$). Combined with PLR, PD and baseline pupil diameter (in mm), these variables were systematically entered into the model. Of all variables, PLR and PD were found to be both significant predictors of potential sub-analgesia in our sample of critically ill sedated TBI patients (Table 3, model 1). In contrast, baseline pupil diameter, sex, and TBI severity could not accurately predict subsequent fluctuations in behaviors exhibited during a calibrated noxious stimulation. To test whether TBI participants' blood drug concentration was a major confounder in the pupillary variations observed, we tested the same model adding fentanyl and propofol as predictors (Table 3, model 2). Consideration of participants' blood concentration of fentanyl (not propofol) in this alternative model reduced the observed associations between pupillary variations and pain behaviors to the point of non-significance, leaving blood concentration of fentanyl as the only predictor of potential sub-analgesia.

Table III. Multivariate mixed-effects logistic regression of patients' propensity to exhibit signs of potential sub-analgesia (as per BPS >3 during nociceptive procedure), considering pupil reactivity and other factors as predictors

Predictors*	Regression coefficient	SE	<i>t</i>	<i>P</i> value	OR	95% Confidence interval	
						Lower bound	Upper bound
Model 1							
Constant	-8.247	2.733	-3.039	0.003	0.000	-13.721	-2.872
PLR (%)	0.071	0.031	2.321	0.022*	1.074	0.010	0.132
PD (%)	0.040	0.019	1.997	0.049*	1.040	0.000	0.079
Baseline pupil diameter (mm)	-1.899	0.969	1.960	0.053	6.682	-0.025	3.824
Sex = male	-1.627	1.473	-1.104	0.272	0.197	-4.551	1.297
Severity TBI= moderate	1.874	1.314	1.426	0.157	6.518	-0.735	4.484
Model 2							
Constant	-4.492	3.555	-1.264	0.201	0.011	-11.554	2.571
PLR (%)	-0.023	0.051	-0.446	0.657	0.977	-0.125	0.079
PD (%)	0.058	0.032	1.811	0.074	1.059	-0.006	0.121
Baseline pupil diameter (mm)	1.971	1.186	1.663	0.100	7,180	-0.385	4.327
Sex = male	-1.146	1.749	-0.655	0.514	0.318	-4.621	2.329
Severity TBI= moderate	1.434	1,608	0.892	0.375	4.196	-1.761	4.630
Fentanyl blood concentration (ng/ml)	-1.964	0.969	-2.026	0.046*	0.140	-3.890	-0.038
Propofol blood concentration (ng/ml)	0.000	0.002	0.109	0.913	1.000	-0.003	0.004

Note: SE = Standard error; OR = odd ratio; PLR = pupillary light reflex; PD = pupillary dilation; TBI= Traumatic brain injury

*Versed blood concentration data were not included in the models as they were available for n=11 participants.

5.6 Discussion

The present work is a proof of concept and shows that PLR could be useful to assess the state of analgesia in critically ill sedated patients with TBI. Pupillary reflexes in the first 72 h of data collection were also found to be negatively associated with blood concentrations of analgesics and sedatives, with important implications for their bedside interpretation. Altogether, our findings suggest that PLR is a sensitive marker of analgesia, and while further testing is needed, PLR could be considered alongside other recognized nonverbal pain indicators for the purpose of pain assessment in critically ill sedated patients with TBI.

In our sample, more pronounced PLR and PD were found to be predictive of TBI patients' behavioral reactions exhibited during noxious stimulation. These results are in agreement with recent converging evidence supporting the utility of these pupillary reflexes for the monitoring of analgesia in non-brain-injured patients undergoing various level of sedation.¹⁴⁻¹⁶ While increase in PLR and PD after application of an experimental noxious stimulus has been thoroughly investigated in anesthesia, less is known in other settings. Considering PLR is mediated by parasympathetic fibers,²⁸ enhancement of pupillary constriction in the context of nociception (a phenomenon related to sympathetic arousal) can be regarded as counterintuitive and may be influenced by participants' pupil size at rest. Indeed, resting pupil size is inversely correlated with the level of analgesia.³² Furthermore, amplitude of the PLR is dependent on the intensity (luminance) of light that falls on the retinal ganglion cells of the retina.³³ Accordingly, increase in retinal illuminance resulting from enlarged pupils may be responsible for the observed increase in PLR observed during and after pain stimulation in perioperative studies.^{34,35} Supporting

this hypothesis, TBI participants who reacted behaviorally to the noxious stimulation in our study had larger pupil size at rest compared to TBI participants who showed no behavioral reaction. However, a recent study found no significant interference of retinal illuminance in the variations of the PLR during labor pain.¹⁴

Aside from larger pupil size, TBI participants who reacted behaviorally to the noxious stimulation had lower blood concentrations of fentanyl compared to participants with no behavioral reaction. While PLR and PD were found to be significant predictors of behavioral response during noxious stimulation in our initial regression model, consideration of participants' blood concentration of fentanyl in the second version reduced their predictive values to the point of non-significance (with fentanyl remaining the sole predictor of behavioral response). This is not surprising as a significant negative linear association between both reflexes and TBI participants' blood drug concentrations was observed in our sample. In our opinion, this result is a direct proof that PLR and PD share important overlapping information with opioids-induced analgesia as suggested previously.^{32,36} In the context of anesthesia, pupillary reflexes are able to predict behavioral response to noxious stimulation with an accuracy that is equivalent to pharmacokinetic-pharmacodynamic model predictions for propofol and remifentanyl.¹⁴ Considering information about blood drug concentration is generally not available at bedside, PLR could be used as a proxy to assess analgesia requirements before a nociceptive procedure in critically ill sedated TBI patients who are vulnerable to stress. This result could also have implications for the neurological management of these patients. The effect that opioids have on the PLR is often viewed as a confounding factor in the clinical assessment of midbrain function. Accordingly, our results show that the absence of improvement in PLR

following transitory interruption of analgesics/sedatives would direct the need for timely neurosurgical consult and surgical intervention in the face of refractory elevated ICP. Or inversely, too early unfavourable prognostication based on clinical evaluation could be avoided considering the dynamics of pupil's reactivity.

Several things should be considered when interpreting our results. First, participants' brain injuries characteristics were heterogeneous which might have affected pupillary reactivity although patients with major signs of brain herniation or brainstem injury (as per pupil and brain CT scan characteristics) were excluded. Still, it is possible that additional brainstem lesions would have been found by magnetic resonance imaging (MRI) compare to CT scan (39% vs. 8.8% respectively).^{37,38} Second, we used a peripheral stimulation projecting through the spinal cord whereas previous studies about PLR used an uncalibrated stimulus consisting in uterine contraction, surgical dressing refection or endotracheal suction.¹⁴⁻¹⁶ The use of uncalibrated stimulation may lead to different noxious input from one patient to another. In the future, it would be interesting to use a tetanic stimulation since several recent studies on PD have shown more consistent results with such stimulation.^{10,11} Third, previous studies have pointed out the utility of other parameters of the PLR such as constriction velocity for pain and analgesia monitoring.¹⁶ However, constriction velocity is strongly affected by ICP fluctuations frequently observed in critically ill TBI patients, limiting our capacity to explore this parameter. Last, it would be important in future studies to evaluated whether PLR fluctuations can accurately predict different behavioral thresholds on the BPS. While pupillary measurements are intended to be used in nonverbal critically ill patients, it would also be interesting in future work to

examine its capacity to predict self-reported pain in TBI patients receiving conscious sedation in the ICU.

In spite of these limitations, the present study contributes to the limited literature on video-pupillometry for the purpose of analgesia assessment in critically ill sedated patients with TBI. Although blood concentration of analgesics and sedatives adds rigor to our analyses, the pharmacodynamic effects of analgesics and sedatives on ICU patients' pupillary response to noxious stimulation warrants further investigations. At the clinical level, the observation that 40% of our TBI participants displayed behavioral signs of sub-analgesia at some point during noxious stimulation brings into question ICU clinicians' awareness and utilization of validated tools for assessing pain in this vulnerable patient population. As highlighted previously, vital signs (mainly blood pressure and heart rate) are often used for pain assessment by ICU nurses, in spite of their limited validity in brain-injured patients.¹³ Considering this, efforts should be made to promote validated behavioral pain scales and video-pupillometry as complementary means to support pain detection and analgesia monitoring in nonverbal critically ill patients, including those with TBI.

5.7 Acknowledgments

The authors would like to thank Virginie Williams and Julia Lainer Palacios (ICU research coordinators), as well as the intensivists and the ICU nursing staff for supporting recruitment and data collection.

5.8 References

1. Barros J, Siuves A. Stressors in intensive care units: strategies for humanization of care. *Hospice and Palliative Medicine International Journal*. 2018;2.
2. Dias DdS, Resende MV, Diniz GdCLM. Patient stress in intensive care: comparison between a coronary care unit and a general postoperative unit. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2015;27(1):18-25.
3. Abuatiq A. Patients' and Health Care Providers' Perception of Stressors in the Intensive Care Units. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2015;34(4):205-214.
4. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Critical Care*. 2016;20(1):128.
5. Kemp HI, Bantel C, Gordon F, et al. Pain Assessment in INTensive care (PAINT): an observational study of physician-documented pain assessment in 45 intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia*. 2017;72(6):737-748.
6. Deldar K, Froutan R, Ebadi A. Challenges faced by nurses in using pain assessment scale in patients unable to communicate: a qualitative study. *BMC Nursing*. 2018;17(1):11.
7. Bogner J, Barrett RS, Hammond FM, et al. Predictors of Agitated Behavior During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(8 Suppl):S274-281.e274.
8. Tipton MJ, Harper A, Paton JFR, Costello JT. The human ventilatory response to stress: rate or depth? *J Physiol*. 2017;595(17):5729-5752.
9. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2019;380(4):365-378.
10. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.

11. 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.
12. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(4):R161. doi:10.1186/cc12840. Accessed 2013.
13. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, Loiselle CG, Gélinas C. Can Fluctuations in Vital Signs Be Used for Pain Assessment in Critically Ill Patients with a Traumatic Brain Injury? *Pain Research and Treatment.* 2014;2014:175794.
14. Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesth Analg.* 2013;116(5):1057-1062.
15. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Archives of Disease in Childhood.* 2014;99(12):1125-1131.
16. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1297-1300.
17. Brooks JCW, Davies W-E, Pickering AE. Resolving the Brainstem Contributions to Attentional Analgesia. *The Journal of Neuroscience.* 2017;37(9):2279.
18. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bmj.* 2007;335(7624):806-808.
19. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 1976;34(1-4):45-55.

20. Malec JF, Brown AW, Leibson CL, et al. The mayo classification system for traumatic brain injury severity. *J Neurotrauma*. 2007;24(9):1417-1424.
21. Rundhaug NP, Moen KG, Skandsen T, et al. Moderate and severe traumatic brain injury: effect of blood alcohol concentration on Glasgow Coma Scale score and relation to computed tomography findings. *J Neurosurg*. 2015;122(1):211-218.
22. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
23. Dellazizzo L, Demers S-P, Charbonney E, et al. Minimal PaO₂ threshold after traumatic brain injury and clinical utility of a novel brain oxygenation ratio. 2018;131(5):1639.
24. Schnakers C, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, et al. The Nociception Coma Scale: a new tool to assess nociception in disorders of consciousness. *Pain*. 2010;148(2):215-219.
25. Larson MD, Berry PD. Supraspinal Pupillary Effects of Intravenous and Epidural Fentanyl During Isoflurane Anesthesia. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2000;25(1):60-66.
26. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical care medicine*. 2001;29(12):2258-2263.
27. Jutras M, Williamson D, Chassé M, Leclair G. Development and validation of a liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of five analgesics and sedatives, and six of their active metabolites in human plasma: Application to a clinical study on the determination of neurological death in the intensive care unit. *J Pharm Biomed Anal* 2020 (in press).
28. Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(1):19.
29. Haddock JH, Mercante DE, Paccione R, et al. Use of Digital Pupillometry to Measure Sedative Response to Propofol. *Ochsner J*. 2017;17(3):250-253.

30. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91(3):347-352.
31. emc. Midazolam 1 mg/ml Solution for Injection or Infusion. <https://www.medicines.org.uk/emc/about-the-emc>. Accessed 2020.
32. Shirozu K, Setoguchi H, Tokuda K, et al. The effects of anesthetic agents on pupillary function during general anesthesia using the automated infrared quantitative pupillometer. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017;31(2):291-296.
33. Do MTH, Yau K-W. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Physiological Reviews*. 2010;90(4):1547-1581.
34. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993;76(5):1072-1078.
35. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology*. 1996;84(1):52-63.
36. Larson Merlin D, Kurz A, Sessler Daniel I, Dechert M, Bjorksten Andrew R, 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.
37. Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. 1998;89(5):707.
38. Hashimoto T, Nakamura N, Richard K. Primary brain stem lesions caused by closed head injuries. *Neurosurg Rev*. 1993;16:291-298

6. Discussion générale

Les méthodes actuelles d'évaluation de la douleur, comme la documentation des comportements via des échelles standardisées et la mesure du RDP, sont reconnues comme des méthodes valides d'évaluation de la douleur chez les patients incapables de communiquer à l'USI (18, 29, 30, 32). Cependant, ces méthodes requièrent l'application de stimuli nociceptifs, exposant les patients TCC à une source de douleur supplémentaire (35). En réponse à cette préoccupation, le RPM mesuré par vidéo-pupillomètre est récemment apparu comme un indicateur potentiel de douleur dans divers contextes cliniques (accouchement, chirurgie pédiatrique, patients sans blessure cérébrale à l'USI), et ce, sans avoir recours à une procédure nociceptive additionnelle (26, 38, 39). Le but de cette présente étude était de déterminer si l'état analgésique des patients TCC sédationnés et incapables de communiquer à l'USI peut être adéquatement évalué sans avoir recours à une procédure nociceptive via l'utilisation du RPM. Pour ce faire, 15 patients TCC modéré à sévère sédationnés et incapables de communiquer ont été recrutés afin de collecter des mesures du RPM et du RDP durant les trois premiers jours d'admission à l'USI, menant à l'obtention de 103 observations pupillaires. Par la suite, ces mesures ont été comparées entre elles en regard de leur capacité à prédire les signes de sous-analgésie (déterminés selon les scores obtenus sur l'échelle comportementale BPS). Comme la relation entre les analgésiques/sédatifs et la réactivité pupillaire a été étudiée seulement dans un contexte d'anesthésie générale, le but secondaire de cette étude était de mieux comprendre l'influence des analgésiques et des sédatifs couramment utilisés à l'USI sur les variations pupillaires en réponse à un stimulus douloureux chez les patients TCC.

6.1 Le réflexe photomoteur

Dans notre échantillon constitué de patients TCC, une augmentation du RPM s'est avérée prédictive de la réponse comportementale (selon le score BPS) exhibée lors d'une stimulation nociceptive. Ces résultats sont en convergence avec les percées récentes soutenant l'utilité du RPM pour l'évaluation de l'état analgésique chez des patients dans divers contextes cliniques (sans blessures cérébrales) et sous différents niveaux d'analgésie et de sédation (26, 38, 39). Sur le plan neurobiologique, l'augmentation de la constriction pupillaire (phénomène tributaire de la sollicitation du système nerveux parasympathique) chez les patients ayant réagi à la douleur (phénomène lié à la stimulation du système nerveux sympathique) peut sembler contre-intuitif. En effet, de ce qu'on connaît du RPM, la voie afférente implique le nerf optique et le chiasme optique qui rejoignent ensuite le brachium du colliculus supérieur. Par la suite, il y a une projection vers les neurones sensibles à l'éclairement rétinien du noyau prétectal olivaire, qui eux projettent à leur tour sur le noyau d'Edinger-Westphal du mésencéphale de manière bilatérale (28). La voie efférente tant qu'à elle est composée de projections issues des neurones parasympathiques pré-ganglionnaires (contenues dans le noyau d'Edinger-Westphal) vers le ganglion ciliaire via le troisième nerf crânien. Puis, le sphincter pupillo-constricteur de l'iris reçoit via le nerf ciliaire court (fibres post-ganglionnaires parasympathiques provenant du ganglion ciliaire) une innervation cholinergique muscarinique provoquant la contraction du sphincter pupillo-constricteur (28).

Néanmoins, bien que la voie parasympathique soit la voie principale engendrant la constriction pupillaire lors du RPM, certaines études suggèrent que le système nerveux sympathique pourrait également contribuer au RPM par le biais d'une relaxation du muscle irido-dilatateur de manière simultanée avec la contraction parasympathique du sphincter

pupillo-constricteur, entraînant ainsi une constriction accentuée en présence de douleur (160). Une autre hypothèse plus probable pour expliquer ce résultat est que l'augmentation de la constriction pupillaire en contexte de douleur peut être liée au diamètre pupillaire au repos. En effet, le diamètre pupillaire au repos est inversement corrélé au niveau d'analgésie (164). De plus, l'amplitude du RPM dépend de l'intensité (luminance) de la lumière qui atteint les cellules ganglionnaires de la rétine (165). Par conséquent, l'augmentation de l'éclairement rétinien résultant de l'élargissement des pupilles au repos peut être responsable de l'augmentation du RPM observée pendant la stimulation nociceptive (132, 166). Appuyant cette hypothèse, les patients TCC qui ont présenté des comportements indicatifs de douleur lors de la stimulation nociceptive dans notre étude avaient un diamètre pupillaire au repos significativement supérieur aux patients qui n'ont pas réagi lors de la stimulation nociceptive (2,66 vs. 2,23 mm, $t=-2,998$, $p=0,008$). Bien que cette explication soit intéressante, une étude récente n'a trouvé aucune interférence significative de l'éclairement rétinien dans les variations du RPM pendant la douleur liée à l'accouchement (39).

Afin de mieux comprendre le lien entre la douleur et l'augmentation du RPM, il serait intéressant dans des études futures d'évaluer si les fluctuations du RPM peuvent prédire avec précision différents seuils comportementaux sur l'échelle BPS.

6.2 Le réflexe de dilatation pupillaire

Telle qu'attendue, une augmentation du RDP s'est également avérée prédictive de la réponse comportementale (selon le score BPS) lors d'une stimulation nociceptive standardisée. Similairement au RPM, le pourcentage de variation du RDP était supérieur chez les patients qui ont présentés des comportements indicatifs de douleur durant la stimulation nociceptive

comparativement aux patients qui n'ont pas présenté de comportements. Ces résultats sont en convergence avec les écrits sur le sujet soutenant que le RDP en réponse à un stimulus nociceptif peut être utile afin d'évaluer l'état analgésique des patients dans divers contextes de soins (29-31). Ces résultats sont également cohérents avec la neurobiologie du RDP. En effet, contrairement au RPM, le RDP a initialement été décrit par Budge en 1852 comme un réflexe spinal passant exclusivement par les voies sympathiques provoquant la dilatation de la pupille en réponse à un stimulus nociceptif. D'ailleurs, les neurones sympathiques innervant l'iris sont situés au niveau des vertèbres C8 à T2 de la moelle épinière et projettent au niveau du ganglion cervical supérieur localisé au niveau des vertèbres C1-C3 (28). Dans le ganglion cervical supérieur naît des fibres post-ganglionnaires qui projettent sur la branche sympathique du ganglion ciliaire pour ensuite se diriger vers le muscle irido-dilatateur via le nerf ciliaire long (28). Le récepteur alpha-1-adrénergiques constituent le principal récepteur adrénergique exprimé au niveau du muscle irido-dilatateur. La liaison de la noradrénaline au récepteur alpha-1-adrénergique engendre une cascade de signalisation provoquant la contraction musculaire du muscle irido-dilatateur (28).

Bien que le lien entre le RDP et la douleur peut sembler à prime abord clair, des travaux en anesthésie ont suggéré que le RDP pourrait ne pas être médié par le système nerveux sympathique chez les patients en état de conscience altérée (167). À l'instar du RPM (qui serait tributaire de l'inhibition du système nerveux sympathique), une étude stipule que le RDP provoquée par le stimulus nociceptif pourrait être causé par l'inhibition du système parasympathique provoquant ainsi l'inhibition du muscle pupillo-constricteur (123). À la vue de leurs résultats, ils ont également affirmé que les centres centraux nécessaires au maintien de la conscience sont requis pour la présence d'une dilatation d'origine sympathique (123). Comme

plusieurs travaux ont validé l'utilisation du RDP pour l'évaluation de la douleur intégrée au niveau central, le RDP d'origine sympathique comporte forcément une composante supra spinale. D'ailleurs, une étude plus récente a montré que le mécanisme dilatant la pupille lors d'une stimulation nociceptive traverse également des voies supra spinales, plus précisément le mésencéphale (123). Étant donné que le RDP est un marqueur des fonctions du tronc cérébral, y compris celles impliquées dans le traitement de la douleur, il est logique qu'il reflète la réponse comportementale lors d'une stimulation nociceptive. D'ailleurs, les résultats de certaines études en anesthésie vont dans le même sens en démontrant que les variations du RDP sont fortement corrélées aux comportements de douleur exhibés lors de procédures douloureuses (26, 30, 32). De plus, d'autres études récentes soutiennent également nos résultats sur le RDP en montrant que celui-ci peut prédire les signes de sous-analgésie chez les patients sédationnés sous ventilation mécanique et qu'il peut également être utile pour évaluer l'administration d'opiacés peropératoire en anesthésie (30, 32). D'ailleurs, Vinclair et al. ont récemment introduit un nouvel indice de douleur comportant un score dérivé du RDP comme un moyen précis de prédire la réponse nociceptive lors de l'aspiration endotrachéal chez les patients sédationnés sans lésion cérébrale (29). Bien que l'évaluation du RDP soit typiquement effectuée chez les patients non-communicants et fortement sédationnés, il serait intéressant d'examiner son lien avec l'auto-évaluation de la douleur chez des patients plus faiblement sédationnés (ou sous sédation consciente) et capables de communiquer à l'USI.

6.3 L'association entre les analgésiques et sédatifs et les réflexes pupillaires

Selon des études antérieures, le RPM et le RDP sont tous les deux médiés par des voies sous-corticales et déprimés par les opiacés dans un contexte d'anesthésie générale (132, 164). En concordance à ces résultats, lors de notre premier modèle de régression logistique à effets mixtes, le RPM et le RDP se sont avérés être des prédicteurs significatifs de la réponse comportementale lors d'une stimulation nociceptive. Toutefois, lors de l'ajout des concentrations sériques de fentanyl et de propofol dans ce même modèle de régression logistique à effets mixtes, les mesures du RPM et le RDP n'étaient plus significativement prédictives de la réponse comportementale; seul le fentanyl était prédicteur de cette dernière. Ces résultats ne sont pas surprenants puisqu'une très forte association linéaire significative a été observée entre les deux réflexes pupillaires et les concentrations sériques de fentanyl dans notre échantillon. Comme l'ajout du fentanyl dans le deuxième modèle de régression logistique élimine complètement l'effet prédictif du RPM et du RDP, les réflexes pupillaires peuvent être interprétés comme étant des marqueurs valides de l'analgésie induite par les opiacés chez les patients TCC sous sédation. En effet, en anesthésie, les réflexes pupillaires sont en mesure de prédire la réponse comportementale avec une précision équivalente au modèle de prédiction pharmacocinétique-pharmacodynamique pour le rémifentanyl et le propofol (125). Dans notre échantillon, les patients TCC ayant exhibé une réponse comportementale lors de la stimulation nociceptive présentaient des concentrations sériques de fentanyl inférieures aux patients n'ayant pas réagi à cette dernière. Ces résultats sont soutenus par le fait qu'il existe une relation inverse entre le changement du score BPS suite à une procédure nociceptive et le dosage d'analgésique et de sédatif (22).

Sur le plan clinique, comme les informations sur la concentration sérique des médicaments ne sont pas disponibles au chevet des patients à l'USI, le RPM pourrait être utilisé comme substitut pour évaluer les besoins en analgésies induite par les opiacés avant une procédure nociceptive chez les patients TCC à l'USI. Nos résultats montrent aussi une forte association linéaire négative entre le RPM et les concentrations sériques de propofol. En effet, le propofol a un effet dose-dépendant sur le diamètre pupillaire et la profondeur de la sédation est grandement corrélée avec une diminution du pourcentage de constriction lors de RPM (116, 127). Ces résultats pourraient également avoir des implications pour la prise en charge neurologique. À l'heure actuelle, l'effet des opiacés et des sédatifs sur le RPM est souvent considéré comme un facteur de confusion dans l'évaluation clinique des fonctions du mésencéphale. Nos résultats montrent que l'absence d'amélioration du RPM et de la réponse comportementale après une interruption transitoire des analgésiques et sédatifs indiquerait la nécessité d'une intervention chirurgicale face à une PIC élevée et réfractaire.

6.4 Autres prédicteurs du modèle

D'autres prédicteurs ont été ajoutés au modèle de régression logistique à effets mixtes, soit le diamètre de la pupille au repos, le sexe et la sévérité du TCC. En ce qui concerne le diamètre pupillaire au repos, plusieurs études ont révélé une relation directe entre l'amplitude du RPM et la taille pupillaire avant la stimulation nociceptive (120, 168). Le diamètre pupillaire au repos a été ajouté au modèle pour cette raison ainsi que sur la base de sa relation inverse avec le niveau d'analgésie (164). Par la suite, afin de corriger pour les paramètres influençant le diamètre pupillaire au repos, des corrélations exploratoires ont été effectuées entre le diamètre pupillaire au repos et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants,

telles que l'âge, le sexe, la sévérité du TCC, le score de Glasgow initial, les types lésions cérébrales (hémorragie sous-arachnoïdienne, sous-durale, œdème cérébral, présence de citernes, etc) et la décompression chirurgicale. Deux variables qui présentaient une tendance ($p < 0.1$) avec le diamètre pupillaire au repos ont été incluses dans le modèle, soit le sexe et la sévérité du TCC. Quant au sexe, une étude menée chez des patients ventilés mécaniquement en chirurgie cardiaque suggère l'inclusion de cette variable dans le modèle sur la base que les femmes seraient plus sensibles à la douleur que les hommes et que cela pourrait affecter significativement leur score BPS (OR=109.213 [3.607–3307.112]) (169). Quant à la sévérité du TCC, des études ont montré que la présence d'une PIC élevée, souvent observée chez le TCC sévère, peut entraîner une compression du mésencéphale et ainsi altérer le RPM (136, 137), ce qui appuie son inclusion dans notre modèle.

Contre toutes attentes, l'âge des patients ne s'est pas avéré être associé au diamètre de la pupille au repos au sein de notre échantillon. Ceci est surprenant puisqu'une étude menée auprès d'une cohorte de 304 sujets affirme que l'âge pourrait avoir une influence sur le diamètre pupillaire au repos (143). Toutefois, la taille de notre échantillon et le manque d'analyse plus exhaustive ne permet pas de nuancer les résultats de cette étude.

Bien que le sexe et la sévérité du TCC aient été inclus dans le modèle, ces variables ne se sont pas avérées prédictives de la réponse comportementale (selon le score BPS) lors d'une stimulation nociceptive standardisée. Tout d'abord, comme notre échantillon était petit et que la grande majorité des participants étaient des hommes ($n=11$, 73%), il est possible que nous n'ayons pas été en mesure de bien mesurer l'effet du sexe sur la réponse comportementale à la douleur. Ensuite, une analyse exploratoire montre une diminution significative du taux de décompression chirurgicale chez les participants qui ont présentés des comportements indicatifs

de douleur (0 vs. 67%) et que 66% des patients avec TCC sévère ont subi une décompression chirurgicale. Toutefois, il n'avait aucune différence significative entre les groupes (présence de comportements indicatifs de douleurs vs aucune réaction comportementale à la douleur) quant à la sévérité du TCC. Encore une fois, ces analyses effectuées sur une base exploratoire (et donc non corrigées pour les comparaisons multiples) ne permettent pas de tirer des conclusions valides. Dans le futur, il pourrait être intéressant d'explorer ces associations chez le TCC avec un échantillon de plus grande taille.

6.5 Validité des comportements indicatifs de douleur chez le TCC

Dans cette étude, les participants TCC ayant exhibé des comportements indicatifs de douleur (BPS > 3) ont montré une dilatation pupillaire moyenne de 19% alors que ceux qui n'ont pas exhibé de comportements indicatifs de la présence de douleur (BPS = 3) avaient une dilatation pupillaire moyenne de 8%. Dans une étude récente, Paulus et al. stipule qu'une dilatation de la pupille d'à peine 5% lors d'une stimulation tétranique de 20 mA était hautement prévisible d'un score BPS > 3 lors d'une procédure d'aspiration endotrachéale chez un échantillon de 27 patients sous sédation profonde avec diagnostique clinique mixte à l'USI (30). Cette divergence suggère que notre échantillon était peut-être moins réactif comportementalement à la douleur que celui de Paulus et al. Il se peut aussi que l'échelle BPS n'ait pas réussi à capturer toute 'l'ampleur' de l'expérience de douleur de nos patients TCC, comme elle avait réussi à le faire auprès de patients avec d'autres diagnostics dans d'autres études.

La présente étude n'est pas la première à mettre en évidence cette limite potentielle des échelles comportementales recommandées chez les patients TCC sédationnés (31, 86, 170). Les

résultats montrent que les fluctuations du score BPS étaient le plus souvent attribuées aux mouvements des membres supérieurs (88% des cas), dans une très moindre mesure à l'expression faciale (12% des cas) et dans aucun cas à l'interaction avec le ventilateur. Ces résultats sont appuyés par une étude précédente menée auprès de patients TCC qui affirme que le critère concernant les membres supérieurs semble être le plus performant pour détecter des signes de douleur pendant la procédure nociceptive ($1,8 \pm 0,9$ pour les membres supérieurs, comparativement à $1,65 \pm 0,75$ pour l'adaptation au ventilateur et à $1,5 \pm 0,8$ pour l'expression du visage) (86). Une faible attribution des fluctuations du score BPS au critère d'expression faciale est démontré chez le patient TCC modéré à sévère, soulevant des questions quant à sa pertinence chez cette clientèle (86). En effet, des expressions du visage atypiques (ouverture soudaine des yeux, yeux qui pleurent), non pris en compte dans le score actuel du BPS, ont été documentés chez des patients TCC exposés à une stimulation nociceptive (31, 170, 171). Conformément à ces résultats, seulement 12% des réactions comportementales documentées lors de la stimulation nociceptive dans notre échantillon étaient tributaires de l'expression faciale, les autres provenaient d'une contraction des membres supérieurs. Cette particularité propre aux patients TCC expliquent potentiellement pourquoi les participants à la présente étude ont été 'moins réactifs' que ceux dans l'étude de Paulus et al., mentionnée plus haut.

6.6 Les limites de l'étude et variables confondantes

Cette étude n'est pas sans limites et plusieurs facteurs doivent être considérés lors de l'interprétation de nos résultats. Premièrement, comme mentionné précédemment, le RPM implique le nerf optique et le chiasme optique qui rejoignent le brachium du colliculus supérieur projetant sur la zone prétectale du mésencéphale et qui passe par la suite par le noyau Edinger-

Westphal et le ganglion ciliaire pour innerver les muscles du sphincter responsables de la constriction (28). On constate à l'aide de la neurobiologie du RPM que cette voie dépend de l'intégrité structurelle du tronc cérébral. Dans cette étude, les patients TCC qui présentaient des lésions majeures au niveau du tronc cérébral ont été exclus (selon la tomодensitométrie cérébrale et la réactivité pupillaire). Cependant, de plus petites lésions au niveau du tronc cérébral peuvent être identifiées grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (172). Il semble que des lésions supplémentaires du tronc soient détectées par IRM par rapport à la tomодensitométrie cérébrale (39% contre 8,8% respectivement) (173, 174). Bien qu'intéressant, l'IRM n'est pas toujours prescrite dans le protocole clinique du patient TCC à l'USI. Il est alors possible que certains des patients TCC de l'étude aient été victimes de microlésions au niveau du tronc cérébral. Ces microlésions non détectées à la tomодensitométrie peuvent possiblement venir interférer avec les réflexes pupillaires relevant grandement de l'intégrité du mésencéphale. Ajoutant à la complexité du phénomène, les lésions cérébrales des participants à l'étude étaient hétérogènes et le côté hémisphérique du TCC n'a pas été documenté dans nos analyses. Dans le futur, il pourrait être intéressant de considérer la localisation des lésions cérébrales, car cela pourrait influencer la manière dont le patient perçoit la douleur et répond aux stimulus nociceptifs.

Deuxièmement, une étude antérieure a souligné l'utilité de la vitesse de constriction pupillaire (un autre paramètre du RPM) pour évaluer les besoins analgésiques des patients dans divers contextes de soins (26). En effet, une étude menée chez des patients atteints de cellulite a montré l'utilité de ce paramètre lié au RPM lors des changements de pansements chirurgicaux. Bien que fort intéressant, la vitesse de constriction est reconnue pour être affectée par les fluctuations de PIC fréquemment observées chez les patients victimes d'un TCC (136). Comme

seulement 60% des participants à l'étude avaient un moniteur de surveillance de la PIC, il n'aurait pas été rigoureux de considérer cette variable dans nos analyses, ce qui vient toutefois limiter notre capacité à explorer ce paramètre.

Troisièmement, environ la moitié des patients dans notre étude (n=8, 53%) ont reçu du midazolam à un certain moment au cours de la collecte des données (soit en dose ou en bolus pendant la sédation). Une association linéaire négative et significative a été observée entre les deux réflexes pupillaires (i.e. le RPM et le RDP) et les concentrations sériques de midazolam. Malgré le fait que les concentrations de midazolam étaient minimes et inférieures aux normes thérapeutiques utilisées en clinique, il est possible que les concentrations sériques de midazolam aient eu une influence mineure sur les mesures pupillaires chez certains patients de notre échantillon (175). Il serait intéressant d'explorer éventuellement les effets du midazolam sur les réflexes pupillaires chez les patients TCC à l'USI.

6.7 Généralisation des résultats pour le TCC à l'USI et retombées

Comme cette étude comprenait beaucoup de critères d'exclusion dans le but d'éliminer la majorité des variables confondantes, il n'est pas possible de prendre pour acquis que le RPM peut être utilisé pour l'évaluation de l'état analgésique chez tous les patients TCC modéré à sévère à l'USI.

Malgré ces limites, cette étude présente plusieurs retombées positives. D'abord, le fait que les réflexes pupillaires peuvent être interprétés comme étant des marqueurs valides de l'analgésie induite par les opiacés chez les patients TCC sédationnés et incapables de communiquer peut avoir une grande importance au niveau clinique. Dû au fait que la concentration sérique des sédatifs et des analgésiques n'est pas accessible pour les cliniciens à

l'USI, le RPM pourrait être envisagé comme un substitut pour évaluer les besoins analgésiques avant une procédure nociceptive de routine chez les patients TCC à l'USI. En plus, l'utilisation du RPM permettrait de faire ceci sans avoir recours à une procédure nociceptive additionnelle, et donc, les cliniciens à l'USI n'auraient pas à se soucier des fluctuations délétères de PIC que la stimulation nociceptive additionnelle peut causer chez le TCC. En tenant compte de ce risque d'augmentation de la PIC lors de l'utilisation du RDP, la validation de l'utilité du RPM pour l'évaluer les besoins analgésiques permettrait l'emploi d'une métrique plus sécuritaire pour cette clientèle vulnérable. De ce fait, l'utilisation du RPM à l'USI permettrait aux cliniciens à l'USI de recourir à un moyen valide pour d'identifier rapidement les patients victimes d'insuffisance analgésique et d'ajuster la perfusion d'analgésiques en conséquence. Mentionnons également qu'une gestion efficace de l'administration d'opiacés est très importante chez le patient TCC à l'USI car une insuffisance analgésique peut mener à des conséquences telles que l'agitation et la résistance des voies respiratoires alors qu'une utilisation excessive des opiacés peut être liée à la tolérance et à l'hyperalgésie (69, 70, 176). Dans ce sens, l'accès à cette nouvelle métrique permettrait d'ajuster les protocoles existants sur la prise en charge de la douleur chez les patients TCC modéré sévère à l'USI, en améliorant les pratiques de gestion de l'analgésie chez cette clientèle de patients vulnérables.

Comme mentionné précédemment, ce projet s'insèrent dans le cadre d'une étude de grande envergure portant sur la validité des réflexes pupillaires pour évaluer les besoins analgésiques chez plus de 100 patients TCC modéré à sévère, sédationnés et ventilés mécaniquement à l'USI. Dans le futur, il serait intéressant d'explorer la validité du PLR pour évaluer l'état analgésique chez les patients TCC modéré à sévère lors de procédures nociceptives fréquemment administrées à l'USI comme la succion endotrachéale. Lors de cette prochaine

étude, il serait pertinent de collecter des mesures pupillaires avant, pendant et après la procédure nociceptive.

7. Conclusion

Ce travail est une preuve de concept et montre que le RPM pourrait être utile afin d'évaluer l'état analgésique chez les patients TCC modéré à sévère et sédationnés à l'USI. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que le RPM est un marqueur sensible de l'analgésie. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires, le RPM pourrait être envisagé en complémentarité avec d'autres indicateurs observationnels de douleur reconnus afin d'évaluer la douleur chez le patient TCC sédationné et incapables de communiquer.

Dans l'ensemble, considérant les écrits scientifiques limités sur le sujet, cette étude contribue à l'avancement des connaissances sur la vidéo-pupillométrie pour l'évaluation de l'état analgésique du patient TCC ventilé mécaniquement à l'USI. Bien que les concentrations sériques d'analgésiques et de sédatifs ont ajouté de la rigueur aux analyses de l'étude, les effets pharmacodynamiques des analgésiques et des sédatifs sur la réactivité pupillaire à la suite d'une procédure nociceptive des patients TCC à l'USI justifient d'autres investigations. Sur le plan clinique, 40% des patients TCC participants présentaient des signes comportementaux d'insuffisance analgésique à un moment ou à un autre lors de la stimulation nociceptive. Ceci lève un doute sur les connaissances et l'utilisation des outils de détection de la douleur par les cliniciens de l'USI. Compte tenu de ces résultats préoccupants, des efforts supplémentaires devraient être déployés dans les milieux cliniques afin de promouvoir les échelles de douleur comportementale et la vidéo-pupillométrie comme moyen complémentaire pour l'évaluation de la douleur et de l'état analgésique des patients TCC sédationnés et incapables de communiquer.

8. Bibliographie

1. Fu TS, Jing R, McFaul SR, Cusimano MD. Recent trends in hospitalization and in-hospital mortality associated with traumatic brain injury in Canada: A nationwide, population-based study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(3):449-54.
2. Popescu C, Angheliescu A, Daia C, Onose G. Actual data on epidemiological evolution and prevention endeavours regarding traumatic brain injury. *J Med Life.* 2015;8(3):272-7.
3. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature reviews Neurology.* 2013;9(4):231-6.
4. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury–related emergency department visits, hospitalizations, and deaths—United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveillance Summaries.* 2017;66(9):1.
5. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2010. p. 2010.
6. Statistiques sur les personnes ayant un TCC: Info TCC; [Available from: <http://www.repar.veille.qc.ca/info-tcc/Statistiques-sur-les-personnes>].
7. Truchon C. Guide de pratique clinique pour la réadaptation des adultes ayant subi un traumatisme craniocérébral modéré-grave. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
8. Frost RB, Farrer TJ, Primosch M, Hedges DW. Prevalence of Traumatic Brain Injury in the General Adult Population: A Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):154-9.
9. Frost RB, Farrer TJ, Primosch M, Hedges DW. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: a meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):154-9.
10. Silver JM, McAllister, T. W., & Yudofsky, S. C. *Textbook of Traumatic Brain Injury*: American Psychiatric Pub; 2011.
11. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology.* 2008;7(8):728-41.
12. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 2018;37(2):171-86.
13. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
14. Lieba-Samal D, Platzer P, Seidel S, Klaschterka P, Knopf A, Wober C. Characteristics of acute posttraumatic headache following mild head injury. *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2011;31(16):1618-26.
15. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain(R) study. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2014;189(1):39-47.
16. Puntillo KA, Max A, Chaize M, Chanques G, Azoulay E. Patient Recollection of ICU Procedural Pain and Post ICU Burden: The Memory Study. *Critical care medicine.* 2016;44(11):1988-95.
17. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology.* 2012;116(5):1006-12.

18. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. Pain assessment in the patient unable to self-report: position statement with clinical practice recommendations. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*. 2011;12(4):230-50.
19. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3:S2.
20. Mayer CL, Huber BR, Peskind E. Traumatic Brain Injury, Neuroinflammation, and Post-Traumatic Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(9):1523-30.
21. Zasler N, Katz D, Ross Zafonte D. *Brain Injury Medicine: Principles and Practice*: Springer Publishing Company; 2007. 748 p.
22. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical care medicine*. 2001;29(12):2258-63.
23. Arbour C, Gelinas C, Loisel CG, Bourgault P. An exploratory study of the bilateral bispectral index for pain detection in traumatic-brain-injured patients with altered level of consciousness. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2015;47(3):166-77.
24. Samuel IO, Clarke RS, Dundee JW. Some circulatory and respiratory effects of morphine in patients without pre-existing cardiac disease. *British journal of anaesthesia*. 1977;49(9):927-33.
25. Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, De Jong A, Carr J, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(4):812-20.
26. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesthesia and analgesia*. 2015;120(6):1297-300.
27. Günther AC, Bottai M, Schandl AR, Storm H, Rossi P, Sackey PV. Palmar skin conductance variability and the relation to stimulation, pain and the motor activity assessment scale in intensive care unit patients. *Critical Care*. 2013;17(2):R51.
28. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):439-73.
29. Vinclair M, Schilte C, Roudaud F, Lavolaine J, Francony G, Bouzat P, et al. Using Pupillary Pain Index to Assess Nociception in Sedated Critically Ill Patients. *Anesthesia and analgesia*. 2019.
30. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R161.
31. Arbour C, Choiniere M, Topolovec-Vranic J, Loisel CG, Puntillo K, Gelinas C. Detecting pain in traumatic brain-injured patients with different levels of consciousness during common procedures in the ICU: typical or atypical behaviors? *The Clinical journal of pain*. 2014;30(11):960-9.
32. 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 Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018;62(8):1050-6.

33. Eisenach JC, Curry R, Aschenbrenner CA, Coghill RC, Houle TT. Pupil responses and pain ratings to heat stimuli: Reliability and effects of expectations and a conditioning pain stimulus. *Journal of Neuroscience Methods*. 2017;279:52-9.
34. Arbour C, Choiniere M, Topolovec-Vranic J, Loiselle CG, Gelinas C. Can fluctuations in vital signs be used for pain assessment in critically ill patients with a traumatic brain injury? *Pain research and treatment*. 2014;2014:175794.
35. Bellieni CV, Burrioni A, Perrone S, Cordelli DM, Nenci A, Lunghi A, et al. Intracranial Pressure during Procedural Pain. *Neonatology*. 2003;84(3):202-5.
36. Stein DM, Hu PF, Brenner M, Sheth KN, Liu KH, Xiong W, et al. Brief episodes of intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion are associated with poor functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011;71(2):364-73; discussion 73-4.
37. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J. Timing and duration of intracranial hypertension versus outcomes after severe traumatic brain injury. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(12):1261-72.
38. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1125-31.
39. Guglielminotti J, Mentre F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesthesia and analgesia*. 2013;116(5):1057-62.
40. Brooks JCW, Davies W-E, Pickering AE. Resolving the Brainstem Contributions to Attentional Analgesia. *J Neurosci*. 2017;37(9):2279-91.
41. Belani KG, Sessler DI, Larson MD, Lopez MA, Washington DE, Ozaki M, et al. The pupillary light reflex. Effects of anesthetics and hyperthermia. *Anesthesiology*. 1993;79(1):23-7.
42. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1993;76(5):1072-8.
43. Gray AT, Krejci ST, Larson MD. Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans. *Arch Neurol*. 1997;54(5):579-84.
44. Olson DM, Fishel M. The Use of Automated Pupillometry in Critical Care. *Critical care nursing clinics of North America*. 2016;28(1):101-7.
45. Olson DM, Stutzman S, Saju C, Wilson M, Zhao W, Aiyagari V. Interrater Reliability of Pupillary Assessments. *Neurocritical care*. 2016;24(2):251-7.
46. Jahns FP, Miroz JP, Messerer M, Daniel RT, Taccone FS, Eckert P, et al. Quantitative pupillometry for the monitoring of intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2019;23(1):155.
47. Dash HH, Chavali S. Management of traumatic brain injury patients. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(1):12-21.
48. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(11):1637-40.
49. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9233):923-9.
50. Malec JF, Brown AW, Leibson CL, Flaada JT, Mandrekar JN, Diehl NN, et al. The mayo classification system for traumatic brain injury severity. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(9):1417-24.

51. van Baalen B, Odding E, Maas AI, Ribbers GM, Bergen MP, Stam HJ. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disability and rehabilitation*. 2003;25(1):9-18.
52. Felise S, Zollman MDFF. *Manual of Traumatic Brain Injury: Assessment and Management*: Springer Publishing Company; 2016.
53. Dias D, Resende M, Diniz G. Patient stress in intensive care: Comparison between a coronary care unit and a general postoperative unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2015;27.
54. Siffleet J, Young J, Nikoletti S, Shaw T. Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *Journal of clinical nursing*. 2007;16(11):2142-8.
55. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106(4):687-95; quiz 891-2.
56. Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Editor's Commentary. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:2 p preceding S1.
57. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2012;20:12.
58. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition*. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
59. Mijzen EJ, Jacobs B, Aslan A, Rodgers MG. Propofol infusion syndrome heralded by ECG changes. *Neurocritical care*. 2012;17(2):260-4.
60. Sanfilippo F, Santonocito C, Veenith T, Astuto M, Maybauer MO. The role of neuromuscular blockade in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocritical care*. 2015;22(2):325-34.
61. Pasero C, Puntillo K, Li D, Mularski RA, Grap MJ, Erstad BL, et al. Structured Approaches to Pain Management in the ICU. *Chest*. 2009;135(6):1665-72.
62. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020.
63. Fernandez E, Turk DC. Sensory and affective components of pain: separation and synthesis. *Psychological bulletin*. 1992;112(2):205-17.
64. McCaffery M, Beebe, A. *Pain Clinical manual for nursing practice*. Mosby, St. Louis.1989.
65. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
66. Williams ACdC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.
67. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.
68. International Pain Summit Of The International Association For The Study Of P. Declaration of Montreal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2011;25(1):29-31.
69. Bogner J, Barrett RS, Hammond FM, Horn SD, Corrigan JD, Rosenthal J, et al. Predictors of Agitated Behavior During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015;96(8 Suppl):S274-81.e4.

70. Tipton MJ, Harper A, Paton JFR, Costello JT. The human ventilatory response to stress: rate or depth? *J Physiol.* 2017;595(17):5729-52.
71. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell J, Frank E., et al. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *Jama.* 2004;291(14):1753-62.
72. Walker WC. Pain Pathoetiology After TBI: Neural and Nonneural Mechanisms. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 2004;19(1):72-81.
73. Walker WC, Seel RT, Curtiss G, Warden DL. Headache After Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2005;86(9):1793-800.
74. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine.* 2013;41(1):263-306.
75. Martel MO, Thibault P, Sullivan MJ. The persistence of pain behaviors in patients with chronic back pain is independent of pain and psychological factors. *Pain.* 2010;151(2):330-6.
76. Gholami B, Haddad WM, Tannenbaum AR. Agitation and pain assessment using digital imaging. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:2176-9.
77. Nazari R, Pahlevan Sharif S, Allen K-A, Sharif Nia H, Yee B-L, Yaghoobzadeh A. Behavioral Pain Indicators in Patients with Traumatic Brain Injury Admitted to an Intensive Care Unit 2018. 197-203 p.
78. Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses.* 2006;15(4):420-7.
79. Gelinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *The Clinical journal of pain.* 2007;23(6):497-505.
80. Gelinas C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *J Crit Care.* 2009;24(4):628.e7-17.
81. Tousignant-Laflamme Y, Bourgault P, Gelinas C, Marchand S. Assessing pain behaviors in healthy subjects using the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT): a pilot study. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society.* 2010;11(10):983-7.
82. Gelinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo KA, Johnston CC. Sensitivity and specificity of the critical-care pain observation tool for the detection of pain in intubated adults after cardiac surgery. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(1):58-67.
83. Arbour C, Gelinas C. Behavioral and physiologic indicators of pain in nonverbal patients with a traumatic brain injury: an integrative review. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses.* 2014;15(2):506-18.
84. Le Q, Gelinas C, Arbour C, Rodrigue N. Description of behaviors in nonverbal critically ill patients with a traumatic brain injury when exposed to common procedures in the intensive care unit: a pilot study. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses.* 2013;14(4):e251-e61.
85. Pinheiro ARPdQ, Marques RMD. Behavioral Pain Scale e Critical Care Pain Observation Tool para avaliação da dor em pacientes graves intubados orotraquealmente. Revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2019;31:571-81.

86. Ribeiro CJN, Lima A, de Araújo RAS, Nunes MDS, Alves JAB, Dantas DV, et al. Psychometric Properties of the Behavioral Pain Scale in Traumatic Brain Injury. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*. 2019;20(2):152-7.
87. Arbour C, Gelinac C. Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive & critical care nursing*. 2010;26(2):83-90.
88. Azevedo-Santos IF, DeSantana JM. Pain measurement techniques: spotlight on mechanically ventilated patients. *J Pain Res*. 2018;11:2969-80.
89. Coleman RM, Tousignant-Laflamme Y, Ouellet P, Parenteau-Goudreault É, Cogan J, Bourgault P. The Use of the Bispectral Index in the Detection of Pain in Mechanically Ventilated Adults in the Intensive Care Unit: A Review of the Literature. *Pain Research and Management*. 2015;20:981419.
90. Gélinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A, Bourgault P. Exploring the validity of the bispectral index, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: A pilot study. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2011;27(1):46-52.
91. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *Journal of Critical Care*. 2009;24(3):472.e9-.e13.
92. Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Desmonts JM. Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):211-3.
93. Grapperon J, Pignol AC, Vion-Dury J. La mesure de la réaction électrodermale. *L'Encéphale*. 2012;38(2):149-55.
94. Larson MD, Singh V. Portable infrared pupillometry in critical care. *Crit Care*. 2016;20(1):161.
95. Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye*: Wiley; 2013.
96. Ong C, Hutch M, Smirnakis S. The Effect of Ambient Light Conditions on Quantitative Pupillometry. *Neurocritical care*. 2019;30(2):316-21.
97. Worthley LI. The pupillary light reflex in the critically ill patient. *Crit Care Resusc*. 2000;2(1):7-8.
98. Ishiguro T, Tamagawa S, Ogawa H. [Changes of pupil size in brain death patients]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1992;94(9):864-73.
99. Teasdale G, Knill-Jones R, van der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1978;41(7):603-10.
100. van den Berge JH, Schouten HJ, Boomstra S, van Drunen Littel S, Braakman R. Interobserver agreement in assessment of ocular signs in coma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1979;42(12):1163-8.
101. Wilson SF, Amling JK, Floyd SD, McNair ND. Determining interrater reliability of nurses' assessments of pupillary size and reaction. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 1988;20(3):189-92.
102. Loewenfeld IE, Loewenfeld O. *The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Application*1993.

103. Feigl B, Zele AJ, Fader SM, Howes AN, Hughes CE, Jones KA, et al. The post-illumination pupil response of melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):e230-4.
104. Ferrari GL, Marques JLB, Gandhi RA, Heller SR, Schneider FK, Tesfaye S, et al. Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *BioMedical Engineering OnLine.* 2010;9(1):26.
105. Park JC, Chen Y-F, Blair NP, Chau FY, Lim JI, Leiderman YI, et al. Pupillary responses in non-proliferative diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2017;7:44987-.
106. Park JC, Moss HE, McAnany JJ. The Pupillary Light Reflex in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2016;57(1):23-9.
107. Sabeti F, Nolan CJ, James AC, Jenkins A, Maddess T. Multifocal Pupillography Identifies Changes in Visual Sensitivity According to Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4504-13.
108. Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 1986;3(1):38-41.
109. Collison FT, Park JC, Fishman GA, McAnany JJ, Stone EM. Full-Field Pupillary Light Responses, Luminance Thresholds, and Light Discomfort Thresholds in CEP290 Leber Congenital Amaurosis Patients. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2015;56(12):7130-6.
110. Collison FT, Park JC, Fishman GA, Stone EM, McAnany JJ. Two-color pupillometry in enhanced S-cone syndrome caused by NR2E3 mutations. *Doc Ophthalmol.* 2016;132(3):157-66.
111. Kawasaki A, Collomb S, Léon L, Münch M. Pupil responses derived from outer and inner retinal photoreception are normal in patients with hereditary optic neuropathy. *Exp Eye Res.* 2014;120:161-6.
112. Park JC, Moura AL, Raza AS, Rhee DW, Kardon RH, Hood DC. Toward a clinical protocol for assessing rod, cone, and melanopsin contributions to the human pupil response. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2011;52(9):6624-35.
113. Ozsutcu M, Ozkaya E, Demir A, Erenberk U, Sogut A, Dundaroz R. Pupillometric Assessment of Autonomic Nervous System in Children with Allergic Rhinitis. *Medical Principles and Practice.* 2013;22(5):444-8.
114. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, Bourgeat P, Villemagne V, Rowe CC, et al. Pupil response biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(9):931-9.
115. Tales A, Troscianko T, Lush D, Haworth J, Wilcock GK, Butler SR. The pupillary light reflex in aging and Alzheimer's disease. *Aging (Milano).* 2001;13(6):473-8.
116. Giza E, Fotiou D, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karlovasitou A. Pupil light reflex in Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *Int J Neurosci.* 2011;121(1):37-43.
117. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Pupillary diameter and light reflex. *Journal of neurotrauma.* 2000;17(6-7):583-90.
118. Phillips SS, Mueller CM, Nogueira RG, Khalifa YM. A Systematic Review Assessing the Current State of Automated Pupillometry in the NeuroICU. *Neurocritical care.* 2019;31(1):142-61.
119. Adhikari P, Zele AJ, Feigl B. The Post-Illumination Pupil Response (PIPR). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(6):3838-49.

120. Larson MD, Behrends M. Portable Infrared Pupillometry: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;120(6):1242-53.
121. Lee MH, Mitra B, Pui JK, Fitzgerald M. The use and uptake of pupillometers in the Intensive Care Unit. *Australian Critical Care*. 2018;31(4):199-203.
122. Lee MH, Mitra B, Pui JK, Fitzgerald M. The use and uptake of pupillometers in the Intensive Care Unit. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*. 2018;31(4):199-203.
123. Yang LL, Niemann CU, Larson MD. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors. *Anesthesiology*. 2003;99(6):1281-6.
124. Oka S, Chapman CR, Kim B, Nakajima I, Shimizu O, Oi Y. Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2007;118(9):2016-24.
125. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91(3):347-52.
126. 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.
127. Safran AB. Effects of centrally depressant drugs on pupillary function: significance for normal and diseased subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18 Suppl 1(Suppl 1):91S-3S.
128. Eilers H, Larson MD. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Auton Neurosci*. 2010;152(1-2):108-14.
129. Theodossiadis PG, Achtsidis V, Theodoropoulou S, Tentolouris N, Komninou C, Fountas KN. The effect of alpha antagonists on pupil dynamics: implications for the diagnosis of intraoperative floppy iris syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(4):620-6.
130. Larson MD, Talke PO. Effect of dexmedetomidine, an α 2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(1):27-33.
131. Theofilopoulos N, McDade G, Szabadi E, Bradshaw CM. Effects of reboxetine and desipramine on the kinetics of the pupillary light reflex. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(3):251-5.
132. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology*. 1997;87(4):849-55.
133. Rouche O, Wolak-Thierry A, Destoop Q, Milloncourt L, Floch T, Raclot P, et al. Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):5-.
134. Ong GL, Bruning HA. Dilated fixed pupils due to administration of high doses of dopamine hydrochloride. *Critical care medicine*. 1981;9(9):658-9.
135. Larson MD. The Effect of Antiemetics on Pupillary Reflex Dilation During Epidural/General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(6):1652-6.
136. Taylor WR, Chen JW, Meltzer H, Gennarelli TA, Kelbch C, Knowlton S, et al. Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(1):205-13.

137. Ritter AM, Muizelaar JP, Barnes T, Choi S, Fatouros P, Ward J, et al. Brain Stem Blood Flow, Pupillary Response, and Outcome in Patients with Severe Head Injuries. *Neurosurgery*. 1999;44(5):941-8.
138. Goila AK, Pawar M. The diagnosis of brain death. *Indian J Crit Care Med*. 2009;13(1):7-11.
139. Tsuei BJ, Kearney PA. Hypothermia in the trauma patient. *Injury*. 2004;35(1):7-15.
140. Meyer S, Gibb T, Jurkovich GJ. Evaluation and significance of the pupillary light reflex in trauma patients. *Annals of Emergency Medicine*. 1993;22(6):1052-7.
141. Larson MD, Sessler DI, McGuire J, Hynson JM. Isoflurane, but not mild hypothermia, depresses the human pupillary light reflex. *Anesthesiology*. 1991;75(1):62-7.
142. Larson MD, O'Donnell BR, Merrifield BF. Ocular hypothermia depresses the human pupillary light reflex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(13):3285-7.
143. Guillon M, Dumbleton K, Theodoratos P, Gobbe M, Wooley CB, Moody K. The Effects of Age, Refractive Status, and Luminance on Pupil Size. *Optom Vis Sci*. 2016;93(9):1093-100.
144. Polit DF, Beck CT. *Nursing Research: Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice*: Wolters Kluwer Health/lippincott Williams & Wilkins; 2008.
145. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen J-F, Taccone FS, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Critical Care*. 2016;20(1):128.
146. Tennant F. The rapid eye test to detect drug abuse. *Postgraduate Medicine*. 1988;84(1):108-14.
147. Steinhauer SR, Hakerem G. The pupillary response in cognitive psychophysiology and schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;658:182-204.
148. Bakes A, Bradshaw CM, Szabadi E. Attenuation of the pupillary light reflex in anxious patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(3):377-81.
149. Bettini L, Moore K. Central Sensitization in Functional Chronic Pain Syndromes: Overview and Clinical Application. *Pain Management Nursing*. 2016;17(5):333-8.
150. Kazim SF, Shamim MS, Tahir MZ, Enam SA, Waheed S. Management of penetrating brain injury. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(3):395-402.
151. Altay Y, Altay MM, Demirok G, Balta O, Bolu H. Measurements of Pupillary Diameter and Wavefront Aberrations in Pregnant Women. *Scientifica*. 2016;2016:4129524.
152. LOWENSTEIN O. ALTERNATING CONTRACTION ANISOCORIA: A Pupillary Syndrome of the Anterior Midbrain. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1954;72(6):742-57.
153. Spector RH. The pupils. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations 3rd edition*: Butterworths; 1990.
154. Baikoff G, Lutun E, Ferraz C, Wei J. Static and dynamic analysis of the anterior segment with optical coherence tomography. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2004;30(9):1843-50.
155. Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic medicine*. 1986;3(1):38-41.
156. KERR FWL, BROWN JA. Pupillomotor Pathways In the Spinal Cord. *Archives of Neurology*. 1964;10(3):262-70.
157. Pasero C. Challenges in pain assessment. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2009;24(1):50-4.
158. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;34(1-4):45-55.

159. Code civil du Québec, Stat. CCQ-1991.
160. Schnakers C, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Majerus S, Ledoux D, Boly M, et al. The Nociception Coma Scale: a new tool to assess nociception in disorders of consciousness. *Pain*. 2010;148(2):215-9.
161. Larson MD, Berry PD. Supraspinal pupillary effects of intravenous and epidural fentanyl during isoflurane anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2000;25(1):60-6.
162. Jutras M, Williamson D, Chassé M, Leclair G. Development and validation of a liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of five analgesics and sedatives, and six of their active metabolites in human plasma: Application to a clinical study on the determination of neurological death in the intensive care unit. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;190:113521.
163. Haddock JH, Mercante DE, Paccione R, Breaux JL, Jolley SE, Johnson JL, et al. Use of Digital Pupillometry to Measure Sedative Response to Propofol. *Ochsner J*. 2017;17(3):250-3.
164. Shirozu K, Setoguchi H, Tokuda K, Karashima Y, Ikeda M, Kubo M, et al. The effects of anesthetic agents on pupillary function during general anesthesia using the automated infrared quantitative pupillometer. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017;31(2):291-6.
165. Do MT, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev*. 2010;90(4):1547-81.
166. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology*. 1996;84(1):52-63.
167. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1996;85(4):748-54.
168. Usui S, Stark L. A model for nonlinear stochastic behavior of the pupil. *Biol Cybern*. 1982;45(1):13-21.
169. Ito Y, Teruya K, Kubota H, Yorozu T, Nakajima E. Factors affecting pain assessment scores in patients on mechanical ventilation. *Intensive & critical care nursing*. 2017;42:75-9.
170. Gélinas C, Boitor M, Puntillo KA, Arbour C, Topolovec-Vranic J, Cusimano MD, et al. Behaviors Indicative of Pain in Brain-Injured Adult Patients With Different Levels of Consciousness in the Intensive Care Unit. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57(4):761-73.
171. Roulin M-J, Ramelet A-S. Behavioral changes in brain-injured critical care adults with different levels of consciousness during nociceptive stimulation: an observational study. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(8):1115-23.
172. Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Critical Care*. 2020;24(1):5.
173. Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, Klein S, Rückert A, Wittig H, et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1998;89(5):707-12.
174. Hashimoto T, Nakamura N, Richard KE, Frowein RA. Primary brain stem lesions caused by closed head injuries. *Neurosurg Rev*. 1993;16(4):291-8.
175. emc. Midazolam 1 mg/ml Solution for Injection or Infusion [Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/about-the-emc>].
176. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2019;380(4):365-78.

177. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*. 2003;289(22):2983-91.
178. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant JY, et al. Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2006;25(7):696-701.

9. Annexe

9.1 Score BPS

Tableau I. Échelle BPS (22)

Critères	Description	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Adapté	1
	Lutte ponctuellement	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

9.2 Score RASS

Tableau II. Échelle RASS (177, 178)

Score	Terme	Description
+4	Combatif	Violent, danger immédiat pour le personnel
+3	Très agité	Agressif, retire les tubes et les cathéters ou tire sur ces derniers
+2	Agité	Bouge sans raison et combat l'appareil de ventilation mécanique
+1	Nerveux	Anxieux et inquiet, mais ses mouvements ne sont pas agressifs ou vigoureux
0	Calme et alerte	
-1	Somnolence	Pas totalement alerte, mais suffisamment conscient pour se réveiller au son d'une voix (ouvre les yeux et établit un contact visuel >10 secondes)
-2	Sédation légère	Se réveille brièvement au son d'une voix (ouvre les yeux et établit un contact visuel <10 secondes)
-3	Sédation modérée	Bouge ou ouvre les yeux au son d'une voix (mais pas de contact visuel)
-4	Sédation profonde	Aucune réaction aux voix, mais bouge les yeux ou les ouvre après une stimulation physique
-5	Impossible à réveiller	Aucune réaction aux voix ni aux stimulation physiques