

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 2008

THESE N° 3156 / 1

**EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS
DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES
CHEZ L'ENFANT (2 à 15 ANS) : ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE**

SCD UNIV.LIMOGES



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2008

PAR

Monsieur Frédéric PEPINO

Né le 11 mai 1978 à Cambrai

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Feiss
Mme le Professeur Nathan
M. le Professeur Moulies
Mme le Professeur Mathonnet
M. le Docteur Béchonnet
M. le Docteur Gobeaux

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

| | |
|---------------------------------------|---|
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul * (C.S) | OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Sophie | BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S) | NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S) | MEDECINE INTERNE |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S) | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves (C.S) | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BEDANE Christophe (C.S) | DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE |
| BERTIN Philippe FF (C.S) | THERAPEUTIQUE |
| BESSEDE Jean-Pierre (C.S) | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| BONNAUD François (C.S) | PNEUMOLOGIE |
| BONNETBLANC Jean-Marie | DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE |
| BORDESSOULE Dominique (C.S) | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre (C.S) | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S) | PSYCHIATRIE ADULTES |
| COGNE Michel (C.S) | IMMUNOLOGIE |
| COLOMBEAU Pierre | UROLOGIE |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| DANTOINE Thierry | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| DARDE Marie-Laure (C.S) | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE |
| DAVIET Jean-Christophe | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) | PEDIATRIE |
| DENIS François (C.S) | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| DESCOTTES Bernard (C.S) | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| DESSPORT Jean-Claude | NUTRITION |
| DUDOGNON Pierre (Sunombre 31/08/2009) | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| DUMAS Jean-Philippe (C.S) | UROLOGIE |
| DUMONT Daniel (C.S) | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL |
| ESSIG Marie | NEPHROLOGIE |
| FEISS Pierre (C.S) | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE |
| FEUILLARD Jean (C.S) | HEMATOLOGIE |
| GAINANT Alain (C.S) | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GAROUX Roger (C.S) | PEDOPSYCHIATRIE |
| JACCARD Arnaud | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION |
| GASTINNE Hervé (C.S) | REANIMATION MEDICALE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile | IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François (C.S) | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE |
| LACROIX Philippe | MEDECINE VASCULAIRE |
| LASKAR Marc (C.S) | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| MABIT Christian | ANATOMIE |
| MAGY Laurent | NEUROLOGIE |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |

MATHONNET Muriel
 MAUBON Antoine (C.S)
 MELLONI Boris
 MERLE Louis (C.S)
 MONTEIL Jacques
 MOREAU Jean-Jacques (C.S)
 MOULIES Dominique (C.S)
 MOUNAYER Charbel
 NATHAN-DENIZOT Nathalie
 PARAF François
 PLOY Marie-Cécile
 PREUX Pierre-Marie
 RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010) (C.S)
 ROBERT Pierre-Yves
 SALLE Jean-Yves (C.S)
 SAUTEREAU Denis (C.S)
 SAUVAGE Jean-Pierre
 STURTZ Franck
 TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
 TREVES Richard
 TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
 VALLAT Jean-Michel (C.S)
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude (C.S)
 VERGNENEGRE Alain (C.S)
 VIDAL Elisabeth (C.S)
 VIGNON Philippe
 VIROT Patrice (C.S)
 WEINBRECK Pierre (C.S)
 YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE - CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|------------------------------------|--|
| AJZENBERG Daniel | Parasitologie et Mycologie |
| ANTONINI Marie-Thérèse (CS) | Physiologie |
| BOURTHOMIEU Sylvie | Cytologie et Histologie |
| BOUTEILLE Bernard | Parasitologie - Mycologie |
| CHABLE Hélène | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| DRUET-CABANAC Michel | Médecine et Santé au Travail |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine | Anatomie - Chirurgie Digestive |
| ESCLAIRE Françoise | Biologie Cellulaire |
| FUNALOT Benoît | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| JULIA Annie (Départ le 01/01/2009) | Hématologie |
| LE GUYADER Alexandre | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| MOUNIER Marcelle | Bactériologie - Virologie - Hygiène Hospitalière |
| PETIT Barbara | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| PICARD Nicolas | Pharmacologie Fondamentale |
| QUELVEN-BERTIN Isabelle | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| TERRO Faraj | Biologie Cellulaire |
| VERGNE-SALLE Pascale | Thérapeutique |
| VINCENT François | Physiologie |

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

| | |
|----------------|-------------|
| CAIRE François | Physiologie |
|----------------|-------------|

P.R.A.G.

| | |
|----------------|---------|
| GAUTIER Sylvie | Anglais |
|----------------|---------|

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

| | |
|----------------------|-------------------|
| BUCHON Daniel | Médecine générale |
| BUISSON Jean-Gabriel | Médecine générale |

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

| | |
|--------------------|-------------------|
| DUMOITIER Nathalie | Médecine Générale |
| PREVOST Martine | Médecine Générale |

A mon grand-père martiniquais Georges Jean-Charles,
Tu es parti beaucoup trop tôt
Digne et droit malgré la maladie.
J'espère que de là-haut, tu es fier
De ce que je suis devenu
Après tous les sacrifices et choix
Que toi, tu as du faire en ton temps.

A ma grand-mère martiniquaise Juliette Jean-Charles,
Toi dont le temps efface au fur et à mesure
Tous ces souvenirs,
Sache que je n'oublierai jamais
D'où je viens.

A mon grand-père Jean-Michel Pepino,
Merci pour tous ces bons moments passés à tes côtés
A Nice ou Laval,
Et pour ton soutien
Tout au long de ces années.

A ma grand-mère Yvette Pepino,
Je ne t'ai pas beaucoup connue,
J'espère que de là-haut
Tu veilles sur notre famille.

A mes parents Jean-Antoine et Claudine,
Un grand merci pour
M'avoir fait tel que je suis,
Pour votre soutien constant,
Pendant des moments très difficiles
De mon existence,
Et tout simplement pour votre amour.

A mon frère Jean-Yves,
Pour tout ce que nous avons vécu ensemble
Et ce malgré nos chamailleries
Qui ont rendu fous nos parents.

A l'ensemble de mes oncles et tantes en particulier
Catherine, Michel, Philippe, Daniel
A l'ensemble de mes cousins et cousines en particulier
Sébastien, Florent, Dorothée, Alexandre,
Merci pour tous ces moments passés
Quand nous arrivons à réunir notre grande famille.

Aux membres de ce jury,

A Monsieur le Professeur Feiss,
Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale,
Anesthésiologiste des hôpitaux.

Vous nous avez accueillis dans le service d'Anesthésiologie
Et guidé nos premiers pas dans cette passionnante spécialité.
Vous nous avez accordé notre confiance pour le travail quotidien,
Malgré nos égarements vestimentaires.
Vous avez accepté de présider ce jury,
Soyez chaleureusement remercié et recevez notre reconnaissance.

A Madame le Professeur Nathan-Denizot,
Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale,
Anesthésiologiste des hôpitaux,
Chef de service.

Vous nous avez accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail
Nous vous remercions pour votre disponibilité et pour votre aide précieuse
Ainsi que pour tout votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Moulies,
Chirurgie infantile,
Chirurgien des hôpitaux,
Chef de service.

Nous vous remercions pour nous avoir accueillis dans votre service.
Vous avez accepté de siéger dans ce jury
Et de juger ce travail.
Veuillez recevoir notre respect le plus profond.

A Madame le Professeur Mathonnet,
Chirurgie digestive,
Chirurgien des hôpitaux.

Nous avons pu être témoins de votre compétence et de votre dextérité
Bien appréciées et connues de tous.
Vous avez accepté de siéger dans ce jury
Et de juger ce travail.
Nous vous en remercions vivement.

A Monsieur le Docteur Béchonnet,

Anesthésiste des hôpitaux

Praticien hospitalier.

Nous vous remercions pour tout votre enseignement

En anesthésie pédiatrique et vos conseils bien précieux.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur de Docteur Gobeaux,

Réanimateur des Hôpitaux

Praticien hospitalier.

Nous vous remercions pour tout votre enseignement

En réanimation.

Avoir été un de vos derniers internes nous a procuré

Beaucoup de joie et de fierté.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail

A toutes les personnes ayant permis de ce travail,

Aux infirmières et infirmiers de salle de réveil qui m'ont aidé pour le relevé des données,

Aux infirmières et infirmiers des services de chirurgie pédiatrique et de pédiatrie qui m'ont aidé,

Aux secrétaires du service de chirurgie pédiatrique, pour leur gentillesse et sourire en particulier les deux Sandrine et Françoise,

A Maryline pour m'avoir aidé dans le recueil des données,

A Monsieur Dalmay, Monsieur le Dr Marin et Monsieur le Pr Preux pour m'avoir aidé pour les statistiques,

A Isabelle Odin, pour son extrême gentillesse et sa grande disponibilité,

Je vous remercie infiniment.

A mes amis,

A Patrick et Céline,

Je vous remercie de votre amitié et de votre gentillesse
Ainsi que pour tous ces bons moments que nous avons passés.

A Nicolas M, Nicolas C, Thomas,

Je vous remercie pour votre amitié,
Votre soutien dans les moments difficiles
Et toutes ces bonnes soirées que nous avons passées.

A Constance, Gwenaëlle, Alexandre, Delphine,

Je vous remercie pour tous les bons moments passés
En attendant de vous revoir à Marseille.

A Julien, Krystelle, Emmanuelle,

Vous resterez à jamais mes meilleurs amis d'enfance
Et même plus.

A Sébastien et Stéphanie,

Merci pour votre amitié.

A mes co-internes,

Un grand merci pour votre soutien.

A tous ceux qui ont changé ma vie après les avoir rencontrés,

A Mesdames Coissart et Cassini,

Mes professeurs de piano et de musique de chambre,

A Monsieur Barré, mon professeur de violon-alto,

Je vous remercie pour vos enseignements et

Pour avoir partagé avec moi vos passions instrumentales.

A Monsieur Penichon, Maître d'aikido

Senseï, je vous remercie de m'avoir

Doté de cette force physique et mentale

Capable de soulever des montagnes.

A mes différents professeurs de tennis Magali, Serge, Renaud, François

Merci pour vos enseignements.

A Monsieur le Professeur Monteil,

A Mesdames les Docteurs Galinat et Denizot,

Un grand merci pour m'avoir aidé

A vaincre cette maudite thyroïde.

A Monsieur le Docteur Setton,

Un grand merci pour m'avoir refait un genou

Pour écumer le circuit tennistique du Limousin.

Et à tous les autres,

Un grand Merci pour tout.

PLAN

Introduction p16

I) Définition p17

II) Physiopathologie des NVPO p18

- A) Le centre du vomissement p18
- B) Le système afférent p19
- C) Le système efférent p22
- D) Mécanisme de la nausée p23

III) Conséquences des NVPO p24

- A) Aspect psychologique et inconfort p24
- B) Complications physiques p24
- C) Complications financières p25

IV) Facteurs de risque associés aux NVPO chez l'enfant p27

- A) Facteurs de risque liés au patient p27
- B) Facteurs de risque liés à la chirurgie p28
- C) Facteurs de risque liés à l'anesthésie p29
- D) Les scores prédictifs p36
- E) Les NVPO symptômes de complications p42

V) Les traitements antiémétiques p43

- A) Les sétrons p44
- B) Les butyrophénones p47
- C) Les phénothiazines p48
- D) Les corticoïdes p49
- E) Les benzamides p51
- F) Les benzodiazépines p54
- G) Les anti-histaminiques p55
- H) Les anticholinergiques p56
- I) La clonidine p58
- J) L'acupuncture p58
- K) Les antagonistes de la substance P p59
- L) La supplémentation en oxygène p60
- M) L'hypnose p 60

VI) Stratégies de prévention antiémétique p62

- A) Monothérapie prophylactique p62
- B) Combinaison prophylactique p63
- C) Traitement curatif p66
- D) Prophylaxie ou traitement des NVPO établis p67

VII) Description de l'étude p69

- A) Justification scientifique p69
- B) Objectifs de l'étude p70

- C) Conception de la recherche p70
- D) Critères d'éligibilité p71
- E) Nature des soins courants évalués dans la recherche p71
- F) Critères d'évaluation p72
- G) Déroulement de la recherche p73
- H) Gestions des événements indésirables p75
- I) Aspects statistiques p75
- J) Surveillance de la recherche p76
- K) Droits d'accès aux données-sources p76
- L) Contrôle et assurance de la qualité p78
- M) Considération éthiques et réglementaires p79
- N) Traitements des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche p81

VIII) Résultats de l'étude p83

- A) Données démographiques et descriptives p83
- B) Données cliniques p89

IX) Discussion p101

Conclusion p108

Introduction

Les complications per-opératoires mettant en jeu le pronostic vital sont devenues rares avec les techniques modernes d'anesthésie. Les deux complications principales mineures, la douleur et les nausées-vomissements postopératoires (NVPO) sont ainsi mieux pris en charge par les anesthésistes.

Les NVPO restent une des complications postopératoires les plus fréquentes et les plus redoutées en chirurgie pédiatrique en particulier en chirurgie ophtalmologique ou ORL. En effet, ils sont responsables d'un trouble majeur de la qualité de vie avec pour conséquence la mémorisation de l'épisode, peuvent compromettre le résultat chirurgical et prolonger le séjour en salle de surveillance post interventionnelle SSPI voire entraîner une hospitalisation non prévue en cas d'intervention ambulatoire.

Plusieurs scores de risque ont été décrits chez l'adulte pour rationaliser la prophylaxie antiémétique mais ils sont peu contributifs chez l'enfant car les items retenus chez l'adulte ne sont pas pertinents chez l'enfant. Nous disposons chez l'enfant d'un seul score de risque, celui d'Eberhart. Cependant, le faible caractère discriminant de ce score nous a conduit à mener une enquête épidémiologique en chirurgie pédiatrique de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant HME à Limoges.

I) Définitions

La nausée est une sensation subjective déplaisante et désagréable, caractérisée par le besoin plus ou moins imminent de vomir [1]. La nausée ne peut être étudiée que chez l'homme et les mécanismes de cette dernière restent encore quelque peu obscurs. Cependant, le fait que ce malaise général soit souvent accompagné de signes parasympathiques (hypersudation, hypersialorrhée, pâleur cutanée, hypotension, bradycardie) indique la participation du système nerveux autonome [2].

Les « hauts-le-cœur » dits efforts de vomissement (traduits par « retching » en anglais) se définissent comme des contractions rythmiques et spasmodiques des muscles respiratoires et abdominaux sans l'expulsion du contenu gastrique [3].

Le vomissement est l'expulsion sous pression du contenu gastrique par la bouche de manière active et involontaire. Il se distingue de la régurgitation qui est un phénomène passif. Les « hauts-le-cœur » et les vomissements sont eux plutôt l'expression du système nerveux somatique [4].

La nausée n'est pas toujours suivie du vomissement.

Les NVPO représentent l'ensemble des nausées et des vomissements survenant dans les 24 premières heures suivant l'acte chirurgical. Dans la littérature, les NVPO sont souvent classés en précoces (avant la 6^e heure postopératoire) et tardifs (entre la 6^e heure et la 24^e heure postopératoires)

II) Physiopathologie des NVPO

A) Le centre du vomissement

Le centre du vomissement est une structure centrale coordinatrice située dans la formation réticulée latérale du mésencéphale. Ce centre d'intégration reçoit des afférences centrales (zone gâchette chémoréceptrice, noyau du tractus solitaire, appareil vestibulaire et labyrinthique, cortex et système limbique) et des afférences périphériques des organes viscéraux via le nerf vague principalement [2,3].

Le centre du vomissement émet des efférences pour les muscles respiratoires, les muscles abdominaux et pour le tube digestif. Son activation entraîne une réponse respiratoire avec contraction simultanée du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles intercostaux expiratoires. Il existe aussi une réponse digestive avec contraction rétrograde du petit intestin et de l'antre gastrique, relaxation du corps et du fundus gastriques ainsi que de l'œsophage thoracique et contraction rétrograde de l'œsophage cervical.

Les neurorécepteurs impliqués sont de type histaminique H1, muscarinique M1, sérotoninergique 5-HT3 pour un influx excitateur et des récepteurs aux opioïdes μ pour un influx inhibiteur [2,3].

B) Le système afférent

1) Les afférences d'origine centrale

- Le tronc cérébral

Dans le tronc cérébral, différentes structures permettent l'activation du centre du vomissement.

La zone chémoréceptrice (chemoreceptor trigger zone CTZ) est située dans l'area postrema, au niveau de la partie caudale du 4^e ventricule (région de l'obex) [2]. Se trouvant à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique, elle peut être activée directement par les stimuli chimiques contenus dans la vascularisation systémique ou dans le liquide céphalorachidien. La CTZ est riche en récepteurs aux opioïdes, dopaminergiques D2, sérotoninergiques 5-HT3 mais aussi muscariniques M1 et histaminiques H1. La CTZ possède aussi des afférences excitatrices de l'appareil vestibulaire et labyrinthique, ainsi que des afférences directes du nerf vague.

Le noyau du tractus solitaire est un ensemble de noyaux sensitifs situé dans la partie dorso-latérale du bulbe sous le plancher du 4^e ventricule, de la jonction bulbo-pontine jusqu'à l'obex [5]. Ce relais reçoit l'ensemble des informations sensitives et sensorielles provenant du système cardio-pulmonaire et du tube digestif. En comprenant les noyaux des nerfs crâniens VII, IX et X, il rassemble la sensibilité du voile du palais, du pharynx et du larynx ainsi que le sens de la gustation (VII et IX). Au niveau du noyau du tractus solitaire, se terminent les fibres afférentes sensorielles provenant du complexe spinal des nerfs trijumeaux(V) riche en récepteurs 5-HT3. Le noyau du tractus solitaire est riche en récepteurs aux enképhalines, histaminiques et muscariniques.

Dans le tronc cérébral, se trouve aussi **le noyau moteur dorsal du nerf vague** qui émet des connexions vers le centre du vomissement mais qui donne naissance surtout aux neurones moteurs vagues de l'intestin et du cœur [6].

Le noyau du tractus solitaire et le noyau moteur dorsal du vague sont d'autre part riches en récepteurs aux neurokinines NK1 dont la stimulation serait la voie finale commune des afférences émétogènes. Le ligand du récepteur NK1, la substance P serait le neuromédiateur central activant la branche efférente du réflexe émétique [7].

- Le Cortex

Le centre du vomissement reçoit des afférences du **cortex et du système limbique**, qui sont neurosensorielles (gustatives et olfactives), psychogènes secondaires à des phénomènes mnésiques et anticipatoires, et visuelles [8,9]. Chez l'animal, on sait que la stimulation électrique de l'amygdale cérébrale, du tubercule olfactif, du fornix, du noyau thalamique ventral antérieur ou de la région supra-optique de l'hypothalamus peut entraîner le réflexe de vomissement.

Les connexions neuroniques sont mal connues. Les neurotransmetteurs impliqués seraient l'histamine, le GABA et l'acétylcholine.

- L'appareil vestibulaire et labyrinthique

L'appareil vestibulaire et labyrinthique, activé par les mouvements et les changements de position de la tête, a une influence excitatrice sur le centre du vomissement et la CTZ [8,9].

Les récepteurs sont situés dans les canaux semi-circulaires de l'oreille interne. La voie afférente est le nerf vestibulo-cochléaire (VIII) qui transmet l'information aux noyaux vestibulaires bulbares. Les neurorécepteurs impliqués sont de type histaminique, muscarinique et sérotoninergique.

2) Les afférences d'origine périphérique

-Le système afférent d'origine digestive

Les afférences viscérales abdominales sont représentées essentiellement par le nerf vague à environ 80% et par les nerfs splanchniques [2,5]. On retrouve deux types de récepteurs : les mécanorécepteurs et les chémorécepteurs [2,5].

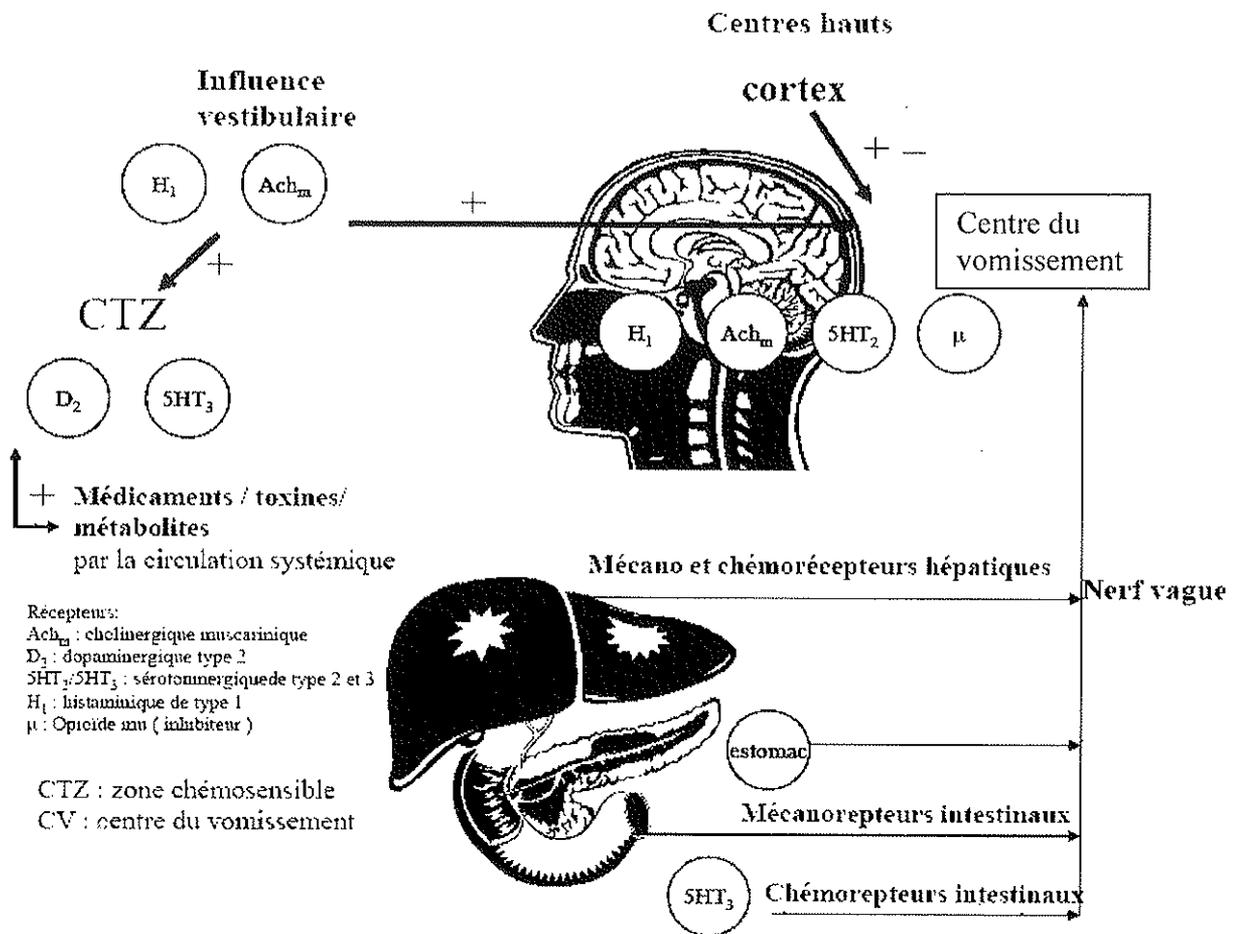
Les mécanorécepteurs se trouvent au niveau de la musculature de l'estomac et de l'intestin grêle. Ils sont stimulés par le broyage, la distension, la compression.

Les chémorécepteurs, essentiellement de type sérotoninergiques, se trouvent dans la muqueuse de l'estomac, du jéjunum et de l'iléon. Une agression de cette muqueuse par divers agents (infections bactériennes ou virales, radiations, agents cytotoxiques ou anesthésiques) entraîne la libération de sérotonine par les cellules entéro-chromaffines et donc l'activation de ces récepteurs sérotoninergiques. Ces chémorécepteurs se retrouvent aussi au niveau de la séreuse expliquant entre autre les nausées et vomissements associés à la péritonite. Il faut aussi noter que l'on trouve également ces récepteurs de type sérotoninergiques au niveau présynaptique sur les afférences vagales cérébrales en particulier au niveau du noyau dorsal moteur du vague, du noyau du tractus solitaire et au niveau de la CTZ.

- le système afférent d'origine thoracique

Il existe des afférences thoraciques d'origine cardiovasculaire et respiratoires via le nerf vague [2, 5]. En effet, la stimulation des récepteurs de tension dans le ventricule gauche peut induire un influx excitateur expliquant les nausées et vomissements associés à l'ischémie myocardique. D'autre part l'hypo ou l'hypertension, l'hypoxie peuvent entraîner un réflexe de vomissement par stimulation de récepteurs sérotoninergiques (les réflexes de Bainbridge ou de Bezold-Jarisch peuvent s'accompagner de vomissements). Enfin l'inspiration entraîne un influx inhibiteur tonique des hauts-le-cœur et du vomissement.

Fig 1 : Physiopathologie des NVPO



C) Le système efférent

Le système efférent fait intervenir principalement le système nerveux parasympathique.

Les phénomènes d'éjection forcée durant le vomissement dépendent essentiellement des muscles de la paroi thoraco-abdominale et du diaphragme.

En effet, la transmission nerveuse efférente par les nerfs phréniques et les nerfs rachidiens de la paroi abdominale, permet la contraction soudaine et intense des muscles striés thoraciques et abdominaux et le blocage du diaphragme en position basse.

D'autre part, les efférences vagales au niveau gastroduodéal entraînent la relaxation du fundus gastrique, la béance cardiale, la fermeture du pylore, l'hypertonie antrale avec hyperactivité motrice et inversion du péristaltisme.

De plus, les efférences vagales et glossopharyngiennes permettent le réflexe de contraction du voile du palais empêchant l'entrée du contenu expulsé dans le nasopharynx, l'élévation du larynx pour ouvrir le sphincter supérieur de l'œsophage, le réflexe de fermeture de la glotte avec inhibition de la respiration prévenant l'inhalation.

Par conséquent, l'augmentation de la pression intra-thoracique, l'hypotonie œsophagienne et le relâchement de ses sphincters supérieur et inférieur permettent l'expulsion du contenu gastrique par la bouche.

Les neurotransmetteurs principaux de l'efférence vagale sont l'acétylcholine et l'histamine [9,10].

D) Mécanisme de la nausée

La nausée se caractérise par une diminution de l'activité motrice de l'estomac, par un tonus duodéal augmenté et par un reflux du contenu du duodénum dans l'estomac. Elle est accompagnée de symptômes qui sont l'expression de l'activation du système nerveux végétatif para et orthosympathique (sueurs froides, tachy ou bradycardie, mydriase, hypersialorrhée) [5]. Malheureusement, les mécanismes intimes à l'origine de la nausée sont mal connus car un stimulus provoquant la nausée n'aboutit pas forcément au vomissement. Quelques études récentes utilisant l'EEG couplé à l'imagerie par résonance magnétique indiquent que des régions corticales spécifiques seraient à l'origine de la nausée. Différents stimuli « nauséogènes » entraînent une activation neuronale spécifique dans la zone du gyrus frontal inférieur [11].

III) Conséquences des nausées et vomissements

postopératoires

A) Aspect psychologique et inconfort

Les NVPO peuvent entraîner un inconfort physique et psychologique aboutissant à la mémorisation d'un mauvais vécu postopératoire. C'est souvent le plus mauvais souvenir après une anesthésie générale [12]. Si tous les enfants connaissaient la notion d'argent, ils pourraient eux aussi chiffrer les dons pécuniers qu'ils feraient pour ne pas vomir. De telles études ont été réalisées chez l'adulte. En effet, les adultes sont prêts à payer beaucoup plus pour ne pas vomir que pour ne pas souffrir, ce d'autant s'il existe des antécédents de NVPO ou mal de transport [13, 14,15]. Enfin ils sont une source d'inquiétude et de mécontentement pour les parents.

B) Complications physiques

Des vomissements répétés ou intenses peuvent entraîner une rupture traumatique de l'œsophage (syndrome de Boerhaave) ou une déchirure de la jonction cardio-œsophagienne aboutissant à une hématomèse (syndrome de Mallory-Weiss), qui sont des événements rares. En cas de troubles de la conscience (sommolence) ou de troubles neurologiques, les NVPO peuvent entraîner un risque de pneumopathie d'inhalation.

Certaines chirurgies ophtalmologiques ou crâniennes peuvent être compromises par l'augmentation de la pression intraoculaire ou intracrânienne. On peut voir des déhiscences de plaies, des hématomes et des saignements au niveau du site opératoire.

Les complications principales des NVPO sont d'ordre métabolique. En effet, ils peuvent entraîner une déshydratation et des troubles hydro-électrolytiques auxquels les jeunes enfants sont particulièrement sensibles. Les NVPO comme la douleur, le stress et l'anxiété sont des facteurs favorisant la sécrétion inappropriée d'ADH qui agit sur les mécanismes de dilution des urines [16]. Une hyponatrémie peut apparaître d'autant plus sévère si l'enfant est perfusé avec des solutés hypotoniques et aboutir au coma hyponatrémique voire au décès du patient [17].

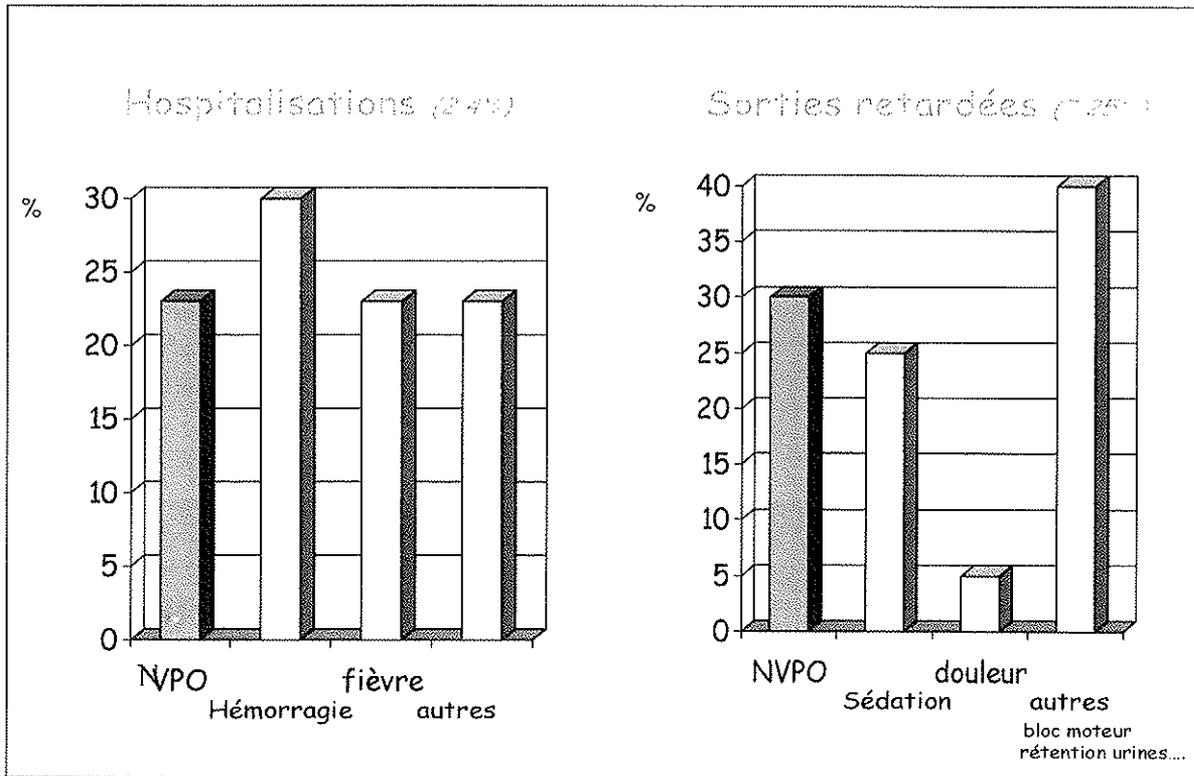
C) Conséquences financières

Les NVPO précoces peuvent augmenter la durée de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Les NVPO tardifs peuvent être un facteur limitant une sortie précoce après chirurgie ambulatoire et provoquer des admissions non planifiées. Blacoe et al. [18] retrouvent sur 13592 enfants pour chirurgie ambulatoire, un taux de 1,8% d'admissions non planifiées dont 23,5 % dues au NVPO. L'étude rétrospective d'Awad et al. [19] révèle un taux de 2,2% d'hospitalisations non programmées pour un ensemble de 10772 enfants prévus pour une chirurgie ambulatoire et que les NVPO avec d'autres complications anesthésiques mineures en sont responsables à hauteur de 16%. Les NVPO se retrouvent alors comme causes d'une surconsommation d'antiémétiques et de surcharge de travail pour le personnel soignant.

Eviter l'apparition des NVPO trouve donc un intérêt économique certain en cas de prophylaxie adaptée [20,21].

Kotiniemi et al. retrouvent des résultats à peu près similaires à Awad [22,23].

Fig 2 : Part des NVPO dans les hospitalisations non programmées et dans les sorties retardées chez l'enfant en chirurgie ambulatoire d'après Kotiniemi [22, 23]



IV) Facteurs de risque associés aux NVPO chez l'enfant

Les facteurs de risque des enfants sont semblables à ceux des adultes avec quelques différences [3]:

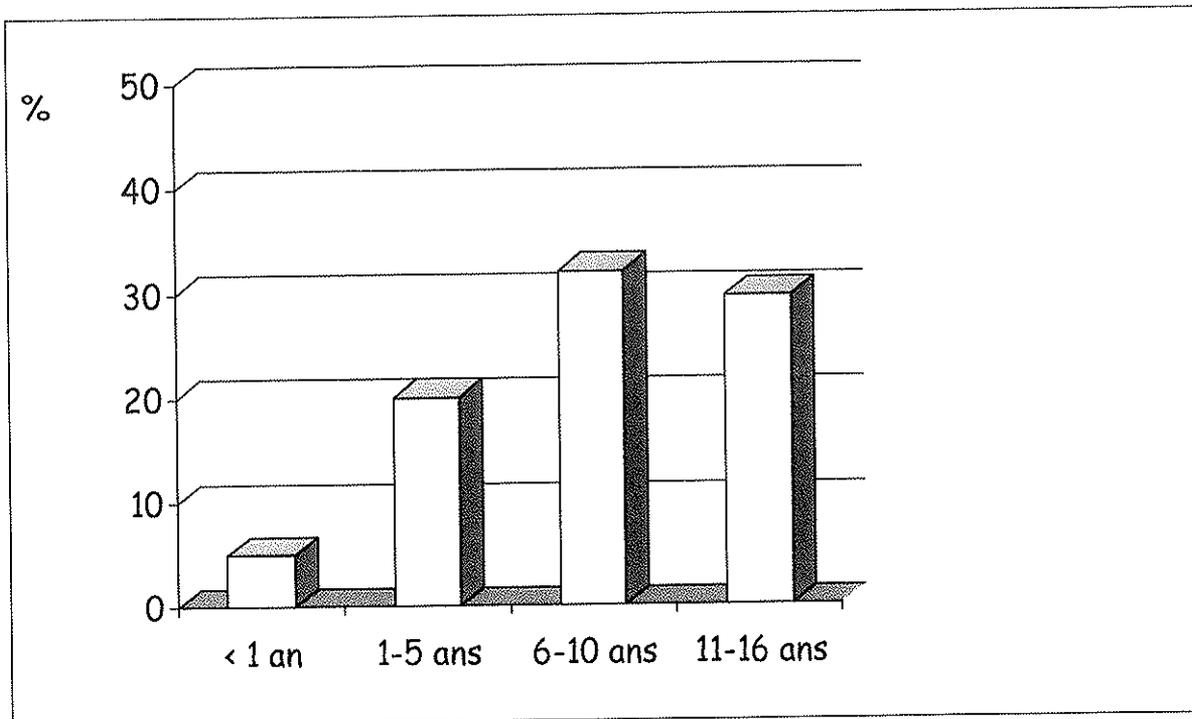
- les études chez les enfants se limitent souvent aux seuls vomissements postopératoires (VPO) et pas les nausées.
- L'incidence des vomissements est deux fois plus fréquente que chez l'adulte.
- Le risque augmente avec l'âge et diminue après la puberté.
- Les différences entre les sexes ne se voient pas avant la puberté.
- Le risque augmente avec certaines interventions chirurgicales.

A) Facteurs de risque liés au patient

Les patients pédiatriques ont une incidence plus haute de NVPO que les adultes avec un pic d'incidence de 34 à 50% chez les enfants entre 3 et 16 ans. La plus basse incidence se retrouve pour les nourrissons et les enfants d'âge inférieur à 2 ans (5%) alors que la plus haute incidence se retrouve chez les enfants de 3 à 11 ans [24].

Bien que chez l'adulte, le sexe féminin est associé à une augmentation du risque de NVPO, cette association n'est retrouvée chez l'enfant qu'à partir de l'âge de 13 ans [25,26]. Comme chez l'adulte, les enfants ayant des antécédents de mal de transport ou de NVPO ont un risque augmenté de NVPO [27, 28, 29,30]. L'anxiété serait impliquée dans une augmentation du risque de NVPO par retard de vidange gastrique ou par l'air ingéré par le patient agité mais cela reste controversé et non prouvé.

Fig 3 : Incidence des NVPO chez l'enfant d'après Cohen [23]



B) Facteurs de risque liés à la chirurgie

Chez l'enfant, le type de chirurgie réalisée a aussi une influence sur l'apparition des NVPO contrairement à l'adulte où les études ne montrent pas ou peu d'influence du type de chirurgie [25, 26,31]. Les enfants ayant une adéno-amygdalectomie, une correction de strabisme, une cure d'orchidopexie ou d'hernie inguinale, une chirurgie de l'oreille moyenne, une laparotomie, ont un risque augmenté de NVPO. Selon les études, l'incidence des NVPO peut aller de 40 à 88% pour la correction de strabisme, de 36 à 76 % pour l'adéno-amygdalectomie, de 50 à 60% pour les cures de hernie ou d'orchidopexie, de 37 à 49 % pour la chirurgie orthopédique, pénienne ou auriculaire [26, 32]. Le risque de NVPO augmente avec la durée de la chirurgie et de l'anesthésie possiblement à cause d'une plus grande accumulation de métabolites des anesthésiques ou à une exposition plus longue aux agents

anesthésiques émétogènes. Une durée de chirurgie supérieure à 30 min augmente le risque de NVPO [26,32]. Rowley et Brown rapportent que les NVPO apparaissent chez 34% des enfants quand l'anesthésie dure moins de 30 min contre 48% si elle dure plus de 30 min [26].

C) Facteurs de risque liés à l'anesthésie

La prémédication, les drogues anesthésiques utilisées en per opératoire, certains facteurs postopératoires agissent sur l'incidence des NVPO chez l'enfant.

1) La prémédication

La plupart des anesthésistes en chirurgie pédiatrique utilisent une prémédication chez les enfants pour différentes raisons :

- diminution de l'anxiété
- facilitation de leur séparation des parents
- acceptation du masque facial.

L'utilisation prophylactique de **scopolamine transdermique** pour ses actions vagolytiques et antisialogogues a montré une réduction de l'incidence des NVPO, même si son utilisation reste contestée. Les **benzodiazépines (midazolam et lorazepam) et un α agoniste la clonidine** donnés en prémédication ou en début d'anesthésie ont montré une réduction faible des NVPO chez l'enfant après correction de strabisme ou adéno-amygdalectomie (détails dans chapitre V) les traitements antiémétiques). Leur mécanisme d'action dans les NVPO est peu clair mais passerait plutôt par leurs propriétés anxiolytiques et leur capacité à diminuer les drogues anesthésiques et analgésiques émétogènes.

2) Agents anesthésiques per opératoires

-Le protoxyde d'azote

Le **protoxyde d'azote N₂O** a été mis en cause dans l'augmentation de l'incidence des NVPO. Le N₂O aurait un effet émétique par stimulation de la CTZ (système dopaminergique), par stimulation de l'appareil vestibulaire en exerçant une hyperpression dans l'oreille moyenne, en stimulant les récepteurs 5-HT₃ digestifs par dilatation gastro-intestinale et par augmentation des opioïdes endogènes cérébrospinaux [33]. Cependant son rôle dans l'incidence des NVPO reste très controversé aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Des études ont noté que l'éviction du N₂O est associée à une faible réduction des NVPO précoces après chirurgie dentaire (incidence de 15% contre 24%) et n'a pas d'effet après amygdalectomie ni après myringotomie et pose d'aérateurs trans-tympaniques [34, 35,36]. Le N₂O n'a aucun effet sur les NVPO tardifs dans ces études. Des méta-analyses concluent même chez l'adulte, que l'éviction du N₂O n'a aucune incidence sur les nausées mais diminuent les vomissements chez les patients à haut risque de NVPO [37,38]. Tramer et al. [38, 39] mettent en évidence que l'éviction de N₂O chez 100 patients à haut risque de NVPO peut éviter ce problème chez 20 mais au prix d'un risque de mémorisation per opératoire chez 2 patients et d'une surconsommation de morphiniques.

Le N₂O associé au sévoflurane n'augmente pas l'incidence des NVPO chez les enfants ayant une chirurgie testiculaire ou cure de hernie inguinale [40]. Finalement si l'absence de N₂O abaisse le risque de NVPO de 30 % chez les adultes et les enfants, l'éviction de N₂O n'est significativement utile que si le risque de NVPO est important [38, 39].

-Les agents inhalatoires

Les agents anesthésiques halogénés modernes sont associés aux NVPO mais avec une incidence beaucoup plus basse que l'éther ou que le cyclopropane, par relargage de catécholamines endogènes. Il existe peu d'études sur les différences d'incidence de NVPO entre l'halothane, l'enflurane, l'isoflurane, l'enflurane et le sévoflurane. Apfel et al. [41] démontrent que les anesthésiques volatiles sont le principal facteur de risque de développement de NVPO chez l'adulte ou l'enfant à risque. Cet effet se limite essentiellement à la période postopératoire immédiate (0-2H), dépend du degré d'exposition (durée d'anesthésie et dose utilisée) et se voit de manière identique entre l'isoflurane, l'enflurane et le sévoflurane. Les agents volatiles apparaissent donc comme la cause principale de NVPO dans la période postopératoire précoce et doivent être évités chez des patients à risque. Le sévoflurane semble induire tout de même une incidence de NVPO plus basse que l'halothane chez les enfants ayant une chirurgie ORL ou des interventions endoscopiques sous anesthésie générale [42, 43].

-Les agents anesthésiques intraveineux

Le **propofol** est un agent hypnotique intraveineux (2,6 diisopropylphénol), qui est utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie, pour la sédation en réanimation et pour ses quelques effets antiémétiques. Plusieurs études démontrent que l'utilisation du propofol entraîne moins d'effets secondaires émétiques [44 à 48]. Cependant son action ne se produit que pour les NVPO précoces [49]. Tramer et al.[50] dans leur méta-analyse montrent qu'une simple dose de propofol à l'induction a une légère efficacité dans la prophylaxie des NVPO mais seulement dans la période précoce (NNT de 5 pour les nausées, de 7 pour les vomissements) et pas dans la période tardive. Lorsque le propofol est utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie, le NNT est de 5 pour la prophylaxie des NVPO précoces et de 8 pour les NVPO

tardifs. Les patients qui reçoivent une anesthésie maintenue par le propofol ont une incidence de NVPO significativement plus basse que les agents inhalatoires [51 à 55].

Fig 4 : Effet du propofol sur l'incidence des VPO après chirurgie de strabisme chez l'enfant en ambulatoire d'après Watcha et al. (N2O= protoxyde d'azote, dro=dropéridol) [49]

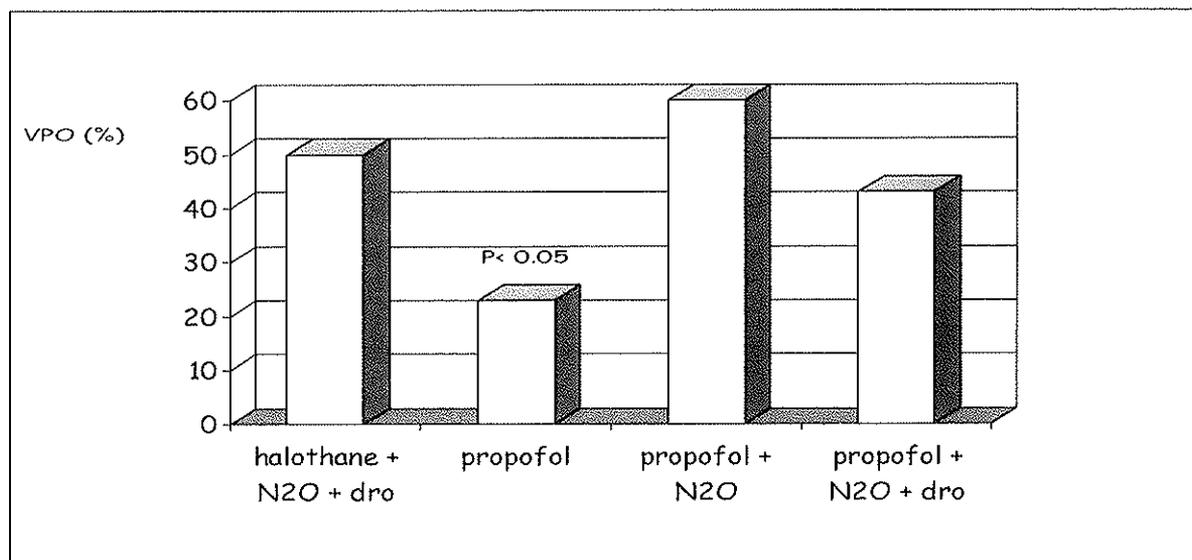
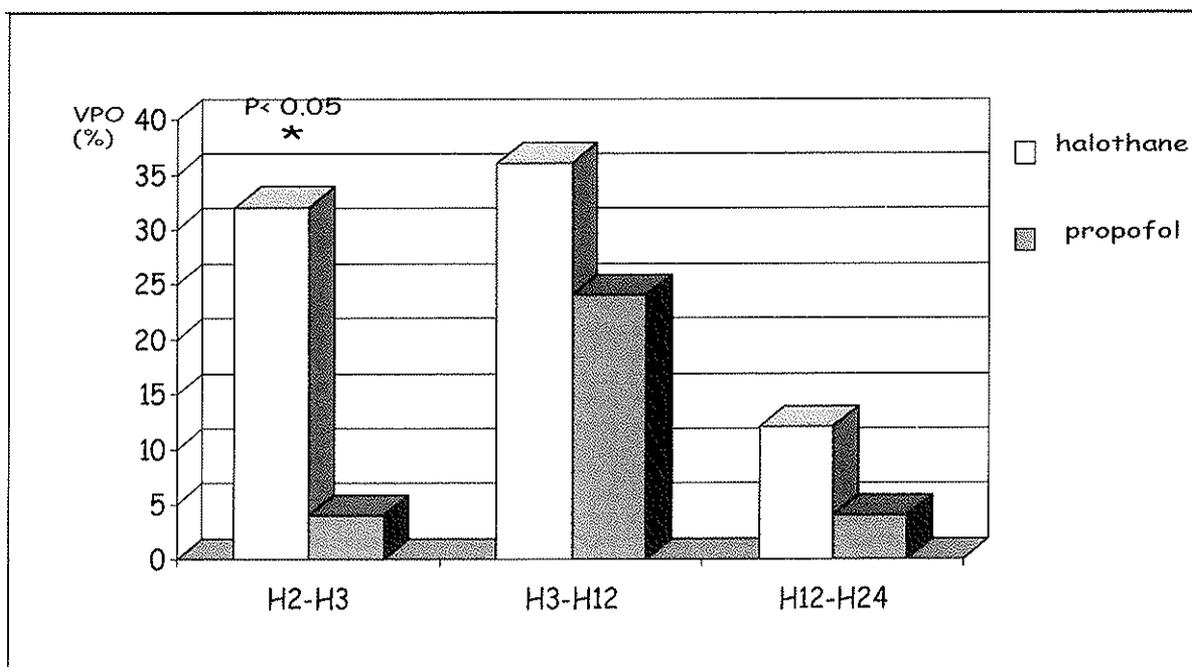


Fig 5: incidence des VPO après propofol vs halothane pour chirurgie du strabisme d'après Reimer [55]



Les barbituriques, l'étomidate et la kétamine sont plus émétogènes que le propofol, même s'il est difficile de déterminer exactement leur véritable potentiel émétogène car ces agents sont utilisés le plus souvent pour l'induction d'une anesthésie maintenue par des agents inhalatoires [56 à59].

3) La vidange gastrique et protection des voies aériennes

La vidange gastrique systématique per opératoire ou en fin d'anesthésie ne diminue pas voire augmenterait le risque de NVPO [61,61]. La ventilation assistée quel que soit le moyen de contrôle des voies aériennes (intubation, masque laryngé, masque facial) n'est pas une cause favorisante [62].

4) L'hydratation per opératoire

Une hydratation large est habituelle au cours de la chirurgie pédiatrique pour éviter l'hypovolémie, l'hypotension per opératoire et orthostatique, la déshydratation, les vertiges qui peuvent provoquer des NVPO. Même si on ne retrouve pas d'études poussées validant cette pratique dans le cadre des NVPO chez l'enfant, l'administration IV d'un grand volume de cristalloïdes (20 mL/kg) par rapport à un faible volume (2 ml/kg) réduit l'incidence des NVPO et des vertiges chez les patients adultes ayant une chirurgie en ambulatoire [62,63].

5) Facteurs de risque postopératoires

Les facteurs qui peuvent influencer l'incidence des NVPO après la chirurgie incluent la douleur, la déambulation, la reprise alimentaire et l'utilisation d'analgésiques opioïdes.

-la douleur

La douleur peut prolonger la durée de vidange gastrique contribuant à l'apparition des symptômes émétiques après la chirurgie. L'incidence des NVPO augmente avec la sévérité de la douleur postopératoire chez les enfants [22, 23].

- les morphiniques postopératoires

S'il est vrai que l'analgésie contrôlée par le patient (PCA), l'analgésie péridurale ou neuroaxiale avec les morphiniques améliorent la qualité de la prise en charge de la douleur postopératoire, les différents traitements opioïdes augmentent l'incidence des NVPO, par stimulation directe de la CTZ et de l'appareil vestibulaire, et par diminution de la motilité gastro-intestinale [64 à 66]. Les NVPO dus aux morphiniques postopératoires peuvent être si pénibles que les patients bénéficiant d'une analgésie postopératoire par PCA réduisent son utilisation, préférant souffrir que d'avoir des nausées et/ou des vomissements. L'incidence et la sévérité des effets secondaires dus aux opioïdes peuvent être réduites par une analgésie balancée multimodale avec l'utilisation de combinaisons de différents traitements systémiques opioïdes, de l'anesthésie locorégionale (blocs péri nerveux, anesthésie caudale ou épidurale), de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétorolac, kétoprofène) et d'adjuvants tels que la clonidine [67 à 69].

- l'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale est régulièrement utilisée en chirurgie pédiatrique en supplément d'une anesthésie générale. Elle permet la réduction des anesthésiques généraux et des opioïdes durant l'intervention, une analgésie résiduelle postopératoire diminuant la consommation de morphiniques après l'opération et la réduction des effets secondaires associés aux opioïdes [70, 71]. Les enfants qui ont une anesthésie générale associés à une

anesthésie locorégionale (anesthésie caudale, infiltration du site opératoire, bloc pénien, bloc ilio-inguinal) vomissement moins que les enfants qui ont une anesthésie générale et des morphiniques en per et postopératoire, lors de la chirurgie péniennne ou lors de la cure de hernie inguinale [72 à 75]. Chez l'enfant, l'utilisation de l'anesthésie locorégionale comme seul protocole anesthésique ou associée à l'anesthésie générale peut permettre théoriquement la réduction des NVPO par l'éviction postopératoire des opiacés.

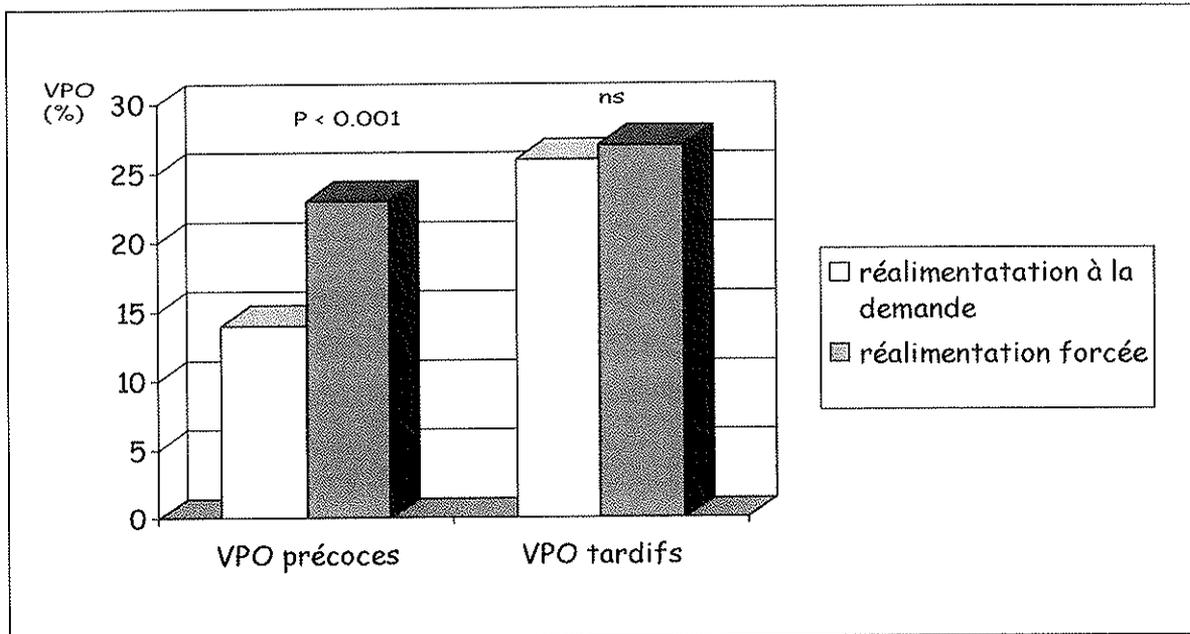
-la reprise alimentaire

Le moment de la reprise alimentaire peut influencer l'incidence des NVPO. De nombreux patients qui vomissent dans la période postopératoire précoce le font immédiatement après la première reprise de boissons [76]. Cette pratique habituelle de faire boire les enfants le plus tôt possible sans que des NVPO n'apparaissent avant leur départ, augmente l'incidence des NVPO et prolonge le séjour hospitalier [77]. Or cette pratique devrait être abandonnée.

En effet, retarder l'ingestion de liquide de 4 à 6 heures après une intervention réduit significativement l'incidence globale des NVPO de 56% à 38% tout type de chirurgie confondue et ce d'autant que des opiacés sont utilisés en per et postopératoire [78]. La reprise précoce des boissons n'est pas forcément nécessaire ce d'autant que les déficits hydriques sont rares du fait de l'hydratation per opératoire généreuse préconisée par des recommandations chez l'enfant.

Fig 6 : Rôle de la réalimentation précoce dans l'incidence des VPO d'après Schreiner et al.

[77]



D) Les scores prédictifs

La réalisation d'un score de prédiction passe en premier lieu par l'établissement d'une analyse de régression logistique qui permet de déterminer la capacité d'un ou de plusieurs facteurs, appelés variables indépendantes (sexe, âge, antécédent de NVPO ou de mal de transport etc), d'aider à prédire l'état d'un patient en fonction de la variable cible ou dépendante (NVPO) [79]. Chaque variable indépendante x est affectée d'un coefficient β . La probabilité de survenue d'un événement (NVPO) est alors calculée suivant la formule : $p = 1/(1+e^{-z})$ où $z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n$. Dès que le score prédictif est construit, il doit être validé par la réalisation d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic Curve). Le risque est calculé pour chaque patient. Les patients sont ensuite ordonnés suivant la valeur du risque calculé. Chaque valeur de risque sert de critère de décision, c'est-à-dire que tous les patients ayant un risque inférieur sont supposés ne pas avoir de NVPO, alors que tous ceux avec un

risque supérieur sont supposés en avoir, permettant de calculer les valeurs de sensibilité et de spécificité correspondantes. La courbe ROC met en relation ces différentes valeurs de sensibilité et de spécificité. L'aire sous la courbe (AUC) est utilisée pour estimer le pouvoir discriminant du score, c'est-à-dire la probabilité que deux sujets pris au hasard, un souffrant de NVPO et l'autre pas, soient classés correctement. Une aire sous la courbe à 0,5 signifie donc que le score ne peut pas discriminer les patients souffrant de NVPO des autres. En revanche, une aire sous la courbe à 1 représente une discrimination parfaite.

Enfin le score est calibré en comparant les incidences prédites et les incidences observées par une analyse de régression linéaire. La pente et l'intercept de la ligne de régression permettent de voir si le score sous- ou surestime l'événement (NVPO) et donc, sont une mesure de l'utilité du test. Une pente à 1 et un intercept à 0 définissent un calibrage parfait.

La recherche de facteurs de risque des NVPO a été largement étudiée chez l'enfant et encore plus chez l'adulte. La mise en évidence de ces facteurs dits prédictifs permet de détecter les sujets à risque et d'adapter la stratégie prophylactique des NVPO. Ces facteurs sont liés comme nous l'avons vu aux antécédents du patient, à l'anesthésie et à la chirurgie.

C'est pourquoi différents scores de risque ont été proposés surtout chez l'adulte, pour déterminer quels sont les facteurs de risque les plus pertinents et quels sont les patients qui sont particulièrement exposés aux NVPO, afin de rationaliser les indications d'une prophylaxie. Ces scores ont non seulement un intérêt théorique en ciblant la prévention vers les patients qui en auront besoin mais aussi un intérêt économique.

Le score le plus connu est le **score simplifié d'Apfel**, établi en 1999 dans le contexte de l'anesthésie générale inhalatoire chez l'adulte [80]. Ce score simplifié ne retient que quatre facteurs déterminants : le sexe féminin, l'absence de tabagisme, les antécédents de NVPO ou de mal de transport, l'utilisation postopératoire de morphiniques. Il permet de prédire la

fréquence des NVPO selon le nombre de facteurs de risque présentés par le patient. La présence 0, 1, 2, 3 ou 4 de ces facteurs est associée à des incidences de NVPO de respectivement 10%, 21%, 39%, 61%, et 79%.

Tableau n°1 : Facteurs de NVPO après anesthésie inhalatoire chez l'adulte selon Apfel

Sexe Féminin

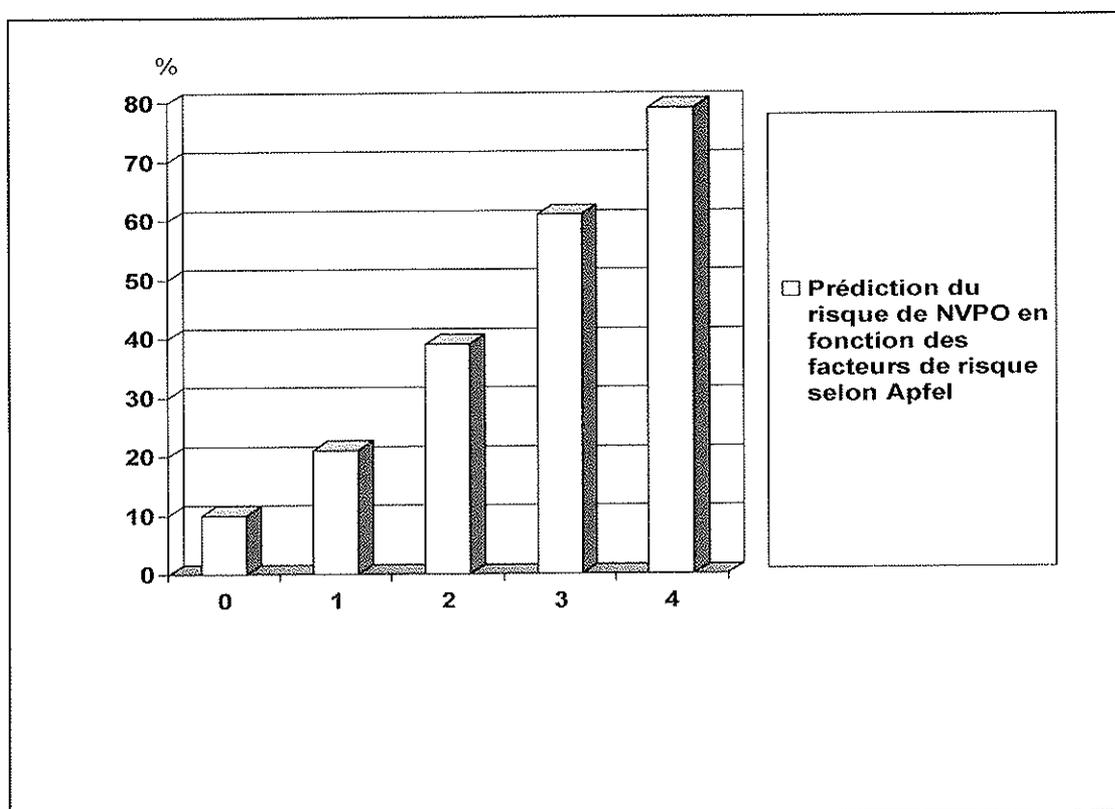
Non fumeur

Antécédents de NVPO ou de mal de transport

Morphiniques postopératoires

1 point est donné par item

Fig 7 : Prédiction du risque de NVPO selon nombre de FDR retenus par Apfel [80]



Le score d'Apfel s'impose comme l'outil de choix pour la prédiction des NVPO chez l'adulte en raison de sa grande simplicité et de sa fiabilité. Cependant, il ne prend pas en compte des facteurs qui sont importants et vérifiés dans la pratique quotidienne comme le type d'anesthésie générale (anesthésie intraveineuse totale au propofol ou anesthésie inhalatoire), la durée de chirurgie, le terrain du patient... Ce score néglige aussi le fait que les facteurs de risque de nausées ne sont pas tout à fait identiques aux facteurs de risque de vomissements. En effet les antécédents de migraine et la durée de chirurgie influenceraient particulièrement les nausées [81]. Ce score pose d'autres problèmes : difficulté de classer les patients tabagiques sevrés, difficulté de renseigner l'existence d'antécédents de NVPO en l'absence de mise en situation, prévision de l'administration postopératoire de morphiniques, notion de mal de transport seulement dans l'enfance. Cette simplification à 4 facteurs de l'évaluation du risque opératoire n'a pas été retenue lors de la mise au point anglo-saxonne de Gan et al. de 2003. En effet les auteurs dont Apfel retiennent les facteurs du score simplifié en y ajoutant ceux liés à l'anesthésie et ceux liés à la chirurgie [81] (tableau 2). Cette mise au point précise aussi les facteurs identifiables comme spécifiques de la chirurgie pédiatrique.

Tableau 2 : Facteurs de risque de NVPO retenus par le consensus nord-américain de 2003.

Facteurs de risque de NVPO chez l'adulte

- Liés au patient

Sexe féminin

Non fumeur

Antécédents de NVPO ou de mal de transport

- Liés à l'anesthésie

Agents inhalatoires

Protoxyde d'azote

Morphines per et postopératoires

- Liés à la chirurgie

Durée : chaque tranche additionnelle de 30 min accroît le risque de 60% ; le risque de base de 10% est ainsi porté à 16% après 30 min

Type de chirurgie : cœlioscopie, ORL, neurochirurgie, chirurgie du sein, du strabisme, laparotomie, chirurgie plastique

Spécificités chez l'enfant

- L'évaluation est souvent limitée aux vomissements dont l'incidence est le double de celle observée chez l'adulte

- Le risque augmente avec l'âge puis s'abaisse après la puberté

- La différence liée au sexe n'apparaît qu'après la puberté

- Les facteurs liés au type d'intervention sont plus importants que chez l'adulte

Une limite supplémentaire du score simplifié d'Apfel est son inadaptabilité à la population pédiatrique. En effet ces items sont peu contributifs chez l'enfant car ils conduiraient à surclasser le risque de NVPO dans la population pédiatrique. De plus certains de ces critères ne sont pas applicables du fait de l'absence d'exposition de l'enfant à certains facteurs de risque. En pédiatrie, la validation de ce score a été peu étudiée. Seul le score d'Eberhart existe pour la population pédiatrique.

Eberhart et al. [82] ont établi un score de risque pédiatrique de vomissements postopératoires (**score de Eberhart**) car les nausées sont difficilement évaluables dans ce contexte. Les 4 facteurs prédictifs indépendants retenus dans ce score sont : une durée de chirurgie supérieure ou égale de à 30 minutes, un âge supérieur ou égal à 3 ans, la chirurgie du strabisme et des antécédents personnels de NVPO ou familiaux (parents, jumeau, fratrie). L'incidence des NVPO est respectivement de 9%, 10%, 30%, 55%, 70% selon que zéro, un, deux, trois ou quatre facteurs sont présents.

Tableau 3: Score prédictif des NVPO chez l'enfant selon Eberhart

Facteurs de risque

Age \geq 3 ans

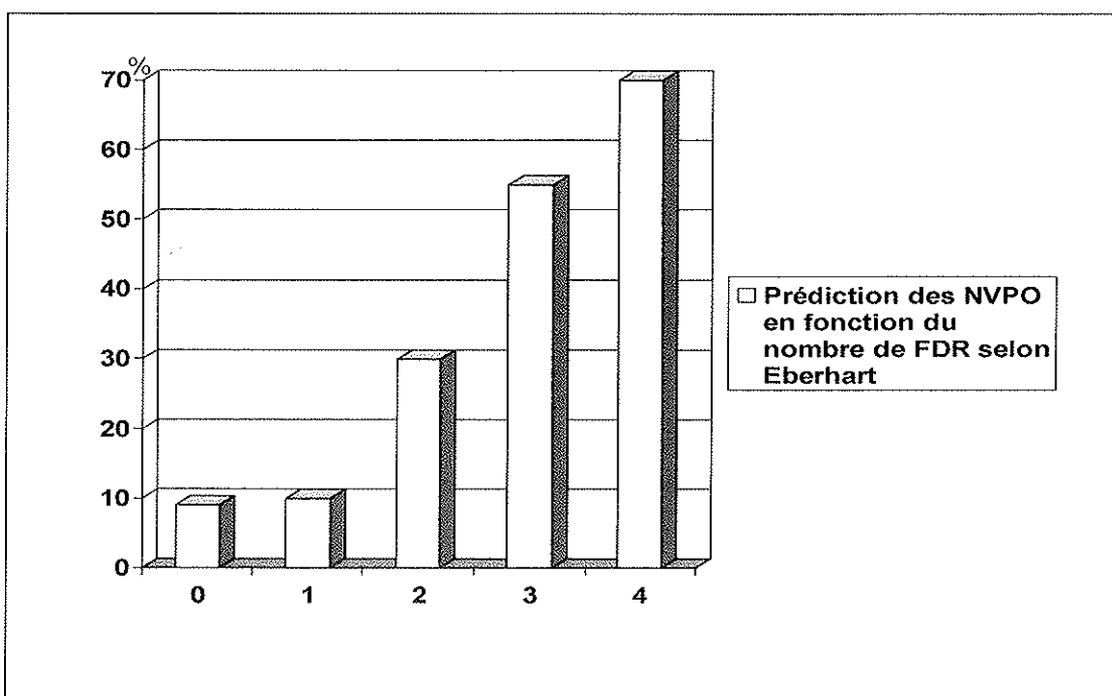
Durée de chirurgie \geq 30 min

Antécédents de NVPO chez l'enfant, parents ou jumeau

Chirurgie du strabisme

1 point par item

Fig 8 : Risque de NVPO selon les facteurs de risque d'Eberhart



L'étude d'Eberhart met en évidence l'importance de réaliser une prophylaxie des NVPO au cours de la chirurgie du strabisme. En effet l'analyse statistique montre que la chirurgie du strabisme est un facteur de risque ayant le plus d'importance (risque relatif RR égal à 4,3). Le sexe n'apparaît pas comme un facteur de risque contrairement à l'adulte. L'âge de l'enfant est un facteur de risque indépendant. A partir de 3 ans, l'incidence des NVPO augmente (RR=3,3 si âge \geq 3 ans). La durée de chirurgie est aussi un facteur de risque indépendant (RR=3,2 si

durée chirurgie ≥ 30 min). Non seulement les antécédents de NVPO personnels de l'enfant sont pris en compte mais aussi ceux des parents ou d'un jumeau. D'après ces résultats, il semblerait logique de proposer une prophylaxie lorsque l'enfant présente au moins deux facteurs de risque. Ce score ne permet pas de prédire à 100% qu'un enfant souffrira de NVPO mais permet une aide à la décision de prophylaxie médicamenteuse. D'autres critiques peuvent être apportées à l'étude et au score d' Eberhart : absence d'augmentation de prédiction du risque alors qu'épidémiologiquement, les enfants vomissent plus que les adultes ; absence de prise en compte des autres types de chirurgie dont certaines sont connues pour être émétisantes, du type de chirurgie, du type d'anesthésie ; calibration insuffisante pour mettre en évidence l'effet des opiacés et de l'ALR du fait d'une pratique faible dans le collectifs des enfants étudiés.

E) Les NVPO symptômes de complications

Les NVPO, en dehors des différents facteurs de risque pouvant les induire, peuvent être le signe de complications :

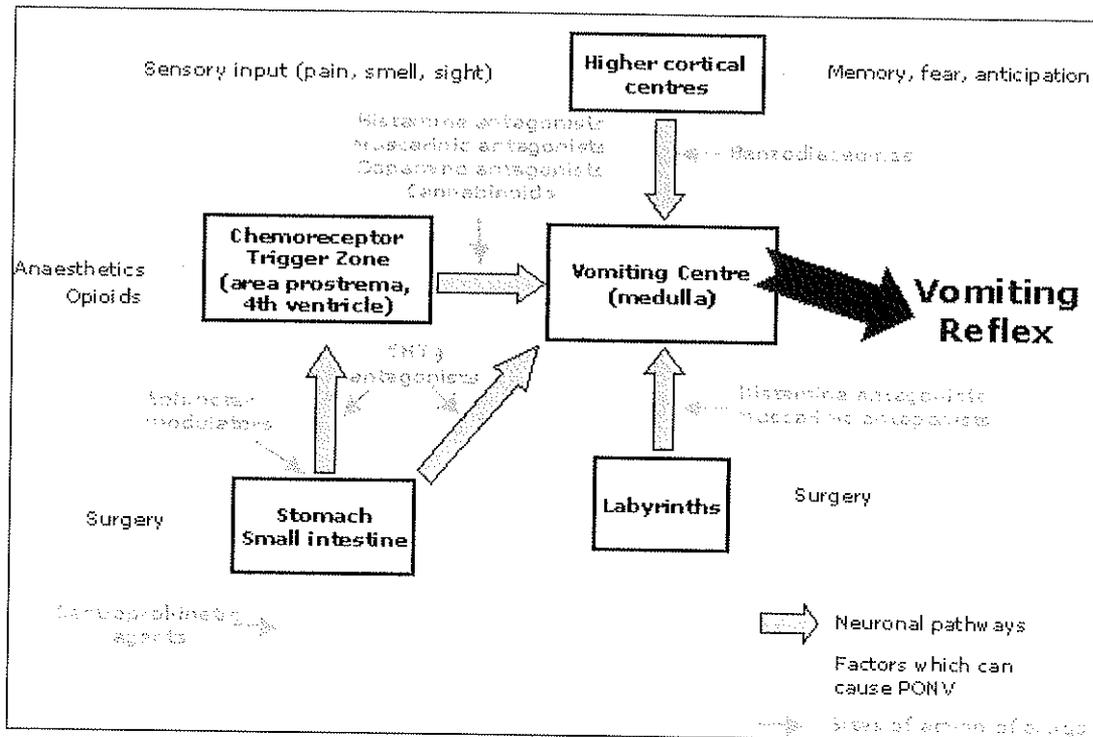
- causes biochimiques : hyponatrémie aigue, hypercalcémie, acidocétose diabétique
- causes neurologiques : augmentation de la pression intracrânienne après chirurgie céphalique (œdème intracérébral, hématome)
- causes digestives : obstruction intestinale mécanique, iléus paralytique aigu
- causes cardiaques : infarctus inférieur

V) Les traitements antiémétiques

Plusieurs traitements antiémétiques sont à la disposition des anesthésistes, qu'ils soient préventifs et/ou curatifs. Certains ont diverses modalités d'administration. Ils ont parfois des résultats contradictoires d'après la multitude d'études à notre disposition. C'est pourquoi le problème des NVPO reste difficile pour l'anesthésiste et particulièrement en chirurgie pédiatrique.

Ces traitements agissent le plus souvent par inhibition d'un ou plusieurs récepteurs périphériques ou centraux impliqués dans les voies de transmission des centres déclenchant le réflexe émétique. La multiplicité de ces récepteurs (D2, H1, muscariniques, 5HT3) fait qu'aucun traitement antiémétique n'est totalement efficace. Pour comparer l'efficacité des traitements antiémétique, les études ont défini le NNT (Numbers-Needed-to-Treat). En prophylaxie des NVPO, il s'agit du nombre de patients nécessaires à traiter préventivement pour qu'il y en ait un qui ne vomisse pas, alors que ce dernier aurait vomi si aucun des patients n'avait reçu de traitement préventif. Dans le contexte des NVPO, une efficacité prophylactique valable a été arbitrairement définie par un NNT inférieur à 5 [50,83].

Fig 9 : Représentation schématique des sites d'action des traitements utilisés dans les NVPO d'après Heffernan [84]



A) Les Sétrons

Les sétrons sont des antiémétiques antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT₃ à la sérotonine, appartenant à la famille chimique des imidazoles. Ils sont indiqués dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique ou par la radiothérapie cytotoxique fortement émétisante, et dans la prévention et le traitement des NVPO. On retrouve dans cette catégorie plusieurs molécules aux propriétés à peu près identiques : l'ondansétron (Zophren*), sétron le plus étudié et utilisé en anesthésie au CHU de Limoges, le dolasétron (Anzemet*), le tropisétron (Navoban*), le granisétron (Kytril*).

L'action de l'ondansétron dans la prévention et le traitement des NVPO résulte de l'antagonisation de la sérotonine au niveau des récepteurs 5HT3 localisés sur les neurones périphériques et dans le système nerveux central. La libération de sérotonine dans l'intestin grêle est à l'origine d'un réflexe de vomissement par activation des récepteurs 5HT3 des afférences vagales. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe. La stimulation vagale peut aussi provoquer la sécrétion de sérotonine dans la CTZ à l'origine du vomissement par mécanisme central. L'ondansétron agit aussi au niveau central dans la CTZ et dans le noyau du tractus solitaire.

Après administration IV, l'ondansétron subit un métabolisme hépatique (cytochrome P450) avec hydroxylation, glycuco-conjugaison et sulfo-conjugaison. Son élimination se fait par voie urinaire (sous forme métabolisée, moins de 5% sous forme inchangée) et par voie fécale. Son action débute 15 min après injection et se prolonge 8 à 12h. La dose recommandée chez l'enfant pour les NVPO est de 0,1 mg/kg (maximum 4 mg).

De nombreuses études sur l'ondansétron ont montré qu'une administration de 0,05 à 0,15 mg/kg réduit l'incidence des NVPO chez l'enfant après différents types de chirurgie [85 à 91]. Le nombre et la durée des soins infirmiers postopératoires, la nécessité du recours à des antiémétiques et la durée de séjour en SSPI sont diminués. Si l'efficacité des sétrons est plus que démontrée dans la littérature, elle n'est pourtant pas absolue. En effet, dans leur méta-analyse, Tramer et al.[92] montrent que le NNT pour l'ondansétron par rapport au placebo dans le cadre de la prophylaxie est de 5. Le NNT pour prévenir les vomissements précoces (0-6h) et tardifs (6-24h) est entre 2 et 3. Il persiste 20% d'enfants présentant des NVPO après avoir reçu un sétron et nécessitant un antiémétique de secours. L'efficacité de l'ondansétron semble augmentée après administration à la fin de la chirurgie plutôt qu'à l'induction [92,93], ce d'autant que l'ondansétron a une courte demi-vie de l'ordre de 3 à 4 heures. L'effet

antiémétique de l'ondansétron semble beaucoup plus marqué que son effet anti-nauséux [3, 92].

Ceci peut expliquer pourquoi la plupart des études montrent que l'ondansétron semble plus efficace que le dropéridol sur la prophylaxie des vomissements postopératoires mais pas sur les nausées et vomissements à la fois [94]. La combinaison des sétrons à la dexaméthasone ou au dropéridol augmente l'efficacité antiémétique en comparaison à l'utilisation seule du sétron [3] (voir VI) stratégies de prévention antiémétique). L'association de l'ondansétron au métoclopramide n'augmente pas l'efficacité antiémétique [95 à 97]

Il existe beaucoup plus d'études sur la prophylaxie des NVPO chez l'enfant par l'ondansétron que sur le traitement des NVPO établis par ce sétron. Tramer et al. [98] montrent que l'ondansétron est très efficace dans le traitement et contrôle des NVPO établis même si ¼ de patients peuvent récidiver. Il n'y a pas peu d'études de type dose-réponse concernant l'efficacité de l'ondansétron sur les NVPO apparus mais une dose de 0,1 mg/kg semble efficace par rapport au placebo [99].

Tramer et al. concluent que l'effet antiémétique de l'ondansétron sur les NVPO établis n'est significativement pas différente de celui du dropéridol et du métoclopramide mais les auteurs se basent sur seulement 2 études comparant l'ondansétron au dropéridol et sur une seule le comparant au métoclopramide. Or d'autres études ont montré que l'ondansétron a une meilleure efficacité que le métoclopramide dans le contrôle des NVPO établis [95, 96].

L'ondansétron a peu d'effets secondaires : céphalées, vertiges, augmentation des enzymes hépatiques.

B) Les Butyrophénones

Le dropéridol est un antiémétique et antipsychotique neuroleptique appartenant à la famille chimique des butyrophénones. En psychiatrie, il permet le traitement de l'agitation aigue au cours des psychoses aigues et chroniques, et dans les états d'agressivité. En anesthésie, il sert d'agent de prémédication, de neuroleptanalgie, de sédation de complément d'une anesthésie locale ou locorégionale et permet la prévention et le traitement des NVPO ainsi que ceux liés à l'administration de morphiniques.

Le dropéridol est un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques centraux de type D2 (sous-corticaux), ce qui produit sédation et état dissociatif. Son action antiémétique résulte de sa liaison aux récepteurs de la CTZ et du noyau du tractus solitaire. Il possède aussi une activité α_1 adrénoalytique modérée. Après administration IV, son délai et durée d'action sont de 2-4 min et 1,5-3h. Sa demi-vie est de 2h. Il est métabolisé à 90% au niveau hépatique par des réactions de déalkylation, d'oxydation et d'oxydation puis de glycuco- et sulfo-conjugaison. Son élimination se fait par voie fécale à 25% (15% sous forme métabolisée, 10% sous forme inchangée), par voie urinaire à 75% (90% sous forme conjuguée inactive, 10% sous forme inchangée).

Le dropéridol a montré dans de nombreuses études son efficacité dans la prophylaxie des NVPO chez l'enfant [100 à 105]. Les doses recommandées étaient de 50 à 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mais sont depuis peu de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (max 1,25 mg) à cause des éventuels effets secondaires (syndrome extrapyramidal). Chez l'enfant, il existe une réponse selon la dose [106]. En effet pour les NVPO précoces, le NNT passe de 7,8 pour des doses allant de 10 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 4,2 pour la dose la plus employée de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Il en est de même pour les NVPO tardifs, le NNT passe de 7,3 pour des doses de 5 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 3,8 pour une dose de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$. L'efficacité maximale est donc notée pour une dose de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (NNT de 4 pour prévenir les NVPO

précoces et tardifs) [107]. L'effet sur les nausées est bref mais plus prononcé que l'effet sur les vomissements. L'administration du dropéridol à la fin de l'intervention semble avoir une efficacité un peu plus grande qu'au début ou que pendant l'intervention [107]. Le dropéridol a aussi l'AMM pour la prévention des NVPO associés à la morphine en PCA (bolus de 1 mg de morphine couplé à 0,05-0,1 mg de dropéridol). Il a aussi un effet protecteur contre les céphalées.

Les effets secondaires possibles sont surtout d'ordre neurologique avec possibilité de somnolence prolongée avec indifférence, agitation, confusion, syndrome extrapyramidal qui reste rare aux posologies antiémétiques. Une attention particulière avait été portée par la Food and Drug Administration FDA quant à la possibilité d'allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme et de torsades de pointes avec le dropéridol. Cependant les troubles du rythme cardiaque n'ont pas été retenus aux posologies antiémétiques beaucoup moins importantes que celles utilisées en psychiatrie. D'autre part, une analyse approfondie des cas rapportés par la FDA a démontré qu'aucune relation cause-effet de l'utilisation du dropéridol aux doses recommandées et la survenue des troubles du rythme cardiaque, ne pouvait être confirmée, compte tenu de l'existence d'antécédents et facteurs de risque associés.

C) Les Phénothiazines

Les phénothiazines sont connues pour exercer des effets antiémétiques comme les butyrophénones par un antagonisme sur les récepteurs centraux dopaminergiques de la CTZ. On retrouve dans cette classe thérapeutique la chlorpromazine (Largactil*), la prométhazine (Phénergan*), la métopimazine (Vogalène*), la perphénazine (Trilifan*), l'alizapride (Plitican*) et la dixyrazine. Des doses faibles de chlorpromazine, de prométhazine, de perphénazine et de dixyrazine ont montré une efficacité dans la prévention et le contrôle des

NVPO chez les enfants [108,109]. Cependant ces phénothiazines peuvent induire des symptômes extrapyramidaux non négligeables et une sédation plus ou moins importante compromettant la période postopératoire et prolongeant l'hospitalisation. Si la plupart des phénothiazines ont montré une efficacité supérieure au placebo et au métoclopramide pour la prophylaxie et le traitement des NVPO, on retrouve une efficacité inférieure et une morbidité plus importante par rapport au dropéridol et aux antagonistes 5-HT3

D) Les Corticoïdes

Les glucocorticoïdes de synthèse (dexaméthasone et méthylprednisolone) sont des dérivés des hormones naturelles (cortisone et cortisol).

Ils sont déjà connus pour avoir :

- une activité anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2
- une action anti-allergique en bloquant la cascade enzymatique suivant la fixation du récepteur aux immunoglobulines E au couple IgE-allergène
- une activité immunomodulatrice en inhibant les mécanismes d'amplification de la reconnaissance de l'antigène et en bloquant la phase effectrice de la réponse immunitaire.

Cependant, les glucocorticoïdes sont utilisés depuis longtemps dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie [110]. Et depuis quelques années, leurs propriétés antiémétiques sont utilisées dans la prévention des NVPO bien que le mécanisme n'est pas encore bien connu. Le glucocorticoïde le plus utilisé en prévention des NVPO est la dexaméthasone.

Les hypothèses sur l'activité de la dexaméthasone sont variables [111]:

- antagonisme exercé sur certaines prostaglandines

- diminution de la libération de sérotonine par les cellules intestinales
- diminution de la synthèse de sérotonine par déplétion de son précurseur le tryptophane
- libération d'endorphines.
- potentialisation de l'effet principal des autres antiémétiques par sensibilisation des récepteurs pharmacologiques.

La première étude des effets de la dexaméthasone sur les NVPO chez l'enfant ne montre pas de différence significative avec le placebo. Mais l'effectif de cette étude est restreint (25 enfants de 4 à 12 ans pour amygdalectomie) [112]. Une étude sur la réduction de la douleur et de l'œdème buccal par la dexaméthasone après extraction des dents de sagesse suggère pour la première fois en 1993 une diminution significative des NVPO par rapport au placebo chez 50 patients adultes [113]. Depuis, plusieurs études montrent qu'une dose prophylactique de dexaméthasone en intraveineux diminue l'incidence des NVPO particulièrement dans les adeno-amygdalectomies. Des posologies allant de 0,15 mg/kg à 1 mg/kg (maximum 25 mg) sont efficaces dans la prévention des NVPO [114 à 117]. Ce corticoïde est plus efficace lors d'une administration à l'induction que lors d'une administration en fin d'intervention [118]. La dexaméthasone semble avoir une efficacité plus prononcée sur les NVPO tardifs (6h-24h) probablement du fait de sa demi-vie longue (36-48h). Subramaniam et al. [119] montrent dans une étude sur la chirurgie du strabisme, que l'incidence et la sévérité des NVPO tardifs sont significativement moins importantes dans le groupe d'enfants traités par dexaméthasone que dans celui traité par ondansétron (pour une incidence et sévérité équivalente sur les 24h). La dexaméthasone trouve donc un grand intérêt en chirurgie ambulatoire. Il n'y pas de relation dose-effet pour des posologies entre 0,0625 mg/kg et 1 mg/kg de dexaméthasone dans la prévention des NVPO mais aussi dans la réduction de la douleur, dans le délai de reprise de l'alimentation [120]. Steward and al. [121] publient une méta-analyse de 8 essais randomisés, contrôlés, en double aveugle contre placebo en 2001. Les enfants recevant une

simple dose de dexaméthasone de 0,15 à 1mg/kg (dose maximale entre 8 et 25 mg) sont deux fois moins susceptibles de vomir dans les premières 24h que les enfants recevant un placebo (risque relatif RR de 0,55 ; intervalle de confiance 95% IC 0,41-0,74 ; $p < 0,0001$). Le NNT est de 4 à la dose de 0,15mg/kg. De plus, les enfants ayant reçu de la dexaméthasone sont amenés à reprendre plus tôt une alimentation légère ou solide après amygdalectomie que les enfants recevant le placebo (RR 1,69 ; IC 95% 1,02-2,79 ; $p = 0,04$). Une autre méta-analyse de Steward et al. [122] en 2003 rajoute qu'une simple dose intraveineuse de dexaméthasone est un traitement efficace, relativement sûr et peu coûteux pour réduire les NVPO après amygdalectomie chez l'enfant. Cette méta-analyse ne retrouve pas, dans les différents essais étudiés, des effets secondaires attribuables à la dexaméthasone, ni de cas de complications de l'utilisation d'une simple dose intraveineuse de corticostéroïdes après amygdalectomie chez l'enfant. Il faut noter que les enfants avec des antécédents de maladie gastro-intestinales, de diabète, de thérapie par corticoïdes, d'immunodépression, de tuberculose récente, de syndrome de Cushing, de cataracte ou d'hypertension ont été exclus de tous les essais. De plus, dans aucun essai, l'inhibition potentielle et fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien n'a été testé ; même si l'on sait que chez des patients recevant 20 mg de dexaméthasone en prévention des nausées et vomissements dus à la chimiothérapie, il n'y a pas mise en évidence d'une immunosuppression ni d'une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [123].

Si la supériorité de la dexaméthasone par rapport au placebo est clairement démontrée, son efficacité est globalement similaire à celle des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et à celle du dropéridol, tant pour le risque de nausées que de celui pour les vomissements. La dexaméthasone a un intérêt certain en association avec d'autres antiémétiques en particulier avec les sétrons dont l'ondansétron est le chef de file. En effet, l'association dexaméthasone-sétron est plus efficace dans la prévention des NVPO que le sétron ou la dexaméthasone

seuls : l'association dexaméthasone-sétron permet une diminution d'incidence des NVPO [124 à 127] (voir VI) Stratégies de prévention antiémétique). Il en est de même pour son association au dropéridol.

En l'absence de démonstration établie, la dexaméthasone n'est pas recommandée en traitement des NVPO établis. Mais ce stéroïde pourrait, en association réduire l'incidence de récurrence d'épisodes de NVPO.

La dexaméthasone garde tout de même certaines contre-indications :

- allergie aux sulfites
- tout état infectieux ou mycosique non contrôlé
- viroses en évolution (VHA, VHB, VHC, Herpes, VZV)
- ulcère gastroduodéal en évolution
- états psychotiques

On note tout de même un effet secondaire, un prurit périnéal apparaissant après l'injection de dexaméthasone et avant induction de l'anesthésie [128].

Au CHU Dupuytren de Limoges, nous utilisons un apparenté, la bétaméthasone (Célestène*) qui semble avoir les mêmes effets que la dexaméthasone concernant la prophylaxie des NVPO [129]. Ce choix a été fait pour éviter la survenue d'allergie liée à la présence de sulfites dans l'excipient du Soludécadron*.

E) Les Benzamides

Le métoclopramide est un antiémétique de type neuroleptique appartenant à la famille chimique des benzamides. Il est utilisé dans les nausées et vomissements de toute étiologie, dans le traitement préventif et curatif des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse, dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien et dans la

stimulation de la vidange gastrique. Le métoclopramide a des effets antiémétiques centraux et périphériques. Ses effets centraux sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques dans la CTZ. A hautes doses, il antagonise aussi les récepteurs sérotoninergiques centraux et périphériques. Au niveau périphérique, le métoclopramide augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et stimule la motilité gastrique. A cause des réactions dystoniques qu'il peut provoquer, il est souvent associé au dimenhydrinate ou au lorazepam pour traiter l'émésis chimio-induit chez l'enfant. Après injection IV, son délai d'action est de 1 à 3min avec un effet maximum vers la 15-30 min. Sa durée d'action est de 1-2h et sa demi-vie est de 4-6h. Le métoclopramide est peu métabolisé. L'élimination se fait principalement par voie urinaire sous forme libre ou sulfoconjuguée.

Plusieurs études montrent, avec le métoclopramide, une réduction relative de l'incidence des NVPO chez des enfants à haut risque [130, 131]. La méta-analyse de Bolton et al.[132] lui trouve aussi une efficacité (OR 0,51, IC 95% 0,34-0,77). Cependant cette efficacité est limitée. En effet, à la dose préconisée et la plus employée de 0,25 mg/kg, le NNT pour prévenir les vomissements précoces est d'environ 6 (3,9-11) et il n'y a pas d'effet significatif sur les vomissements tardifs d'après la méta-analyse de Henzi [133]. D'autre part, le métoclopramide n'est pas aussi efficace que le dropéridol ou que les sétrons aussi bien en prévention qu'en traitement des NVPO ; et sa combinaison à ces antiémétiques n'apporte aucune synergie bénéfique [134 à 140]. Le métoclopramide présente des effets secondaires non négligeables surtout chez l'enfant et l'adulte jeune principalement neurologiques : somnolence, lassitude, céphalées, vertiges, excitation psychomotrice, signes extrapyramidaux à type de mouvements anormaux de la tête et du cou ou d'hypertonie voire d'opistotonos, dyskinésies [133, 140]. L'escalade des doses exposant à la survenue des effets secondaires extrapyramidaux malgré son intérêt dans d'autres indications et la pauvre réduction de

l'incidence des NVPO, le métopropramide ne semble donc plus avoir sa place dans la prophylaxie et le traitement des NVPO chez l'enfant.

F) Les Benzodiazépines : le Midazolam

Le midazolam est une benzodiazépine BZD utilisée en anesthésie pour la prémédication, l'induction et l'entretien, et en réanimation pour la sédation. Après administration, le midazolam subit une oxydation hépatique par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 en hydroxymidazolam puis une glucuroconjugaison. Son élimination se fait par voie urinaire (90% sous forme conjuguée). C'est un agoniste sélectif du récepteur aux BZD qui fait partie d'une structure tripartite composée d'un canal chlore, du récepteur aux benzodiazépines et d'un récepteur GABA. L'occupation du récepteur aux BZD par le midazolam favorise l'action du récepteur GABA, ce qui augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore et la pénétration des ions Cl⁻ à travers le ionophore. L'augmentation de la polarisation membranaire diminue la probabilité de décharge du neurone.

Même s'il ne s'agit pas d'un véritable traitement anti émétique, quelques études ont essayé de déterminer sa valeur prophylactique. L'étude de Splinter et al. [141], en double aveugle contre placebo, évalue l'effet du midazolam sur les vomissements de 215 enfants après adéno-amygdalectomie réalisée sous anesthésie générale à l'halothane et au protoxyde d'azote. D'après les auteurs, l'administration IV de midazolam à la dose de 75 µg/kg pendant l'intervention diminue l'incidence des NVPO. Cependant, l'incidence des NVPO dans le groupe recevant du midazolam est de 42% (contre 57% dans le groupe placebo). Ce taux est évidemment trop haut et inacceptable.

Le mécanisme d'action du midazolam sur les NVPO est mal connu. Les hypothèses comprennent une inhibition de la glycine, la potentialisation de l'effet inhibiteur gabaergique et l'inhibition adénosinergique de la libération de dopamine au niveau de la CTZ [141]. Une étude récente évalue l'effet du midazolam, de la dexaméthasone et de leur combinaison en prophylaxie chez 100 enfants ayant une chirurgie de correction de strabisme [142]. Les auteurs concluent que la prophylaxie avec du midazolam à la dose de 50µg/kg associé ou non à la dexaméthasone à la dose de 0,5 mg/kg réduit l'incidence des NVPO chez ces enfants. Cependant, l'effectif de chaque groupe (placebo, midazolam seul, dexaméthasone seul, combinaison MDZ-DXM) a un petit effectif de seulement 25 patients. D'autre part, les incidences des NVPO dans chaque groupe paraissent curieuses :

- incidence des nausées est de 48%, 32%, 12%, 0% respectivement dans le groupe placebo, MDZ seul, DXM seule, combinaison MDZ-DXM.
- incidence des vomissements est de 52% et 32% dans les groupes placebo et DXM seule et de 0% dans les groupes MDZ seul et combinaison MDZ-DXM.

Ces résultats sont en totale contradiction avec la première étude de Splinter.

Même chez l'adulte, peu d'études montrent que le midazolam a un effet prophylactique sur les NVPO [143]. La prophylaxie du midazolam dans cette indication reste à établir précisément, de même que son efficacité dans les populations à haut risque de NVPO. Le midazolam à ce jour ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique antiémétique.

G) Les Antihistaminiques

Les antagonistes du récepteur histaminique de type H1 agissent principalement sur le centre du vomissement, le noyau du tractus solitaire et l'appareil vestibulaire. On retrouve

parmi ces agents le dimenhydrinate, le diphenhydramine, la buclizine, la cyclizine et la méclizine. Ils sont considérés habituellement considérés comme des antiémétiques d'efficacité moyenne dont les effets sédatifs les rendent moins maniables chez les patients en postopératoire. Ils sont souvent utilisés dans l'arsenal thérapeutique pour traiter et prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, en luttant en plus contre les effets extrapyramidaux des antagonistes des récepteurs dopaminergiques plus efficaces contre l'émésis. Ces traitements peuvent être utilisés pour le contrôle de l'émésis résultant de la stimulation vestibulaire qui apparaît chez les patients souffrant de mal de transport ou après chirurgie de l'oreille moyenne.

Les quelques études réalisées sur les antihistaminiques dans le contrôle des NVPO chez l'enfant montrent des résultats contradictoires. En effet, Vener et al. [144] montrent qu'une prophylaxie, par dimenhydrinate à 0,5mg/kg IV, donnée à l'induction de l'anesthésie, aboutit à une réduction significative des NVPO chez les enfants ayant une chirurgie de correction de strabisme (incidence de 30% dans le groupe dimenhydrinate contre 65% dans le groupe placebo). De plus, deux études utilisant en prémédication du dimenhydrinate sous forme de suppositoire à une posologie moyenne de 50 mg, montrent une diminution significative de l'incidence des NVPO [145, 146]. Dans une méta-analyse, Kranke et al. [147] concluent que le dimenhydrinate est un traitement antiémétique peu coûteux avec une efficacité clinique pertinente (NNT=5 ; IC 95% :3-9) mais que malgré son utilisation ancienne, l'évaluation précise de la dose-réponse, l'estimation précise des effets secondaires, le moment optimal d'administration, le bénéfice de doses répétées restent encore peu claires. Cependant, Hamid et al. [148] ne trouvent aucune différence significative dans l'incidence des NVPO chez l'enfant après adéno-amygdalectomie en comparaison au placebo (79% dans le groupe dimenhydrinate contre 82% dans le groupe placebo). Mais l'étude d'Hamid et al. manque de puissance. O'Brien et al. [149] montrent

qu'il n'y a pas d'effet antiémétique avec la cyclizine (20 mg) en prophylaxie chez l'enfant bénéficiant d'une chirurgie plastique génito-urinaire.

Les études comparant les antihistaminiques aux autres antiémétiques sont peu nombreuses et ont des résultats contradictoires. Le dimenhhydrinate seul ou associé au dropéridol a la même efficacité que l'ondansétron seul mais a un coût beaucoup moindre [150, 151], alors que la cyclizine n'a aucune efficacité par rapport à l'ondansétron [149].

H) Les Anticholinergiques

L'appareil vestibulaire et le noyau du tractus solitaire sont riches en récepteurs muscariniques pouvant être inhibés par des les antiémétiques anticholinergiques qui passent la barrière hémato-encéphalique (groupement amine tertiaire).

L'atropine a été utilisée pour réduire l'émésis induit par la morphine mais ni l'atropine ni le glycopyrrolate ne réduisent l'incidence des NVPO chez l'enfant après chirurgie du strabisme [152]. La scopolamine utile contre le mal des transports s'est montrée efficace sous forme transdermique dans la prévention des NVPO chez l'enfant ayant une chirurgie de correction de strabisme ou de décollement d'oreille [153, 154]. La scopolamine semble aussi efficace dans le contrôle des NVPO chez les enfants recevant de la morphine avec un système de PCA [155]. La scopolamine reste peu utilisée en raison des effets secondaires importants : sédation, syndrome cholinergique périphérique voire central [156]. Une étude réalisée chez l'adulte conclue que la scopolamine transdermique dosée à 1,5mg est aussi efficace que le dropéridol (1,25 mg) ou l'ondansétron (4mg) dans la prévention des NVPO [157].

D) La Clonidine

La clonidine, agent utilisé comme prémédication sédatrice chez l'enfant, a montré une réduction des NVPO après chirurgie de correction de strabisme avec une dose de 4µg/kg [158, 159]. Cependant cette action, secondaire par rapport à sa capacité à réduire l'anxiété chez l'enfant et à diminuer les doses d'agents anesthésiques ou analgésiques reste controversée [160, 161].

J) L'Acupuncture

L'acupuncture issue de la médecine traditionnelle chinoise, comporte un point particulier, le point P6 ou point Neiguan qui a été utilisé pour la prévention des NVPO aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Ce point est situé sur la face antérieure de l'avant-bras, entre les tendons du long palmaire et du fléchisseur radial du carpe, à 4 cm du pli de flexion du poignet.

La stimulation du point P6 par différentes techniques (acupuncture simple, électro-acupuncture, stimulation électrique transcutanée, infiltration ou acupressure) a donné quelques résultats intéressants mais qui restent controversés. L'acupuncture diminue l'incidence des NVPO chez l'enfant par rapport au placebo lors de chirurgies à risque comme l'adéno-amygdalectomie ou la correction de strabisme [162, 163]. Elle apparaît comme un peu plus efficace dans le contrôle des nausées précoces. En comparant avec les autres traitements anti émétiques, l'acupuncture est aussi efficace, en chirurgie pédiatrique, que l'ondansétron (chirurgie dentaire et amygdalectomie) [164, 165], que le métoprocloramide (hernie inguinale, orchidopexie, circoncision) et que le dromégadol [166,167].

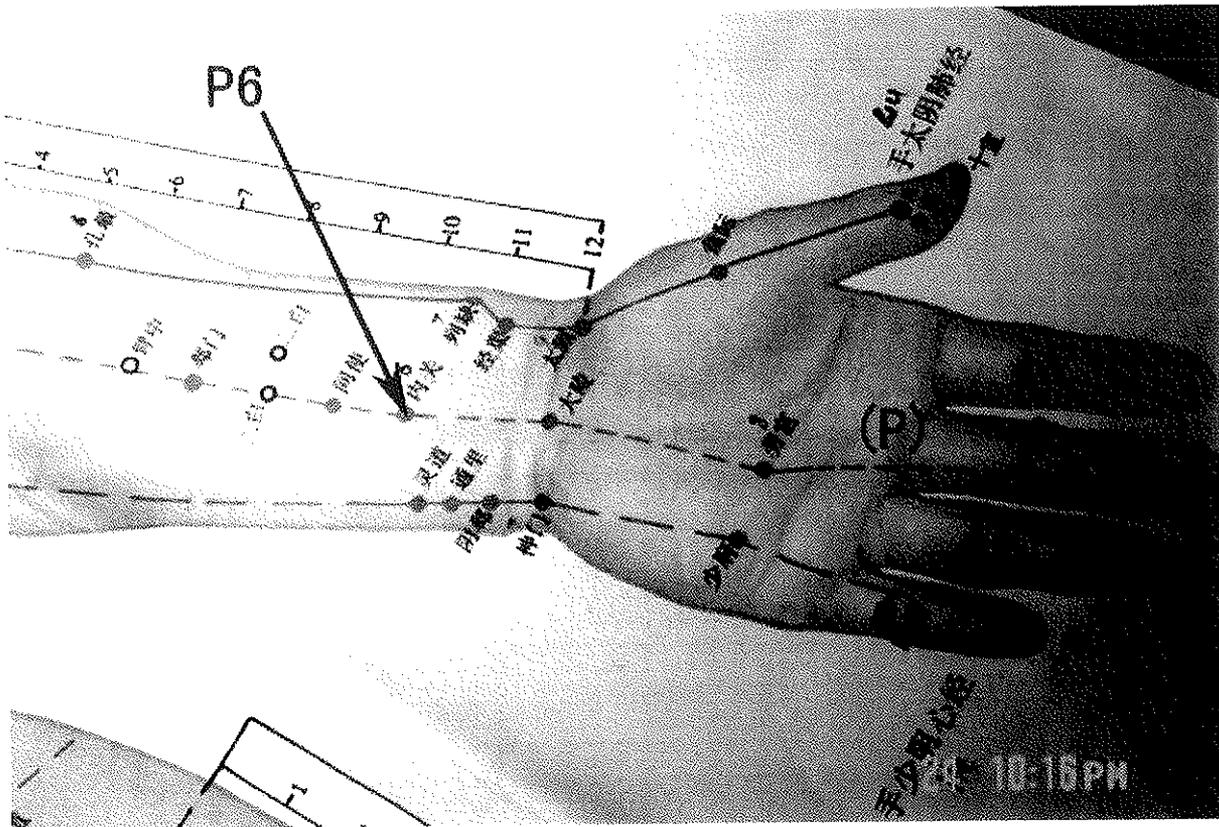


Fig 10: Point P6

La méta-analyse de Dune et al. de 2006 [168] qui inclue 15 essais sur la prophylaxie des NVPO chez l'enfant, conclue que les différentes modalités d'acupuncture sont efficaces dans la réduction des NVPO et sont aussi efficaces que les autres traitements antiémétiques. A côté de ces différentes études conférant à l'acupuncture un rôle antiémétique chez l'enfant opéré, Yentis et al. [169] ne trouvent pas les mêmes conclusions. Les auteurs ont étudié l'effet de l'acupuncture sur le point P6 sur les vomissements postopératoires chez 45 enfants opérés d'amygdalectomie. Il n'y a aucune différence sur l'incidence des vomissements entre le groupe-acupuncture (39%) et le groupe contrôle (36%). Les auteurs ne retrouvent donc pas d'efficacité de l'acupuncture sur la réduction des vomissements après amygdalectomie.

Un autre point d'acupuncture aurait aussi un effet antiémétique. En effet, la stimulation de la 2^e phalange du 4^e doigt par bille d'acupressure coréenne (30 minutes avant la chirurgie à

24 heures après) a montré un intérêt dans la prévention des NVPO en chirurgie pédiatrique [170].

Aucune de ces techniques d'acupuncture n'est utilisée dans notre service devant l'absence de formation et d'efficacité supérieure aux traitements antiémétiques démontrée dans la littérature.

K) Les antagonistes de la substance P

Une nouvelle classe d'antiémétiques, les antagonistes de la substance P ou antagonistes du récepteur de la neurokinine 1 (NK1) ont été développés et ont un effet antiémétique prometteur, déjà prouvé pour les nausées et vomissements chimio-induits. Le seul antagoniste NK1 étudié dans le cadre des NVPO est l'aprépitant. L'aprépitant 4 mg per os administré 1 à 3 heures avant l'intervention semble supérieur à l'ondansétron 4 mg UV pour la prévention des vomissements postopératoires mais pas pour les nausées [171].

L'efficacité supérieure de ce produit passerait non seulement par son mode d'action mais aussi par sa pharmacocinétique prolongée. Aucune étude n'a encore testé ce traitement chez l'enfant même si quelques cas semblent prometteurs [172].

L) La supplémentation en oxygène

Chez l'adulte, l'administration per opératoire d'une fraction inspirée en oxygène à 80% est un moyen efficace, peu onéreux pour diminuer les NVPO après chirurgie colique ou laparoscopie gynécologique. L'étude de Donaldson et al. [173] comparant deux groupes d'enfants en chirurgie dentaire recevant en per opératoire respectivement une FiO₂ à 80%

et 30% ne retrouve pas de réduction des NVPO par une FiO₂ per opératoire élevée. Il en est de même pour l'étude de Treschan et al. pour la chirurgie du strabisme [174].

M) L'Hypnose

L'hypnose péri opératoire a été utilisée dans le cadre des NVPO chez l'adulte mais chez l'enfant sa réalisation apparait difficile et a été peu étudiée [175 à 178].

VI) Stratégies de prévention antiémétique

A) Monothérapie prophylactique

Tableau 4: posologies des principaux antiémétiques chez l'enfant selon Gan [81], utilisés à l'HME

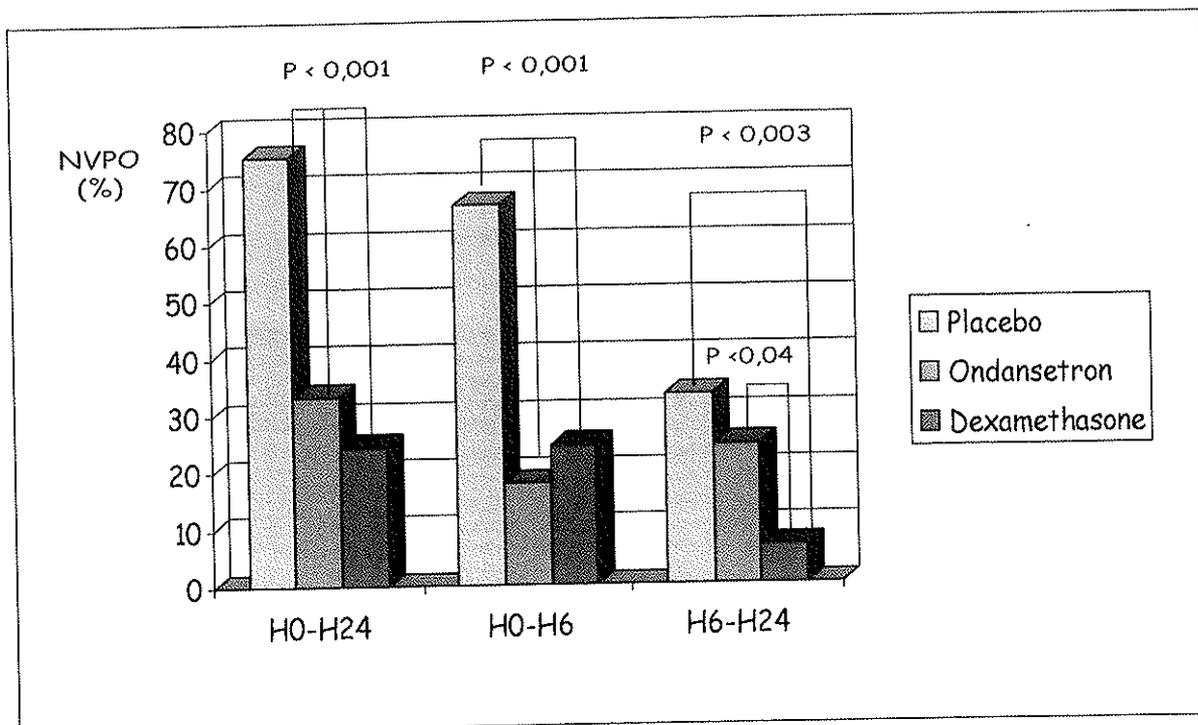
| Traitement | dose | grade de recommandation |
|---------------|-------------------------------|-------------------------|
| Ondansétron | 50-100 µg/kg (maximum 4mg) | IIA |
| Dropéridol | 10-15 µg/kg (maximum 1,25 mg) | IIA |
| Dexaméthasone | 150 µg/kg (maximum 8mg) | IIA |

Le dropéridol et l'ondansétron sont plus efficaces que le métoclopramide [83, 92, 95, 96, 132, 136].

Le dropéridol et l'ondansétron semblent avoir la même efficacité sur les NVPO avec tout de même un meilleur effet de ce sétron sur le vomissement [3, 83, 92, 136].

La dexaméthasone a la même efficacité voire supérieure pour les NVPO tardifs que l'ondansétron pour un coût moindre [119].

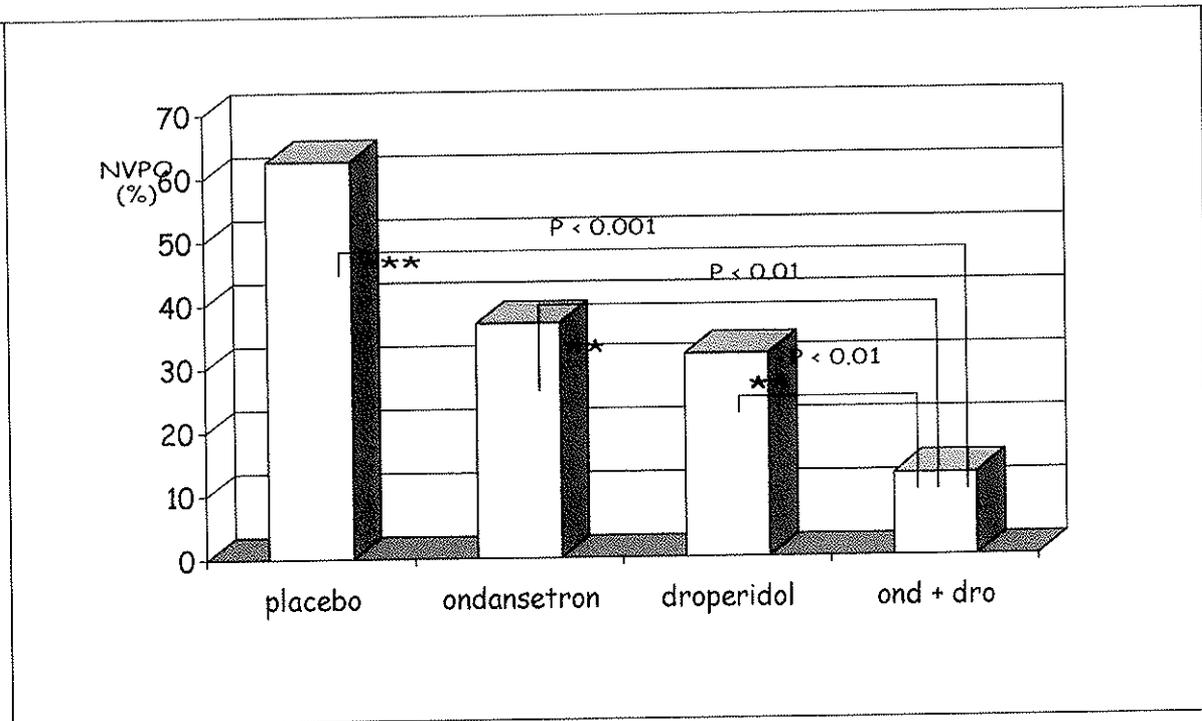
Fig 11: Incidence NVPO ondansétron (0,1 mg/kg) vs dexaméthasone (1 mg/kg) chez l'enfant en chirurgie du strabisme d'après Subramanian [119].



B) Combinaison prophylactique

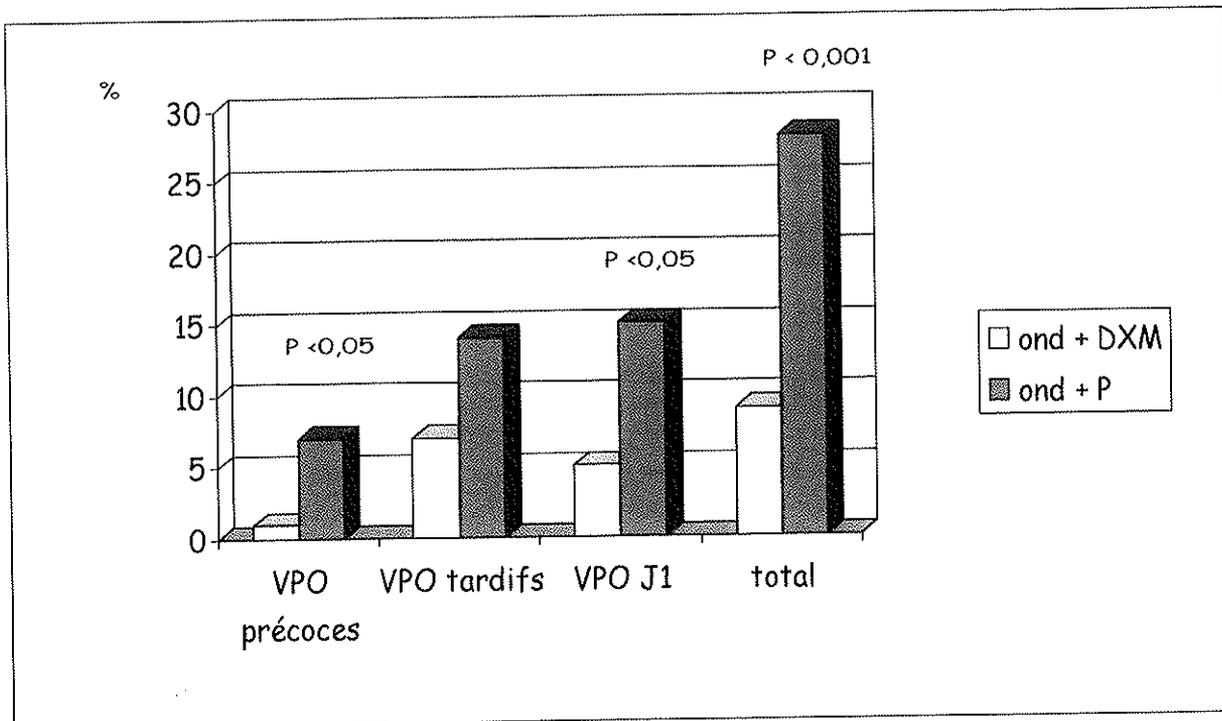
L'association dropéridol-ondansétron ou dropéridol-granisétron a une efficacité supérieure chez l'enfant à l'administration seule de chacun de ces traitements [179 à 181].

Fig 12: Incidence des NVPO dropéridol (25 µg/ kg) vs ondansétron (150 µg/kg) vs dropéridol (15 µg/kg, induction) + ondansétron (100 µg/ kg, fin chirurgie) chez l'enfant en chirurgie du strabisme d'après Shende [180]



La combinaison de la dexaméthasone à l'ondansétron ou au granisétron est plus efficace que l'utilisation seule d'un de ces traitements [111, 119, 124, 125, 126, 182]. L'association dexaméthasone-ondansétron permet d'obtenir une incidence des NVPO 4 fois et 3 fois plus petite que l'incidence des NVPO après respectivement une prophylaxie par dexaméthasone seule et ondansétron seul [125, 126].

Fig 13: Incidence VPO Ondansétron 50µg/kg plus DXM (150 µg/kg) versus Ondansétron seul (150µg/kg) chez l'enfant en chirurgie du strabisme d'après Splinter et al. [125]



Le groupe faible dose d'ondansétron plus DXM a une incidence plus basse de vomissements postopératoire de 9% (95%, IC=4-17%) que celle de 28% du groupe ondansétron seul (95%, IC=20-38% ; p<0,001)

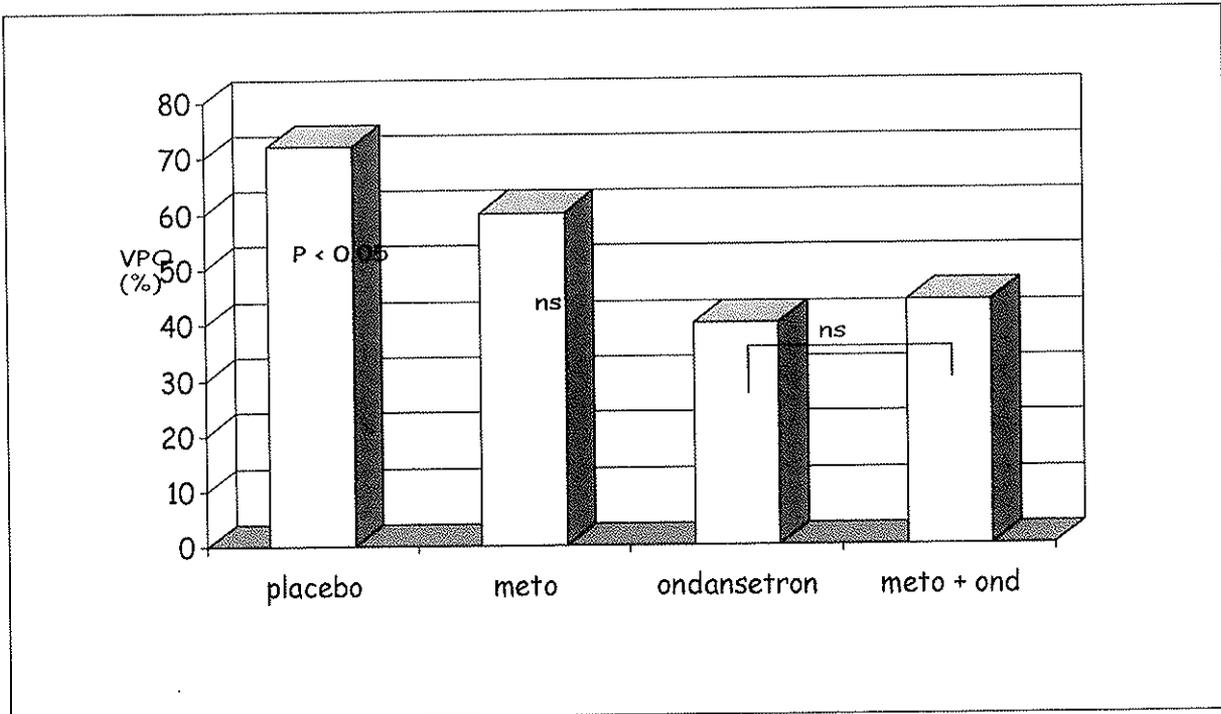
Tableau 5: posologies recommandées des combinaisons d'antiémétiques selon Gan [81]

Ondansétron 0,05mg/kg + dexaméthasone 0,15 mg/kg

Ondansétron 0,1 mg/kg + dexaméthasone 0,15 mg/kg

La combinaison du dropéridol ou de l'ondansétron au métoclopramide n'a aucune utilité [183, 184].

Fig 14: Incidence des NVPO métopoclopramide (250 µg/ kg) vs ondansétron (150 µg/ kg) vs métopoclopramide (150 µg/kg) + ondansétron (100 µg/kg) d'après Kathirvel et al. [183]



C) Traitement curatif

Peu de données sont disponibles pour la prise en charge curative des NVPO. L'ondansétron à 0,1 mg/kg (maximum 4 mg) ou le dropéridol à 20 µg/kg ont montré la même efficacité dans le traitement des NVPO [185].

Les doses infra-hypnotiques de propofol sont efficaces dans la réduction des nausées et vomissements associés à l'anesthésie générale, à l'injection intrathécale d'opioïdes et dans la chimiothérapie anticancéreuse chez les sujets adultes [186 à 189]. Aucun effet bénéfique n'a été observé avec des doses infra hypnotiques de propofol à 0,2 mg/kg chez l'enfant après amygdalectomie, qui en plus entraîne des douleurs à l'injection et une sédation modérée [190]. D'autre part, la courte durée d'action de son effet antiémétique ne fait pas rentrer le

propofol dans le traitement de première ligne des NVPO apparus dans la période postopératoire.

D) Prophylaxie ou traitement des NVPO établis ?

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'aspect économique de la prise en charge des NVPO. Il est ainsi souvent rappelé que les médicaments les plus récents (les sétrons) sont les plus onéreux. La majorité des études rapportent que l'efficacité du traitement est superposable à celle de la prophylaxie sauf s'il existe un haut risque de NVPO.

L'étude de Scuderi et al. [191] montre l'effet d'une prophylaxie antiémétique par rapport au traitement systématique sur la satisfaction des patients et sur les différents paramètres de la chirurgie ambulatoire. Il n'y a pas de différence significative entre les deux techniques concernant le délai de sortie, le taux d'hospitalisation non prévue et le délai de reprise des activités normales sauf s'il existe un très haut risque de NVPO. Cependant, il existe une différence significative pour la satisfaction des patients en faveur de la prophylaxie (97% de sujets satisfaits pour la prophylaxie versus 93%). D'autre part, les patients à haut risque (femme avec antécédents de NVPO ou de mal de transport) ont un niveau de satisfaction supérieur avec la prophylaxie (100% versus 90%, $p=0,043$).

Le seuil d'incidence des NVPO au dessus duquel la prophylaxie est plus intéressante que le traitement en termes d'efficacité a été recherché. Watcha et al [192] ont montré que ce seuil d'incidence est de 33% pour l'ondansétron et de 10% pour le dropéridol. L'étude de White et al [193] ont établi des recommandations :

- incidence <10% : pas de prophylaxie
- incidence 10 à 30% : dropéridol 0,625 mg ou ondansétron 4 mg chez l'adulte ;
ondansétron 50 à 100 µg/kg chez l'enfant
- haut risque : combinaison dexaméthasone + ondansétron
- très haut risque : dexaméthasone + ondansétron + dropéridol

- VII) Description de l'étude : matériels et méthodes

A) Justification scientifique

1) Rationnel scientifique

Nous avons vu que les facteurs prédictifs des NVPO chez l'adulte ne sont guère plus efficaces que la chance pour évaluer le risque de NVPO chez l'enfant. Nous disposons de seulement une étude évaluant les facteurs de risque chez l'enfant. Elle conclue que 4 facteurs seulement sont à considérer : une durée de chirurgie ≥ 30 min, un âge ≥ 3 ans, une chirurgie de strabisme et des antécédents de NVPO ou de mal de transport. Cette échelle a été récemment validée par un groupe d'experts [89] et conclut à une bonne prédiction du risque dans la population pédiatrique même en excluant la chirurgie du strabisme.

Dans notre pratique habituelle à l'HME, deux de ces facteurs sont très souvent présents ce qui conduirait à administrer toujours un antiémétique. A l'inverse, chez la majorité des enfants opérés, la chirurgie du strabisme est peu pratiquée ou l'existence de NVPO n'a pas pu être prise en compte, l'enfant n'ayant jamais été opéré. La prise en compte de ces seuls 4 facteurs de risque conduirait donc à considérer les enfants comme à risque modéré quelle que soit la situation. Le faible caractère discriminant de ce score nous a conduits à mener cette enquête épidémiologique.

2) Hypothèses de la recherche

Nous formulons l'hypothèse que d'autres facteurs de risques de NVPO comme l'administration de morphiniques, la classe d'âge, l'existence de mal des transports et des facteurs protecteurs comme la réalisation d'une anesthésie locorégionale pourront être mis en évidence. D'autres facteurs de risques non connus pourront être évalués.

3) Nature des soins courants évalués dans la recherche

Les groupes ayant ou non des NVPO seront comparés. La réalisation d'un traitement prophylactique des NVPO ne fait pas partie de l'objectif de l'étude. Le choix de sa réalisation est laissé au libre choix du praticien ayant en charge l'enfant.

4) Justification des choix méthodologiques

L'évaluation de la survenue des NVPO et leur traitement font partie de la prise en charge médicale habituelle du patient.

Seul le caractère systématisé du recueil de données constitue la spécificité de la recherche et ne comporte pas de risque spécifique et n'implique qu'une contrainte négligeable.

B) Objectifs de l'étude

1) Objectif principal

Déterminer l'incidence réelle des NVPO chez l'enfant de 2 à 15 ans et 9 mois

2) Objectifs secondaires

Etablir une échelle locale de facteurs de risque de survenue des NVPO.

C) Conception de la recherche

Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective non randomisée monocentrique réalisée dans le service de chirurgie pédiatrique de l'HME à Limoges.

Cette étude a deux versants :

- descriptif (longitudinal) : étude de l'incidence
- étiologique (transversal) : échantillon représentatif (étude d'association)/ électif (cas-témoins, exposés-non exposés)

D) Critères d'éligibilité

1) Critères d'inclusion

- Modalités de recrutement

Le recrutement est prévu lors de la consultation pré anesthésique en externe et éventuellement lors de l'hospitalisation notamment en cas d'intervention en urgence.

Les patients sont recrutés au pôle mère enfant. Il est prévu d'inclure au minimum 50 à 100 patients par mois et, la durée prévue des inclusions est de 6 mois. Cette prévision d'inclusion est basée sur l'activité mensuelle du service de chirurgie pédiatrique (150 patients en moyenne), d'ORL (40 à 50 enfant) de stomatologie (12 à 15 enfants) et d'ophtalmologie (4 à 5 enfants).

- Inclusion

Enfant de 2 à 15 ans et 9 mois.

Enfant ayant bénéficié d'une anesthésie générale pour une intervention chirurgicale programmée ou en urgence.

2) Critères de non inclusion

- Refus des parents (ou de l'enfant) concernant un recueil des données et leur gestion informatisée.

- Patients ayant une chirurgie de correction rachidienne ou une intervention endoscopique.

E) Nature des soins courants évalués dans la recherche

1) Acte(s) à l'étude

Il n'existe pas d'acte de soin à proprement parler mais plutôt du recueil d'évènement postopératoire.

2) Acte(s) de comparaison

L'étude proposée n'induit pas d'acte thérapeutique ou de soins particuliers autres que ceux habituellement réalisés

F) Critères d'évaluation

1) Critère d'évaluation principal

Critère principal d'évaluation : incidence des vomissements (et des nausées si âge ≥ 7 ans) 6H et 24H après anesthésie. Le critère d'évaluation est exprimé sous forme de proportion et sa variation selon le critère théorique favorisant sous forme de risque relatif.

Critères cliniques pouvant favoriser l'incidence des NVPO

Les critères recueillis seront (cf fiche en annexe):

- antécédents de NVPO personnels ou les ascendants directs
- sexe
- anesthésie locorégionale
- classe d'âge (2 à 7 ans, 7 ans à âge pré puberté – environ 11 ans, classe d'âge de la puberté)
- type de chirurgie (ambulatoire, urgence, réglé) et selon site opératoire (ORL, Strabisme, digestif mineur et lourd, orthopédie mineure et lourde)
- présence parentale à l'induction
- induction inhalatoire (vs intraveineuse)
- utilisation d'antiémétique à titre prophylactique
- utilisation de morphine péri opératoire

2) Critères d'évaluation secondaires

Critères secondaires d'évaluation

- nombre de thérapeutique antiémétique 6H et 24H après anesthésie
- report d'anesthésie ambulatoire du fait de NVPO /absence de reprise d'alimentation

G) Déroulement de la recherche

1) Calendrier de la recherche

Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche.

- Début des inclusions : Février 2008
- Durée de la période d'inclusion : 6 mois
- Durée de participation de chaque patient : 24 heures
- Durée totale de la recherche : 6 mois

2) Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin. La visite a lieu environ 1 semaine avant l'acte chirurgical. Lors de la visite pré-anesthésique la veille de l'intervention ou le matin de l'intervention, l'inclusion définitive pourra ou non être confirmée par le patient (les parents). Pour les interventions urgentes, visite d'inclusion et de pré-inclusion sont confondues.

- Information des personnes concernées

Lors de la visite de pré-inclusion et avant tout examen lié à la recherche, le médecin propose au patient/aux titulaires de l'autorité parentale/au représentant légal de participer à cette recherche et l'informe :

- de l'objectif, la nature des contraintes,
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Au cours de cette visite le médecin vérifie également les critères d'éligibilité. Un document d'information résumant ces différents points est remis au patient/aux titulaires de l'autorité parentale/au représentant légal. Si le patient est d'accord pour participer, il donne oralement

son accord lors cette visite ou au plus tard lors de la visite suivante (visite d'inclusion). Dans le cas où l'accord de participation est recueilli auprès du représentant, le patient est informé dès que possible et son accord de participation lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche et pour l'utilisation des données qui le concernent et qui sont recueillies dans le cadre de cette recherche.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéfices, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'un nouveau document d'information. L'information des personnes concernées suit la même procédure que celle précitée

3) Visite d'inclusion

Cette étude ne requiert aucun examen clinique particulier ni aucun examen biologique. Seul l'interrogatoire s'attache à préciser les antécédents du patient nécessaire à établir le score de risque et n'ayant pas été précédemment recueillis.

4) Visites de suivi

Deux visites de suivi sont effectuées dans le cadre de la recherche, à H6 et à H24. En cas de chirurgie ambulatoire il est demandé aux parents la possibilité de les contacter téléphoniquement à H24 pour savoir l'existence ou non de NVPO.

5) Visite de fin de recherche

La visite de fin de recherche n'est pas différente des autres visites de suivi décrites précédemment.

6) Modalités particulières de surveillance

La surveillance prévue dans le protocole pour l'évaluation fait partie de la prise en charge médicale habituelle du patient.

7) Règles d'arrêt définitif de la recherche

L'arrêt définitif ou temporaire de la participation à l'étude sera décidé en cas de refus des parents ou des enfants à poursuivre l'étude.

Les données recueillies seront saisies et analysées en cas d'arrêt définitif.

H) Gestion des événements indésirables graves

Aucune procédure de gestion des événements indésirables graves n'est imposée par la recherche. Cependant, la déclaration des effets graves des médicaments (au centre régional de pharmacovigilance) ou des dispositifs médicaux (au correspondant local de matério-vigilance) est obligatoire pour tout médecin (ou autre professionnel de santé concerné), aussi bien dans le contexte de cette recherche qu'en dehors.

Une déclaration d'évènement indésirable sera réalisée à la pharmacovigilance sera effectuée suivant les règles de bonne pratique médicale en cas de survenue d'un tel évènement après administration d'un antiémétique. Cependant, l'étude ne prévoit pas d'administration d'un antiémétique spécifique puisqu'il fait partie intégrante de la prise en charge du patient et son administration n'est pas soumise à un protocole d'investigation clinique.

I) Aspects statistiques

1) Calcul de la taille de l'étude

Le nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche est de 400. En supposant une incidence de NVPO de 30% suivant une précédente analyse faite en 2002, et afin de mettre en

évidence une augmentation statistiquement du risque relatif de 1,5 pour un des facteurs prédictifs du risque de NVPO avec un risque alpha de 0.05 et un risque bêta de 0.8, le nombre de patient à inclure par groupe de risque est de 175.

2) Méthodes statistiques employées

L'étude prévoit d'analyser la survenue des NVPO en calcul d'incidence avec calcul du risque relatif par groupe de facteur de risque car il s'agit d'une étude prospective. Une comparaison d'incidence du critère principal d'évaluation entre les groupes pourra être réalisée par test non paramétrique (test de Chi-deux ou test de Fisher). Une analyse de régression univariée puis multivariée pas à pas analysera le lien entre facteur supposé de risque et la survenue de l'évènement.

J) Surveillance de la recherche

La recherche proposée ici est un seul recueil de données et il n'est pas prévu un comité de pilotage ou de surveillance.

K) Droit d'accès aux données et documents sources

1) Accès aux données

Le gestionnaire est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la

recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

2) Données sources

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

Répertorier dans le cadre de la recherche l'origine et la nature du document source (dossier médical, original de résultat d'examen biologique, compte-rendu d'examen d'imagerie...).

Le dossier médical du patient sera le document source et sera complété par l'interrogatoire du patient pour la survenue de l'évènement.

3) Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au gestionnaire par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

La codification informatique des patients sera effectuée par l'intermédiaire d'un numéro d'inclusion.

Chaque personne qui se prête à la recherche a été informée sur l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche par le biais d'une feuille d'information signée par le patient.

L) Contrôle et assurance de la qualité

1) Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation papier et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par la personne qui dirige et surveille la recherche ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

2) Contrôle de Qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le gestionnaire visite de façon régulière chaque centre, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- respect du protocole de la recherche, des procédures qui y sont définies et des textes réglementaires en vigueur,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),

- gestion des produits éventuels et des prélèvements.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

3) Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du gestionnaire et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

M) Considérations éthiques et réglementaires

1) Conformité aux textes de référence

Les techniques et les méthodes utilisées au cours de cette recherche étant habituellement réalisées, elle peut rentrer dans le cadre des **recherches visant à évaluer les soins courants** tels que définis par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (article L1121-1, 2° alinéa et article R1121-3 du code de la santé publique).

Le gestionnaire et la(les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, la (les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points. Cette recherche n'a pas été présentée au Comité de Protection des Personnes (CPP) du Limousin car ne relève pas des conditions définies par la loi. Elle a cependant été présentée au comité d'éthique de l'établissement pour s'en assurer et qui a formulé un avis favorable. Cette recherche ne nécessite donc pas d'assurance en responsabilité civile. De façon à travailler en toute transparence vis à vis de l'établissement, cette étude est donc présentée à la Délégation de recherche clinique du CHU de Limoges.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à l'Hôpital Mère-Enfant du CHU de Limoges dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Le CHU de Limoges a adressé une demande d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

2) Amendement au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant, et, celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Les modifications non substantielles, c'est-à-dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information. Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

N) Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

1) Traitement des données

La saisie des données est effectuée sous forme d'une simple saisie avec relecture, avec le logiciel EXCELL par les investigateurs principaux et un agent service qualité

Une double sauvegarde des données sera effectuée sur un ordinateur portable non connectable à distance via internet et sur une clé USB de sauvegarde.

2) Conservation des documents relatifs à la recherche

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques **pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche :**

- Par les médecins :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation
- Les dossiers sources des participants
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité du médecin pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le gestionnaire :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- L'original des cahiers d'observation
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité du gestionnaire pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du gestionnaire. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le gestionnaire sera consulté pour destruction et donnera son accord écrit. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

VIII) Résultats de l'étude

A) Données démographiques et descriptives

425 enfants ASA1 ou 2 dont 263 garçons et 162 filles ont été inclus sur une période s'étalant du 28 février 2008 au 31 juillet 2008. L'âge moyen est de 6,7 ans +/- 3,8 de DS (2 à 15 ans).

Le poids moyen est de 28,5 kg +/- 20,5 de DS (10 à 95 kg). La taille moyenne est de 119,2 cm +/- 23,15 de DS (80 à 190 cm).

Fig 15: Répartitions des patients selon l'âge et le sexe

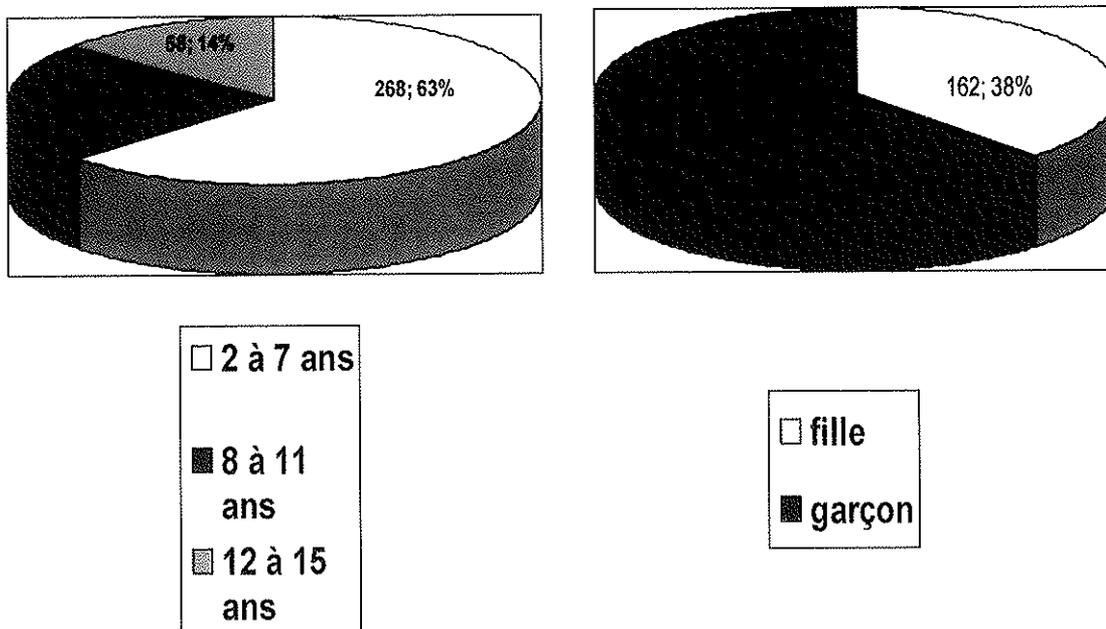
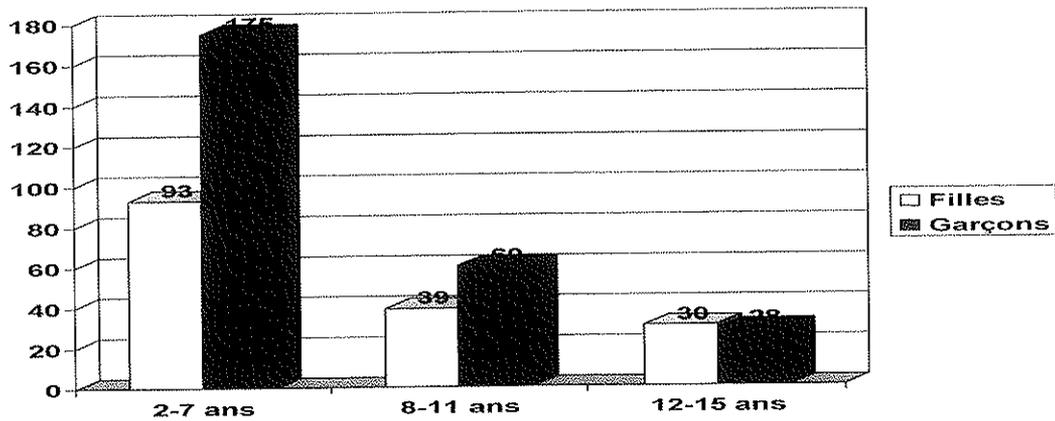
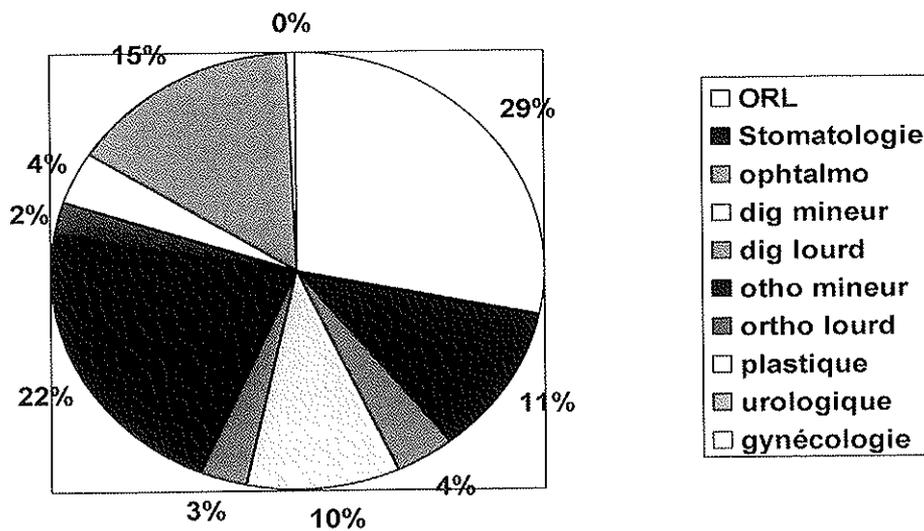


Fig 16: Répartition du sexe des patients selon l'âge



Les chirurgies réalisées à l' HME durant la période d'étude se sont réparties selon la figure suivante :

Fig 17: Répartition des chirurgies réalisées



Nous avons classé l'ensemble des chirurgies réalisées en trois groupes selon l'incidence des NVPO des différentes chirurgies en pédiatrie d'après les données de la littérature :

- type 1 comprenant la chirurgie ORL, la chirurgie ophtalmologique et la chirurgie stomatologique
- type 2 dite « chirurgie de surface » : urologique et gynécologique, orthopédique mineure, chirurgie plastique, digestive mineure
- type 3 dite « chirurgie lourde » : orthopédique, digestive et urologique lourdes

Les types 1, 2, 3 comprennent respectivement 184, 217 et 24 patients.

Les chirurgies ont été réparties selon le type d'hospitalisation :

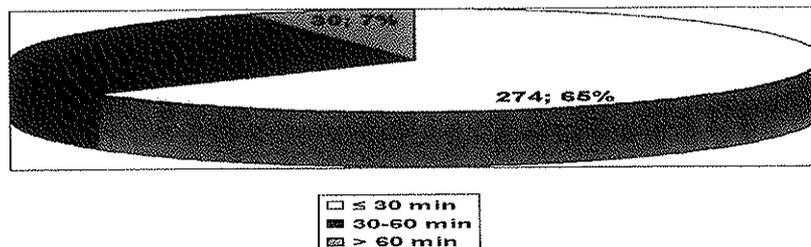
- urgence : 67 (15,76%)
- ambulatoire : 241 (56,71%)
- hospitalisation prévue : 117 (27,53%)

Près de 64,5% des patients ont eu une chirurgie de durée inférieure ou égale à 30 minutes.

Seulement 7 % des patients ont eu une chirurgie de durée supérieure à 1 heure.

La durée de chirurgie moyenne a été de 31,4 min +/- 27,9 DS (minimum 5 min, maximum 255 min)

Fig 18: Répartition des patients selon la durée de chirurgie



-les antécédents de NVPO et de mal de transport

-28 patients avaient des antécédents personnels de NVPO.

-49 patients souffraient ou avaient souffert de mal de transport.

-On ne retrouvait que 2 patients chez qui la famille avait des antécédents de NVPO.

-reflux gastro-oesophagien

16 patients souffraient ou avaient souffert de reflux gastro-oesophagien

5 patients seulement avaient reçu du Pimpéran* en préopératoire.

- la prémédication :

- 393 patients ont reçu du midazolam par voie rectale ou orale
- 2 patients ont reçu de l'hydroxyzine
- 109 patients ont reçu de l'atropine en intra rectal

- agitation et présence parentale

391 patients avaient un des deux parents à l'induction anesthésique et 423 patients ont retrouvé leurs parents en SSPI.

15 patients ont présenté une agitation avant l'induction anesthésique.

- induction anesthésique

358 patients ont eu une induction inhalatoire seule ou une induction inhalatoire potentialisée par du propofol. 67 patients ont eu une induction intraveineuse avec 65 inductions par du propofol et 2 par du thiopental.

- les curares

L'atracurium est le seul curare non dépolarisant à avoir été utilisé chez 24 patients. La Célocurine* a été utilisée chez 16 patients.

- les morphiniques peropératoires

Les morphiniques utilisés en peropératoire, l'alfentanil, le sufentanil et le rémifentanil ont été utilisés respectivement chez 183, 77 et 2 patients.

- l'anesthésie locorégionale (ALR)

102 patients ont bénéficié d'une anesthésie locorégionale dont 41 ALR centrales (anesthésie caudale principalement, rachianesthésie, péridurale lombaire) et 61 ALR périphériques (bloc ilioinguinal et pénien principalement, bloc sciatique, bloc au canal huméral, bloc paraombilical et diverses infiltrations sous cutanées).

- la prophylaxie antiémétique

165 patients ont bénéficié d'une prophylaxie quelle soit simple, double ou triple. Une prophylaxie simple, double ou triple a été réalisée respectivement chez 109, 48 et 8 patients.

Tableau 6: Répartition des différents traitements antiémétiques selon la prophylaxie

| Prophylaxie | Ondansétron | Célestène | Dropéridol | |
|-------------|-------------|-----------|------------|-----|
| simple | 80 | 29 | 0 | 109 |
| double | 48 | 43 | 5 | 48 |
| triple | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Total | 136 | 80 | 13 | |

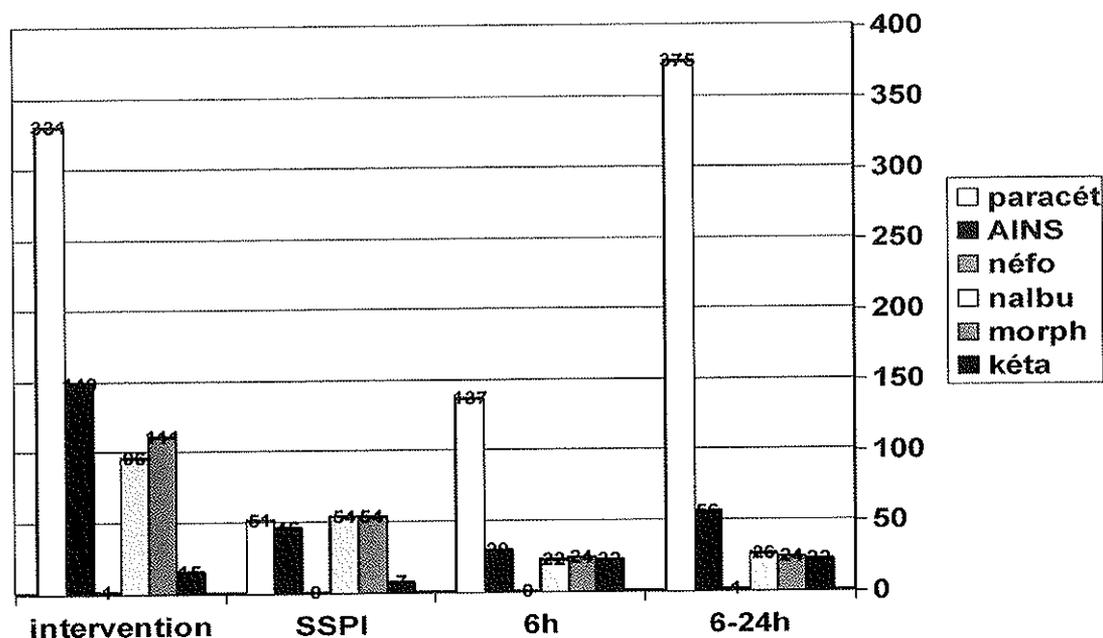
- les antalgiques

Les antalgiques habituellement utilisés en per et postopératoire sont :

- le paracétamol, 15 mg/kg/6H, IV lente
- l'acide niflumique, 20 à 40 mg/kg/ J en intra-rectal en 2 prises
- le kétoprofène, 100 à 300 mg /jour, IV lente en 2 ou 3 prises (âge \geq 15 ans)
- la nalbuphine, 0,2 mg/kg/6h IV lente
- la morphine IVSE, 10 à 30 μ g/kg/h
- la morphine en PCA, bolus de 15 à 25 μ g/kg, période d'interdiction 10 min
- le néfopam, 4 à 6 ampoules de 20 mg/jour (âge \geq 15ans)
- la kétamine, bolus de 0,15 mg/kg puis 2 μ g/kg/min

Les différentes actions antalgiques IV ou IR ont été étudiées.

Fig 19: Répartition des actions antalgiques IV ou intra rectal selon les temps étudiés



B) Données cliniques

1) Critère principal

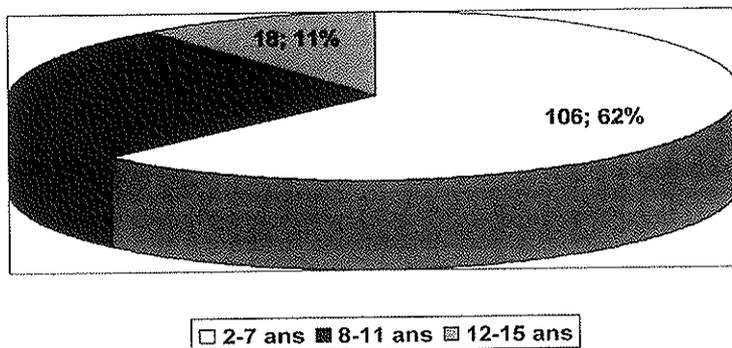
144 patients sur 425 ont présenté des NVPO (soit 33,9 % de la population étudiée).

Cependant certains enfants ont vomi plusieurs fois et ce aux différents temps de l'investigation.

Nous avons donc aussi réalisé la répartition des événements « nausées » (N),

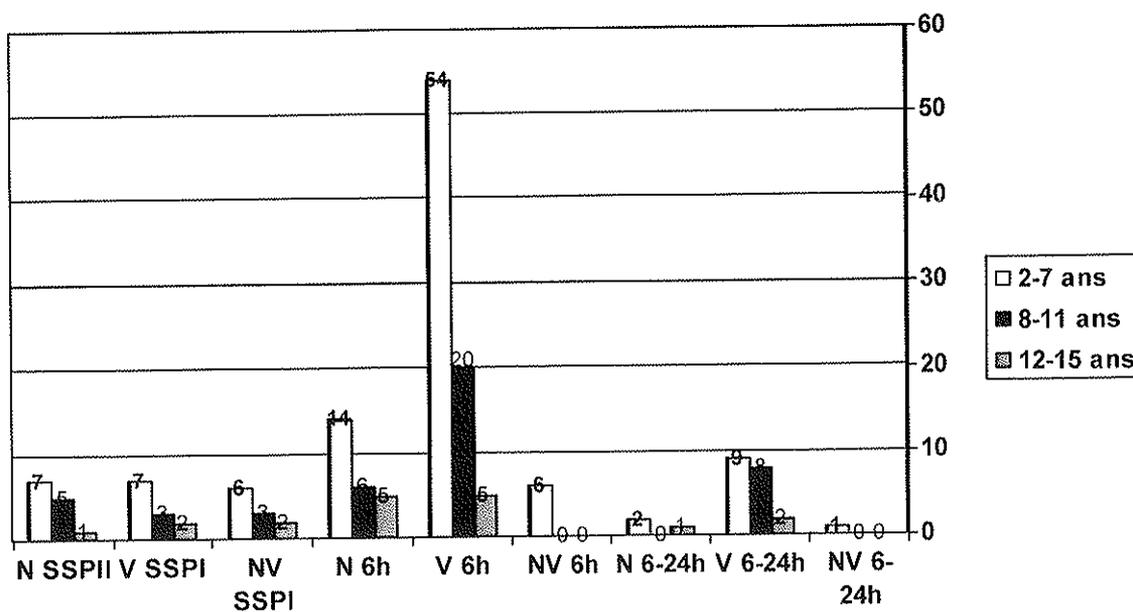
« vomissements » (V), et « nausées et vomissements » (NV) selon la classe d'âge et selon la classe de chirurgie. Nous avons retrouvé 169 événements « NVPO total » dont 41 événements N, 110 événements V et 18 événements NV.

Fig 20: Répartition des évènements « NVPO » selon l'âge



Les évènements « NVPO » se retrouvent particulièrement dans la tranche 2-7 ans (62%) alors que la tranche 12-15 ans est moins touché par ces évènements.

Fig 21: Répartition des évènements N, V et NV selon les temps étudiés et l'âge



Les évènements « NVPO » sont plus nombreux dans la tranche 2-7 ans et 8-11 ans

Fig 22: Répartition des évènements « NVPO » selon la chirurgie

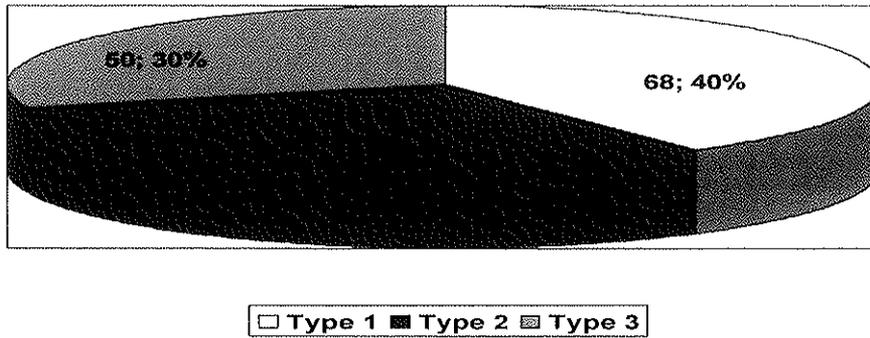
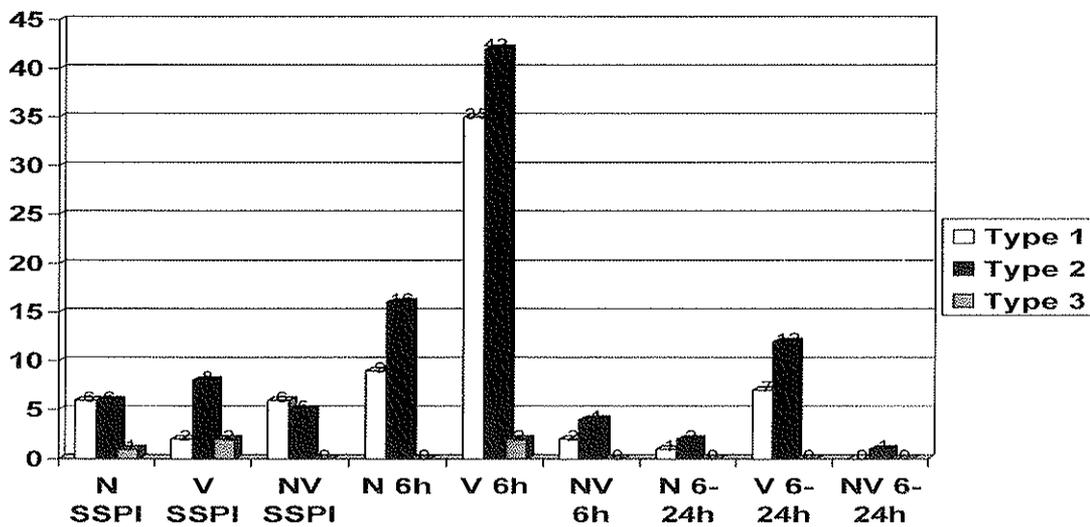


Fig 23: Répartition des évènements N, V, NV selon le type de chirurgie



Les évènements « NVPO » se retrouvent surtout dans les type 1 et 2 chirurgicaux

Certains patients ont vomi plusieurs fois : 13 patients ont vomi à deux temps différents de l'étude, 1 seul aux trois temps. Les effectifs sont trop faibles pour voir si une des tranches d'âge comprend significativement plus de patients vomissant plusieurs fois.

Tableau 7: Répartition des patients ayant vomi aux plusieurs temps de l'étude

| NVPO | 2-7 ans | 8-11 ans | 12-15 ans | Total |
|-------------------|---------|----------|-----------|-------|
| SSPI et 6h | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 6h et 6-24h | 3 | 4 | 1 | 8 |
| SSPI et 6-24h | 1 | 0 | 1 | 2 |
| SSPI, 6h et 6-24h | 0 | 0 | 1 | 1 |

Nous avons répertorié la fréquence des actions curatives sur les évènements « NVPO » aux différents temps de l'étude. Il existe une différence significative entre la fréquence du traitement curatif et son absence en SSPI que l'on ne retrouve pas dans les services d'hospitalisations.

Tableau 8: Actions curatives sur les NVPO

| | | | |
|-------|---------|--------------|--------------|
| SSPI | Trt | 27/36=75% | P<0,0001 |
| 36 | absence | 9/36=25% | |
| 6h | Trt | 52/110=47,3% | P=0,34 NS |
| 110 | absence | 58/110=52,7% | |
| 6-24h | Trt | 13/23=56,5% | P=0,23 NS |
| 23 | Absence | 10/23=43,5% | |

Chez ceux qui ont eu une prophylaxie contenant au moins de l'ondansétron et qui on vomit, on constate que 12 patients sur 29 en SSPI, 22 patients sur 44 à 6h et 7 patients sur 13 ont à nouveau eu de l'ondansétron.

2) Critères secondaires

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes dans les variables considérées. Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student. Pour les variables pouvant entrer dans un modèle d'analyse multivariée ($p < 0,20$), une procédure de régression logistique pas à pas descendante selon Hosmer et Lemeshow a été utilisée conduisant au modèle final. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Les logiciels utilisés ont été Statview 5.0 et SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

a) Etude des différentes données comme facteurs liés aux NVPO

Deux populations ont été constituées pour cette étude : la population correspondant aux enfants ayant eu des épisodes de NVPO (groupe NVPO oui) et le groupe contrôle (NVPO non)

-sexe et âge

Les premières données étudiées sont le sexe et l'âge. Le sexe n'apparaît pas comme une valeur liée aux NVPO ($p=0,3007$). L'âge est significativement différent dans les 2 groupes ($p=0,0516$) et est donc une valeur liée aux NVPO. Les tranches 2-7 ans et 8-11 semblent liées aux NVPO.

Tableau 9: Etude du sexe et de l'âge

| | NVPO non (281) | NVPO oui (144) | total | Valeur p |
|---------------|----------------|----------------|-------|----------------|
| Sexe masculin | 169 (64,3%) | 94 (35,7%) | 263 | p=0,3007 NS |
| Sexe féminin | 112 (69,1%) | 50 (30,9%) | 162 | |
| 2-7 ans | 175 (65,3%) | 93 (34,7%) | 268 | p=0,0516 S |
| 8-11 ans | 60 (60,6%) | 39 (39,4%) | 99 | |
| 12-15 ans | 46 (79,3%) | 12 (20,7%) | 58 | |

-antécédents du patient

Les antécédents personnels de NVPO, de mal de transport et de reflux gastro-oesophagien ainsi que les antécédents familiaux de NVPO n'apparaissent pas comme des valeurs liées aux NVPO.

Tableau 10: Etude des antécédents des patients

| ATCD | NVPO non (281) | NVPO oui (144) | total | Valeur p |
|------------------|----------------|----------------|-------|----------------|
| NVPO enfant | 16 (57,1%) | 12 (42,9%) | 28 | p=0,2992 NS |
| NVPO famille | 1 (50%) | 1 (50%) | 2 | p=0,6293 NS |
| Mal de transport | 28 (57,1%) | 21 (42,9%) | 49 | p=0,1582 NS |
| RGO | 12 (75%) | 4 (25%) | 16 | p=0,4442 NS |

-conditions préopératoires

Les conditions préopératoires de l'enfant (prémédication, présence parentale et l'agitation ont été analysées). Aucun item n'apparaît lié aux NVPO.

Tableau 11: Conditions préopératoires et NVPO

| | NVPO non (281) | NVPO oui (144) | Total | Valeur de p |
|------------------|----------------|----------------|-------|----------------|
| MDZ | 258 (65,6%) | 135 (34,4%) | 393 | p=0,4743 NS |
| MDZ et atropine | 77 (70,6%) | 32 (29,4%) | 109 | p=0,2471 NS |
| agitation | 10 (66,7%) | 5 (33,3%) | 15 | p=0,9635 NS |
| Présence parents | 311 (79,5%) | 80 (20,5%) | 391 | p=0,6039 NS |

-induction anesthésique.

Le type d'induction anesthésique a été analysé. L'induction anesthésique s'est faite soit par voie inhalatoire pure (sévoflurane et protoxyde d'azote), par voie inhalatoire potentialisée par du propofol IVD ou par voie IV. Le type d'induction n'est pas lié aux NVPO.

Tableau 12: Induction anesthésique et NVPO

| | NVPO non (281) | NVPO non (144) | Total | Valeur de p |
|--------------------------|----------------|----------------|-------|----------------|
| Inhalatoire pur | 173 (65%) | 93 (35%) | 266 | p=0,5783 NS |
| Inhalatoire potentialisé | 65 (70,7%) | 27 (29,3%) | 92 | |
| IV | 43 (64,2%) | 24 (35,8%) | 67 | |

-adjuvants anesthésiques

L'utilisation de morphiniques en peropératoire et la curarisation ont été analysés. Les morphiniques peropératoires et la curarisation ne sont pas liés aux NVPO.

Tableau 13: Adjuvants et NVPO

| | NVPO oui (281) | NVPO non (144) | Total | Valeur de p |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------|----------------|
| Morphiniques perop | 174 (66,7%) | 87 (33,3%) | 261 | p=0,7269 NS |
| Curarisation | 22 (61,1%) | 14 (38,9%) | 36 | p=0,5071 NS |

-l'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale a été analysée en éliminant le type 1 chirurgical où aucune ALR n'est réalisée.

Tableau 14: ALR et NVPO

| | NVPO non (158) | NVPO oui (83) | Total | Valeur de p |
|-----|-------------------|------------------|-------|----------------|
| ALR | 67 (65,6%) | 34 (34,4%) | 102 | p=0,7892 NS |

L'ALR n'est pas liée aux NVPO. Le type d'anesthésique local, les adjuvants morphiniques ou non morphiniques ne sont pas liés non plus aux NVPO.

Une autre donnée nous est apparue : il n'y a pas de différence significative dans la consommation de morphiniques chez les patients qui ont eu une ALR qu'ils subissent ou non des NVPO.

-prophylaxie antiémétique et antalgiques postopératoires

La prophylaxie quelle soit unique, double ou triple a été étudiée. Les antalgiques postopératoires ont été divisés en un groupe Nubain* seul +/- antalgiques de classe 1, un groupe Morphine seule +/- antalgiques de classe 1, un groupe Nubain* et morphine, un groupe « autres » (antalgiques de classe 1 ou rien).

Tableau 15: Prophylaxie antiémétique, antalgiques postopératoires et NVPO

| | NVPO non (281) | NVPO oui (144) | total | Valeur de p |
|--------------------|--------------------|-------------------|-------|----------------|
| Prophylaxie | 106 (64,2%) | 59 (35,8%) | 165 | p=0,5153 NS |
| Morphine | 60 (50,4%) | 59 (49,6%) | 119 | p<0,0001 S |
| Nubain | 114 (75%) | 38 (25%) | 152 | |
| Nubain et morphine | 7 (38,8%) | 11 (61,1%) | 18 | |
| autres | 100 (73,5%) | 36 (26,5%) | 136 | |

La prophylaxie antiémétique n'est pas une entité liée aux NVPO. Par contre, en fonction du type d'antalgiques utilisés, il existe une différence significative sur la survenue des NVPO. Nous avons observé aussi la fréquence de la prophylaxie en fonction du type d'antalgiques afin de déterminer si une classe d'antalgiques était « protégée » par la prophylaxie.

Tableau 16: Prophylaxie en fonction des antalgiques

| | Prophylaxie non (260) | Prophylaxie oui (165) | Total | Valeur de p |
|----------|-----------------------|-----------------------|-------|----------------|
| M | 72 (60,5%) | 47 (39,5%) | 119 | p=0,5017 NS |
| Nub | 95 (62,5%) | 57 (37,5%) | 152 | |
| M et Nub | 8 (44,4%) | 10 (55,6%) | 18 | |
| autres | 85 (62,5%) | 51 (37,5%) | 136 | |

La prophylaxie n'a pas été donnée de manière significativement différente selon les antalgiques.

-Type et durée de chirurgie, type d'hospitalisation

Le type de chirurgie et la durée ont été analysés. Ces deux paramètres ne sont pas liés aux NVPO. Le type d'hospitalisation est lui lié aux NVPO significativement (ambulatoire et urgence).

Tableau 17 : Types de chirurgie et NVPO

| Type de chirurgie | NVPO non (281) | NVPO oui (144) | Total | Valeur de p |
|-------------------|----------------|----------------|-------|----------------|
| Type 1 | 123 (66,7%) | 61 (33,3%) | 184 | p=0,9767 NS |
| Type 2 | 143 (65,9%) | 74 (34,1%) | 217 | |
| Type 3 | 15 (62,5%) | 9 (37,5%) | 24 | |

Tableau 18: Durée chirurgie et NVPO

| | NVPO non | NVPO oui | Valeur de p |
|-------------|----------|----------|----------------|
| Moyenne min | 32,3 | 29,7 | p=0,3529 NS |
| Dev Std | 27,3 | 29,0 | |
| nombre | 281 | 144 | |
| Minimum min | 5,0 | 5,0 | |
| Maximum min | 150 | 255 | |

Tableau 19: Type d'hospitalisation et NVPO

| Type hospitalisation | NVPO non (281) | NVPO oui (144) | total | Valeur de p |
|----------------------|----------------|----------------|-------|---------------|
| ambulatoire | 152 (63,1%) | 89 (36,9%) | 241 | p=0,0487 S |
| prévu | 88 (75,2%) | 29 (24,8%) | 117 | |
| urgence | 41 (61,2%) | 26 (38,8%) | 65 | |

b) Mise en évidence des facteurs de risque

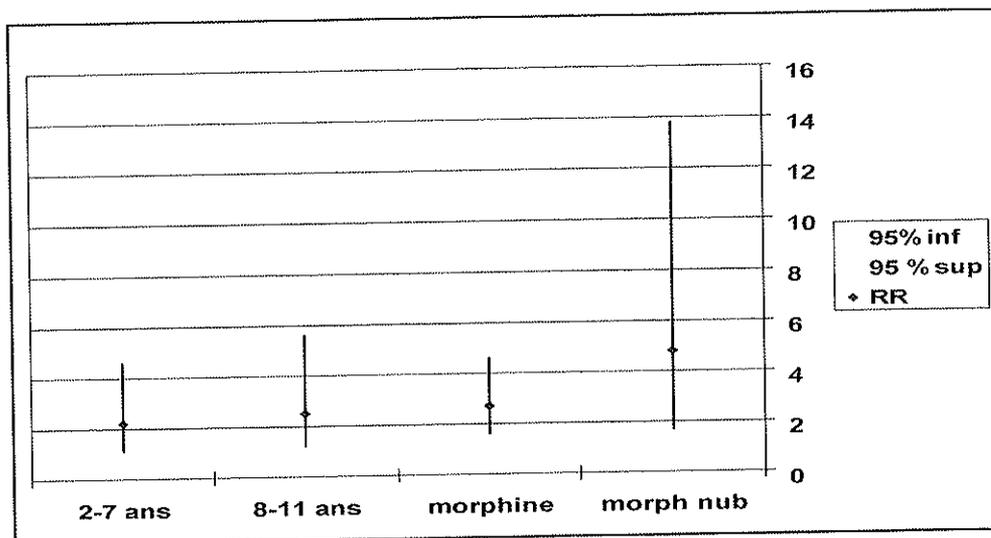
Après avoir étudié les différents paramètres afin de déterminer s'ils sont liés ou non aux NVPO en analyse univariée, nous avons déterminé si ces facteurs sont réellement des facteurs de risque indépendants les uns des autres grâce à une analyse multivariée par régression logistique. Nous avons pris tous les paramètres liés aux NVPO cités plus haut et nous avons défini un risque relatif RR ainsi qu'une valeur de p pour chacun d'eux, afin d'établir s'ils étaient bien des facteurs de risque de NVPO et à quelle puissance. Les facteurs liés aux NVPO pris pour l'analyse multivariée par régression logistique sont : les classes d'âge, le type d'hospitalisation, les antalgiques postopératoires.

Les résultats obtenus nous montrent que parmi tous les facteurs étudiés, il n'en reste que 4 estimés comme facteurs de risque.

Les classes d'âge 2-7 ans et 8-11 ans sont des facteurs de risque avec un risque relatif respectivement de 2,2 (p=0,03 ; IC 95% 1,1-4,6) et de 2,5 (p=0,01 ; IC 95% 1,2-5,6).

Le facteur de risque le plus important est la présence de morphine dans le traitement antalgique postopératoire avec un RR de 2,7 (p=0,0002 ; IC 95% 1,6-4,6) pour le facteur « morphine seule » et un RR de 4,8 (p=0,0036 ; IC 95% 1,7-13,8) pour le facteur « morphine et Nubain »; le « Nubain* seul » n'étant pas apparu lié aux NVPO.

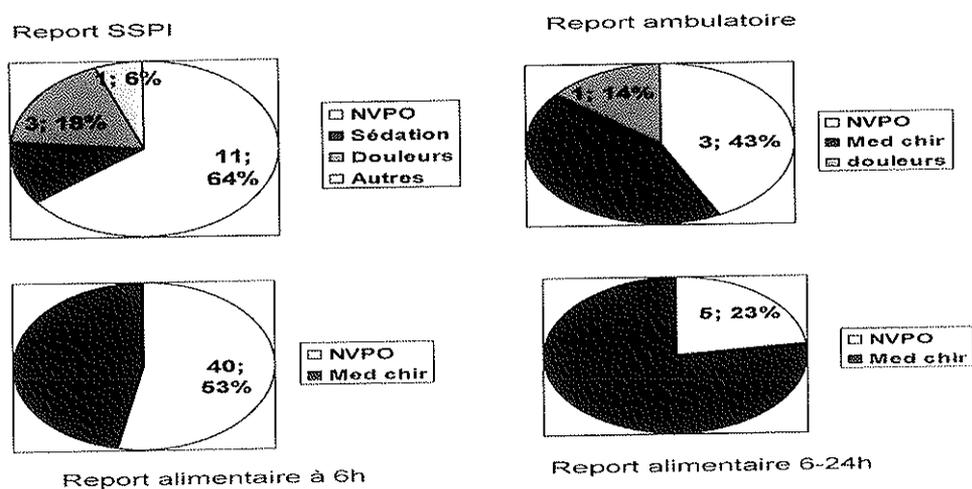
Fig 24: Risque relatif et intervalle de confiance des facteurs de risque des NVPO



Nous avons étudié aussi la part des NVPO dans les reports de sortie de SSPI et dans le cadre de la chirurgie ambulatoire, et dans les reports de reprise alimentaire à 6h et 6h-24 h.

Les NVPO ont été la cause de report de sortie de SSPI dans 11 cas et la cause d'hospitalisations non prévues dans 3 cas. 75 patients ont eu un report de reprise alimentaire dont 40 à cause de NVPO à 6H. 23 patients ont eu un report de reprise alimentaire entre 6 et 24 heures dont 5 à cause de NVPO.

Fig 25: Part des NVPO dans les reports de sortie de SSPI et du service et dans les reports d'alimentation.



IX) Discussion

Nous avons pu établir l'incidence des NVPO dans une population pédiatrique à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME) sur une période de 6 mois. Cette incidence est de 33,9%. Cette incidence paraît encore haute malgré les différents traitements antiémétiques que nous avons actuellement à notre disposition en particulier pour la prophylaxie. Cependant, nous avons pu constater que dans la littérature, les NVPO sont fréquents chez les enfants autour de 5 ans avec plus d'un tiers d'enfants subissant ce problème [194].

Nous n'avons pas étudié les NVPO chez les enfants d'âge inférieur à 2 ans car il est bien montré que les nourrissons d'âge inférieur à 2 ans sont moins réceptifs aux stimuli émétiques que les enfants d'âge scolaire et que les adolescents. Tout comme dans la littérature, notre étude montre qu'à partir de 2-3 ans, le risque de développer des NVPO augmente considérablement jusqu'à l'adolescence où le risque se rapproche de celui des adultes. Les classes d'âge 2-7 et 8-11 sont particulièrement à risque dans notre étude. Or cet aspect de l'influence chronologique de l'âge que l'on retrouve dans notre étude n'apparaît pas dans le modèle final du score d'Eberhart [82]. Comme dans la littérature, nous n'avons pas constaté de différence liée au sexe des patients qui n'a un rôle qu'à partir de l'adolescence [26].

Contrairement à Eberhart [82], nous n'avons pas pu mettre en évidence l'effet des antécédents personnels de NVPO ou de mal de transport ou familiaux sur l'incidence des NVPO. Les principales causes sont dues au fait que beaucoup d'enfants n'avaient jamais eu d'interventions chirurgicales et la plupart des parents ayant subi une chirurgie ne se souvenaient pas de leur vécu postopératoire et ce d'autant si la chirurgie remontait à longtemps. Pourtant, il est bien montré que des antécédents de NVPO restent un facteur de risque de NVPO après une anesthésie ultérieure [80, 194, 195]. Il n'est donc pas surprenant

que ce soit le cas aussi dans la population pédiatrique. D'autre part, il est intéressant de noter que les enfants ayant des parents ou un jumeau ayant eu des NVPO après une intervention, ont un risque augmenté. L'association NVPO-facteurs génétiques n'a pas encore trouvé totalement de réponse. Cependant certains faits génétiques dans la littérature peuvent être évoqués. En effet, deux jumeaux monozygotes ont un même et plus important risque de développer des NVPO que des jumeaux dizygotes [82].

Nous n'avons pas retrouvé d'influence du type chirurgical sur l'incidence des NVPO alors que la plupart des études montrent une incidence plus haute au cours de la chirurgie du strabisme ou de la chirurgie ORL [197]. Mais dans notre étude, presque tous les patients subissant une chirurgie d'amygdalectomie ou de cure de strabisme ont eu une prophylaxie. D'autre part, comme nous le verrons dans les critiques, de nombreux patients ont échappé au recrutement dans notre étude. La durée de chirurgie n'est pas apparue comme un facteur de risque. Pourtant dans la littérature, la durée d'intervention a un impact sur l'incidence des NVPO [80, 82, 194, 195]. Bien que la physiopathologie exacte de ce fait ne soit pas bien connue, il paraît évident que le temps d'exposition aux stimuli émétiques (administration de volatiles halogénés, ou d'opioïdes) a un rôle et peut aboutir aux NVPO.

L'utilisation d'une ALR est une mesure importante pour réduire l'intensité de la douleur postopératoire et pour améliorer le confort postopératoire des patients pédiatriques. Dans notre étude, il est vrai que nous avons regroupé en une seule variable toutes les techniques d'ALR pour essayer d'obtenir une puissance statistique adéquate pour cette variable. Cela signifie que les infiltrations du site opératoire aussi bien que les blocs périphériques ou que les blocs centraux ont été regroupés en une seule variable. L'ALR seule est classiquement associée à un faible taux de NVPO dans la littérature. Nous n'avons pas retrouvé d'effet protecteur de l'ALR sur les NVPO. En effet, dans notre étude, l'ALR est toujours associée à une anesthésie générale et perd une partie de ses bénéfices sur l'incidence des NVPO. Mais

dans ce cas, l'effet antiémétique potentiel de l'ALR passerait par la réduction du besoin en opioïdes peropératoires et du besoin en anesthésiques volatiles mais aussi par la réduction de l'utilisation de morphiniques en postopératoire. Mais dans notre étude, il n'a pas été constaté de différence dans l'utilisation de morphiniques en postopératoire chez ceux qui ont eu une ALR qu'ils vomissent ou pas. Nous avons pu constater au quotidien et particulièrement en SSPI une utilisation abusive de morphiniques alors que le geste d'ALR s'est effectué correctement et qu'aucun morphinique peropératoire n'a été nécessaire en dehors de l'induction. En effet, des cris ou pleurs de l'enfant au réveil correspondant à l'angoisse de la situation dans laquelle il se trouve sont trop souvent pris pour de la douleur et entraînent un recours trop systématique et abusif aux morphiniques postopératoires. Il est clair que nous devons insister sur la formation de l'équipe infirmière quant à la prise en charge de la douleur et aux échelles d'évaluation de la douleur chez l'enfant.

L'utilisation de la morphine en postopératoire est un facteur de risque très important, ce qui n'est pas très surprenant. L'administration d'opioïdes en postopératoire est un facteur de risque. L'utilisation d'opioïdes en postopératoire est un facteur de risque indépendant et statistiquement significatif pour Apfel alors que l'on ne retrouve pas cet item dans le score de Eberhart[80, 82]. L'utilisation de nalbuphine seule n'est pas apparue dans notre étude comme un facteur lié aux NVPO et ce n'est pas le fait d'une prophylaxie plus importante chez ceux qui ont eu du Nubain*. Dans la littérature, la nalbuphine a une incidence plus faible de NVPO que la morphine, que ce soit en IV ou en intrathécal [198,199]. En effet, la nalbuphine est un opioïde de synthèse agoniste-antagoniste de synthèse qui a un mode d'action particulier : agoniste des récepteurs morphiniques κ et antagoniste des récepteurs μ endogènes.

Il est étonnant de voir que la prophylaxie antiémétique n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur protecteur. En effet, des études sur l'efficacité antiémétique de l'ondansétron chez les patients pédiatriques ont montré que cet antagoniste du récepteur 5-HT₃ est efficace pour

contrôler les NVPO après chirurgie du strabisme, adéno-amygdalectomie, chirurgie génitale... Plusieurs hypothèses peuvent être émises : le ciblage de la prophylaxie n'est pas adéquat, le protocole de l'étude peut en être responsable car il n'y a pas eu de comparaison préalable à une population sans prophylaxie, les études sur la prophylaxie se sont faites surtout sur des chirurgies à risque (strabisme, amygdalectomie). Dans notre étude, les patients ayant une chirurgie d'amygdalectomie ou de strabisme constituant pour l'essentiel la type 1 et ayant presque tous une prophylaxie systématique, ont tout de même une incidence plus basse de NVPO que celle que l'on peut retrouver dans la littérature (jusqu' à 76% pour l'amygdalectomie et 88% pour la cure de strabisme). Il apparaît nécessaire d'améliorer notre type de prophylaxie et surtout son ciblage. Sachant que l'association sétron-dexaméthasone a une efficacité supérieure à ces traitements séparés, les groupes d'âge 2-7 ans et 8-11 ans devraient bénéficier de l'association systématique ondansétron-betaméthasone pour les chirurgies de type 1 et 2 communément les plus à risque dans la littérature. L'utilisation de morphine au pousse seringue ou en PCA devrait être plus systématiquement associée au dropéridol. Pour les autres sous groupes de notre population pédiatrique, il ne serait envisagé qu'un traitement curatif en évitant les injections répétées inutiles d'ondansétron.

Les NVPO constituent un des effets secondaires postopératoires les plus mal vécus par les patients. L'enfant va mémoriser cette complication comme systématiquement associée après une anesthésie et risque d'appréhender un nouvel épisode lors d'une chirurgie ultérieure. De plus, le mal-être de l'enfant lié aux NVPO peut être potentialisé par le stress des parents. En effet, les parents prennent régulièrement les NVPO pour l'expression d'une complication majeure chirurgicale ou anesthésique s'exprimant ainsi. Ils redoutent souvent le retour au domicile et peuvent être demandeurs d'une prise en charge plus longue à l'hôpital surtout en cas de chirurgie ambulatoire. Il n'est pas facile d'expliquer aux parents et à l'enfant qu'il

s'agit d'une complication mineure, non grave car elle n'est presque jamais explicitée lors de la consultation d'anesthésie. Nous devons, d'autre part, améliorer très rapidement l'image du service concernant la prise en charge des NVPO. En effet, nous avons constaté que dans le service 53,2% et 40,9% des patients qui ont eu des NVPO à 6h et à 6-24h n'ont eu aucun traitement curatif. Il n'est pas tolérable que cette grande proportion de patients n'aie pas eu de réponse appropriée et ce d'autant que certains parents sont au courant de l'existence de traitements antiémétiques curatifs efficaces. Il est indispensable qu'une stratégie soit bien définie, diffusée à tous les intervenants en particulier au personnel soignant du service et que des consignes écrites claires permettent de l'appliquer dès que l'enfant présente les premiers symptômes. Cette attitude du « wait and see » doit disparaître.

Il existe pourtant un protocole du traitement curatif des NVPO : ondansétron à 0,1 mg/kg (max 4mg). Mais la survenue de NVPO est toujours considérée comme « normale » dans les 24 premières heures postopératoires par beaucoup de soignants (médecins non anesthésistes ou infirmiers). Non seulement les puéricultrices pensent par exemple qu'il est normal de vomir dans les heures suivant une amygdalectomie à cause du sang ingéré mais en plus certains médecins sont réticents à l'emploi de l'ondansétron utilisé pour traiter les nausées et vomissements chimio-induits, chez des enfants sains. Cette étude va permettre de sensibiliser à nouveau les infirmiers de chirurgie pédiatrique et de pédiatrie. Enfin, durant cette étude nous avons pu constater que quelques patients qui ont eu des vomissements sévères ou répétés ont été traités par des réinjections itératives d'ondansétron. Kovac et al. [200] a observé que, lorsque la prophylaxie des NVPO par ondansétron 4 mg échoue, la répétition de cette dose reste inefficace sur les NVPO avérés. Il est recommandé d'utiliser un agent antiémétique de classe différente pour traiter ces NVPO. Cette recommandation de changement de classe en cas d'échec vaut pour tous les antiémétiques.

Les NVPO ont provoqué peu d'hospitalisations non programmées en cas de chirurgie ambulatoire. 3 enfants sur 241 patients prévus pour une chirurgie ambulatoire, soit un taux de 1,24% ont eu une hospitalisation non programmée et ont donc entraîné un surcoût. Ce taux est inférieur à ceux que l'on peut retrouver dans la littérature [22, 23]. L'incidence importante des NVPO a entraîné une surcharge certaine de travail pour le personnel soignant et un coût supplémentaire:

- change du patient : change des chemisettes d'hospitalisation souillées et du linge de lit, toilette du patient, réfaction éventuelle d'un pansement (environ 30 min)
- ménage et changement des plateaux jetables réniformes (environ 10 min)
- préparation, pose, injection de l'ondansétron, rinçage (environ 5 minutes)

Par conséquent, éviter et traiter rapidement les NVPO peuvent éviter un surcoût dans notre population pédiatrique.

Notre étude prospective était non randomisée. Elle ne nous a pas permis de trouver d'autres facteurs de risque que ceux identifiés car nous n'avons pas préalablement étudié une population où aucun acte prophylactique n'aurait été réalisé. D'autre part, de nombreux patients auraient pu être inclus mais ne l'ont pas été pour plusieurs raisons :

- refus des parents ou non compréhension
- impossibilité de suivi (perdus de vue)
- oubli d'inclusion par les médecins

En effet durant la période étudiée, 474 enfants ont subi une chirurgie pédiatrique autre que la stomatologie (66), que l'ophtalmologie (30) et que l'ORL (151)

Nous devons faire un petit aparté sur un protocole mis en place dans le service de chirurgie pédiatrique concernant la présence des parents au bloc opératoire lors de l'induction anesthésique. Lors de la consultation pré-anesthésique, les parents et l'enfant visualisent un

film présentant le déroulement de l'induction anesthésique et bénéficient de quelques explications simples par l'agent « service qualité » du service d'anesthésie.

Nous avons constaté un taux d'agitation et d'anxiété de seulement de 5,6 %, un taux de présence parentale à l'induction de 92 % et de 99 % en SSPI. Il est bien démontré que la présence parentale à l'induction anesthésique diminue l'anxiété des enfants [201, 202]. Cet effet est d'autant plus important que les enfants sont jeunes et qu'il s'agit d'une première intervention. Le traumatisme lié à la séparation des parents est bien diminué par la présence des parents jusqu'à la perte de conscience. Or ce traumatisme est surtout présent chez les enfants d'âge préscolaire. Par conséquent, les troubles du comportement postopératoires, fréquents même après une chirurgie mineure chez les jeunes enfants sont bien diminués [203]. A l'HME, nous avons fait le choix de combiner une prémédication quasi systématique et la présence parentale étant donné que ces deux mesures sont plus efficaces que chacune d'elles séparément pour améliorer la qualité de l'induction [204, 205].

Conclusion

Cette étude prospective non randomisée réalisée sur 6 mois a permis de déterminer l'incidence locale des nausées et vomissements postopératoires. Elle nous a permis de dégager des facteurs de risque très importants de NVPO que nous devons prendre bien en considération pour abaisser cette incidence actuelle de 33,9%. L'âge (2-11 ans) et l'utilisation de morphine en postopératoire se sont retrouvés comme des facteurs de risque importants. La prophylaxie devra être re-ciblée avec une utilisation plus fréquente de l'association sétron-corticoïde. Un nouveau protocole prophylactique devrait être formulé et aboutir à une nouvelle évaluation. Il serait intéressant de réaliser par la suite une évaluation d'un nouveau programme assurance-qualité pour les NVPO chez l'enfant à l'image de ce qu'avait réalisé Odin et al. [20, 21]

Les NVPO ont été sources d'inconfort pour le patient et d'inquiétude pour les parents. Ils ont été à l'origine d'un surcoût (hospitalisations non programmées) et d'une surcharge de travail pour le personnel soignant. Traiter les premiers symptômes des NVPO doit être systématique pour éviter des hospitalisations inutiles et améliorer la prise en charge globale de l'enfant.

Bibliographie

- [1] Diemunsch P, Laalou F Z, Moignet C. Nausées et vomissements post-opératoires. In JEPU. Paris :Arnette. 2006 :175-196
- [2] Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. Br J Anaest. 1992; 69:2S-19S
- [3], Watcha M F, Rose J B. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. Br J Anaest. 1999; 83:104-117
- [4] Pleuvry B. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. Anaest Intens Care Med. 2006; 7:473-477
- [5] Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia. 1994; 49:2-5.
- [6] Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. Anesthesiology. 1992; 77:162-84
- [7] Diemunsch P, Diemunsch A M. Nausées et vomissements postopératoires. In JEPU. Paris : Arnette. 1999: 51-79
- [8] Martin M, Diemunsch P. Advances in understanding the mechanisms of postoperative and chemotherapy –induced nausea and vomiting. Eur Hosp Pharm. 1996; 2:15S-18S
- [9] Pirovino M, Straumann A. Nausée et vomissements. Swiss Medical Forum. 2001 ; 1 :15-18
- [10] Girod V. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. Hépatogastro. 2001 ; 8 :279-86
- [11] Miller AD, Rowley HA, Roberts TPL, Kucharczyk J. Human cortical activity during vestibular- and drug-induced nausea detected using MSI. Ann N Y Acad Sci. 1996; 781: 670-

- [12] Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, Fletcher H, Beh T, Tanil D and al. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. 1999; 88:83-90.
- [13] Gan T, Sloan F, Dear G de L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*. 2001; 92:293-400.
- [14] Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anest Analg* 1999; 89:652-8.
- [15] Kerger H, Turan A, Kredel M, Stuckert U, Alsip N, Gan TJ, Apfel CC. Patients' willingness to pay for anti-emetic treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51:38-43.
- [16] Gowrishankar M, Lin S, Maillie J, Oh M, Halperin M. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol* 1998; 50:352-360.
- [17] Paut O, Rémond C, Lagier P, Fortier G, Camboulives J. Encéphalopathie hyponatrémique sévère après chirurgie pédiatrique : analyse de sept cas cliniques et recommandations pour un traitement et une prévention efficaces. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19: 467-73.
- [18] Blacoe DA, Cuning E, Bell G. Paediatric day-case surgery: an audit of unplanned hospital admission Royal Hospital for Sick Children, Glasgow. *Anaesthesia* 2008; 63:610-5.
- [19] Awad I T, Moore M, Rushe C, Elburki A, O'Brien K, Warde D. Unplanned hospital admission in children undergoing day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:379-83.
- [20] Odin I, Merle J-C, Feiss P, Nathan N. Nausées-vomissements postopératoires: avantage et coût d'un algorithme thérapeutique. Partie I : en salle de surveillance post-interventionnelle. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22: 697-703

- [21] Odin I, Merle J-C, Feiss P, Nathan N. Nausées-vomissements postopératoires: avantage et coût d'un algorithme thérapeutique. Partir II : sujets à risque et NVPO tardifs. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ; 23: 581-588
- [22] Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Valanne J, Jokela R, Mustonen A, Poukkula E. Postoperative symptoms at home following day-case surgery in children: a multicentre survey of 551 children. *Anaesthesia*. 1997; 52: 963-9.
- [23] Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*. 1997; 52: 970-6.
- [24] Cohen M M, Cameron C B, Duncan P G. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1990; 70:160-7.
- [25] Heyland K, Dangel P, Gerber A C. Postoperative nausea and vomiting in children. *Eur J Pediatr*. 1997; 7:230-3.
- [26] Rowley M P, Brown T C K. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care*. 1982; 10:309-13.
- [27] Kenny G N. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994; 49 suppl: 6-10.
- [28] Busoni P, Sarti A, Crescioli M, Agostino M R, Sestini G, Banti S. Motion sickness and postoperative vomiting in children. *Paediatr Anesth*. 2002; 12:65-8.
- [29] Thomas M, Woodhead G, Masood N, Howard R. Motion sickness as a predictor of postoperative vomiting in children aged 1-16 years. *Paediatr Anaesth*. 2007; 17:61-3.
- [30] Gan T J. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006; 102: 1884-98.
- [31] Sossai R, Johr M, Kistler W, Gerber H, Scharli A F. Postoperative vomiting in children. A persisting unsolved problem. *Eur J Pediatr Surg*. 1993; 3: 206-8.

- [32] Byers G F, Doyle E, Best C J, Morton N S. Postoperative nausea and vomiting in paediatric surgical inpatients. *Paediatr Anaesth*. 1995; 5:253-6.
- [33] Murakawa K, Adachi T, Nakao S, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: a possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994; 78:376-81.
- [34] Splinter W M, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting after dental restorations in children. *Anesth Analg*. 1997; 84:506-8.
- [35] Splinter W M, Roberts D J, Rhine E J, MacNeill H B, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. *Can J Anaesth*. 1995; 42:274-6.
- [36] Pandit U A, Malviya S, Lewis I H. Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: the role of nitrous oxide. *Anesth Analg*. 1995; 80:230-2.
- [37] Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than alternative anesthetics. *Anesth Analg*. 1996; 83:114-16.
- [38] Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia : meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 1996; 76:186-93.
- [39] Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total IV anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth*. 1997; 78:256-9.
- [40] Bortone L, Picetti E, Mergoni M. Anaesthesia with sevoflurane in children: nitrous oxide does not increase postoperative vomiting. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12:775-9.
- [41] Apfel C C, Kranke P, Katz M H, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim C A, Roewer N. Volatile anesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. 2002; 88: 659-68.

- [42] Johannesson G P, Floren M, Lindahl S G. Sevoflurane for ENT-surgery in children. A comparison with halothane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39:546-50.
- [43] Meretoja O A, Taivainen T, Raiha L, Korpela R, Wirtavuori K. Sevoflurane-nitrous oxide or halothane-nitrous oxide for paediatric bronchoscopy and gastroscopy. *Br J Anaesth.* 1996; 76:767-71.
- [44] Moore J K, Moore E W, Elliott R A, St Leger A S, Payne K, Kerr J. Propofol and halothane versus sevoflurane in paediatric day-case surgery: induction and recovery characteristics. *Br J Anaesth.* 2003; 90: 461-6.
- [45] Erb TO, Hall JM, Ing RJ, Kanter RJ, Kern FH, Schulman SR, Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting in children and adolescents undergoing radiofrequency catheter ablation: a randomized comparison of propofol- and isoflurane-based anesthetics. *Anesth Analg.* 2002; 95: 1577-81.
- [46] Hamunen K, Vaalamo M O, Maunuksela E L. Does propofol reduce vomiting after strabismus surgery in children ? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 973-7.
- [47] Martin T M, Nicolson S C, Bargas M S. Propofol anesthesia reduces emesis and airway obstruction in pediatric outpatients. *Anesth Analg.* 1993; 76:144-8.
- [48] Standl T, Wilhelm S, Von Knobelsdorff G, Schulte am Esch J. Propofol reduces emesis after sufentanil supplemented anaesthesia in paediatric squint surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40:729-33.
- [49] Watcha M F, Simeon R M, White P F, Stevens J L. Effect of propofol on the incidence of postoperative vomiting after strabismus surgery in pediatric outpatients. *Anesthesiology.* 1991; 75:204-9.
- [50] Tramer M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized controlled studies. *B J Anaesth.* 1997;78: 247-255.

- [51] Sneyd J R, Carr A, Byrom W D, Bilski A J. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anesthesiol.* 1998; 15:433-45.
- [52] Rüsç D, Happe W, Wulf H. Postoperative nausea and vomiting following strabismus surgery in children. Inhalation anesthesia with sevoflurane-nitrous oxide in comparison with intravenous anesthesia with propofol-remifentanyl. *Anaesthesist.* 1999; 48:80-8.
- [53] Serin S, Elibol O, Sungurtekin H, Gonullu M. Comparison of halothane/thiopental and propofol anesthesia for strabismus surgery. *Ophthalmologica.* 1999; 213:224-7.
- [54] Gürkan Y, Kiliçkan L, Toker K. Propofol-nitrous oxide versus sevoflurane-nitrous oxide for strabismus surgery in children. *Paediatr Anaesth.* 1999; 9:495-9.
- [55] Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, Merrick PM, Blackstock D, Popovic V. Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after paediatric strabismus surgery. *Can J Anaesth.* 1993; 40:927-33.
- [56] McDowall R H, Scher C S, Barst S M. Total intravenous anesthesia for children undergoing brief diagnostic or therapeutic procedures. *J Clin Anesth.* 1995; 7:273-80.
- [57] Best N, Traugott F. Comparative evaluation of propofol and methohexitone as the sole anesthetic for microlaryngeal surgery. *Anaesth Intensive Care.* 1991; 19:50-6.
- [58] Myles P S, Hendrata M, Bennet A M, Langley M, Buckley M R. Postoperative nausea and vomiting. Propofol or thiopentone: does choice of induction agent affect outcome? *Anaesth Intensive Care.* 1996; 24:355-9.
- [59] Sampson I H, Plosker H, Cohen M, Kaplan J A. Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anesthesia for outpatient surgery. *Br J Anaesth.* 1988; 61:707-11.
- [60] Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care.* 1990; 18:58-61.

- [61] Trepanier C A, Isabel L I. Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting. *Can Anaesth Soc J.* 1993; 40:325-8.
- [62] Pierre S, Corno G. Postoperative nausea and vomiting in adult patients. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003; 22:119-29.
- [63] Yogendran S, Asokumar B, Cheng D C, Chung F. A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. *Anesth Analg.* 1995; 80:682-6.
- [64] Weinstein M S, Nicolson S C, Schreiner M S. A single dose of morphine sulfate increases the incidence of vomiting after outpatient inguinal surgery in children. *Anesthesiology.* 1994; 81:572-7.
- [65] Reisine T, Paternak G. Opioid analgesics and antagonists. In Goodman and Gilman's *The Pharmacological basis of therapeutics.* New York: McGraw-Hill. 1996; 82:558-62.
- [66] Bailey P L, Stanley T H. Anesthésiques morphiniques intraveineux. In *Anesthésie* Ronald D Miller. Paris : Médecine-Sciences Flammarion. 1996 : 291-387.
- [67] Kehlet H, Dahl J B. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77:1048-56.
- [68] Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anesth Analg.* 1996; 82: 225-30.
- [69] White P F. Management of postoperative pain and emesis. *Can J Anaesth.* 1995; 42: 1053-5.
- [70] Borgeat A. Influence de l'anesthésie locorégionale sur les nausées et vomissements postopéatoires. *Mise au point. Le praticien en anesthésie-réanimation.* 2003; 7 :318-327.
- [71] Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey on the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 1996; 83: 904-12.

- [72] Serour F, Cohen A, Mandelberg A, Mori J, Ezra S. Dorsal penile nerve block in children undergoing circumcision in a day-care surgery. *Can J Anaesth.* 1996; 43:954-8.
- [73] Splinter W M, Bass J, Komocar L. Regional anaesthesia for hernia repair in children: local vs caudal anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1995. 42; 197-200.
- [74] Splinter W M, Reid C W, Roberts D J, Bass J. Reducing pain after inguinal hernia repair in children: caudal anesthesia versus ketorolac tromethamine. *Anesthesiology.* 1997; 87:542-6.
- [75] Khalil S N, Farag A, Hanna E, Govindaraj R, Chuang A Z. Regional analgesia combined with avoidance of narcotics may reduce the incidence of postoperative vomiting in children. *Middle East J Anesthesiol.* 2005; 18:123-32.
- [76] Van der Berg A A, Lambourne A, Yazji N S, Laghari N A. Vomiting after ophthalmic surgery. Effects of intra-operative antiemetics and postoperative oral fluid restriction. *Anaesthesia.* 1987; 42:270-6.
- [77] Schreiner M S, Nicolson S C, Martin T, Whitney L. Should children drink before discharge from day surgery? *Anesthesiology.* 1992; 76:528-33.
- [78] Kearney R, Mack C, Entwistle L. Withholding oral fluids from children undergoing day surgery reduces vomiting. *Paediatr Anaesth.* 1998; 8:331-6.
- [79] Pierre S, Corno G. Nausées et vomissements postopératoires de l'adulte. *Ann Fran Anesth Rea.* 2003 ; 22 :119-129
- [80] Apfel C C, Laara E, Koivuranta M, Greim C A, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999; 91:693-700.
- [81] Gan T J, Meyer T, Apfel C C, Chung F, Davis P J, Habib A S, Hooper V D, Kovac A, Kranke P, Philip B K, Samsa G, Sessler D I, Temo J, Tramer M R, Watcha M. Society for

- ambulatory guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1615-28.
- [82] Eberhart L H, Gelder G, Kranke P, Morin A M, Schauffelen A, Treiber H, Wulf H. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg.* 2004; 99:1630-7.
- [83] Tramer M, Moore A, McQuay H. Prevention of vomiting after paediatric strabismus surgery: a systematic review using the numbers-needed-to-treat method. *Br J Anaesth.* 1995; 75:556-61.
- [84] Heffernan A M, Rowbotham D J. Editorial-postoperative nausea and vomiting-time for balanced antiemesis? *R J Anaesthesia.* 2000; 85:675-677.
- [85] Morton N S, Camu F, Dorman T, Knudsen K E, Kvalsvik O, Nellgard P, Saint-Maurice C P et al. Ondansetron reduces nausea and vomiting after paediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 1997; 7:37-41.
- [86] Patel R I, Davis P J, Orr R J, Ferrari L R, Rimar S, Hannallah R S, Cohen T T, Colingo K et al. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. *Anesth Analg.* 1997; 85:538-45.
- [87] Splinter W M, Baxter M R, Gould H M, Hall L E, MacNeill H B, Roberts D J, Komocar L. Oral Ondansetron decreases vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth.* 1995; 277-80.
- [88] Kovac A L. Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs.* 2007; 9:47-69.
- [89] Bowhay A R, May H A, Rudnicka A R, Booker P D. A randomized controlled trial of the antiemetic effect of three doses of ondansetron after strabismus surgery in children. *Paediatr Anaesth.* 2001; 11: 215-21.

- [90] Culy C R, Bhana N, Plosker G L. Ondansetron: A review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs*. 2001; 3: 441-79.
- [91] Gürler T, Celik N, Totan S, Songür E, Sakarya M. Prophylactic use of ondansetron for emesis after craniofacial operations in children. *J Craniofac Surg*. 1999; 10: 45-8.
- [92] Tramer M, Reynolds D J, Moore RA, McQuay H J. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997; 87: 1277-89.
- [93] Madan R, Perumal T, Subramanian K, Shende D, Sadhasivam S, Garg S. Effect of timing of ondansetron administration on incidence of postoperative vomiting in paediatric strabismus surgery. *Anaesth Intensiv Care*. 2000; 28: 27-30.
- [94] Davis P J, McGowan F X, Landsman I, Maloney K, Hoffman P. Effect of antiemetic therapy on recovery and hospital discharge time. A double-blind assessment of ondansetron, dropéridol, and placebo in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology*. 1995; 83:956-60. *Br J Anaesth*. 1997; 79: 322-6.
- [95] Polati E, Verlato G, Finco G et al. Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1997; 85: 395-9.
- [96] Diemunsch P, Conseiller C, Clyti N, Mamet J P. Ondansetron compared with metoclopramide in the treatment of established postoperative nausea and vomiting. The French Ondansetron Study Group.
- [97] Lawhorn C D, Kymer P J, Stewart F C, Stoner J M, Shirey R, Volpe P. Ondansetron dose response curve in high-risk pediatric patients. *J Clin Anesth*. 1997; 9: 637-42.
- [98] Tramer M, Moore RA, Reynolds D J, McQuay H J. A quantitative systematic of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ*. 1997; 314: 1088-92.

- [99] Khalil S, Rodarte A, Weldon B C, et al. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. *Anesthesiology*. 1996; 85: 270-6.
- [100] Abramowitz M D, Elder P T, Friendly D S, Broughton W L, Epstein B S. Antiemetic effectiveness of intraoperatively administered droperidol in pediatric strabismus outpatient surgery- preliminary report of a controlled study. *J Pediatr Ophthalmol Strab*. 1981; 18:22-7.
- [101] Abramowitz M D, Oh T H, Epstein B S, Ruttimann U E, Friendly D S. The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology*. 1983 ; 59: 579-83.
- [102] Lerman J, Eustis S, Smith D R. Effect of droperidol pretreatment on postanesthetic vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Anesthesiology*. 1986; 65: 322-5.
- [103] Kraus G B, Giebner M, Palackal R. The prevention of postoperative vomiting following strabismus surgery in children. *Anaesthetist*. 1991; 40: 92-5.
- [104] Liu Y C, Kang H M, Liou C M, Tso H S. Comparison of antiemetic among ephedrine, droperidol, and metoclopramide on pediatric inguinal hernioplasty. *Ma Zui Xue Za Zhi*. 1992; 30: 37-41.
- [105] McKeage K, Simpson D, Wagstaff A J. Intravenous droperidol : a review of its use in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2006; 66: 2123-47
- [106] Stead S W, Beatie C D, Keyes M A, Isenberg S J. Effects of droperidol dosage on postoperative emetic symptoms following pediatric strabismus surgery. *J Clin Anesth*. 2004; 16: 34-9.
- [107] Henzi I, Sonderegger J, Tramer M R. Efficacy, dose-reponse, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth*. 2000; 47: 537-551.
- [108] Splinter W M, Roberts D J. Perphenazine decreases vomiting by children after tonsillectomy. *Can J Anaesth*. 1997; 44: 1308-1310.

- [109] Larsson S, Jonmarker C. Postoperative emesis after pediatric strabismus surgery: the effect of dixyrazine compared to droperidol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990; 34: 227-230.
- [110] Aapro M S, Alberts D S. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med.* 1981; 305: 520 (letter).
- [111] Henzi I, Walder B, Tramer M R. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000; 90: 186-94.
- [112] Catlin F I, Grimes W J. The effect of steroid therapy on recovery from tonsillectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 117: 649-52.
- [113] Baxendale B R, Vater M, Lavery K M. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia.* 1993; 48: 961-4.
- [114] Splinter V M, Roberts D J. Dexamethasone decreases vomiting by children after tonsillectomy. *Anesth Analg.* 1996; 83: 913-16.
- [115] Pappas A L, Sukhani R, Hotaling A J, Mikat-Stevens M, Javorski J J, Donzelli J, Shenoy K. The effect of preoperative dexamethasone on the immediate and delayed postoperative morbidity in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg.* 1998; 87: 57-61.
- [116] Vosdoganis F, Baines D B. The effect of single dose intravenous dexamethasone in tonsillectomy in children. *Anaest Intensive Care.* 1999; 27: 489-92.
- [117] Aouad M T, Siddik S S, Risk L B, Zaytoun G M, Baraka A S. The effect of dexamethasone on postoperative vomiting after tonsillectomy. *Anesth Analg.* 2001; 92: 636-40.
- [118] Wang J J, Ho S T, Tzeng J I, Tang C S. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2000; 91: 136-139.

- [119] Subramaniam B, Madan R, Sadhasivam S, Sennaraj B, Tamiiseivan P, Jagan D, Shende D. Dexamethasone is a cost-effective alternative to ondansetron in preventing PONV after paediatric strabismus repair. *Br J Anaest*. 2001; 86: 84-9.
- [120] Kim M S, Cote C J, There is no dose-escalation response to dexamethasone (0,0625-1,0mg/kg) in pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy patients for preventing vomiting, reducing pain, shortening time to first liquid intake, or the incidence of voice change. *Anesth Analg*. 2007; 104: 1052-8.
- [121] Steward D L, Welge J A, Myer CM. Do steroids reduce morbidity of tonsillectomy? Meta-analysis of randomized trials. *Laryngoscope*. 2001; 111: 1712-8
- [122] Steward D L, Welge J A, Myer CM. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 1:CD003997.
- [123] Del Priore G, Gurski K, Warshal D. Adrenal function following high-dose steroid in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* . 1995; 59:102-4.
- [124] Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron and dexamethasone provide more improved prevention of postoperative emesis than granisetron alone in children. *Can J Anaest*. 1996; 43: 1229-1232.
- [125] Splinter W M. Prevention of vomiting after strabismus surgery in children: dexamethasone alone versus dexamethasone plus low-dose ondansetron. *Paediatr Anaest*. 2001; 11: 591-5.
- [126] Splinter W M, Rhine E J. Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decreases vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology*. 1998; 88: 72-5.
- [127] Liechti M, Feurer R, Goss D, Schmitz A, Stutz K, Gerber A, Weiss M. Prevention of postoperative nausea and vomiting in children following adenotonsillectomy, using tropisetron with or without low-dose dexamethasone. *Journal of Anesthesia*. 2007;21: 311-16.

- [128] Perron G, Dolbec P, Germain J, Bechard P. Perineal pruritus after IV dexamethasone administration. *Can J Anaest.* 2003; 50: 749-750.
- [129] Thagaard K S, Jensen H H , Raeder J. Analgesic and antiemetic effect of ketorolac versus betamethasone or dexamethasone after ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51: 271-7.
- [130] Ferrari L R, Donlon J V. Metoclopramide reduces the incidence of vomiting after tonsillectomy in children. *Anest Analg.* 1992; 75: 351-4.
- [131] Broadman L M, Ceruzzi W, Patane P S, Hannallah R S, Ruttimann U, Friendly D. Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children. *Anesthesiology.* 1990; 72: 245-8.
- [132] Bolton C M, Myles P S, Nolan T, Sterne J A. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaest.* 2006; 97: 593-604.
- [133] Henzi I, Walder B, Tramer M R. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaest.* 1999; 83: 761-71.
- [134] Calamandrei M, Andreuccetti T, Crescioli M, Messeri A, SArti A, Sestini G, Busoni P. Effects on ondansetron and metoclopramide on postoperative nausea and vomiting after epidural anesthesia in children. *Cah Anesthesiol.* 1994; 42: 19-23.
- [135] Shende D, Mandal N G. Efficacy of ondansetron and metoclopramide for preventing postoperative emesis following strabismus surgery in children. *Anaesthesia.* 1997; 52: 496-500.
- [136] Domino K B, Anderson E A, Polissar N L, Posner K L. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 1999; 88: 1370-9.

- [137] Fujii Y, Tanaka H. Comparison of granisetron, dropéridol and metoclopramide for prevention of postoperative vomiting in children with a history of motion sickness undergoing tonsillectomy. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 460-2.
- [138] Fujii Y, Tanaka H, Ito M. Treatment of vomiting after paediatric strabismus surgery with granisetron, dropéridol and metoclopramide. *Ophthalmologica.* 2002; 216: 359-62.
- [139] Bolton C M, Myles P S, Carlin J B, Nolan T. Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. *Br J Anaesth.* 2007; 99: 699-703.
- [140] Stanley D P. Metoclopramide as anti-emetic in paediatrics. *Br J Anaesth.* 2007; 98:406-7.
- [141] Splinter W M, MacNeil H B, Menard E A, et al. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaest.* 1995; 42: 201-3.
- [142] Riad W, Altaf R, Abdulla A, Oudan H. Effect of midazolam, dexamethasone and their combination on the prevention of nausea and vomiting following strabismus repair in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2007; 24: 697-701.
- [143] Sanjay O P, Tauro D I. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery-a clinical trial. *Anesth Analg.* 2004; 99: 339-343.
- [144] Vener D F, Carr A S, Sikich, N, Bissonnette B, Lerman J. Dimenhydrinate decreases vomiting after strabismus surgery in children. *Anest Analg.* 1996; 82: 728-31.
- [145] Schalger A, Mitterschiffthaler G, Pühringer F. Rectally administered dimenhydrinate reduces postoperative vomiting in children after strabismus surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 84: 405-6.

- [146] Welters I D, Menges T, Gräf M, Beikirch C, Menzebach A, Hempelmann G. Reduction of postoperative nausea and vomiting by dimenhydrinate suppositories after strabismus surgery in children. *Anest Analg.* 2000; 90: 311-4.
- [147] Kranke P, Morin A M, Roewer N, Eberhart L H. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analyse of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46: 238-44.
- [148] Hamid SK, Selby I R, Sikich N, Lerman J. Vomiting after adenotonsillectomy in children: a comparison of ondansetron, dimenhydrinate, and placebo. *Anest Analg.* 1998; 86: 496-500.
- [149] O'Brien C M, Titley G, Whitehurst P. A comparison of cyclizine, ondansetron and placebo as prophylaxis against postoperative nausea and vomiting in children. *Anaesthesia.* 2003; 58: 707-11.
- [150] Caron E, Bussièrès J F, Lebel D, Mathews S, Milot J, Jacob J L, Moride Y, Lortie L. Ondansetron for the prevention and treatment of nausea and vomiting following pediatric strabismus surgery. *Can J Ophthalmol.* 2003; 38: 214-22.
- [151] McCall J E, Tubbs K, Saylor S, Pohlman S, Ivers B, Smith S, Fischer C G, Kopcha R, Warden G. The search for cost-effective prevention of postoperative nausea and vomiting in the child undergoing reconstructive burn surgery: ondansetron versus dimenhydrinate. *J Burn Care Rehabil.* 1999; 20: 309-15.
- [152] Chisakuta A M, Mirakhur R K. Anticholinergic prophylaxis does not prevent emesis following strabismus surgery in children. *Paediatr Anaest.* 1995; 5: 97-100.
- [153] Horimoto Y, Tomie H, Hanzawa K, Nishida Y. Scopolamine patch reduces postoperative emesis in paediatric patients following strabismus surgery. *Can J Anaesth.* 1991; 38: 441-4.

- [154] Honkavaara P, Saarnivaara L, Klemola U M. Effect of transdermal hyoscine on nausea and vomiting after surgical correction of prominent ears under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1995; 74: 647-50.
- [155] Doyle E, Byers G, McNicol L R, Morton N S. Prevention of postoperative nausea and vomiting with transdermal hyoscine in children using patient-controlled analgesia. *Br J Anaest.* 1994; 72: 72-6.
- [156] Holland M S. Central anticholinergic syndrome in a pediatric patient following transdermal scopolamine patch placement. *Nurse Anesth.* 1992; 3: 121-4.
- [157] White P F, Tanf J, Song D, Coleman J E, Wender R H, Ogunnaike B et al. Transdermal scopolamine : an alternative to ondansetron and dropéridol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms. *Anest Analg.* 2007; 104: 92-6.
- [158] Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H. Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery. *Can J Anaest.* 1995; 42:977-81.
- [159] Handa F, Fujii Y. The efficacy of oral clonidine premedication in the prevention of postoperative vomiting in children following strabismus surgery. *Paediatr Anaesth.* 2001; 11: 71-4.
- [160] Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anaest Analg.* 1996; 82: 225-30.
- [161] Gulhas N, Turkoz A, Durmus M, Tugal T, Gedik E, Ersoy M O. Oral clonidine does not reduce postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47: 90-3.
- [162] Schlager A, Offer T, Baldissera I. Laser stimulation of acupuncture point P6 reduces postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 529-32.

- [163] Rusy L M, Hoffman G M, Weisman S J. Electroacupuncture prophylaxis of postoperative nausea and vomiting following pediatric tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Anesthesiology*. 2002; 96 : 300-305.
- [164] Somri M, Vaida S J, Sabo E, Yassain G, Gankin I, Gaitini L A. Acupuncture versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting. A study of children undergoing dental surgery. *Anaesthesia*. 2001; 56: 927-32.
- [165] Kabalak A A, Akcay M, Akcay F, Gogus N. Transcutaneous electrical acupoint stimulation versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting following pediatric tonsillectomy. *J Altern Complement Med*. 2005; 11: 407-13.
- [166] Butkovic D, Toljan S, Matolic M, Kralic S, Radesié L. Comparison of laser acupuncture and metoclopramide in PVNO prevention in children. *Paediatr Anaesth*. 2005; 15: 37-40.
- [167] Wang S M, Kain Z N. P6 acupoint injections are as effective as dropéridol in controlling early postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology*. 2002; 97: 359-66.
- [168] Dune L S, Shiao S Y. Metaanalysis of acustimulation effects on postoperative nausea and vomiting in children. *Explore (NY)*. 2006; 2: 314-20.
- [169] Yenstis S M, Bissonnette B. P6 acupuncture and postoperative vomiting after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth*. 1991; 75: 779-780.
- [170] Schlager A., Boehler M., Puhlinger F. - Korean hand acupressure reduces postoperative vomiting in children after strabismus surgery. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85: 267-270.
- [171] Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, Girao MJ, Eberhart L, Irwin MG, Pueyo J, Chelly JE, Carides AD, Reiss T, Evans JK, Lawson FC; Aprepitant-PONV Protocol 091 International Study Group. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2007; 99: 202-11. .

- [172] Smith AR, Repka TL, Weigel BJ. Aprepitant for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 ; 45: 857-60.
- [173] Donaldson AB. The effect of supplemental oxygen on postoperative nausea and vomiting in children undergoing dental work. *Anaesth Intensive Care*. 2005; 33: 744-8.
- [174] Treschan T A, Zimmer C, Nass C, Stegen B, Esser J, Peters J. Inspired oxygen fraction of 0,8 does not attenuate postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Anesthesiology*. 2005; 103: 6-10.
- [175] Williams A R, Hind M, Sweeney B P, Fisher R. The incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in patients exposed to positive intra-operative suggestions. *Anaesthesia*. 1994; 49: 340-2.
- [176] Lauder G R, McQuillan P J, Pickering R M. Psychological adjunct to perioperative antiemesis. *Br J Anaesth*. 1995; 74: 266-70.
- [177] Desdames A, Marchand P, Moulin J L. Hypnosis as treatment for nausea and vomiting: it works! *Ann FR Anesth Reanim*. 2002; 21: 448-9.
- [178] Mackenzie A, Frawley G P. Preoperative hypnotherapy in the management of a child with anticipatory nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35:784-7.
- [179] Fuji Y, Toyooka H, Tnaka H. A granisetron-droperidol combination prevents postoperative vomiting in children. *Anesth Analg*. 1998; 87: 761-5.
- [180] Shende D, Bhartin N, Kathivel S, Madan R. Combination of droperidol and ondansetron reduces PONV after pediatric strabismus surgery more than single drug therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45: 756-60.
- [181] Koivuranta M, Jokela R, Kiviluoma K, Alahuhta S. The antiemetic efficacy of a combination of ondansetron and droperidol. *Anaesthesia*. 1997; 52: 863-8.

- [182] McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar D J, Riley T J, Abdelhaby H. Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994; 79: 961-4.
- [183] Kathirvel S, Shende D, Madan R. Comparison of anti-emetic effects of ondansetron, metoclopramide or a combination of both in children undergoing surgery for strabismus. *Eur J Anesthesiol.* 1999; 16: 761-765.
- [184] Kymer P J, Brown R E J, Lawhorn C D, Jones E, Pearce L. The effects of oral droperidol versus oral metoclopramide versus both oral droperidol and metoclopramide on postoperative vomiting when used as a premedicant for strabismus surgery. *J Clin Anesth.* 1995; 7: 35-9.
- [185] Ummenhofer W, Frei F J, Urwyler A, Kern C, Drewe J. Effects of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology.* 1994; 81: 804-10.
- [186] Borgeat A, Wilder-Smith O H, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg.* 1992; 74: 539-41.
- [187] Gan T J, Glass P S, Howell S T, Canada A T, Grant A P, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology.* 1997; 87: 779-84.
- [188] Honkavaara P, Saarnivaara L. Comparison of subhypnotic doses of thiopentone vs propofol on the incidence of postoperative nausea and vomiting following middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42: 211-115.
- [189] Scher C S, Amar D, McDowall R H, Barst S M. Use of propofol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis in oncology patients. *Can J Anaesth.* 1992; 39: 170-2.

- [190] Zestos M M, Carr A S, McAuliffe G, Smith H S, Silich N, Lerman J. Subhypnotic propofol does not treat postoperative vomiting in children after adenotonsillectomy. *Can J Anaesth.* 1997; 44: 401-4.
- [191] Scuderi P E, James R L, Harris L, Mims G R. Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology.* 1999; 90: 360-71.
- [192] Watcha M F, Smith I. Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. *J Clin Anesth.* 1994; 6: 370-7.
- [193] White P F, Watcha M F. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg.* 1999; 89: 1337-9.
- [194] Cohen M M, Cameron C B, Duncan P G. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg.* 1990; 70:160-7.
- [195] Sinclair D R, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology.* 1999; 91:109-18.
- [196] Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1997; 52:443-9.
- [197] Murat I, Constant I, Maud'huy A. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a data-base of 24,165 anaesthetics over a 30 month period. *Paediatr Anaesth.* 2004; 14: 158-66.
- [198] Minai F N, Khan F A. A comparison of morphine and nalbuphine for intraoperative and postoperative analgesia. *J Pak Med Assoc.* 2003; 53: 391-6
- [199] Fournier R, Van Gessel E, Macksay M, Gamulin Z. Onset and Offset of intrathecal morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief after total hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 940-5.

- [200] Kovac A.L., O'Connor T.A., Pearman M.H. et al. - Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J. Clin. Anesth.* 1999 ; 11 : 453-459.
- [201] Schulman J L, Foley J M, Vernon D T A, Allan D. A study of the effect of the mother's presence during anesthesia induction. *Pediatrics*. 1967; 39: 111-114.
- [202] Cameron J A, Bond M J, Pointer S C. Reducing the anxiety of children undergoing surgery: parental presence during anesthetic induction. *J Paediatr Child Health*. 1996; 32: 51-56.
- [203] Kotiniemi L H, Ryhanen P T, Moilanen I K. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*. 1997; 52: 970-6.
- [204] Page B, Morgan H J. Behaviour of small children before induction. The effect of parental presence and EMLA and premedication with triclofos or a placebo. *Anaesthesia*. 1990; 45: 821-5.
- [205] Gillerman R G, Hinkle A J, Green H M, Cornell L, Dodge C P. Parental presence plus oral misazolam decreases frequency of 5% halothane inductions in children. *J Clin Anesth*. 1996; 8: 480-5.

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES

EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS DES NVPO CHEZ L'ENFANT (2 ANS -15 ANS 9 MOIS)

Date : _____ Initiales du patient _____

Age : _____ Poids : _____ Taille : _____ Sexe : _____

Puberté acquise : Pilosité pubienne Menstruation

Type d'intervention (en toute lettre) : _____

Classification : Urgence Ambulatoire
ORL Stomato Digestif mineur Digestif lourd :
Orthopédie mineur : Orthopédie lourde : Plastique :

FACTEURS PREOPERATOIRES

Antécédents de NVPO chez l'enfant chez les frères/ sœurs/ parents

Antécédents de mal des transports chez l'enfant (quelle que soit la période de survenue)

Actuels Passés

Reflux gastro-oesophagien Chimiothérapie récente
Traitement dans les 24H par Zophren Vogalène
Primpéran Motilium
Plitican/droleptan

Prémédication Hypnovel Atarax Atropine

- Q) Conception de la recherche p70
- R) Critères d'éligibilité p71
- S) Nature des soins courants évalués dans la recherche p71
- T) Critères d'évaluation p72
- U) Déroulement de la recherche p73
- V) Gestions des événements indésirables p75
- W) Aspects statistiques p75
- X) Surveillance de la recherche p76
- Y) Droits d'accès aux données-sources p76
- Z) Contrôle et assurance de la qualité p78
- AA) Considération éthiques et réglementaires p79
- BB) Traitements des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche p81

VIII) Résultats de l'étude p83

- C) Données démographiques et descriptives p83
- D) Données cliniques p89

IX) Discussion p101

Conclusion p108

Bibliographie p109

Annexe 1 : fiche de recueil des données p131

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3156

PRESIDENT DE LA THESE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRINCIPAL DE L'UNIVERSITE

EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES (NVPO) CHEZ L'ENFANT (2 à 15 ans 9mois): ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE.

Objectifs : Déterminer l'incidence réelle des NVPO chez l'enfant (2 à 15 ans) à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME) et établir une échelle locale des facteurs de risque de survenue des NVPO.

Méthodes : Inclusion de tous les patients pédiatriques (2 à 15 ans) ayant une chirurgie sur 6 mois. Recueil de différents critères : données démographiques, antécédents de NVPO, type d'anesthésie et de chirurgie, prophylaxie et traitement curatif, antalgiques postopératoires, report de sortie ou de reprise alimentaire...

Résultats : Incidence de NVPO de 33,9 %. Facteurs de risque indépendants et statistiquement significatifs : âge de 2 à 11 ans, utilisation de morphiniques postopératoires.

PREDICTIVE FACTORS VALUATION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING: EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS.

Aims: To determine the real NVPO incidence in children (2 to years old) and to establish a local scale of the NVPO risk factors.

Methods: Inclusion of all children undergoing a surgery during 6 months. Collection of various criteria: demographic data, history of NVPO, anesthesia and surgery types, prophylaxis and curative treatment, postoperative painkillers, delay of discharge from hospital, delay of oral intake...

Results: NVPO incidence=33,9 %. Independent and statistically significant predictive factors: age (2 to 11 years old), postoperative opioids

ANESTHESIE REANIMATION

Mots-clés: nausée, vomissement, ondansétron droméridol, dexaméthasone, betaméthasone, prophylaxie, score de risque, facteurs de risque

Keys-words : nausea, vomiting, emesis, ondansetron, droperidol, dexamethasone, betamethasone, prophylaxis, risk score, risk factors.

Département d'Anesthésie et de Réanimation chirurgicale, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES