

PARACETAMOL ET SÉTRONS :
INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES DANS LA PRISE
EN CHARGE DE LA DOULEUR POST-AMYGDALECTOMIE
CHEZ L'ENFANT

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2012

Par

Lucie Ramirez

Interne des Hôpitaux

Né le 8 Novembre 1982 à Bordeaux

EXAMINATEUR DE LA THESE

Mme. le Professeur Nathan

M. le Professeur Beaulieu

Mme. le Professeur Aubry

M. le Professeur Fourcade

M. le Docteur Boulogne

M. le Docteur Cros

Président

Directeur

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité

PARACETAMOL ET SÉTRONS :
INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES DANS LA PRISE
EN CHARGE DE LA DOULEUR POST-AMYGDALECTOMIE
CHEZ L'ENFANT

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2012

Par

Lucie Ramirez

Interne des Hôpitaux

Né le 8 Novembre 1982 à Bordeaux

EXAMINATEUR DE LA THESE

Mme. le Professeur Nathan

M. le Professeur Beaulieu

Mme. le Professeur Aubry

M. le Professeur Fourcade

M. le Docteur Boulogne

M. le Docteur Cros

Président

Directeur

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (SUR. 31.08.2015)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.

BONNAUD François (SUR. 31.08.2015)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION

FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre FONDAMENTALE	PHARMACOLOGIE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (SUR. 31.08.2015) (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S.)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (C.S.)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

VIROT Patrice
(C.S)

CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre
(C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

YARDIN Catherine
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE ET
MYCOLOGIE

ANTONINI Marie-Thérèse
(C.S)

PHYSIOLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE ET
MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE

DURAND-FONTANIER Sylvaine

ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

LAROCHE Marie-Laure

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE

MARIN Benoît

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE
et PREVENTION

MOUNIER Marcelle

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE
HOSPITALIERE

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES À MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE À MI-TEMPS

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

Aux membres de ce jury,

À notre Maître et Président de Thèse

Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT,

Professeur des universités d'anesthésiologie et de réanimation chirurgicale.

Anesthésiologiste des Hôpitaux

Chef de service.

Vous nous avez accueillis dans le service d'anesthésiologie,

Et guidé nos premiers pas dans cette passionnante spécialité.

Vous nous avez accordés votre confiance pour la réalisation de ce travail,

Vous avez accepté de présider ce jury,

Soyez chaleureusement remerciée et recevez notre reconnaissance.

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre BEAULIEU,

Professeur des universités d'anesthésiologie et de réanimation chirurgicale.

Médecin des Hôpitaux.

Vos qualités humaines autant avec vos patients qu'avec vos internes sont exemplaires.

Vos connaissances de la douleur et votre enseignement de l'anesthésie ont enrichi notre formation.

Vous nous avez accordés votre confiance pour la réalisation de ce travail, nous vous remercions de votre disponibilité permanente « outre atlantique » et nous espérons que le résultat sera à la hauteur de vos attentes.

À nos Maîtres et Juges

Madame le Professeur Karine AUBRY,

Professeur des universités d'otorhinolaryngologie,

Chirurgiens 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.

À nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Laurent Fourcade,
Professeur des universités de chirurgie infantile
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service,
Le temps que vous passez après chaque bloc pour expliquer et rassurer les enfants et les familles avec humilité, est un souvenir fort de notre passage dans le service, et reste un exemple pour notre pratique d'anesthésiste.
Vous avez accepté de siéger dans ce jury,
Et de juger ce travail.
Veuillez recevoir notre respect le plus profond.

À nos Maîtres et Juges

Monsieur le Docteur Patrice Boulogne,

Anesthésiste des Hôpitaux

Praticien Hospitalier.

Nous vous remercions pour tout votre enseignement,

En anesthésie otorhinolaryngologique et vos conseils bien précieux sur l'intubation difficile.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail,

Soyez assuré de notre profond respect.

À notre membre invité

Monsieur le Docteur Jérôme Cros,

Docteur en médecine.

Chef de clinique en anesthésie.

Jérôme, te compter parmi mon jury est un réel plaisir.

Travailler à tes côtés est chaque jour le gage de bons moments à passer. Ma profonde reconnaissance pour la confiance que tu m'accordes.

Je te remercie infiniment pour la réalisation de ce travail, et pour tout le reste.

Ce travail et dédié

À **Thomas**, pour tout l'amour que tu me témoignes. Ton soutien et ta patience sont une force. Ce jour est donc aussi le tien, car sans toi ce travail ne serait rien.

À **Antoine**, ma petite lumière, continue de grandir, ta présence et tes sourires illuminent ma vie.

À **ma famille bien aimée**,

A ma mère bien aimée et Pascal, les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous estime. Vous avez respecté mes choix après toutes ces années, un bout de chemin est passé, tout simplement merci de m'avoir fait telle que je suis.

À **Arthur et Manon**, mes frères et sœurs adorés, pour tout ce que nous avons vécu ensemble, même nos éternelles chamailleries. Manon, derrière cette thèse, se cache de longues heures d'écritures passées ensemble. Ton soutien a été admirable. Tout simplement merci.

À **mes grands-parents** chéris, Mamie Suzie et Papi Bernard. Je réalise à ce jour la chance d'avoir grandi à vos côtés ; merci pour ces parties de pêche et les cours de pâtisserie.

À **Kilou**, mon parrain, un simple et si grand merci pour ton soutien indéfectible. Je suis si fière d'être ta filleule.

À **mon cousin Mathieu**, mon compagnon d'enfance. Que de moments passés ensemble. J'espère que tu n'en gardes pas trop de séquelles.

À **toute ma famille**, ma tante Jojo, mon oncle Jean-Loup, ma marraine Florence, ma grande tante France, mes cousins Labedan et mes petits cousins Croizé, dont mon filleul Lucas. Merci pour tous les bons moments passés et ceux à venir.

À **Marie-Pierre**, ma marraine de cœur, l'essentiel est invisible pour les yeux, merci pour tous tes bons conseils, en attendant de te revoir à Lacanau et peut être un jour ici.

À **Marie-Axelle et Marie-Charlotte**, mes nouvelles sœurs, vous compter dans la famille est un bonheur.

À **Dominique, Carole et ses parents**, vous m'avez accueillie dans votre famille, comme si j'étais votre fille, alors simplement aujourd'hui, permettez-moi de vous dire : Merci.

À **Aurore et Jordi**, vous rencontrer fut un réel plaisir.

Une dernière pensée pour ceux qui nous ont quittés récemment, Mamie Suzie et Tonton Pierrot, vous resterez toujours dans mon cœur.

À **Tiffany**, quel bonheur de t'avoir connue, merci pour tous ces moments agréables, pour les longues discussions, et les fous rires partagés.

Soit assurée de mon amitié, j'espère que l'éloignement géographique n'altèrera aucunement notre amitié.

À **Magalie et Emmanuel**, mes grands potes, votre aide m'a été plus que précieuse dans la réalisation de ce travail. Et merci encore pour vos histoires rigolotes, et vos lumières pour la biblio.

À **Antoine**, mon grand ami, fidèle co-équipier de nos virées brocante.

À **Laurence, Mireille, Bénédicte et Mélanie**, mes meilleures amies de Bordeaux, vous compter à mes côtés est un réel bonheur. Merci pour votre amitié et votre bonne humeur constante.

À **Alice, Clara, Emilie et Faustine**, mes amies d'enfance, fidèles copines d'après-midi plage et de sortie endiablées.

À **toute l'équipe de Limoges** ; la vraie vie, Justine, Vincent,... ainsi que les Corrèziens : Pierre, Aurélie, Vincent, Émilie,...

À toutes les personnes ayant permis la réalisation 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, et à Agnès Bergeron, qui ont effectué le relevé des données, et sans qui ce travail n'existerait pas.

Aux attachées de Recherche Clinique, Suzanne, Karine et Carole pour leur extrême gentillesse et leur grande disponibilité.

À Monsieur Benoît Marin, Monsieur Geoffroy Eddoux pour m'avoir aidée pour les statistiques.

Au service de Pharmacie hospitalière, qui ont préparé les poches de médicaments.

Je vous remercie infiniment.

Au service d'anesthésie réanimation du CHU de Limoges,

À **Charles et à Cathy**, plus que des collègues, vous êtes aussi de très bons amis, j'ai hâte de travailler de nouveau à vos côtés.

Aux deux Claire, à Alexandra et à Antoine, l'anesthésie m'a permis de vous connaître, surtout ne changez pas.

À **Patrick Bardou**, merci pour tous tes bons conseils et ce super stage à Saint Junien.

À **tous mes co-internes**, Emmanuelle, Rémi, Thomas...

À **tout l'équipe du service d'Anesthésie et du SAMU du CHU**, PH et IADE, compétents et dévoués, pour toutes ces années à apprendre à vos côtés, dans la bonne humeur : Alexandra, Patrick S., Dr. Pezé, Jean-Christophe M., Christine Ledan, Anne V., Fred Pepino, Grégory, Rémi, Marie, Pauline, ...

À **l'ensemble du personnel de réanimation du CHU**, en particulier aux box 2 et 5, pour les semestres formateurs passés avec vous : Bruno, Antony, Nicolas,...

Aux autres excellents stages,

À toute l'équipe du service DAR de l'hôpital Saint Junien ; avec une mention particulière pour le Docteur Villate (le puits de connaissance) et son excellente formation en anesthésie loco-régionale, ainsi qu'au Docteur Marchand, pour ses cours sur l'hypnose.

À toute l'équipe du service DAR de l'hôpital de Brive, avec un clin d'œil pour Mathieu (Le Vrai Corse), Dédé, Elias, le Docteur Chevalier et Hubert.

À toute l'équipe du service de chirurgie urologique de Tulle, notamment au Docteur Hassan et au Docteur Nabolsi, ainsi qu'à leur personnel infirmier accueillant et dynamique.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : PRE-REQUIS

1. PRE-REQUIS

1.1 Rappels anatomiques

1.2 Rappels étiologiques

1.3 Contre indications à la chirurgie amygdalienne

1.4 La thérapie multimodale

DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE

2. L'ETUDE

2.1 Bases scientifiques

2.2 Hypothèses de la recherche et résultats attendus

2.3 Objectifs de la recherche

2.4 Étude pilote

2.5 But de l'étude et justification des choix méthodologiques

2.6 Rapport bénéfices/risques

2.7 Retombées attendues

2.8 Type d'étude

2.9 Matériels et méthodes

TROISIEME PARTIE : LES RESULTATS

3. LES RESULTATS

3.1 Critères d'inclusion et de non inclusion

3.2 Caractéristiques de la population

3.3 Données cliniques

3.4 Évaluation des reprises alimentaires et liquidiennes

3.5 Sorties prématurées et abandons

3.6 Complications au cours de l'hospitalisation

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

4. DISCUSSION

4.1 Caractéristiques de la population étudiée

4.2 Les scores CHEOPS

4.3 Les traitements antalgiques

4.4 Les NVPO

4.5 Les reprises alimentaires et liquidiennes

4.6 Les complications

4.7 Critiques méthodologiques

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLES DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

L'amygdalectomie est une chirurgie de courte durée, mais elle est douloureuse, émétisante et à risque potentiel hémorragique. En France, l'anesthésie pour chirurgie oto-rhino-laryngologique (ORL) représente 12% du total des actes réalisés, et sur 67000 anesthésies annuelles en ORL, 17% le sont pour l'amygdalectomie associée (43%) ou non (57%) à une adénoïdectomie [1] L'amygdalectomie reste un acte très fréquent chez les enfants, puisqu'elle représente la deuxième intervention chirurgicale en pédiatrie [2]. Cependant, malgré les progrès réalisés, en terme de prise en charge péri-opératoire, il persiste une morbi-mortalité non négligeable [3] liée au risque hémorragique, et au risque d'obstruction des voies aérodigestives supérieures (VADS), justifiant une grande vigilance de l'équipe médico-chirurgicale.

De plus, le principal problème de l'amygdalectomie est représenté par la douleur post-opératoire qu'elle engendre, souvent responsable d'un mauvais souvenir d'enfance pour les parents [4].

La douleur post-opératoire de l'amygdalectomie (DPA) est une source inépuisable de publications médicales en anesthésie pédiatrique et en chirurgie ORL. Elle paraît de plus, mal évaluée, et souvent sous-estimée avec une prise en charge analgésique insuffisante, parfois responsable de complications hémorragiques. Elle perturbe fortement le sommeil, prolonge l'hospitalisation retardant ainsi la reprise des activités scolaire [5].

Les modalités de la prise en charge de l'analgésie post-opératoire ainsi que celles concernant les nausées/vomissements apparaissent clairement dans la conférence d'experts de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) de 2005 [6]. Ainsi le

paracétamol et les anti-émétiques font partie des médicaments dont l'administration est recommandée par la SFAR lors de l'amygdalectomie. Parmi les anti-émétiques, les corticoïdes (bétaméthasone, dexaméthasone), les neuroleptiques (dropéridol) et les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (« sétrons », comme l'ondansétron par exemple) sont utilisés. Néanmoins, des études récentes font état d'une interaction médicamenteuse entre le paracétamol et les sétrons. Par ailleurs, le mécanisme d'action du paracétamol fait l'objet de nombreuses interrogations.

Une hypothèse fait intervenir une interaction avec le système sérotoninergique, qui constitue par ailleurs le site d'action des sétrons.

Ainsi, l'objectif principal de notre travail, est de démontrer qu'il existe une interaction médicamenteuse en pratique clinique lors de l'association paracétamol à un sétron rendant le paracétamol moins efficace pour diminuer les douleurs. Le modèle choisi pour étudier cette interaction est la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant.

Nous présenterons dans la première partie, après un rappel pharmacologique, les différentes hypothèses physiopathologiques envisagées, puis chaque traitement médicamenteux sera détaillé suivant leurs interactions, leurs avantages et leurs inconvénients.

Dans la deuxième et troisième partie, nous présenterons une étude prospective randomisée, en double insu réalisée au CHU de Limoges, s'intéressant à la prise en charge thérapeutique de 70 cas d'amygdalectomies chez l'enfant, réalisée d'octobre 2011 à juin 2012, ainsi que les résultats. Finalement, une discussion sera présentée en quatrième partie.

PREMIERE PARTIE :

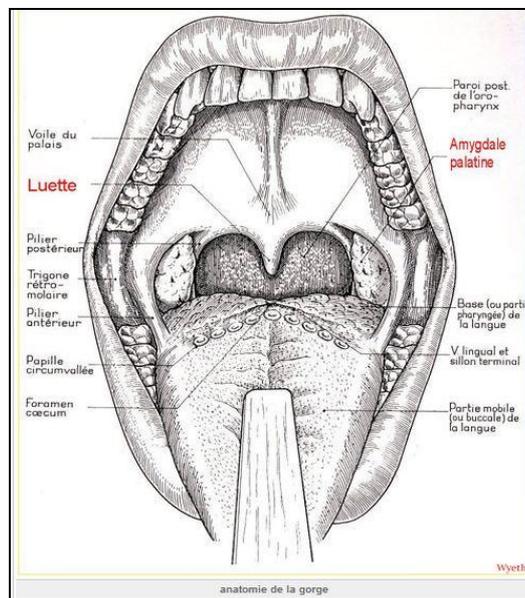
Pré-requis

I. Pré-requis

I.1. Rappels anatomiques

Les amygdales ou tonsilles palatines, comme les végétations adénoïdes, sont des organes lymphoïdes situés au carrefour des voies aérodigestives. Elles interviennent dans la protection immunitaire des voies aérodigestives lorsqu'elles entrent en contact avec les antigènes aéro-gènes. Elles sont situées dans la loge amygdalienne, constituée de trois muscles : le muscle palatoglosse (pilier antérieur), le muscle glosso-pharyngien (pilier postérieur), et le muscle constricteur supérieur du pharynx formant le lit de l'amygdale. Glande richement vascularisée, elle est innervée par les branches amygdaliennes (plexus d'Anderssh) du nerf glosso-pharyngien (IX) et par les branches palatines du nerf maxillaire (V2).

Figure 1 : Anatomie de la gorge



I.2. Rappels étiologiques

Les étiologies qui entraînent une amygdalectomie sont de plusieurs types.

En premier, elles peuvent être dues à des cas d'angine à répétition. Les angines sont des infections sévères entraînant un absentéisme scolaire, et des prises d'antibiotiques fréquentes. Si on dénombre cinq angines par an, une ablation des amygdales peut être proposée. En pratique on se donne, si possible, deux années de recul avant de prendre une décision.

Dans ce cas, ce n'est ni l'aspect ni la taille des amygdales qui comptent mais les épisodes d'infection, qu'il ne faut pas confondre avec de banales rhinopharyngites.

La deuxième étiologie possible, s'explique par la présence d'amygdales obstructives. En effet, elles peuvent gêner la déglutition et la respiration si elles sont trop grosses, ainsi que l'alimentation de l'enfant. Celui-ci sélectionnera alors des aliments mous, faciles à avaler, il aura tendance à mastiquer longtemps ses aliments, et sera vite rassasié. Ceci peut retentir sur sa croissance, et entraîner une cassure de la courbe de poids.

Les grosses amygdales peuvent aussi gêner la respiration nocturne. On observe un ronflement et l'enfant aura une mauvaise respiration entraînant des arrêts momentanés de celle-ci : c'est l'apnée du sommeil.

Pour suspecter une apnée du sommeil chez l'enfant il existe plusieurs symptômes :

- Outre le ronflement c'est surtout le caractère irrégulier de la respiration et l'existence de gasp qui peut alerter.
- Ces enfants font fréquemment pipi au lit, ont des sueurs nocturnes, et un sommeil irrégulier. Il est intéressant que les parents écoutent et regardent leurs enfants dormir.
- Dans la journée, ils peuvent être fatigués ou paradoxalement énervés et hyperactifs.
- A noter aussi que les grosses amygdales modifient le timbre de la voix ; celle-ci sera plus grave, comme couverte.
- Les résultats scolaires peuvent en être perturbés.
- En cas de doute, un enregistrement des paramètres du sommeil peut être éventuellement effectué (polysomnographie).

I.3. Contre-indications de la chirurgie amygdalienne

Il existe trois grandes catégories de contre-indications : infectieuses, hématologiques et vélo-pharyngées.

La première contre-indication est infectieuse. L'amygdalectomie ne doit pas être réalisée chez l'enfant ayant une infection locale active (rhume ou rhinopharyngite), à moins qu'il existe des risques de symptômes obstructifs urgents ou un traitement antibactérien prolongé, bien conduit restant inefficace.

Un intervalle d'au moins trois semaines après une infection active est en général suffisant comme récupération, et réduit le risque opératoire d'hémorragie.

L'anémie et les désordres d'hémostase sont les contre-indications hématologiques à ce type de chirurgie. L'amygdalectomie ne doit pas être réalisée si l'hémoglobine est en dessous de 10 g/dl et si l'hématocrite est inférieur à 30 %. Quand l'indication chirurgicale reste posée, une attention particulière doit être portée sur l'histoire familiale, au sujet des antécédents hémorragiques.

Les examens préopératoires demandés en routine, inclus, la mesure du test de prothrombine (TP), la mesure du Temps de Céphaline activée (TCA), la mesure de l'INR (*International Normalized Ratio*) et le dosage des plaquettes. Cependant la prédictivité et la sensibilité de ces tests préopératoires, sur les risques de saignement post-opératoire sont limitées.

Quand la chirurgie reste nécessaire pour ces enfants, porteurs d'anémie ou de désordres hématologiques, une consultation hématologique est requise pour encadrer la prise en charge pré- et post-opératoire.

La dernière contre-indication reste l'insuffisance vélo-pharyngée, qui concerne surtout l'adénoïdectomie et peu l'amygdalectomie, nous ne la détaillerons donc pas.

I.3.1. Rappels physiopathologiques

L'anatomie ne doit jamais être perdue de vue pour comprendre l'intensité de la douleur post-amygdalectomie. L'otalgie référée de l'amygdalite ou en période post-opératoire, est causée par la branche tympanique du IX.

La douleur post-amygdalectomie, présente dès la fin de l'anesthésie est liée directement au traumatisme opératoire responsable de lésions des piliers amygdaliens, souvent favorisé par des adhérences inflammatoires rendant difficile la dissection chirurgicale de l'amygdale. La douleur prolongée et l'otalgie après l'amygdalectomie, peuvent être expliquées par une sensibilisation centrale. Au cours de l'amygdalectomie, différents nerfs sont exposés et sont soumis à une irritation et à une inflammation.

De plus, ces stimulus nociceptifs prolongés retentissent sur le système nerveux central, et aboutissent à un état d'hypersensibilité et de douleur prolongée. Ce concept est retrouvé dans beaucoup d'études, et montre que la douleur occasionnée par la lésion est due à une perturbation du système nerveux, et inclus une réduction du seuil des tissus nocicepteurs (hyperalgésie) ainsi qu'une augmentation d'excitabilité du système nerveux central [7-8].

La réaction inflammatoire est particulièrement importante avec une myosite et un œdème des piliers amygdaliens. Le carrefour aérodigestif est sollicité régulièrement à chaque effort de déglutition (salive et aliment) ou de mobilisation du palais (phonation). Cette sollicitation permanente est responsable de douleurs paroxystiques, violentes et surajoutées par contracture réflexe des muscles pharyngés

I.3.1.1. Caractéristiques de la douleur

La douleur post amygdalectomie est considérée comme une douleur à forte composante inflammatoire, qui dure en moyenne 8 jours, avec un maximum durant les 3 premiers jours puis décroît [9-10] [11]. De plus, la douleur post amygdalectomie est plus intense le matin au réveil avec des échelles visuelles analogiques (EVA) moyennes significativement plus hautes qu'au cours de la journée [12].

En chirurgie pédiatrique ORL, elle est significativement plus importante que la douleur secondaire à une para-synthèse ou à une autre chirurgie pédiatrique mineure.

La prise en charge de la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant a néanmoins fait l'objet de nombreuses publications.

Une revue générale (Hanumen et Kontinen) [13], portant sur 36 études, a montré que le ou les meilleurs antalgiques à utiliser dans le traitement de la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant, font l'objet de recherches, à cause d'une grande hétérogénéité dans les substances employées, les doses utilisées, et la durée du suivi post-opératoire. Ceci traduit une douleur qui est mal appréciée et mal gérée.

Lorsqu'elle est évaluée avec une EVA (0 à 100), la douleur moyenne des 24 heures post-opératoires est supérieure à 65 mm [9-10, 14].

Pour Homer et al. [15], utilisant une échelle à 4 items (PATCH : Pain Assessment Tool for Children) de 0 (absence de douleur) à 4 (douleur sévère), 85% des patients âgés de 3 à 14 ans ont une douleur post-amygdalectomie supérieure à 3 lors des 24 premières heures.

Une autre étude de Wilson et Helgedohir [16], portant sur 63 enfants de 3 à 7 ans après une amygdalectomie, a conclu que la douleur post-opératoire à la déglutition, était importante chez plus de 75% des enfants (score de 3 ou plus sur une échelle de 0 à 5) et maximum (score de 4 à 5) chez plus de 46% d'entre eux. Cette douleur reste présente jusqu'à 4 jours post-chirurgie ; et les auteurs concluent que les protocoles de douleur sont inadéquats.

Par ailleurs, l'évolution de la douleur post-amygdalectomie est généralement plus courte chez le jeune enfant. Dans une étude prospective, chez 50% des patients, Lavy et al. [14], observent que les enfants en-dessous de 10 ans (âge moyen 6-7 ans, n=19) ont une douleur moins prolongée et une prise d'antalgique moindre que les enfants de plus de 10 ans (n=28, âge moyen 19).

I.3.1.2. L'évaluation de la douleur en pédiatrie.

Si reconnaître la douleur est la première étape de sa prise en charge, l'évaluer est sans aucun doute la meilleure façon d'adapter les moyens mis en œuvre pour la soulager ou la prévenir.

Évaluer la douleur chez l'enfant n'est pas toujours simple, plusieurs manifestations telles que l'anxiété, la faim, la séparation d'avec les parents peuvent parasiter la perception de l'évaluateur. Cependant l'évaluation de la douleur doit faire partie des paramètres que tout soignant surveille systématiquement au même titre que les autres constantes (température, pression artérielle, fréquence respiratoire).

Ainsi, il existe des outils d'évaluation validés pour la douleur aiguë, adaptés à l'âge et à l'état de l'enfant, et ils permettent de contrôler l'efficacité des mesures prises [17].

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la prise en charge de la douleur était meilleure, lorsque celle-ci était correctement évaluée et quantifiée, avec une surveillance régulière [18] (voir annexe: « outils d'évaluation de la douleur en fonction de l'âge »).

Ainsi, Pederson a trouvé une corrélation à 0,69 ($p < 0,01$) entre l'évaluation de l'infirmière et les antalgiques prescrits, chez 24 enfants de 9 à 17 ans subissant un cathétérisme cardiaque [19].

Pour le diagnostic et l'évaluation de la douleur post-opératoire immédiate, les échelles validées existantes sont les suivantes :

- l'échelle d'AMIEL-TISON inversée, chez l'enfant âgé de 1 à 3 ans.

SOMMEIL dans les 30 minutes précédentes
0 : calme, de plus de 10 minutes
1 : courtes périodes de 5 à 10 minutes
2 : aucun sommeil
MIMIQUE DOULOUREUSE
0 : visage calme et détendu
1 : peu marquée, intermittente
2 : marquée, permanente
QUALITE DES PLEURS
0 : pas de pleurs
1 : modulés, calmés par des incitations banales
2 : répétitifs, aigus, douloureux,
ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE
0 : activité motrice normale
1 : agitation modérée
2 : agitation incessante
EXCITABILITE ET REPONSE AUX STIMULATIONS AMBIANTES
0 : calme
1 : réactivité excessive à n'importe quelle stimulation
2 : trémulations, clonies, Moro spontané
FLEXION DES DOIGTS ET DES ORTEILS
0 : mains ouvertes, orteils non crispés
1 : flexion marquée, intermittente
2 : très prononcée et permanente
SUCCION
0 : forte, rythmée, pacifiante
1 : discontinue (3 ou 4), interrompue par les pleurs
2 : absente, ou seulement quelques mouvements anarchiques
EVALUATION GLOBALE DU TONUS MUSCULAIRE
0 : normal pour l'âge
1 : modérément hypertonique
2 : très hypertonique
CONSOLABILITE
0 : calmé en moins d'une minute
1 : calmé après 1 à 2 minutes d'effort
2 : ne se calme pas après 2 minutes d'effort

SOCIABILITE : contact visuel, réponse à la voix, intérêt pour un visage en face
0 : facile, prolongée
1 : difficile à obtenir
2 : absente

- L'échelle OPS (*Objective Pain Scale*), chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.

PLEURS
0 : absents
1 : présents mais enfant consolable
2 : présents et enfant inconsolable
MOUVEMENTS
0 : enfant éveillé et calme ou endormi
1 : agitation modérée, ne tient pas en place, change de position sans cesse
2 : agitation désordonnée et intense, risque de se faire mal
COMPORTEMENT
0 : enfant éveillé et calme ou endormi
1 : agitation modérée, ne tient pas en place, change de position sans cesse
2 : non accessible aux tentatives de réconfort, yeux écarquillés, accroché aux bras de ses parents ou d'un soignant
EXPRESSION VERBALE OU CORPORELLE
0 : enfant éveillé et calme ou endormi, sans position antalgique
1 : se plaint d'une douleur faible, inconfort global, ou position jambes fléchies sur le tronc, bras croisés sur le corps
2 : douleur moyenne, localisée verbalement ou désignée de la main, ou position jambes fléchies sur le tronc, poings serrés, et porte la main vers une zone douloureuse, ou cherche à la protéger
VARIATION DE LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE PAR RAPPORT A LA VALEUR PRE-OPERATOIRE
0 : augmentation de moins de 10%
1 : augmentation de 10 à 20%
2 : augmentation de plus de 20%

- L'échelle CHEOPS, qui convient pour des enfants âgés de 1 à 7 ans.

PLEURS
1 : pas de pleurs
2 : gémissements ou pleurs
3 : cris perçants ou hurlements
VISAGE
0 : sourire
1 : visage calme, neutre
2 : grimace
PLAINTES VERBALES
0 : parle de choses et d'autres sans se plaindre
1 : ne parle pas, ou se plaint, mais pas de douleur
2 : se plaint de douleur
CORPS (torse)
1 : corps (torse) calme, au repos
2 : change de position ou s'agite, ou corps arqué ou rigide ou tremblant, ou corps redressé verticalement, ou corps attaché
MAINS : touchent la plaie ?
1 : n'avance pas la main vers la plaie
2 : avance la main ou touche ou agrippe la plaie, ou mains attachées
JAMBES
1 : relâchées ou mouvements doux
2 : se tordent, se tortillent, ou donnent des coups, ou jambes redressées ou relevées sur le corps, ou se lève ou s'accroupit ou s'agenouille, ou jambes attachées

Cette dernière échelle, le CHEOPS, permet aussi d'évaluer l'intensité des autres douleurs aiguës à leur phase initiale. Cette échelle permet de juger le degré de douleur et donc d'adapter les antalgiques [20-21]. Elle est validée pour les enfants de 1 à 7 ans. Elle sera choisie pour notre étude. Le score de 4 est considéré comme normal et peut aller jusqu'au score de 13 et correspond à la douleur maximale.

I.3.1.3. Caractéristique des nausées et vomissements post-opératoires

La physiologie des nausées et vomissements post-opératoires n'est pas encore bien connue [22]. Les vomissements sont une réponse complexe à divers stimuli. Plusieurs structures semblent impliquées dans ce processus. Divers messages arrivent au centre du vomissement (aussi dit « vomitif »), provenant de différentes aires du système nerveux central dans la « trigger zone », l'appareil vestibulaire, le cervelet, des centres corticaux

et du tronc cérébral, ainsi que du noyau du tractus solitaire. Ces structures sont riches en récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, muscariniques, histaminiques et opioïdes. Les stimuli émis par ces structures sont intégrés au niveau du centre « vomitif », qui envoie des influx nerveux au niveau du nerf vague, du nerf phrénique et des muscles abdominaux lors des épisodes de vomissement.

Un des modes d'action des traitements antiémétiques est probablement de bloquer les récepteurs des différentes structures, impliquées dans les vomissements post-opératoires, mais aucune molécule ne peut bloquer l'ensemble des récepteurs [23].

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) après une amygdalectomie, sont un problème majeur dans la population pédiatrique. Leur incidence, bien que plus élevée que chez l'adulte, n'est pas très bien définie. Cependant, elle serait due à une libération de nombreux neurotransmetteurs dans la « trigger zone » chémoréceptrice.

La conférence d'experts sur le sujet, fait référence des NVPO chez l'enfant, de l'ordre de 30% [22]. Du fait d'une sous-évaluation des NVPO chez l'enfant, l'incidence globale des NVPO chez l'enfant est vraisemblablement plus importante encore.

L'étude de Murat et coll., portant sur un collectif élevé d'enfants (24165 patients), montre que les NVPO représentent la complication post-opératoire la plus fréquente (77% des événements post-opératoires) [24].

Il est possible que les différentes techniques chirurgicales (technique par dissection ou par amygdalotomie) puissent influencer l'incidence des nausées et vomissements. Cependant il n'existe pas d'études permettant d'appuyer ou de réfuter cette hypothèse [25].

Une revue récente a été publiée en 2009, Allford et Guruswamy [26], sur la base d'un questionnaire envoyé dans 180 centres pratiquant la chirurgie chez l'enfant et couvrant la période de novembre 2007 à janvier 2008, au Royaume-Uni.

Au total, 88% des anesthésistes utilisaient une prophylaxie contre les nausées et vomissements dont l'ondansétron et la dexaméthasone, chez respectivement 79 et 70% des patients.

En effet, l'administration de dexaméthasone dans la période préopératoire est recommandée par la conférence d'experts de la SFAR en 2005, car elle réduit l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires et le délai de la reprise alimentaire. De plus, l'administration prophylactique de sétron en intraveineux (IV) réduit significativement l'incidence des nausées et vomissements.

I.3.1.4. Conséquences de la douleur et des nausées et vomissements post opératoires

- La douleur

La durée et l'intensité de la douleur post-amygdalectomie avec ses paroxysmes au moment de la déglutition sont responsables de troubles de sommeil à types de réveils multiples [2], [10]. Ainsi, dans une large enquête prospective portant sur 551 patients, 3% des enfants présentaient, quatre semaines après l'hospitalisation, des troubles du comportement à type de pleurs, de terreurs nocturnes, de cauchemars et de troubles du sommeil.

Les facteurs prédictifs de ces troubles étaient : le jeune âge, une douleur sévère en post-opératoire immédiat, la persistance d'une douleur modérée au domicile et une mauvaise expérience d'une hospitalisation précédente [27].

La situation de la douleur post-amygdalectomie, au niveau du carrefour aéro-digestif, provoque une véritable dysphagie qui se prolonge en moyenne jusqu'au 4^{ème} jour chez les enfants [2, 14], jusqu'à 6 jours pour les liquides et 11 jours pour les solides. Cette dysphagie peut être source de ré-hospitalisation pour déshydratation [10].

Dans une étude prospective portant sur 102 enfants [5], les patients retrouvent en moyenne une activité normale au 9^{ème} jour post-opératoire. Devant ces résultats, Blakeslee et al. [28] ont proposé une hydratation intraveineuse à domicile pendant 3 jours maximum chez ces patients. L'hydratation diminue de façon non significative la durée de la dysphagie, le délai de reprise alimentaire et le retour à une activité normale, mais au prix d'une surinfection au point de perfusion et d'un surcoût estimé à plus de 150 € par jour.

- Les nausées et vomissements

Les nausées et vomissements ont des conséquences en termes de qualité de vie, de complication post-opératoire et d'économie de la santé.

Outre, un mal-être général, les nausées et vomissements peuvent augmenter la douleur post-opératoire et avoir des conséquences psychologiques à type de gêne, d'inconfort, d'humiliation et de peur des interventions ultérieures. Certains patients considèrent même que les nausées et vomissements sont encore plus désagréables que la douleur post-opératoire. Ainsi, quelques parents évaluent leurs satisfactions (après une anesthésie) sur

un critère de jugement principal tel que les nausées ou les vomissements [29-30]. De plus, les nausées et vomissements peuvent s'accompagner de complications, telles que les pneumopathies d'inhalation, de lésions œsophagiennes et ophtalmologiques, de désunion de suture et de retard de mobilisation.

Plusieurs facteurs de risque interviennent et sont liés au patient, à l'anesthésie et au type de chirurgie et des scores permettent de les côter (scores d'Apfel et de Koivantura). Concernant le score d'Apfel, quatre items le constituent et sont associés à une augmentation du risque de NVPO (le sexe féminin, les sujets non-fumeurs, les antécédents de nausées et vomissements post-opératoires ou de mal de transports, et l'utilisation post-opératoires de opioïdes) [6].

La définition du coût des nausées et vomissements est complexe, incluant des dépenses directes (temps infirmier, prise des médicaments, dispositifs) et des coûts indirects (prolongation de l'hospitalisation, réadmission, retard des programmes, retard de reprise du travail [6].

I.3.2. Évaluation et prise en charge de la douleur

La prise en charge de la DPA reste actuellement insuffisante, principalement lors de la convalescence au domicile [5], [27].

Ceci est probablement dû au fait que l'intensité de la DPA est sous-estimée, donc mal traitée. Dans une étude prospective portant sur 150 enfants, 12 % des parents considèrent que les instructions données à l'hôpital pour le traitement de la douleur sont insuffisantes [27]. La période de convalescence s'accompagne fréquemment de consultation auprès du médecin traitant pour analgésie insuffisante [31]. Ces consultations surviennent généralement au quatrième jour post-opératoire, avec l'apparition d'otalgie ou de douleur dans la mâchoire [10].

L'insuffisance de traitement peut conduire à une ré-hospitalisation. Pour certains auteurs, la DPA associée aux vomissements, est responsable d'une réadmission pour 14 % des amygdalectomies ambulatoires réalisées en Angleterre [32].

Le manque d'information des patients ou des parents sur la DPA et son traitement, est la cause d'un sous-dosage en antalgiques avec absence de prise ou prise partielle des antalgiques prescrits [9-10] par peur de surdosage [33], de toxicité [34], ou de phénomènes d'accoutumance.

Le caractère quasi obligatoire de la DPA pour les patients, et la dimension initiatique de l'amygdalectomie, où l'enfant doit surmonter seul la douleur, rendent la prise en charge de la DPA plus difficile [4]. L'évaluation de la douleur à domicile par les parents, surtout chez le jeune enfant (moins de 5 ans) [34] [35], peut-être difficile et rendre la qualité de l'analgésie aléatoire.

I.3.3. Complications de la chirurgie amygdalienne

L'amygdalectomie est une chirurgie importante nécessitant une anesthésie générale. Ainsi, il existe des risques inhérents à cette anesthésie ainsi que d'autres liés à l'intervention elle-même, pouvant aller parfois, jusqu'à des accidents mortels.

La majorité des complications (les hémorragies secondaires nécessitant une reprise chirurgicale) apparaît dans approximativement 3% des cas [36], [37].

I.3.3.1. Les complications immédiates, précoces

La première à noter, est celle relative à l'anesthésie ; bien qu'elle soit rare, elle peut néanmoins être fatale. Parmi les complications relatives à l'anesthésie on retrouve :

- Les problèmes des voies aériennes incluant les risques de désaturation, les difficultés d'intubation et de ventilation au masque.

Dans une étude rétrospective de 2170 enfants subissant une amygdalo- adénoïdectomie, les problèmes des voies aériennes apparaissaient de façon nette chez les enfants en surpoids ou obèses, par rapport à ceux dont l'indice de masse corporelle était normal [38].

- L'aspiration (réalisée lors de l'induction) peut entraîner une obstruction broncho-pulmonaire ou des infections.
- Les troubles du rythme cardiaque ; certains agents anesthésiques inhalatoires peuvent entraîner un allongement du QT et concourir à l'apparition de troubles du rythme. Ce problème est plus fréquent chez les enfants ayant déjà un QT long, mais peut également survenir chez ceux ayant un QT normal.
- Lors de l'intubation oro-trachéale ou lors de l'utilisation de l'ouvre bouche, on peut observer des lésions de la langue ou des lèvres, ou d'une dent. Ces lésions sont le plus souvent bénignes et guérissent en quelques jours.

- L'hyperthermie maligne, complication rare, peut survenir lors de l'utilisation des agents halogénés.
- Les nausées et vomissements sont fréquents dans la période suivant l'anesthésie et peuvent contribuer à une déshydratation [39]. L'administration de corticoïdes après l'induction permettrait de réduire le risque de NVPO [40].
- Une autre complication précoce est l'hémorragie post-opératoire immédiate, qui est rare, mais qui peut nécessiter une ré-intervention pour coaguler le vaisseau responsable (80% des hémorragies surviennent avant la sixième heure).

I.3.3.2. Les complications secondaires, tardives

On peut observer une hémorragie jusqu'au quinzième jour post-opératoire (chutes d'escarres). Elles peuvent être favorisées par des aliments irritants (chips ou croûtes de pain), ou suite à des efforts violents (reprise de sport trop précoce). Il faut dans ce cas contacter le chirurgien ORL ou le service d'urgence immédiatement. Une reprise chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Des modifications de la voix par fuite d'air, peuvent persister et nécessiter une rééducation orthophonique. En revanche, après l'ablation de volumineuses amygdales, la voix paraîtra plus aiguë, ceci étant normal.

Les complications post-opératoires les plus fréquentes, sont les douleurs à la gorge, les otalgies, les hémorragies (chez 0,5 à 3% des enfants) et le bouleversement émotionnel. Les moins courantes des complications incluent; les infections, l'obstruction des voies aériennes supérieures, et l'inefficacité vélo-pharyngée.

La douleur à la gorge, en particulier celle entraînant des difficultés à avaler est une conséquence inévitable de l'amygdalectomie. Cette douleur peut être très sévère et entraîner une intolérance aux liquides, ce qui peut aboutir à une déshydratation.

L'anxiété pré-opératoire peut être associée à une douleur post opératoire. Dans une étude prospective, les enfants anxieux avant la chirurgie, étaient plus algiques et présentaient un déclin de la douleur moins rapide que les enfants non anxieux [41].

I.3.3.3. Les complications graves ou exceptionnelles

Tout acte médical, investigation, exploration, intervention sur le corps humain, même conduit dans des conditions de compétences et de sécurité, conformes aux données

actuelles de la science, et de la réglementation en rigueur, recèle un risque de complications.

Une complication exceptionnelle doit être signalée: c'est l'hémorragie majeure qui survient en règle générale pendant l'intervention, et qui peut imposer un abord plus invasif, pour effectuer l'hémostase.

I.3.4. Pharmacologie

I.3.4.1. Le paracétamol

C'est un agent antalgique de palier 1, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, et un antipyrétique.

Les premières études sur les propriétés antipyrétiques et antalgiques du paracétamol ont été faites à la fin du 19^{ème} siècle. A cette époque, les antipyrétiques utilisés étaient des préparations à partir de composés naturels d'écorces de cinchona dont dérive la quinine ou à partir d'écorces de saule, source de salicylate. L'écorce de cinchona, devenue chère et rare, le besoin de trouver des substituants est apparu.

En 1886, le professeur Adolf Kussmaul de l'Université de Strasbourg étudie l'effet antiparasitaire du naphthalène. Ses deux jeunes assistants Arnold Cahn et Paul Hepp, à court de produits pour les expériences, décident de se ravitailler auprès d'un pharmacien de Strasbourg qui leur donne par erreur de l'acétanilide à la place du naphthalène. Ainsi, cette molécule plus que centenaire est née d'un heureux hasard : à la suite d'une erreur de ravitaillement du laboratoire [42], ces jeunes assistants, mettent en évidence, les vertus antipyrétiques puis antalgiques d'un dérivé, l'acétanilide. L'acétanilide est alors synthétisée à partir de l'aniline, molécule clé de l'industrie des colorants. Cette dernière fut rapidement mise sur le marché sous le nom d'Antifébrine[®], mais son utilisation clinique fut marquée par de nombreux effets indésirables, dont la survenue de cas de méthémoglobinémie. Un des dérivés de l'aniline, la phénacétine est alors synthétisée par Karl Duisberg (directeur du département pharmaceutique du groupe Bayer), aidé d'Oscar Hinsberg. Cette substance semblait plus puissante que l'Antifébrine[®] et provoquait moins d'effets indésirables. Les recherches se poursuivent sur d'autres dérivés de l'aniline, aboutissant aux premiers tests cliniques sur le N-acétyl-p-aminophénol (acétaminophène ou paracétamol) un des antalgiques de la famille de l'aniline, isolé en 1878 par Morse [43].

En 1887, un médecin allemand, Von Mering, publie les résultats de ses études cliniques sur le paracétamol et la phénacétine dans le traitement de la douleur et de la fièvre [44]. Toutefois, ces dérivés de l'aniline, en raison de leur toxicité à la fois sur l'hémoglobine et sur les reins, se manifestent par des anémies, des cas de méthémoglobinémie, ainsi que de nombreux cas de néphropathie, et ne connurent pas le succès de l'aspirine. Il apparaît un rebondissement en 1948, quand les chercheurs américains Brodie, Flint et Axelrod, découvrent que l'acétanilide et la phénacétine sont dégradés en divers produits, dont le paracétamol [45]. Ils démontrent ensuite que seul, le paracétamol est la molécule active contre la douleur et la fièvre et que les autres métabolites, dont la phénylhydroxylamine, induisent des effets toxiques (nouveaux cas de méthémoglobinémie). La redécouverte du paracétamol, dans les années cinquante, aboutit à la mise sur le marché américain du Tylénol[®] en 1955, du Panadol[®] en Grande Bretagne, puis de l'Algotropyl[®], et enfin du Doliprane[®] dès 1964 en France [46].

Le paracétamol est à ce jour l'unique survivant des antalgiques dérivés de l'aniline (l'acétanilide et la phénacétine).

Il est couramment utilisé pour le traitement des douleurs de faible intensité chez l'enfant et chez l'adulte. Sa facilité d'administration (voie orale, rectale ou intraveineuse) surtout chez l'enfant, et sa relative sécurité à l'emploi (peu d'action sur l'hémostase, pas d'allergie croisée avec l'aspirine, peu de réaction anaphylactique, mais hépato-toxicité pour des doses supérieures à 150 mg/kg pendant 2 à 6 jours), font du paracétamol l'agent analgésique utilisé systématiquement lors de la prise en charge de la douleur post-opératoire.

Plus d'un siècle après son introduction en thérapeutique, le mécanisme d'action du paracétamol dans le traitement de la douleur, demeure encore incertain.

La première hypothèse a été l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, au niveau du système nerveux central (SNC). L'explication de son effet central repose sur le fait que la formation des prostaglandines se fait à partir de deux sites enzymatiques actifs principaux de la prostaglandine H₂ synthase (PGHS) [47],[48]. Le paracétamol serait en mesure d'agir sur le site peroxydase (ou POX) de cette enzyme, alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent sur le site cyclooxygénase (ou COX) [49].

De plus, des études récentes montrent que son mécanisme d'action pourrait faire intervenir une inhibition d'une COX-3 ou COX-1b, un variant de transcrite du gène de la COX-1 avec un intron excisé différemment sur le même ARN messager [50]; mais cela

reste encore à prouver car l'expression de cette COX n'a pas été retrouvée chez l'homme, et cette piste a été aujourd'hui abandonnée.

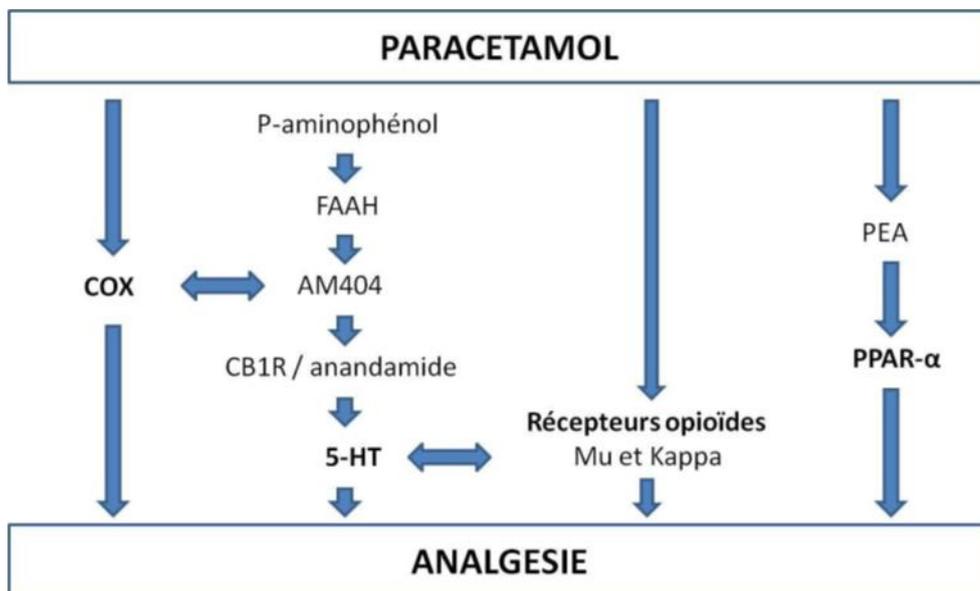
Une autre hypothèse repose sur la modulation du système opioïde endogène. Ainsi, on a été en mesure de confirmer un effet de modulation des concentrations plasmatiques des endorphines par le paracétamol [51].

Finalement, une autre hypothèse implique une interaction avec le système sérotoninergique au niveau du SNC [52], étant donné que les effets analgésiques centraux du paracétamol sont bloqués par des antagonistes sérotoninergiques : les sétrons (comme l'ondansétron, le granisétron, le tropisétron). En effet, le paracétamol, par son action centrale, favoriserait la voie sérotoninergique descendante, qui exerce au niveau spinal, un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur [53-54], en faisant intervenir le système cannabinoïde endogène (endocannabinoïde) [55-56] [57]. Cette théorie s'appuie sur l'inhibition de l'effet antalgique lors de plusieurs expérimentations concordantes : la lésion des voies sérotoninergiques bulbo-spinales, l'inhibition de la synthèse de sérotonine, ou l'administration intra-thécale ou systémique d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques provoquant une diminution de l'effet antalgique du paracétamol [56].

Une hypothèse a été soulevée par Zygmunt et al. [58] et concerne les endocannabinoïdes. Cette équipe a constatée des similitudes architecturales entre le paracétamol et l'acide gras N-arachidonoylphénolamine amide (AM404). Cette molécule, de la famille des N-acylamides comme l'anandamide (un des principaux endocannabinoïdes), présente un spectre d'action comparable aux cannabinoïdes lors des tests vétérinaires : antalgiques et antipyrétiques [59]. L'AM404 a la propriété d'activer les récepteurs vanilloïdes 1 (TRPV [*transient receptor potential vanilloid*] 1), et d'inhiber la recapture cellulaire d'anandamide, d'où l'augmentation du taux de cannabinoïdes endogènes. Par ailleurs, l'AM404 possède une faible affinité pour les récepteurs CB1, qui font partie intégrante des voies de la douleur [60]. De plus, le paracétamol après déacétylation en aminophénol est conjugué avec l'acide arachidonique au niveau cérébral et spinal pour synthétiser l'AM404, sous l'action de l'enzyme FAAH (*Fatty Acid Amid Hydrolase*) [61].

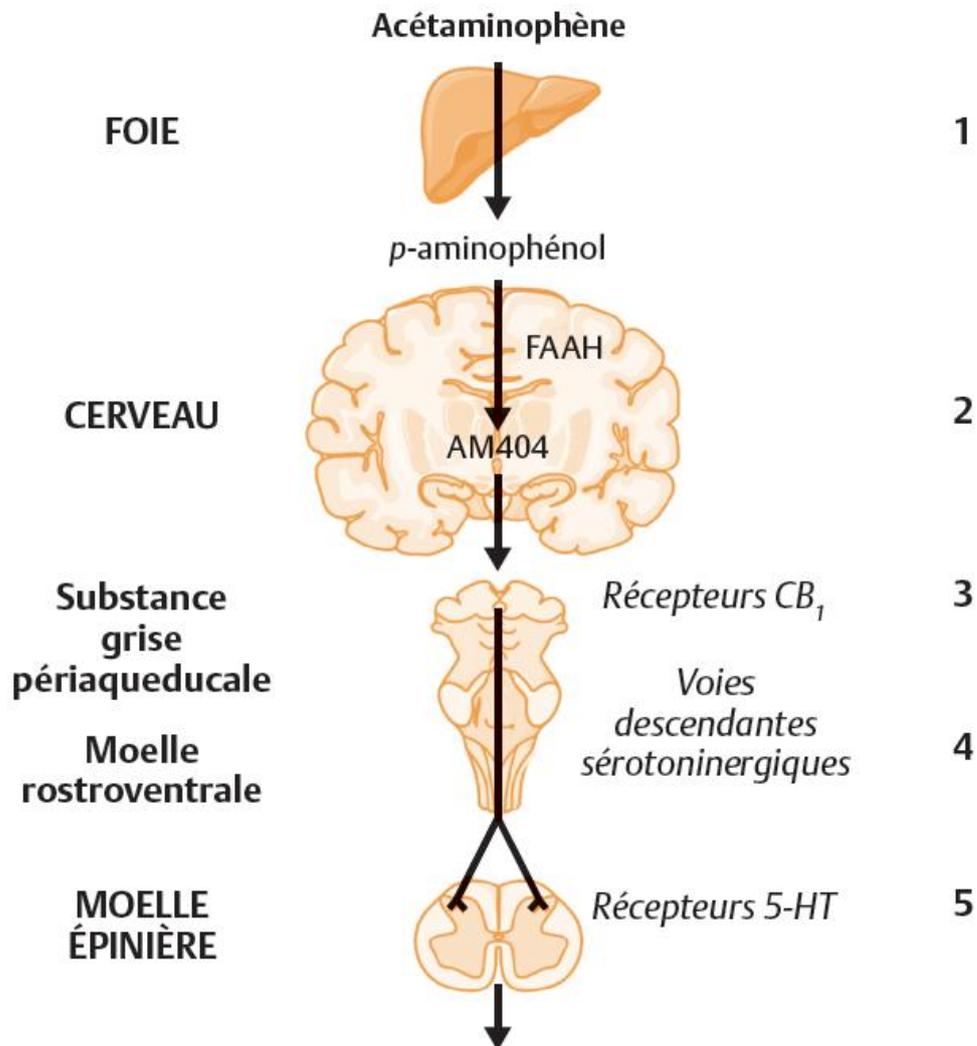
Figure 2 : Mécanisme d'action du paracétamol.

PEA : palmitoylethanolamide ; PPAR- α : *Peroxisome proliferator-activated receptor- α*



Actuellement, les différents mécanismes d'action du paracétamol impliqueraient la voie cannabinoïde (récepteurs CB1 et TRPV1), interagissant avec le système des COX, la voie sérotoninergique et les récepteurs endogènes aux opioïdes [58, 62].

Figure 3 : Mécanisme d'action proposé dans l'activité analgésique du paracétamol après administration par voie orale (d'après Mallet et al.)[56].



- 1 : L'acétaminophène ou paracétamol est déacétylé en p-aminophénol par le foie ;
- 2 : Le p-aminophénol dans le cerveau est biotransformé par la Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) en AM404.
- 3 : L'AM404 peut alors renforcer l'activité des récepteurs endocannabinoïdes CB₁ au niveau central.
- 4 : Cela renforce également l'activité de la voie sérotoninergique descendante inhibitrice.
- 5 : La sérotonine (5-HT) ainsi libérée agit au niveau de la moelle épinière en activant des récepteurs 5-HT_{3/4} ou 5-HT_{1A} pour inhiber la transmission de l'information douloureuse vers les centres supérieurs.

Pharmacodynamie : la posologie recommandée est de 60 à 90 mg/kg en 4 à 6 prises, du fait d'une demi-vie plasmatique courte de 2 à 3 heures. Les concentrations plasmatiques analgésiques ne sont pas clairement définies, et sont probablement situées dans une zone supérieure à la dose antipyrétique 10 à 20 µg/ml [63]. Après son administration, il existe un délai entre le pic plasmatique et l'effet analgésique maximal, qui est lié à un passage hémato-encéphalique lent. Après administration orale, le pic plasmatique du paracétamol est atteint en 30 à 60 min. La demi-vie d'équilibration hémato-encéphalique, après 40 mg/kg par voie orale chez l'enfant, est de 43 minutes [64].

Le paracétamol rectal ne procure pas toujours une analgésie efficace et rapide chez les enfants. Les concentrations plasmatiques sont basses, retardées et imprévisibles. Aucune étude n'a montré l'efficacité du paracétamol utilisé seul sur la DPA, chez l'enfant et chez l'adulte, indépendamment de la voie, de l'horaire et de la posologie d'administration. Chez 54 enfants opérés des amygdales, 90 mg/kg par 24 heures de paracétamol administrés par voie rectale, de façon systématique à heure fixe, procurent une analgésie identique à 60 mg/kg par 24h par voie orale, mais elle est insuffisante pour la prise en charge de la DPA, puisque respectivement 73% et 67% des enfants ont une douleur sévère le deuxième jour postopératoire [65]. L'administration orale de 22,5 mg/kg de paracétamol, chez 10 enfants opérés des amygdales, n'améliore pas la douleur, ni au repos ni à la déglutition, avec une concentration plasmatique moyenne maximale de $12,7 \pm 3$ µg/ml [66]. Pour Anderson et al, une concentration plasmatique de 25 µg/ml est nécessaire pour assurer une analgésie satisfaisante chez 60% des enfants après une amygdaléctomie [64].

Par ailleurs, l'augmentation des doses de paracétamol en préopératoire n'améliore pas l'analgésie post-opératoire, mais augmente la fréquence des nausées et des vomissements. Ainsi, 100 mg/kg par voie orale en préopératoire d'amygdaléctomie chez l'enfant, procurent une analgésie identique à 40 mg/kg avec une fréquence de NVPO de 55%, fréquence comparable à celle obtenue lors de l'administration de morphine 0,1 mg/kg.

I.3.4.2. Les antagonistes sérotoninergiques : l'ondansétron

Les antagonistes du récepteur 5-HT₃ (AR-5-HT₃) sont des sétrons et des analogues structuraux de la sérotonine (5-HT) et se fixent de façon sélective sur son récepteur de type 3 et modulent l'état d'ouverture du canal ionique associé [6]. La prévention et le traitement des nausées et vomissements sont liés à l'antagonisme exercé sur les

récepteurs 5-HT₃ présents sur les afférences vagales et au niveau du SNC (il traverse la barrière hémato-encéphalique). De plus, l'administration prophylactique intraveineuse de sétron, réduit significativement l'incidence des nausées et vomissements postopératoires après amygdalectomie chez l'enfant.

Une méta-analyse publiée en 2006 [25], s'est intéressée à la prophylaxie des vomissements chez les enfants devant subir une amygdalectomie.

Il en ressort que la dexaméthasone et les sétrons sont efficaces suivi du métoclopramide mais qu'en revanche le dropéridol et la perphénazine ne l'étaient pas.

Les autres antagonistes des récepteurs sérotoninergiques, tels que le dolasétron, le granisétron et le tropisétron ont actuellement une utilisation pédiatrique plus sporadique.

Pharmacocinétique : concernant l'ondansétron (Zophren[®]), la demi-vie plasmatique est de trois heures, et la dégradation enzymatique est effectuée par la famille des enzymes du cytochrome P450 (CYP 450). La posologie habituellement recommandée pour les enfants est de 0,1 mg/kg.

Effets secondaires: ils sont généralement modérés, et rarement observés lors de la prise en charge des nausées et des vomissements, et sont habituellement décrits dans le cadre des nausées et vomissements chimio-induits.

Les plus fréquents sont les céphalées (10 à 20%), la constipation (5 à 10%) et l'élévation transitoire des transaminases. Des manifestations extrapyramidales ont été exceptionnellement décrites, et quelques cas de vertiges, de constipation, de diarrhée, de tachycardie, de fièvre inexplicée, d'hypotension et d'infarctus ont été décrits de façon ponctuelle.

Chez l'enfant, il n'a pas été noté d'effets secondaires notables des AR-5HT₃, et donc, du fait d'une efficacité plus importante des AR-5-HT₃ sur les vomissements que sur les nausées et des effets secondaires retrouvés avec le dropéridol, les molécules généralement utilisées en première intention pour la prophylaxie des NVPO chez l'enfant, sont l'ondansétron et la dexaméthasone.

I.3.4.3. Les Butyrophénones : le dropéridol

Le dropéridol (Droleptan[®]) est un neuroleptique ; son profil pharmacologique est principalement caractérisé par son effet anti-dopaminergique, et une faible activité α_1 -

adréno-lytique. L'action inhibitrice du dropéridol sur les récepteurs D₂ de la dopamine, de la zone gâchette, et en particulier ceux situés dans la « Chemoreceptor Trigger Zone » (CTZ) de l'area postrema (située au niveau du 4^e ventricule cérébral) lui confère une puissante action antiémétique, particulièrement utile dans la prévention, et dans le traitement des nausées et vomissements postopératoires et/ou induits par des antalgiques opioïdes.

Pharmacocinétique: le dropéridol est une molécule basique et lipophile. Par voie intraveineuse, la décroissance des concentrations est triphasique. Sa demi-vie d'élimination terminale est, en moyenne, comprise entre 104 et 132 min et son volume de distribution est de $1,4 \pm 0,32$ l/kg. Il est excrété par voie urinaire sous formes de métabolites inactifs. L'autorisation de mise sur marché recommande son utilisation chez les enfants à partir de 2 ans.

Effets secondaires : le dropéridol est généralement bien toléré. Dans plusieurs essais randomisés, l'incidence générale des effets indésirables n'est pas différente de ceux provoqués par le placebo. Cependant, il pourrait augmenter la sédation, la somnolence et la diminution transitoire des performances psychomotrices.

Il peut entraîner des troubles du rythme, à type d'allongement du QT et le syndrome malin des neuroleptiques [67]. Il a été rapporté plusieurs cas signalant des effets extrapyramidaux sévères lors d'utilisation de dropéridol chez les adolescents [68], [69], [70].

Du fait de ces effets secondaires retrouvés avec le dropéridol il est habituellement réservé aux échecs de prophylaxie chez l'enfant.

I.3.5. Facteurs de risques des nausées et des vomissements

Le score d'Apfel (précédemment détaillé) montre que l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires est croissante avec le nombre de facteurs de risque retrouvés chez les sujets, après anesthésie inhalatoire [22] ; Ce score de risque très utilisé chez l'adulte, paraît moins approprié chez l'enfant [71].

I.3.5.1. Facteurs de risque bien réels

- Liés au patient

Le sexe féminin est le facteur de risque indépendant le plus important, de nausées et vomissements, retrouvé dans de nombreuses analyses multi-variées, et augmente le risque par trois.

Le deuxième facteur, augmentant le risque de nausées et de vomissement par deux, est celui d'être non-fumeur. Le statut non-fumeur est quasiment une constante chez l'enfant, ce paramètre n'est donc pas discriminant lorsque l'on s'intéresse à une population pédiatrique. Il peut être possible que le tabagisme passif intervienne comme facteur de risque, mais aucune étude actuellement n'a vérifié ce paramètre.

Le troisième facteur bien documenté, correspond à une prédisposition des patients présentant des antécédents de nausées et/ou de vomissements postopératoires ou de mal de transport. Par ailleurs, la notion d'antécédents de nausées et vomissements post-opératoires lors d'interventions antérieures est bien souvent caduque, car chez l'enfant la probabilité d'avoir été opéré est beaucoup plus faible que chez l'adulte, du fait du jeune âge des patients. Seule persiste la notion de mal des transports, dont l'incidence est plus élevée chez l'enfant, et rend ce paramètre moins discriminant que chez l'adulte [72].

Concernant le quatrième facteur, il a été montré que l'incidence varie avec l'âge : l'incidence des vomissements post-opératoires reste faible en dessous de 2 ans, et croît avec l'âge jusqu'à environ 13 ans (âge de la puberté). Cependant, il n'existe pas de différence entre les deux sexes, jusqu'à l'âge de la puberté. Au-delà de cet âge, l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires devient plus élevée chez les filles que chez les garçons [73]. L'absence de prédominance féminine en ce qui concerne l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant, limite l'utilisation du score d'Apfel pour déterminer les patients à risque.

- Liés à l'anesthésie

L'anesthésie par inhalation de gaz halogénés, en comparaison à l'anesthésie intraveineuse totale au propofol, entraîne un doublement du risque de nausées et vomissements précoces. Ce risque est, bien sûr, majoré par la durée de l'anesthésie et donc de la chirurgie.

D'autre part, même si les principes d'anesthésie ne diffère pas entre l'adulte et l'enfant, les posologies et les molécules utilisées pour l'induction ou le maintien de l'anesthésie,

ne sont pas forcément les mêmes. À savoir, une induction inhalatoire avec du sévoflurane est prépondérante chez l'enfant, alors que l'induction intraveineuse est beaucoup plus répandue dans les pratiques pour les adultes.

Par ailleurs, l'inhalation de N₂O représente un risque supplémentaire de nausées et de vomissements, mais son influence est moindre que celle des halogénés.

L'administration d'opioïde en post-opératoire double le risque de nausées et de vomissements. Les données sur les opioïdes pré-opératoires sont moins claires.

I.3.5.2. Facteurs de risques possibles

- Liés au patient

Un score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) I ou II, augmente probablement le risque.

- Liés à l'anesthésie

L'anesthésie loco-régionale entraîne une moindre incidence de nausées vomissements post-opératoires que l'anesthésie générale.

Chez l'enfant, cette alternative est rarement envisageable car les techniques d'anesthésie loco-régionale sont réalisées dans la grande majorité des cas en association avec une anesthésie générale. L'enfant n'est pas apte à accepter l'acte chirurgical sous anesthésie loco-régionale seule.

Une hydratation pré- et per-opératoire optimale pourrait réduire le risque de nausées et vomissements post-opératoires.

- Liés à la chirurgie

Le type de chirurgie telle que la chirurgie ophtalmologique (en particulier le strabisme) et certaines chirurgies ORL peut accroître ce risque.

Eberhart et al. [74] ont montré dans une étude prospective portant sur 1257 enfants âgés de 0 à 14 ans, les facteurs de risque spécifiques des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant, et ont tenté d'établir un score de risque. Cette étude réalisée dans quatre centres hospitaliers allemands, est une des rares études spécifiquement pédiatrique sur le sujet.

Quatre facteurs de risque indépendants ont été retrouvés : la chirurgie du strabisme, l'âge de plus de 3 ans, la durée de chirurgie supérieure à 30 minutes, et les antécédents de NVPO chez les patients ou dans leur famille (père, mère, fratrie). La présence de 0, 1, 2, 3 ou 4 facteurs de risque est associée respectivement à une incidence de NVPO de 9%, 10%, 30%, 55% et 70%.

D'autres facteurs de risque ont souvent été évoqués, mais pour lesquels les résultats des études sont trop disparates pour permettre de conclure sur l'influence de ces facteurs, dans la survenue des vomissements post-opératoires chez l'enfant [72].

Ces facteurs sont : l'utilisation de opioïdes post-opératoires, l'amygdalectomie (la conférence d'experts de la SFAR de 2005 sur l'anesthésie pour l'amygdalectomie chez l'enfant, recommande néanmoins une prophylaxie [1]), l'utilisation d'agents halogénés et les antécédents de mal de transport chez l'enfant.

La stratégie de prévention des NVPO chez l'enfant, dérive des diverses recommandations publiées chez l'adulte. Il est admis qu'en l'absence de facteurs de risque ou lorsqu'il n'existe qu'un facteur de risque (niveau de risque faible), la prophylaxie médicamenteuse n'est pas licite.

L'établissement et l'utilisation d'algorithme améliore la prise en charge des patients et accroît leur confort.

I.4. La thérapie multimodale

I.4.1. Les autres antalgiques

I.4.1.1. Les opioïdes

Ce sont des antalgiques de palier III, et restent les produits de référence pour l'analgésie post-opératoire chez l'adulte et chez l'enfant [31]. Néanmoins, l'effet émétisant et les risques respiratoires surajoutés au risque de l'amygdalectomie expliquent les craintes vis-à-vis des opioïdes [3]. Les voies d'administration, surtout chez l'enfant, sont préférentiellement IV ou orale par rapport aux voies sous-cutanées et intramusculaires (IM) considérées comme douloureuses.

L'utilisation d'agents morphiniques par voie sublinguale [75] ou transcutanée [76] pour la DPA est possible, mais reste anecdotique.

Seule la morphine est efficace en monothérapie et administrée par voie IV en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) : elle est considérée comme l'antalgique de référence [77].

Chez l'enfant, la morphine intraveineuse, à la dose de 0,1 mg/kg en bolus peropératoire [78] avec ou sans titration de 0,025 à 0,05 mg/kg en SSPI, est efficace et peut être utilisée, à condition qu'une surveillance en SSPI, puis dans le service, soit prolongée d'au moins 6 heures, sans nouvelle injection.

I.4.1.2. La codéine

C'est un antalgique de palier II. C'est un alcaloïde dérivé de la morphine qui se fixe sur les mêmes récepteurs, mais avec une plus faible affinité. De ce fait, son activité antalgique est moindre que celle de la morphine.

De plus, elle n'est efficace qu'après sa biotransformation hépatique en morphine par le cytochrome (CYP) 2D6. Or, cette biotransformation par le foie est absente chez 7 à 10% de la population caucasienne, en raison d'un (CYP) 2D6 non fonctionnel [79].

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) préconise d'utiliser la codéine en association avec un antalgique de palier I, type paracétamol ou AINS [17]. De plus, la SFAR recommande son association avec du paracétamol pour prendre le plus tôt possible le relais de la morphine intraveineuse [2].

La codéine en sirop (Codenfant[®]) en 4 à 6 prises par jour, en association avec le paracétamol, chez l'enfant de plus de 1 an est un adjuvant précieux pour l'analgésie. Il peut être prescrit dès la reprise de la boisson. En chirurgie ORL pédiatrique, l'association paracétamol/codéine administrée en per-os en pré-opératoire est supérieure au paracétamol en terme d'analgésie post-opératoire [80].

I.4.1.3. Les AINS

Ce sont des antalgiques de palier I. Le mécanisme d'action des AINS explique une partie de leur effet thérapeutique (antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire), mais aussi leurs effets indésirables. Si leur efficacité analgésique et l'effet d'épargne qui en résulte ne sont pas mis en doute, les effets secondaires sont souvent mis en balance avec les bénéfices analgésiques liés à leur utilisation [81-82].

Quatre AINS ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant dans le traitement de la douleur, à partir d'un âge variable selon l'AINS (dont l'acide niflumique à partir de 6 mois). Les AINS diminuent la synthèse des prostaglandines par inhibition de la COX qui existe sous deux formes : COX-1 et la COX-2.

Les éicosanoïdes produits par la COX-1, jouent un rôle dans le maintien de la muqueuse gastrique, l'homéostasie, réduisent le débit de filtration glomérulaire et induisent de l'agrégation plaquettaire. Les AINS, en inhibant les COX-1, bloquent la synthèse du thromboxane A2 (TXA2), puissant stimulant de l'agrégation plaquettaire.

Ainsi, l'inhibition de la COX-1 peut expliquer l'ulcère gastroduodéal, l'hémorragie et l'insuffisance rénale aiguë.

La COX-2, quant à elle agit dans l'inflammation et la douleur par production de prostaglandines vasodilatatrices. L'inhibition de la COX-2 par les AINS explique leur effet antipyrétique et analgésique. De plus, lors du traumatisme tissulaire lié au geste chirurgical, les COX-2 augmentent la synthèse de prostaglandines qui sensibilisent les fibres nerveuses. Celles-ci, contenant des nocicepteurs et autres médiateurs de l'inflammation (histamine et bradykinine), permettent l'exacerbation de la sensation douloureuse [83].

Les AINS sont donc très utilisés pour la prise en charge de la douleur post-opératoire, à caractère inflammatoire comme celle de l'amygdalectomie.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'efficacité des AINS en pré- ou en post-opératoire d'une amygdalectomie est prouvée par rapport au placebo en diminuant significativement les scores de douleur et la consommation d'antalgique supplémentaire [84-85].

Par ailleurs, dans une méta-analyse, Moniche et al. trouvent une qualité d'analgésie équivalente entre les patients sous AINS (diclofénac, kétoprofène, ibuprofène, indométacine, kétorolac, naproxène, nimésulide) et ceux du groupe contrôle sous agent morphinique, avec un risque de nausées ou de vomissements post-opératoires significativement diminué dans le groupe AINS [86]. L'utilisation des AINS, seul, reste toutefois insuffisant dans la prise en charge de la DPA [87]. De plus, les AINS ont un risque de NVPO diminué par rapport aux opioïdes (OR=0,76 avec intervalle de confiance (IC) [0,63-0,85]).

Cependant le risque hémorragique, probablement lié à la diminution de l'agrégabilité plaquettaire par l'utilisation des AINS (inhibition de la COX-1) pose problème pour ce

type de chirurgie avec le risque d'obstruction des VADS et d'inhalation sanguine lors d'une ré-intervention [86].

Les études qui portent sur l'effet des AINS au sujet du saignement péri-opératoire sont contradictoires. Le risque de lésion digestive est, par exemple, souvent extrapolé à partir de ce qui est connu dans le cadre d'une administration chronique, ce qui ne correspond pas à la réalité de la prescription antalgique. Les auteurs Moiniche et al. précédemment cités, évaluent l'incidence des saignements sous AINS lors d'amygdalectomie, à l'aide d'une méta-analyse (63 études concernées, dont 25 essais randomisés). Ils retrouvent une augmentation significative des ré-interventions pour l'hémostase, dans le groupe AINS (2,7 vs. 1,1%), en particulier si l'AINS est donné en post-opératoire (OR=1,92, IC [1,03-1,7%]).

En revanche, les autres critères hémorragiques analysés (la réadmission pour saignement et l'incidence du saignement per- et post-opératoire) restent non significatifs.

La méta-analyse de Krishna [88], (110 études recensées dont 7 concernées) a mis en évidence que le risque d'hémorragie post-opératoire est accru par l'aspirine seule (OR=1,94 et IC [1,09-3,42]) mais pas par les AINS (OR=0,9 et IC [0,44-1,95]).

Une autre méta-analyse de Marret [89], (37 études dont 7 essais randomisés et contrôlés) a trouvé un risque de ré-interventions à visée hémorragique de 0,8% dans le groupe contrôle vs. 4,2% dans le groupe AINS (OR=3,8 et IC [1,3-11,5]). Ils émettent des recommandations pour ne plus utiliser d'AINS. Néanmoins, cette méta-analyse a été très critiquée ; en effet, les auteurs ne prennent pas en compte la supériorité des AINS sur les NVPO et l'intérêt potentiel des COX-2.

Enfin, la méta-analyse de Cochrane collaboration (61 études sélectionnées dont 13 études qui satisfont les critères d'inclusion) conclue que les AINS n'augmentent pas le risque péri-opératoire, ni celui des ré-interventions pour hémorragie post-opératoire, mais diminue les nausées et vomissements par rapport aux autres antalgiques (OR=0,40 et IC [0,23-0,72]) [90].

Une autre complication qui peut survenir lors de l'emploi des AINS, est l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. L'atteinte rénale aiguë des AINS est d'origine vasculaire, attribuée à la réduction de la perfusion rénale, en raison de la synthèse des prostaglandines et à une néphrite interstitielle. L'incidence est cependant très faible.

La balance bénéfice/risque des AINS doit être évaluée. En ce qui concerne l'amygdalectomie, cette balance est en faveur des AINS. Ainsi, la revue

« Otolaryngology Head Neck Surgery » a émis en 2011 un guide de recommandation clinique et les données concernant les AINS (kétorolac exclus), valident la sécurité de ces traitements pour la prise en charge post-opératoire des amygdalectomies [91].

I.4.2. Les traitements complémentaires

I.4.2.1. Les corticoïdes

L'utilisation de corticoïdes a pour objectif de limiter la réaction inflammatoire, post-opératoire de l'amygdalectomie toujours importante. Comparés à un placebo ou à un AINS, les corticoïdes diminuent la douleur post-opératoire, et donc la consommation d'antalgique supplémentaire ainsi que l'œdème local au niveau du carrefour aéro-digestif, améliorant ainsi la reprise alimentaire par diminution de la douleur grâce à leurs effets anti-inflammatoires [92]. Cette réduction de la douleur post-opératoire est plus importante au 5^e jour post-opératoire avec significativement moins d'otalgies référées [93].

Plusieurs corticoïdes ont été utilisés en péri-opératoire. La dexaméthasone tout comme la bétaméthasone sont des glucocorticoïdes de synthèse. Cette dernière est la plus souvent utilisée à la posologie de 0,1 mg/kg. Sa demi-vie est de 36 à 54 heures, ce qui lui permet une action jusqu'à la moitié du deuxième jour post-opératoire.

L'effet analgésique des corticoïdes peut en partie être lié avec l'inhibition périphérique des phospholipases qui réduit la production de cyclo-oxygénase et de lipo-oxygénase, impliquées dans la synthèse de prostaglandines au cours de la réaction inflammatoire [92].

Bien que l'efficacité des corticoïdes en dose unique sur la douleur post-opératoire ne soit pas clairement établie, l'utilisation systématique de corticoïdes en pré-opératoire semble intéressante dans la prise en charge de la DPA chez l'enfant en améliorant leur confort post-opératoire [94].

Deux études ont utilisé, en période post-opératoire, pendant 4 jours de la bétaméthasone chez 480 patients pour l'une et de la dexaméthasone chez 200 patients pendant 8 jours pour l'autre [93].

Ici encore, Afman et al. [95] montre, après l'administration d'une dose unique intra-opératoire de dexaméthasone, une réduction de la douleur au premier jour post-

opératoire de 10 mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10. Les effets secondaires et le coût du traitement sont par ailleurs négligeables.

De plus, la dexaméthasone en bolus intraveineux est devenue un traitement préventif conventionnel des NVPO. Cette action avait déjà été démontrée par une méta-analyse effectuée par Henzi en 2000 [96].

Depuis, une série d'études est venue corroborer ce résultat chez les enfants comme chez les adultes. Le mécanisme de l'action antiémétique de la dexaméthasone n'est pas clairement connu. L'inhibition centrale de la synthèse des prostaglandines [97], l'inhibition de la libération d'opioïdes endogènes et les variations de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux protéines sériques ont été évoquées.

La première étude contrôlée, effectuée après amygdalectomie, montrait que les corticostéroïdes réduisaient l'incidence des NVPO et le recours aux antalgiques, après administration d'une dose unique de dexaméthasone [98]. En outre, les enfants qui avaient reçu de la dexaméthasone reprenaient plus rapidement l'alimentation orale.

Dans la revue Cochrane de 2003, qui fait référence, il a été avancé que les enfants recevant une dose unique intra-opératoire de dexaméthasone (posologie variable de 0,5 à 1 mg/kg) étaient susceptibles de faire vomir deux fois moins que les enfants recevant un placebo [99].

L'effet de la dexaméthasone est additif avec celui du dropéridol et des sétrons [100]. Dans une large étude multicentrique publiée dans le « New England Journal of Medicine », Apfel a montré les effets additifs de la dexaméthasone et des autres antiémétiques, dans une population à risque de NVPO [101].

Les effets secondaires liés à la dexaméthasone restent un sujet à discussion et il existe très peu de données concernant les enfants. Au cours des 24 premières heures, une augmentation transitoire de la glycémie a été observée. Par ailleurs, aucune étude prospective et randomisée n'a évalué le risque d'infection lié à l'administration de dexaméthasone. Concernant le risque de saignement après amygdalectomie, une étude a été effectuée sur une cohorte de 2788 enfants et adolescents opérés des amygdales ou des végétations, pour syndrome d'apnée du sommeil ou infection, et qui recevaient de la dexaméthasone entre janvier 2002 et mars 2009 [102]. Il n'a pas été retrouvé de relation dose dépendante entre l'administration de dexaméthasone et le saignement, après ajustement pour l'âge, le sexe, le diagnostic initial et la technique chirurgicale.

Ici encore, le guide de pratique clinique émis par la revue « Otorhinolaryngology Head Neck Surgery » recommande fortement l'administration d'une dose unique per-opératoire de dexaméthasone pour une chirurgie amygdalienne [91].

La bétaméthasone est le plus souvent utilisée à la posologie de 0,1 mg/kg. Sa demi-vie est de 36 à 54 heures, ce qui lui permet une action jusqu'à la moitié du 2^e jour post-opératoire.

Concernant la prémédication, l'expérience d'être intubé est désagréable et douloureuse et perturbe les fonctions cardiovasculaire et respiratoire des enfants [103].

En effet, l'intubation et la laryngoscopie causent une hypertension systémique et pulmonaire, une bradycardie, une hypoxie et une hypertension intracrânienne. Néanmoins, le risque d'apparition de complications est une des raisons fréquemment développées pour ne pas réaliser une prémédication.

Mais une étude multicentrique observationnelle réalisée en France [104], ne montre pas d'augmentation de la fréquence des complications quand les enfants sont prémédiqués.

I.4.2.2. L'atropine

Depuis longtemps, des substances anticholinergiques et vagolytiques sont utilisées en prémédication pour réduire les sécrétions (hypersalivation) et elles préviennent l'excès d'activité vagale (à l'origine des bradycardies). Dans ce sens, chez les enfants, il est reconnu l'existence d'une activité vagale plus importante que chez les adultes, aboutissant à des retentissements plus importants sur les voies respiratoires, et sur l'activité cardiaque lors de l'anesthésie. Son utilisation n'est pas associée à l'existence de complications secondaires quand celle-ci est donnée selon un dosage correct. Une posologie entre 10 à 20 µg/kg est recommandée et sûre [105].

Une étude de Shaw, parue en 2000, compare l'atropine à un placebo en prémédication. Elle conclue à une réduction des complications respiratoires à l'induction (diminution du laryngospasme, de la toux, des sécrétions excessives, et de l'apnée), lors de l'emploi de l'atropine [106].

De plus, la voie d'administration n'interfère pas dans l'efficacité du traitement [107].

I.4.2.3. Le midazolam

C'est une benzodiazépine, qui est couramment utilisée en prémédication chez l'enfant comme chez l'adulte [108].

Sa demi-vie d'élimination est de 77 min [109], et reste particulièrement appropriée pour les procédures brèves, même s'il semble retarder un peu le réveil, d'après une étude réalisée en double aveugle et randomisée [110]. Il permet néanmoins de diminuer l'anxiolyse avant l'anesthésie [111], et réduire l'impact psychologique de l'hospitalisation après la chirurgie [112].

DEUXIEME PARTIE :

L'étude

II. L'étude

II.1. Bases scientifiques

La douleur occupe bien souvent une place centrale dans la prise en charge des malades. Notamment la douleur aiguë qui peut être secondaire à une chirurgie ou à un traumatisme. Son traitement repose sur des antalgiques, parmi lesquels on retrouve le paracétamol. Le paracétamol est un des principes actifs le plus prescrit en France, grâce à ses qualités antalgique et antipyrétique. Malgré l'ancienneté de cette molécule (fin du XIX^e), et sa grande place dans la pharmacopée, son mécanisme d'action porte encore à discussion (voir ci-dessus). Actuellement, l'hypothèse évoquée repose sur la possible interaction entre l'acétaminophène (ou paracétamol) avec les voies centrales sérotoninergiques.

Le paracétamol agit comme une pro-drogue, sa dégradation permet par l'intermédiaire du système cannabinoïde endogène (récepteurs CB₁ et CB₂), au niveau du système nerveux central et périphérique, de favoriser la voie sérotoninergique inhibitrice lors de l'existence d'un message douloureux.

De nombreuses études animales, ont montré cette interaction [113]. A la lumière de cette hypothèse Alloui et al. [114], démontre à partir de son étude chez le rat que le paracétamol est totalement inhibé au niveau central par un sétron (tropisétron), qui est un antagoniste du récepteur 5-HT₃. Les doses antalgiques du paracétamol apparaissent après des injections intra-veineuses de (100, 200 et 300 mg/kg) et après des injections intrathécales de (50, 100 et 200 µg/rat), sans agir sur l'œdème. Le paracétamol exerce donc un effet central anti-nociceptif par l'intermédiaire d'un récepteur spinal 5-HT₃. Il ne possède pas d'effet anti-inflammatoire.

Pour aller plus loin, toujours à partir d'un modèle animal, Bonnefont et al. [115] mettent en avant l'existence de différents sous-types de récepteurs spinaux 5-HT, pour l'effet antalgique du paracétamol.

Ainsi, l'étude de Mallet et al. [56] a mis en évidence chez le rat l'importance du système endocannabinoïde, qui apparaît comme un composant majeur de l'activité du paracétamol. En premier lieu, ils observent que l'activité antalgique du paracétamol est liée au système endocannabinoïde, à travers différents tests comportementaux (test de pression sur les pattes, test au chaud...). Ils démontrent l'implication du récepteur CB₁, après l'administration orale de paracétamol (100 à 600mg/kg) et l'administration intrathécale d'AM251, un antagoniste du récepteur CB₁ (3mg/kg), qui entraîne une

inhibition complète de l'action du paracétamol. Dans ce cas, ils expliquent que les effets antalgiques induits par l'agoniste des récepteurs CB₁ (ACEA: arachidonyl-2'-chloroéthylamide), nécessitent des voies sérotoninergiques bulbo-spinales intactes.

Toujours par l'intermédiaire des tests comportementaux, ils s'aperçoivent que le paracétamol n'est pas un composé cannabinoïde à proprement parler. En effet, il n'existe, après l'administration orale de paracétamol (100 à 600 mg/kg), que trois des quatre effets habituels de la tétrade cannabinoïde (hypothermie, troubles moteurs, antalgie) à l'exclusion de la catalepsie. Sachant que l'activité antalgique du paracétamol présente un lien avec les récepteurs spinaux sérotoninergiques [116], [117], [115] et que l'origine des récepteurs 5-HT vient exclusivement des centres supra-spinaux et principalement de l'aire RVM (moelle rostroventrale), la participation du système endocannabinoïde dans l'action du paracétamol est donc fortement suspectée.

Pour finir, cette équipe conclue, en accord avec les résultats publiés par Hogestatt [61], que l'activité antalgique du paracétamol administré oralement, nécessite de nombreux processus en cascade. La drogue a besoin d'être d'abord transformée au niveau du foie en p-aminophénol, qui sera ensuite métabolisé en AM404 dans le cerveau grâce à l'enzyme FAAH. Ce métabolite est capable de renforcer l'activité du système endocannabinoïde en réduisant la dégradation de l'anandamide, par l'intermédiaire du récepteur CB₁ qui, à son tour, implique les voies sérotoninergiques bulbo spinales inhibitrices.

Ainsi, dans une étude précédente à double insu en chassé-croisé avec placebo chez 26 volontaires sains subissant une douleur expérimentale (stimulation électrique du nerf médian, Pain Matcher[®]) [52], ont montré que la co-administration intraveineuse de tropisétron (5 mg) ou de granisétron (3 mg) avec du paracétamol (1 g oralement), était associée à un blocage complet de l'effet analgésique de ce dernier pendant 4 heures.

Les concentrations sanguines de paracétamol dans cette étude étaient les mêmes chez tous les patients, montrant que l'effet observé n'était pas dû à une interaction pharmacocinétique mais bien pharmacodynamique.

D'une part, Bandschapp, dans une étude très récente, teste chez 26 volontaires sains, l'interférence entre le paracétamol et le tropisétron après une stimulation électrique [118]. Bien qu'il apparaisse une tendance à une concentration sanguine plus basse du paracétamol, lors de l'association (paracétamol/tropisétron) cette différence reste non significative ($p=0,063$), ce qui appuie principalement l'interaction pharmacodynamique

entre les deux drogues. Il explore ainsi, à partir d'un modèle humain, l'hyperalgésie et l'allodynie, après la sensibilisation du SNC et retrouve une disposition à type de réduction de l'hyperalgésie par le paracétamol. Cependant, durant la période étudiée, il n'existe pas de différence significative dans l'évolution des aires d'allodynie et d'hyperalgésie entre les deux groupes ($p=0,6$ et $0,33$ respectivement). D'autre part, Bandschapp observe que l'association du paracétamol et du tropisétron ne modifie pas les scores de douleur ($p < 0,05$) alors que leur administration isolée entraîne une activité antalgique ; ce qui sous-entend de nouveau l'implication d'un mécanisme central du paracétamol [116], [52], [54].

En revanche, sur le plan clinique, l'importance d'un tel phénomène a été très peu étudiée. Une étude récente suédoise, Jokela et al. [119], randomisée et prospective, qui bien que négative, a tenté de montrer l'influence de l'ondansétron sur le paracétamol en post-opératoire d'une chirurgie gynécologique. Cent vingt patientes opérées d'une hystérectomie par laparoscopie, ont été randomisées en trois groupes pour recevoir, du placebo/placebo (P/P), de l'acétaminophène/placebo (A/P) ou de l'acétaminophène/ondansétron (A/O). L'acétaminophène ou le placebo ont été administrés à l'induction, tandis que l'ondansétron et le placebo ont été administrés à la fin de la chirurgie. Dans le groupe traité par A/P, la consommation d'opioïdes est moindre de 0 à 24 heures, par rapport au groupe P/P ($p=0,034$), tandis que dans le groupe A/O, par rapport au groupe A/P, les patientes ont une consommation d'opioïdes similaire de 0 à 24 heures ($p=0,79$). Dans ce contexte, l'ondansétron n'a donc pas eu d'impact sur l'effet antalgique de l'acétaminophène. De plus, les scores de douleur évalués par l'échelle NRS (*Numeric Rating Scale*) sont similaires entre les trois groupes. Ils sont aussi associés à une incidence de NVPO non différente. Cette étude documente également que l'administration d'acétaminophène ne réduit pas les effets secondaires typiques des opioïdes (oxycodone).

Depuis ces études pionnières, réalisées tant chez l'animal que chez les volontaires sains, l'interaction paracétamol/sétron est en train d'être reconnue. D'où l'intérêt de trouver une situation chirurgicale dans laquelle les douleurs, les nausées et les vomissements sont très fréquents, telles que dans l'amygdalectomie chez l'enfant qui reste associée à une prise en charge antalgique difficile.

De plus, ce type de chirurgie a fait l'objet de recommandations [77], qui proposent d'associer du paracétamol et un sétron de manière quasi systématique.

II.2. Hypothèses de la recherche et résultats attendus

L'hypothèse de la recherche est que l'administration conjointe dans la période péri-opératoire de paracétamol et d'un sétron (ondansétron) entraînerait un soulagement moindre de la douleur que l'administration de paracétamol et d'un antiémétique d'une autre classe thérapeutique (dropéridol). Nous nous attendons à ce que les patients qui reçoivent le sétron en prévention des NVPO, aient des scores de douleur augmentés par rapport à un groupe de patients recevant une autre classe d'antiémétiques, lorsque l'un de ces derniers est prescrit conjointement au paracétamol.

II.3. Objectifs de la recherche

II.3.1. Objectif principal

Étudier si l'association paracétamol/ondansétron est moins efficace que l'association paracétamol/dropéridol dans le traitement de la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant.

II.3.2. Objectifs secondaires

- Comparer la consommation antalgique en équivalent morphine/codéine entre les deux groupes de patients pendant 24 heures postopératoires ;
- Comparer l'incidence cumulée de nausées et vomissement entre les deux groupes de traitement après 24 heures postopératoires.

II.4. Étude pilote

II.4.1. Méthode

Une étude observationnelle rétrospective sur la douleur chez 19 enfants ayant subi une amygdalectomie à l'hôpital mère-enfant (HME) du CHU de Limoges a été réalisée. Un traitement antalgique par paracétamol intraveineux et de l'ondansétron, est instauré durant la chirurgie et durant les 24 premières heures. Si besoin, de la nalbuphine (Nubain®) et de l'acide niflumique (Nifluril®) sont prescrit en complément. Puis, jusqu'à la sortie de l'hôpital, les patients recevaient du paracétamol par voie orale, de la nalbuphine et de l'acide niflumique (en suppositoires) si besoin.

L'efficacité du traitement a été basée sur un score de douleur, en l'occurrence ici, l'échelle CHEOPS. Les scores de douleur ont été recueillis dix fois par jour pendant 24 heures.

II.4.2. Résultats

Les résultats de cette étude pilote sont les suivants : 19 patients ont été inclus (11 garçons, 8 filles, âge moyen de 4 ans), pour une amygdalectomie entre février et août 2010.

Les scores de douleur apparaissent, en moyenne, stables au cours des 24 premières heures, entre 5 et 6 sur l'échelle CHEOPS, avec néanmoins quelques pics douloureux (CHEOPS supérieur à 7).

Les scores moyens à l'arrivée dans le service sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ce tableau indique les scores moyens de douleur sur l'échelle CHEOPS utilisées dans les premières 24 heures. L'arrivée indique le moment (H1) où le patient quitte la SSPI et arrive dans le service.

Tableau 1 : Recueil des scores CHEOPS au cours de l'étude pilote.

Patient	Sexe	Age	CHEOPS H1	H3	H6	H9	H12	H15	H18	H21	H24	CHEOPS Moyenne Jour 1
1	M	5	6	6	6	6	6	6	6	7	6	6,1
2	M	5	4	5	8	6	6	6	6	8	6	5,8
3	M	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	M	4	6	6	6	6	6	6	6	10	6	6,4
5	F	4	6	9	6	6	7	10	6	6	5	7
6	F	4	6	6	6	6	6	10	6	6	5	6,3
7	F	4	5	4	6	5	6	6	6	6	6	5,5
8	M	3	4	5	4	4	7	6	6	6	6	5,2
9	M	6	6	6	6	6	7	7	6	5	6	6,1
10	M	2	6	5	7	6	6	6	6	5	6	5,9
11	M	2	6	6	7	6	6	6	6	6	7	6,2
12	F	4	7	6	6	9	6	8	6	6	7	6,7
13	F	7	5	6	10	6	6	6	6	6	10	6,7
14	M	3	6	5	7	6	6	6	6	4	4	5,7
15	F	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6,6
16	M	3	8	6	7	6	6	6	6	6	6	6,3
17	F	4	6	13	13	6	5	5	5	4	4	6,7
18	M	7	6	6	6	6	6	6	6	4	4	5,6
19	F	5	5	6	5	9	6	6	6	4	-	5,8
Moyennes		4,2	5,8	6,2	6,7	6,2	6,1	6,5	5,9	5,8	5,8	6,14

Cette étude pilote suggère pour la première fois, que malgré un traitement optimal et un traitement s'appuyant sur les recommandations de la SFAR, l'analgésie post-opératoire n'est pas parfaite. De plus, l'administration conjointe de paracétamol et de sétron, dans la période péri-opératoire, pourrait entraîner une diminution, voire une perte d'activité, du paracétamol sur la douleur.

Une étude randomisée est donc nécessaire pour confirmer ces résultats.

II.5. But de l'étude et justification des choix méthodologiques

Le but principal de cette étude est d'étudier l'interaction médicamenteuse entre le paracétamol et l'ondansétron dans la prise en charge de la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant. Pour ce faire, il fallait étudier une situation chirurgicale dans laquelle les douleurs et les nausées et vomissements sont fréquents et importants, justifiant ainsi une prise en charge pharmacologique préventive à l'aide des deux médicaments impliqués dans l'interaction.

Justification de cette étude chez l'enfant :

L'amygdalectomie est d'indication fréquente chez l'enfant et elle est associée à une prise en charge antalgique difficile. Ceci a été confirmé par les résultats obtenus lors d'une étude préliminaire à l'HME de Limoges. De plus, ce type de chirurgie a fait l'objet de recommandations nationales (SFAR 2005) [77] qui proposent d'associer du paracétamol et un sétron de manière quasi systématique. Connaissant le potentiel théorique d'interactions médicamenteuses entre ces deux substances, cette étude devient importante pour éliminer une telle interaction qui serait délétère à la prise en charge de la douleur chez ces enfants. Cette étude a donc privilégié l'enfant pour toutes ces raisons et également parce que les données obtenues chez l'adulte ne seraient pas extrapolables directement chez l'enfant.

II.6. Rapport bénéfices/risques

II.6.1. Les risques

Les risques de participer à cette étude sont minimes. En effet, le protocole de recherche est très proche du protocole recommandé par la conférence d'experts de la SFAR de 2005. En termes d'analgésie, les patients recevront tous du paracétamol : ils seront donc

pris en charge de la même manière. Néanmoins, si l'interaction du paracétamol/ondansétron s'avère réelle, la douleur des patients de ce groupe sera plus importante que celle des patients prenant du dropéridol.

Du point de vue du traitement anti-émétique, tous les enfants recevront de la bétaméthasone. Néanmoins, l'ondansétron sera remplacé dans un groupe par le dropéridol ; Il y a là un risque (faible) de moins bonne prise en charge des nausées et vomissements dans le groupe dropéridol, du moins initialement, sachant qu'en cas de nausées et vomissements persistants, l'ondansétron serait introduit dans la prise en charge thérapeutique de ces enfants. Tous les autres paramètres seront identiques dans les deux groupes et conformes aux pratiques standard du CHU de Limoges.

II.6.2. Les bénéfiques

Grâce aux différentes évaluations pratiquées, les patients qui participent à cette recherche bénéficieront d'une meilleure prise en charge de la douleur. Par ailleurs, si l'hypothèse de l'étude est vérifiée, l'association du paracétamol et du sétron sera alors déconseillée, permettant ainsi une meilleure prise en charge de la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant.

II.7. Retombées Attendues

Si l'hypothèse de départ est vérifiée et qu'il existe bien une interaction entre le paracétamol et l'ondansétron, ceci aura pour conséquence une diminution de l'analgésie post-opératoire. Or, cette association est extrêmement fréquente en pratique et en cas de confirmation de ces résultats, l'association paracétamol/sétron serait déconseillée.

II.8. Type d'étude

C'est une étude prospective, en double insu partiel, contrôlée, randomisée, monocentrique avec bénéfice individuel direct.

II.9. Matériels et méthodes

II.9.1. Population étudiée

II.9.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étudiés étaient les suivants :

- Age entre 2 ans et 7 ans.
- Hospitalisation de 24 heures ou plus pour amygdalectomie plus ou moins adénoïdectomie.
- Consentement des titulaires de l'autorité parentale et accord de l'enfant si assez grand pour le donner.
- Affiliation des titulaires de l'autorité parentale à un régime de sécurité sociale.

II.9.1.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Hospitalisation de moins de 24 heures.
- Patient déjà sous médicaments antalgiques avant l'intervention.
- Patient allergique ou présentant une contre-indication à l'un des médicaments de l'étude.

II.9.1.3. Modalités de recrutement

A raison de trois amygdalectomies par semaine et du recrutement d'un patient sur deux, la durée de la période d'inclusion nécessaire est estimée à environ un an.

La durée de participation de chaque patient est de 24 heures.

II.9.2. Information des patients

Le protocole était présenté aux patients mineurs (enfants) et aux parents (titulaires de l'autorité parentale), lors de la consultation anesthésique (visite de pré-inclusion), par le médecin anesthésiste investigateur, au minimum trois jours avant la visite d'inclusion (date de la chirurgie).

Le médecin investigateur vérifie les critères d'éligibilité. Il informe les patients et les parents, répond à toutes leurs questions concernant l'objectif, la nature des contraintes,

les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également leurs droits dans le cadre de cette recherche biomédicale, et délivre une information adaptée à la capacité de compréhension du patient mineur. Son adhésion personnelle, en vue de sa participation à la recherche biomédicale, est requise.

Un exemplaire de la note d'information et du formulaire du consentement est alors remis, lors de la consultation anesthésique aux parents titulaires de l'autorité parentale. Le jour de l'inclusion (jour de chirurgie) les parents/titulaires de l'autorité parentale du patient confirment la participation de leur enfant en signant le consentement. Si l'état de l'enfant le permet, son consentement sera également demandé. Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé sont remis aux parents du patient ;
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du patient pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers ;
- Lors des visites de monitoring qualité, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

II.9.3. Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin anesthésiste investigateur. Elle a lieu au moment de la consultation d'anesthésie, c'est-à-dire au minimum trois jours avant la visite d'inclusion.

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe les parents/titulaires de l'autorité parentale du patient et le patient, s'il est en âge de comprendre, et répond à toutes leurs questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et le formulaire de consentement sont alors remis aux parents du patient par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, les parents du patient disposent d'un délai de réflexion allant jusqu'au jour de la chirurgie (délai de trois jours minimum).

II.9.4. Visite d'inclusion des patients

La visite d'inclusion a lieu le jour de la chirurgie. L'enfant est revu par le médecin investigateur (anesthésiste responsable du bloc d'ORL, le jour de l'intervention), pour confirmer qu'il n'existe pas de contre-indication clinique à la chirurgie.

Le recueil du consentement s'effectue à ce moment-là, par l'investigateur, par la signature des deux parents. Un examen clinique général du patient est effectué par le médecin anesthésiste (taille, poids, examen des systèmes cardiorespiratoires et des VADS, une palpation et un recueil des signes vitaux).

II.9.5. Randomisation

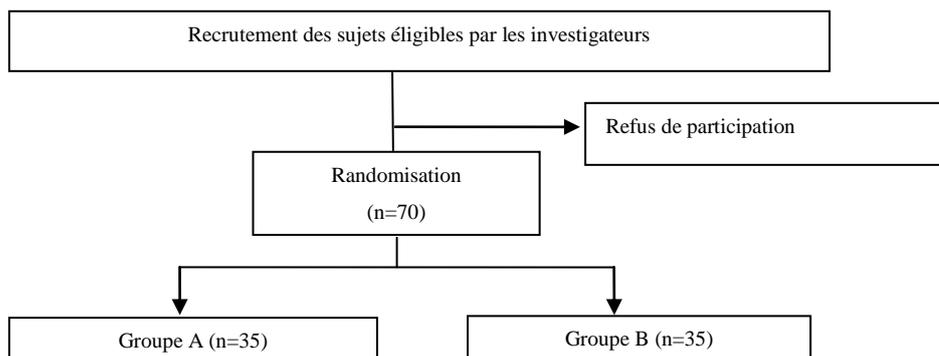
II.9.5.1. Démarche de randomisation

La randomisation sera effectuée après vérification des critères d'éligibilité. La liste de randomisation sera établie par le statisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données avant le début de la recherche. La randomisation sera équilibrée (ratio groupe A, groupe B 1 : 1) par blocs de taille variable.

Randomisation en deux bras d'évaluation :

- **Bras A** : paracétamol/ondansétron
- **Bras B** : paracétamol/dropéridol

Figure 4 : Organisation de la randomisation.



II.9.5.2. Méthodes pour la randomisation

La liste de randomisation est établie par le statisticien de l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique (UFRCB) avant le début de la recherche. La randomisation sera réalisée par blocs de taille variable permettant d'obtenir un équilibre parfait du nombre de patients inclus dans chaque bras de traitement à l'issue de chaque

bloc. La taille des blocs sera aléatoirement de 2 ou 4 du fait des petits effectifs. La randomisation s'effectuera après vérification des critères d'inclusion. Un exemplaire de la liste de randomisation sera transmis à l'Unité des Essais Clinique de la Pharmacie (UECP) ainsi qu'à l'Unité de Vigilance des Essais Cliniques (UVEC) pour la gestion des effets indésirables. Un document décrivant la procédure de randomisation est conservé de manière confidentielle au sein de l'UFRCB.

II.9.6. Suivi

Les visites de suivi correspondent aux visites permettant le recueil des scores de douleur (CHEOPS) et la recherche de nausées et vomissements. Elles sont donc effectuées par les infirmières en SSPI et dans les services toutes les 4 heures pendant 24 heures.

II.9.7. Fin de la recherche

La fin de la recherche correspond à la 24^e heure après l'administration de paracétamol et d'ondansétron ou de dropéridol per-opératoire. Les patients continueront à bénéficier ensuite des traitements antalgiques et antiémétiques prescrits.

II.9.8. Déroulement de l'étude

II.9.8.1. Prémédication

- Les patients étaient prémédiqués par midazolam (Hypnovel[®]) 0,3 mg/kg et atropine (20 µg/kg), par voie intra-rectale à l'appel avant l'intervention.
- Les parents pouvaient accompagner leurs enfants au bloc opératoire et ils avaient le choix de rester ou non durant l'induction conformément au protocole du service.

II.9.8.2. L'intervention

- **Monitoring.**

Conformément au décret du 5 décembre 1994, il comporte une surveillance électrocardioscopique (3 dérivations), une mesure discontinue non invasive de la pression artérielle, et un oxymètre de pouls.

Un analyseur de gaz mesure la fraction inspirée et expirée de l'oxygène, la pression télé-expiratoire de CO₂ et les fractions inspiratoires (FI) et expiratoires (Fet), de l'agent halogéné (sévoflurane).

- L'induction de l'anesthésie

Une préoxygénation est réalisée avec un masque facial puis rapidement l'induction de l'anesthésie inhalatoire, se déroule en systématique avec du protoxyde d'azote, et du sévoflurane. Aucun bloqueur de la jonction neuromusculaire ne sera utilisé systématiquement et l'hypnotique (propofol) sera très rarement utilisé. Un débit de gaz frais à 8 l/min (N₂O/O₂ – 50/50 volumes) est mis en place. Les concentrations de sévoflurane et de protoxyde d'azote sont maintenues jusqu'à l'intubation. Aucune antibioprofylaxie n'est effectuée.

Dans les deux groupes, la laryngoscopie est tentée dès lors que les critères suivant sont obtenus :

- pupilles en position centrées et fixes
- relâchement mandibulaire

Une anesthésie locale de la glotte est effectuée dans les deux groupes avec de la xylocaïne 5%, puis l'intubation endotrachéale est réalisée avec une sonde orale préformée, adaptée au poids.

Après l'intubation, le débit de gaz frais est réduit à 0,9 l/min, et le vaporisateur d'halogénés est diminué jusqu'à l'obtention d'une concentration alvéolaire minimale (CAM) égale à 2 (CAM nécessaire pour obtenir l'immobilité chez 95% des patients lors de l'incision chirurgicale).

- Le per-opérateur

Dès le début de l'intervention, les patients des 2 groupes ont reçu de la bétaméthasone à la dose de 0,1 mg/kg en intraveineux. Parallèlement, suivant le groupe du patient, il reçoit soit de l'ondansétron en IV lente, à la dose de 0,1 mg/kg pour le groupe 1, soit du dropéridol en IV lente à la dose de 0,05 mg/kg pour le groupe 2.

De plus, les patients des 2 groupes ont reçu du paracétamol injectable à la dose de 15 mg/kg en IV lente, dès le début de la chirurgie, ainsi que du Nifluril[®], par voie intra-

rectale, à la dose de 400 mg pour 10 kg. Pendant la chirurgie, l'anesthésiste a administré un bolus IV de morphine de 75 µg/kg.

A la fin de l'intervention, l'infiltration est réalisée avec une aiguille de 24G, par injection sous muqueuse de 5 ml de lévobupivacaine 0,25% au niveau des piliers amygdaliens antérieurs et postérieurs.

- Le réveil

Les scores de douleur sont cotés par l'intermédiaire de l'échelle CHEOPS au repos. Après l'extubation réalisée en salle de réveil, le premier score de douleur est évalué. Puis, le deuxième score est recueilli une heure après l'administration du paracétamol et de l'antiémétique, donnés en période per-opératoire.

De plus, une titration en morphine à la dose de 25 µg/kg toutes les 10 minutes est mise en place, systématiquement dès que l'échelle CHEOPS est supérieure à 8 au repos.

Par ailleurs, les nausées ou vomissements sont recherchés et évalués par une échelle ordinale modifiée en 3 points [120], avec :

- 0 : pas de nausée, ni de vomissement
- 1 : nausées sans vomissement
- 2 : vomissements plus ou moins nausées

- Le suivi dans le service

Le recueil des scores de douleur avec l'échelle CHEOPS est poursuivi dans le service, toutes les 4 heures par les infirmières, ainsi que celui des nausées et vomissements, toujours par l'échelle ordinale.

Ces recueils durent 24 heures, moment après lequel l'étude est terminée pour le patient.

Les patients ont reçu du paracétamol IV à la dose de 15 mg/kg toutes les 6 heures, ainsi que du Nifluril[®] par voie intra-rectale à la dose de 400 mg pour 10 kg, en deux prises par jour, durant 24 heures.

Par ailleurs, en cas de douleur persistante (CHEOPS > 8), de la codéine en sirop (Codéfan[®]) est administrée à la dose de 0,5 mg/kg, toutes les 4 heures, puis la dose est augmentée à 0,75 mg/kg et enfin à 1 mg/kg en cas de douleur persistante.

En dernier recours, si la thérapeutique instaurée est restée insuffisante, un médecin anesthésiste est contacté.

En cas de score de NVPO > 1, les patients du groupe 1 ont reçu une nouvelle dose d'ondansétron (0,1 mg/kg), et ceux du groupe 2 ont reçu une nouvelle dose de dropéridol (0,05 mg/kg).

En cas de score de NVPO > 1, persistant, alors un changement d'anti-émétique est effectué ; ceux du groupe 1 reçoivent alors du dropéridol (0,05 mg/kg) et ceux du groupe 2 de l'ondansétron (0,1 mg/kg) ceci correspond à la dose notée 3 dans le protocole.

II.9.9. Traitements et procédures associées

II.9.9.1. Traitements/Procédures associées autorisées

En ce qui concerne les antalgiques et les antiémétiques, tous les traitements seront autorisés mais leur administration suivra le protocole d'administration tel que défini auparavant (Annexe 3) :

- Antalgiques : protoxyde d'azote, nifluril[®], lévobupivacaïne, morphine, codéine.
- Antiémétiques : bétaméthasone.

La prémédication (midazolam, atropine) et les médicaments de l'anesthésie (sévoflurane, relaxants neuromusculaires si indiqués, médicaments visant à optimiser l'hémodynamique [éphédrine]) seront également autorisés.

II.9.9.2. Traitements/Procédures associées interdites

Aucun traitement ne sera interdit à l'exception des associations médicamenteuses contre-indiquées dans les RCP des traitements à l'étude.

II.9.10. Déroulement de la recherche

II.9.10.1. Calendrier de la recherche

- début des inclusions : dès l'autorisation du promoteur
- durée de la période d'inclusion : 1an
- durée de participation de chaque patient : 24 heures
- durée totale de la recherche : 1 an

II.9.10.2. Suivi du patient

Tableau 2 : Tableau récapitulatif du suivi du patient

	Pré inclusion *	Inclusion **	Suivi <i>Toutes les 4 heures</i>	Fin ****
Information	✓			
Consentement éclairé		✓		
Examen clinique général (1)	✓	✓		
Randomisation		✓		
Administration du paracétamol, d'ondansétron ou du dropéridol		✓****		
Évaluation des scores de douleur (échelle CHEOPS)			✓	✓
Présence de nausées et vomissements (score NVPO)			✓	✓

* la visite d'inclusion a lieu au moment de la consultation d'anesthésie, soit moins de 3 jours avant la date de l'intervention

** la visite d'inclusion a lieu le jour de la chirurgie

*** ré-administration de l'ondansétron ou de dropéridol en cas de score NVPO > 1

**** la visite de fin correspond à 24 h suivant l'administration d'ondansétron / dropéridol

(1) Examen clinique général : aspect général (incluant taille et poids), examen des systèmes cardiorespiratoire et digestif incluant les voies aériennes supérieures, l'auscultation, la palpation, et le recueil des signes vitaux (pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire, température).

II.9.11. Règles d'arrêt de la recherche

Les règles d'arrêt définitif ou temporaire de la participation d'une personne à la recherche ou d'une partie ou de la totalité de la recherche sont :

- La survenue de tout événement indésirable local ou général pour lequel la balance bénéfique/risque de la poursuite du traitement est préjudiciable pour le patient ;
- Retrait du consentement.

Ces événements seront recherchés tout au long de la durée de participation du patient dans l'étude. Le cas échéant, les enfants ne seront pas remplacés étant donné que le calcul du nombre de sujets nécessaire prend déjà en compte cette éventualité. En cas d'arrêt prématuré du traitement, les patients seront sortis de l'étude. La durée de participation des patients n'étant que de 24 heures, nous considérons qu'il n'y aura pas de perdus de vue.

II.9.12. Contraintes liées à la recherche et à l'indemnisation éventuelle des sujets/patients

Le patient ne pourra pas participer à une autre recherche pendant toute la durée du protocole. Il n'y aura pas de période d'exclusion durant laquelle il ne peut pas participer à une autre recherche après l'arrêt du protocole. Aucune rémunération n'est prévue pour la participation à ce projet de recherche.

II.9.13. Gestion des effets secondaires

La survenue d'une bradycardie sévère (fréquence cardiaque < 40 battements/minutes) était traitée par une injection de 20 µg/kg d'atropine.

Une chute de tension artérielle telle que la pression artérielle systolique soit inférieure à 70 mmHg + 2x l'âge (en année), était traitée par des boli d'éphédrine. Jusqu'à correction de l'hypotension ou par fermeture du vaporisateur d'halogénés, jusqu'à normalisation de la pression artérielle.

Les cas de ventilation manuelle impossible, ou des critères d'intubation difficile (score de Mallampati à 3), sont traités par l'injection de succinylcholine (Célocurine®) 2 mg/kg. C'est un curare d'action très rapide qui permet d'obtenir en moins de 30 secondes, un relâchement musculaire profond, autorisant une intubation rapide.

En cas de laryngospasme incomplet, tout stimulus nociceptif est interrompu, de l'oxygène pur est administré, l'anesthésie étant approfondie par du propofol (2 à 3 mg/kg).

Si le laryngospasme s'aggrave, malgré l'approfondissement avec le propofol, de la succinylcholine (2 mg/kg) est nécessaire, toujours en association avec de l'atropine (20 µg/kg) en raison de l'effet bradycardisant de celle-ci, lors de l'intubation du patient.

II.9.14. Critères d'évaluation

II.9.14.1. Critère principal

Le critère principal d'évaluation est la proportion de patients, chez lesquels seront observés des scores de douleur plus élevés dans le groupe paracétamol/ondansétron, par rapport au groupe paracétamol/dropéridol, par le biais du recueil du score de douleur au repos à la quatrième heure, prouvant ainsi une interaction pharmacodynamique diminuant l'effet antalgique du paracétamol.

II.9.14.2. Critères secondaires

Seront considérés comme critères secondaires :

- ✓ La consommation de morphine en SSPI : dose totale de morphine administrée en SSPI en mg/kg ; la dose injectée pendant la chirurgie sera également notée.
- ✓ La consommation de codéine orale sans le service pendant les 24 premières heures en mg/kg.
- ✓ L'incidence cumulée au cours des premières 24 heures, des nausées/vomissements, dans la période post-opératoire : recueil en utilisant l'échelle de 0 à 2 telle que décrite précédemment, dès l'arrivée en SSPI, quand l'enfant sera réveillé, puis 1 et 2 heures après l'administration de paracétamol et d'ondansétron, ou de dropéridol. Dans le service, les recueils se feront à la 4^e heure puis toutes les 4 heures pour les 24 premières heures post chirurgie en même temps que les scores de douleur.

II.9.15. Surcoût de l'étude

Le surcoût est lié :

- ✓ À la prise d'assurance.
- ✓ À l'utilisation de corticoïdes en per-opératoire.
- ✓ À l'utilisation de morphine systématiquement en per-opératoire et à son utilisation possible en salle de réveil (suivant l'échelle CHEOPS).
- ✓ À l'étiquetage des produits.
- ✓ À la réalisation de classeurs (CRF : Cahier de Recueil des Informations).
- ✓ A la prise orale de Codenfan[®] dans le service de chirurgie pédiatrique.

II.9.16. Circuit des produits

II.9.16.1. Fourniture des produits

Toutes les substances utilisées dans cette étude sont présentes dans l'hôpital et leur utilisation est routinière dans ce type de chirurgie.

II.9.16.2. Conditionnement et étiquetage des produits

L'étiquetage et le conditionnement des produits à l'étude, l'ondansétron, le dropéridol et le paracétamol injectables seront réalisées par la pharmacie et dans le respect de la réglementation en vigueur. L'étiquetage comportera l'identité du patient ainsi que son numéro de code pour l'étude clinique en cours. D'après le protocole de traitement, deux doses de chacun des deux médicaments (ondansétron et dropéridol) à l'étude seront nécessaires. Pour chaque médicament et en fonction de la randomisation, la première dose sera administrée d'emblée au cours de la chirurgie et la deuxième dose au besoin à la SSPI ou dans le service.

II.9.16.3. Expédition, gestion et dispensation des produits

Le pharmacien de l'établissement aura la responsabilité d'assurer le stockage et la comptabilité du produit. La dispensation des produits sera sous la responsabilité de l'UECP.

II.9.16.4. Stockage et retour/destruction des produits pas utilisés

Les produits seront entreposés dans un lieu bien défini, garantissant leur bonne conservation et leur inaccessibilité à des tiers et ne pourront être utilisés que dans le cadre de ce projet de recherche. Les produits non utilisés après 24h seront retournés à la pharmacie.

II.9.17. Insu

II.9.17.1. Organisation de l'insu

Le protocole se déroulera en simple insu. Les deux antiémétiques à administrer ne seront connus, ni du patient inclus, ni de la personne recueillant les scores CHEOPS et NVPO, mais pourront être connus par l'infirmière de la SSPI ou du service ou par l'anesthésiste. En effet, la première dose d'ondansétron ou de dropéridol sera administrée pendant la chirurgie par l'anesthésiste ou par l'infirmier/infirmière d'anesthésie ; mais la personne recueillant les scores ne pourra savoir quelle substance a été administrée. L'administration éventuelle d'une deuxième dose d'ondansétron ou de dropéridol sera effectuée soit en SSPI soit dans le service. Là encore, la personne recueillant les données ne sera pas en mesure de connaître quel produit a été administré, puisque différente de celle qui aura fait l'administration du produit.

L'unité de vigilance des essais cliniques devra avoir un double de la liste de randomisation ou un jeu d'enveloppes de levée d'insu. L'étiquetage du produit selon la réglementation en vigueur garantira que la substance à administrer sera bien celle désignée par la liste de randomisation.

II.9.17.2. Levée de l'insu

Au terme de la durée de l'étude et du recueil des données et après l'analyse statistique, l'appartenance de chaque patient aux groupes 1 ou 2 pourra être révélée. Une levée d'insu sera faite systématiquement, au niveau de l'unité de vigilance, en cas de suspicion d'effets indésirables graves inattendus avant sa déclaration aux autorités compétentes et de façon annuelle lors de la rédaction des rapports annuels de sécurité. Les résultats de ces levées d'insu ne seront diffusés ni aux investigateurs ni au promoteur.

II.9.18. Considérations éthiques et réglementaires

Ce protocole diffère sur cinq points de la pratique clinique habituelle du CHU de Limoges avant l'étude :

- ✓ Administration de corticoïdes, de Nifluril[®] et d'opioïdes en per-opératoire, systématiquement dans les deux groupes.
- ✓ Utilisation en salle de réveil d'une titration en morphine suivant le score CHEOPS, après l'extubation.

- ✓ Relevé des scores de douleur au repos par l'échelle CHEOPS, en salle de réveil, puis dans le service durant 24 heures.
- ✓ Relevé de l'échelle nausées et vomissements en salle de réveil, puis dans le service durant 24 heures.
- ✓ Changement d'anti-émétique en cas d'inefficacité du premier anti-émétique utilisé.

Le promoteur et l'investigateur 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 décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

La recherche est conduite conformément au protocole précité. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'investigateur s'engage à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) du Sud-Ouest et Outremer le 15 juin 2011 et l'autorisation de l'AFSSAPS le 11 août 2011.

Le CHU de Limoges, promoteur de cette recherche a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la société d'assurances SHAM conformément aux dispositions de l'article L.1121-10 du Code de Santé Public.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à l'UFRCB, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéas 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers, et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Limoges a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

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 la qualité et la sécurité des produits expérimentés, 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 promoteur ; celui-ci doit obtenir préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'AFSSAPS. Les modifications non substantielles, c'est-à-dire, celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelques aspects 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 investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéficiaires, ainsi que les risques et les contraintes de la recherche font l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

II.9.19. Recueil des données et des paramètres mesurés

Les données ont été saisies par l'infirmière de recherche, sur un cahier d'observation papier (CRF), puis transférées informatiquement grâce au logiciel CLINSIGHT et CS-ON LINE (intégrées à Capture System).

Après identification des patients, les différentes variables nécessaires à notre étude ont été obtenues grâce au logiciel Crossway pour les données médicales et Cyberlab en cas de bilan biologique. Certaines données manquantes ont été complétées via le dossier manuscrit.

Le recueil des données a concerné les éléments suivants :

- ✓ Caractéristiques des patients :
 - Nom et prénom
 - Sexe
 - Date de naissance
 - Traitements antérieur et actuel
 - Antécédents médicaux et chirurgicaux
- ✓ Les facteurs de risques explorés :
 - Antécédents de nausées et de vomissements per-opératoire

- Mal des transports
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles de coagulation
- ✓ Seront évalués, les paramètres recueillis :
 - Thérapeutiques réalisées au bloc
 - Titration en morphine en SSPI
 - Fréquence cardiaque, pression artérielle en SSPI
 - Échelle CHEOPS en SSPI et dans le service
 - Échelle des nausées et vomissements en SSPI et dans le service
 - Thérapeutiques réalisées dans le service (quantité, allergies, efficacité ou inefficacité)
 - Heure de reprise de l'alimentation liquide et solide

II.9.20. Droit d'accès aux données et documents source

II.9.20.1. Accès aux données

Le promoteur 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 par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche médicale, à la disposition des recherches ayant un accès à ces documents, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.11121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

II.9.20.2. Données source

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.

II.9.20.3. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.11121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données sources

prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, 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 investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tout autre intervenant spécialisé) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le promoteur s'assurera que chaque personne que se prêter à la recherche à donner son accord par écrit pour l'accès des données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

II.9.21. Contrôle et assurance qualité

II.9.21.1. 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 l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

II.9.21.2. Suivi de la recherche

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique. Il sera chargé auprès de l'investigateur coordonnateur, de :

- La logistique et la surveillance de la recherche,
- L'établissement des rapports concernant son état d'avancement,
- La vérification de la mise à jour du cahier d'observation,
- La transmission des EIG au promoteur,
- Et de la saisie des données dans la base.

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

II.9.21.3. Contrôle de qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, 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 événements suivants seront revus :

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire...),
- gestion des produits éventuels.

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

II.9.21.4. Gestion des données

Les données seront saisies en simple saisie par l'infirmière de recherche sur un cahier d'observation papier puis transférées sur une base de données développée sous CLINSIGHT (version 6.2.100.0) et mises en place par l'UFRCB sur le serveur dédié.

Création de la base de données :

La base de données sera créée par l'UFRCB à partir du logiciel CLINSIGHT, et plus particulièrement du module CS-DESIGNER.CLINSIGHT est un logiciel de gestion de base de données cliniques ; utilisant la base de données ORACLE. Le design et l'apparence de la base seront inchangés par rapport au CRF, les fenêtres de saisie étant des images du CRF.

La base de données sera hébergée par le serveur de l'UFRCB à Limoges. Les données seront donc sauvegardées en temps réel puis archivées quotidiennement sur base magnétique.

Saisie des données :

Les données sont saisies après s'être connectées sur la base avec un nom d'utilisateur et un mot de passe unique pour chaque utilisateur, et lui donnant certains droits de

visualisation et de modification suivant son profil. Une simple saisie après relecture sera réalisée. CS-ONLINE, module de saisie en ligne des données est intégré à Capture Système. La saisie se fait en mode SSL (sécurisé) jusqu'à 128 bits directement par un navigateur internet, les données transmises étant cryptées. L'historique de chaque donnée (avec l'ensemble des modifications, le nom de l'utilisateur et la date de modification) peut être visualisé (Audit Trail). Le logiciel Clinsight respecte la norme 21 CFR Part 11, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés. Les données peuvent être impliquées et verrouillées à tout moment, suivant les droits de l'utilisateur. Une fois saisies, les données peuvent être exportées au format SAS, SPS, STATVIEW, EXCEL, TXT.

Validation des données :

Les tests de cohérence seront exécutés soit directement sous Clinsight, soit sous SAS après extraction des données. Ils donneront lieu à émission de queries. Toute correction de la base de données sera double-saisie. La base sera gelée après correction de toutes les queries. Les fichiers de la base de données seront exportés au format SAS.

II.9.22. Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur 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.

II.9.23. Analyse statistique

II.9.23.1. Calcul de la taille de l'étude

Lors de l'étude pilote préliminaire réalisée chez 19 enfants, ayant subi une amygdalectomie, la moyenne du score de douleur mesurée avec l'échelle CHEOPS est de $6,5 \pm 2$ à 4 heures.

En espérant mettre en évidence une différence de 1,5 points sur l'échelle de CHEOPS (groupe ondansétron, moyenne attendue 6,5, et groupe dropéridol, moyenne attendue 5), un effectif de 33 à 35 sujets par groupe est suffisant pour démontrer une différence significative, avec une puissance de 80 % et un risque α de 0,05. Les calculs sont réalisés avec le logiciel NQuery Advisor v7.0 (Noether, 1987). Un effectif de 70 patients par groupe est alors proposé (incluant les patients non évaluables ou perdu de vue, estimé à 5 %).

II.9.23.2. Méthodes statistiques employées

Les modifications ultérieures devront intervenir avant la levée d'insu sur la base de données et seront systématiquement validées par le conseil scientifique.

Les analyses statistiques seront réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS[®] V9.1.3 (SAS Institut Cary, NC).

Le degré de signification statistique retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05. Les analyses seront réalisées en intention de traiter et en insu des groupes de traitement. Les analyses seront conduites et présentées selon les recommandations CONSORT STATEMENT.

Les variables quantitatives seront décrites selon la moyenne \pm écart type ou médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentage et intervalle de confiance à 95% calculés selon la méthode exacte. Un diagramme de flux des patients sera présenté. Les caractéristiques des sujets dans les deux groupes de randomisation seront présentées.

Analyse principale :

- La comparaison des moyennes des scores CHEOPS présentés par les deux groupes de traitement sera réalisée par le test t de Student. En cas de non respect des conditions d'application du précédent test, la comparaison sera menée au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon sur séries non appariées.

Analyse secondaire :

- Les comparaisons de moyennes entre deux groupes de traitement seront réalisées par le test t de Student ou le test de Wilcoxon sur séries non appariées en cas de non respect des conditions d'application du test de Student.

- Les comparaisons de pourcentages seront réalisées en utilisant le test du Khi2 ou le test exact de Fisher en cas de non respect des conditions d'application du test du Khi2.

II.9.24. Surveillance de la recherche

Un comité de surveillance de la recherche ne nous semble pas nécessaire pour cette étude. En effet, bien qu'il s'agisse d'une population pédiatrique, les enfants recevront tous le même traitement antalgique et seuls, les antiémétiques utilisés seront différents. Toutefois, si les NVPO ne sont pas contrôlés, les enfants recevront les mêmes médicaments mais dans un ordre différent ; ces produits sont utilisés en routine dans le traitement des NVPO de l'enfant. Cette étude est ainsi proche d'une étude en soins courants et le risque pour l'enfant est minime.

II.9.25. Gestion des effets indésirables (EI) et des faits nouveaux

II.9.25.1. Définition

Événement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à la recherche médicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B).

Tout événement indésirable qui :

- Entraîne la mort,
- Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- Provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
- Se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- Ou tout événement considéré médicalement grave,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

L'expression « mettre en danger la vie » est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable et ce, indépendamment des conséquences qu'auraient une thérapie correctrice ou palliative.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- Administration pour raison sociale ou administrative,
- Hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmée avant la recherche,
- Passage en hôpital de jour,
- Chirurgie ambulatoire.

Effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers de demande d'avis au CPP et de demande d'autorisation à l'autorité compétente.

Fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006)

Nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

II.9.25.2. Description des événements graves et attendus

Les événements indésirables graves attendus dans le cadre de ce protocole sont ceux :

- Liés au traitement à l'étude (les documents de référence seront les RCP actualisés de l'ondansétron, du dropéridol et du paracétamol),
- Liés à la recherche (médicaments associés de manière systématique ou en cas de besoin),
- Liés à la technique appliquée dans la recherche (complications liées à l'amygdalectomie telles que les hémorragies post-opératoires, les complications respiratoires et la diffusion septique hémotogène),

Y compris les résultats d'analyses anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes.

Tout événement indésirable grave ne figurant pas dans la liste des événements attendus est qualifié d'inattendu.

En ce qui concerne les médicaments :

Pour l'ondansétron, une hyper sensibilité et une réaction anaphylactique sont possibles. Des risques du trouble du rythme cardiaque, d'insuffisance hépatique sévère et d'occlusion intestinale sont décrits.

Pour le paracétamol, quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie ont été signalés.

Pour le dropéridol, des effets indésirables neurologiques à type de sédation ou de syndrome extrapyramidal, en particulier chez l'enfant ont été décrits. Sur le plan cardiaque, un allongement de l'intervalle QT est possible et est dose-dépendant.

II.9.25.3. Conduite à tenir en cas d'évènements indésirables ou de faits nouveaux

À partir de la date de signature du consentement

- Pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- Jusqu'à un jour après la fin du suivi du participant prévu par la recherche, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche,
- Sans limitation du durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au traitement expérimental.

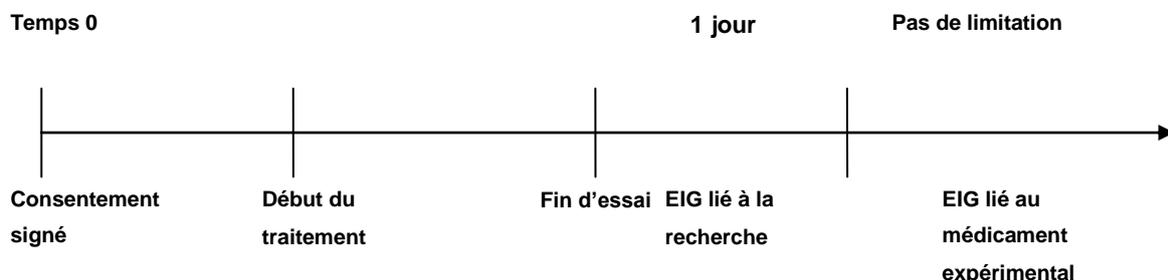


Tableau 3 : Conduite à tenir en cas d'évènements indésirables ou de faits nouveaux.

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITÉS DE NOTIFICATION	DÉLAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement, en donner si possible, le diagnostic médical. L'investigateur doit s'assurer que les informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les huit jours suivant la déclaration. L'investigateur peut transmettre, en plus du formulaire de déclaration des EIG, les copies des résultats de laboratoire ou des comptes-rendus d'examen ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, et dans ce cas y compris les résultats négatifs pertinents sans omettre de rendre ces documents anonymes et d'inscrire le numéro et le code du patient.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation jugée acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur même si le patient est sorti de l'essai.

L'investigateur et le promoteur doivent évaluer, indépendamment l'un de l'autre, le lien de causalité entre l'EIG et les médicaments expérimentaux, les comparateurs, les traitements associés et la recherche. De plus, le promoteur évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en se basant sur des documents de référence (RCP ou brochure investigateur).

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

II.9.25.4. Déclaration et enregistrement des évènements indésirables graves inattendus et des faits nouveaux

Le promoteur /l'unité de vigilance déclare selon les délais en vigueur les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'AFSSAPS,
- au Comité de Protection des Personnes compétent. Le Comité s'assure, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche et leurs parents ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

Pour les recherches portant sur un médicament, le promoteur/l'unité de vigilance enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les EIG inattendus.

Dans le cas d'essai en insu, le promoteur déclare les effets indésirables graves inattendus à l'AFSSAPS et au CPP après avoir levé l'insu.

II.9.25.5. Rapport annuel de sécurité

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par les autorités de santé, le promoteur, rédige un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des EIG susceptibles d'être liée aux médicaments expérimentaux de l'essai incluant les effets graves inattendus et attendus.
- Une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport est envoyé à l'AFSSAPS et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

II.9.26. Conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Par les médecins investigateurs :
 - o Pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les cahiers d'observation
 - Les dossiers source des participants ayant signé un consentement

- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- Pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le promoteur :

- Pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - L'original des cahiers d'observation
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- Pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants
 - Les documents relatifs aux EIG

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

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

II.9.27. Règles relatives à la publication

II.9.27.1. Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par le service, est réalisée par l'UFRCB du CHU de Limoges. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente. Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur (le CHU de Limoges), de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du comité constitué pour la recherche et la source de financement. Il sera tenu

compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

II.9.27.2. Communication des résultats aux patients

Conformément à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

II.9.27.3. Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par l'UFRCB. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

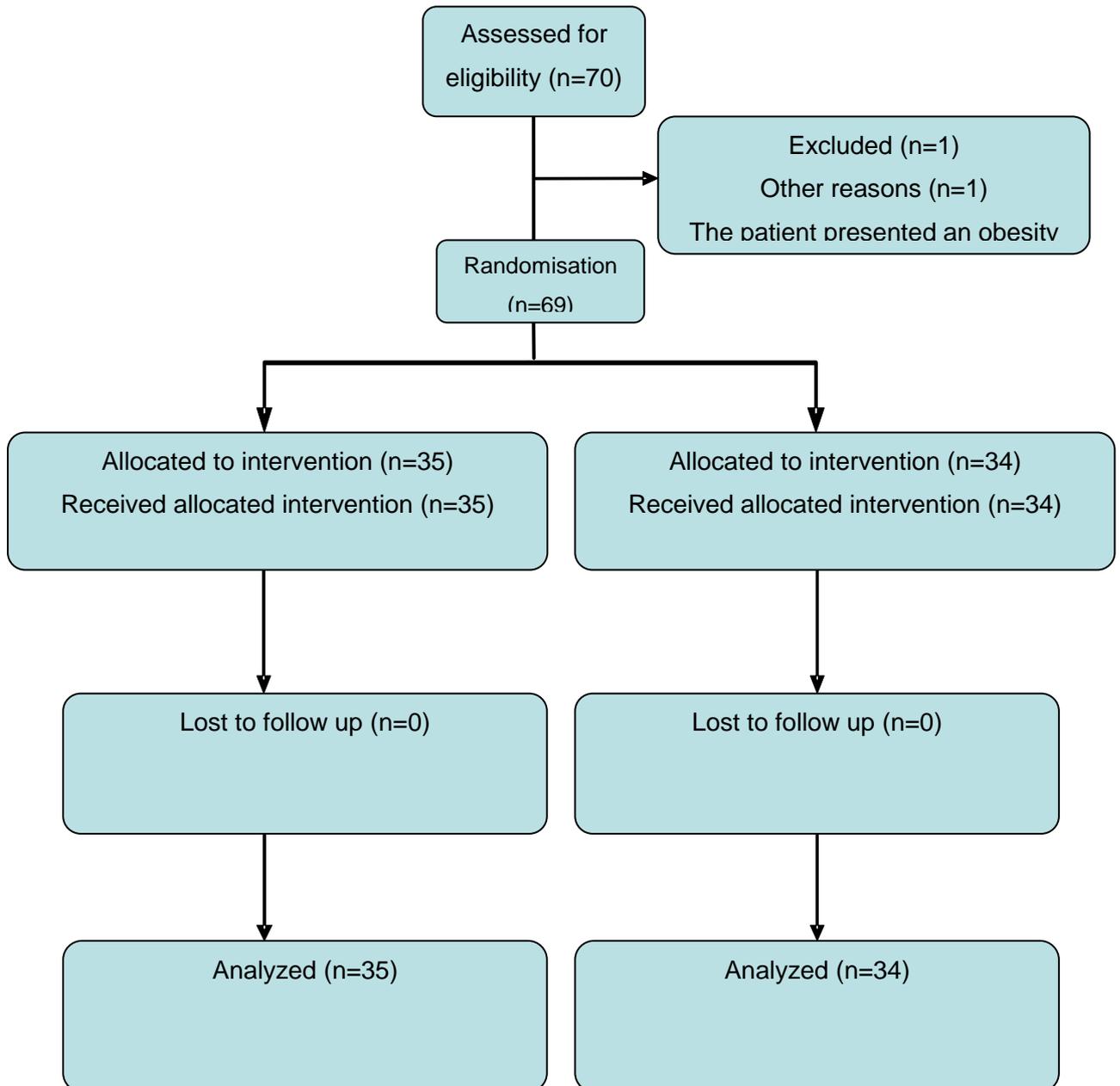
TROISIEME PARTIE :

Les résultats

III. Les résultats

Le diagramme ci-dessous indique le flux des patients dans l'étude Paratron. A noter qu'il n'y a pas eu de remplacement de données manquantes. De plus, il n'y a pas eu d'inclusion à tort dans cette étude.

Figure 5 : Flux des patients.



Soixante-dix patients ont été inclus d'octobre 2011 à juin 2012, et un enfant a été exclu en raison d'une obésité. Ces 69 patients ont été assignés en deux groupes : 35 patients

dans le groupe ondansétron (groupe 1) et 34 patients dans le groupe dropéridol (groupe 2), par tirage selon une liste de randomisation informatique inscrite sur une enveloppe, qui est ouverte juste avant l'induction de l'anesthésie.

III.1. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion représentés par les items cités précédemment, sont remplis par tous les patients des 2 groupes.

Les critères de non inclusion représentés par les items cités précédemment, sont absents pour tous les patients des 2 groupes.

III.2. Caractéristiques de la population

Données démographiques

III.2.1. Visite pré-opératoire

La randomisation a permis d'assurer une comparabilité entre les 2 groupes. En effet, les 2 groupes étaient comparables en termes d'âge, de poids, de fréquence cardiaque, et de tension artérielle systolique et diastolique mesurés en pré-opératoire, le matin avant l'intervention.

En revanche, on note une absence de comparabilité entre les 2 groupes au sujet du sexe. Il existe une majorité de filles 59% dans le groupe dropéridol contre 28,5% dans le groupe ondansétron.

Néanmoins, il est important de noter que l'analyse statistique effectuée a posteriori après ajustement du sexe par ANCOVA ou régression logistique sur les critères principaux et secondaires a permis de constater que les valeurs de p obtenues n'étaient pas différentes de celles réalisées lors de l'analyse effectuée sans ajustement pour le sexe.

Tableau 4: Données démographiques (moyenne \pm DS)

	Groupe 1 : Ondansétron (n=35)	Groupe 2 : Dropéridol (n=34)
Age moyen (années)	4,43 \pm 1,36	4,18 \pm 1,4
Poids (kg)	18,94 \pm 6,09	17,96 \pm 5,91
Sexe (H/F)	25/14	10/20
Fréquence cardiaque (batt./min)	115,26 \pm 22,92	119,06 \pm 23,87
Pression artérielle systolique (mmHg)	101,06 \pm 10,25	98,19 \pm 12,28
Pression artérielle diastolique (mmHg)	59 \pm 9,54	57,16 \pm 11,74

III.2.2. Salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI)

Les 2 groupes sont comparables en termes de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), de fréquences cardiaque (FC) et respiratoire (FR) et de température (t°) en SSPI. Ces valeurs ont été recueillies dès le réveil de l'enfant et après l'extubation.

Ces items n'apparaissent pas comme des valeurs liés à l'interaction paracétamol/sétron.

Tableau 5 : Constantes mesurées à l'entrée de la SSPI (moyenne \pm DS).

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de <i>p</i>
PAS (mmHg)	107,04 \pm 15,34	108 \pm 13,56	0,826
PAD (mmHg)	67,71 \pm 16,59	62,53 \pm 15,66	0,288
FC (batt/min)	131,94 \pm 24,56	137,76 \pm 23,21	0,315
FR (resp/min)	30,8 \pm 21,1	26 \pm 13,1	0,21
t°	36,5 \pm 0,4	36,6 \pm 0,4	0,48

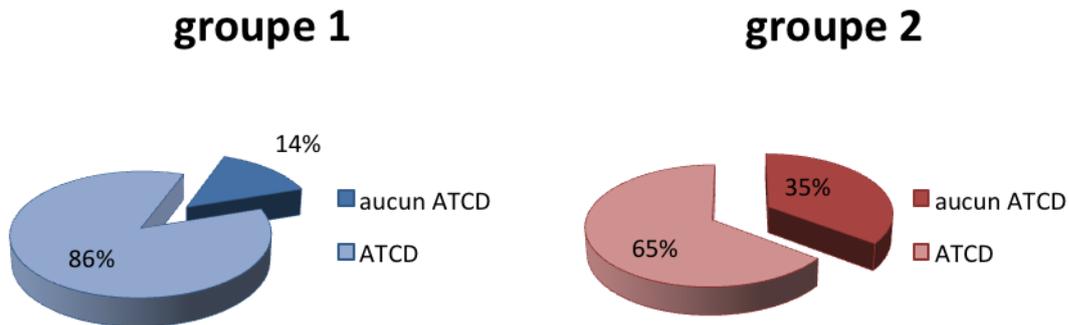
III.2.3. Examen clinique

Les examens cliniques (l'auscultation cardiaque et respiratoire) sont normaux ; hormis un enfant du groupe 2, qui a présenté une tachycardie attribuée à l'effet « blouse blanche ».

III.2.4. Antécédents médicaux et chirurgicaux

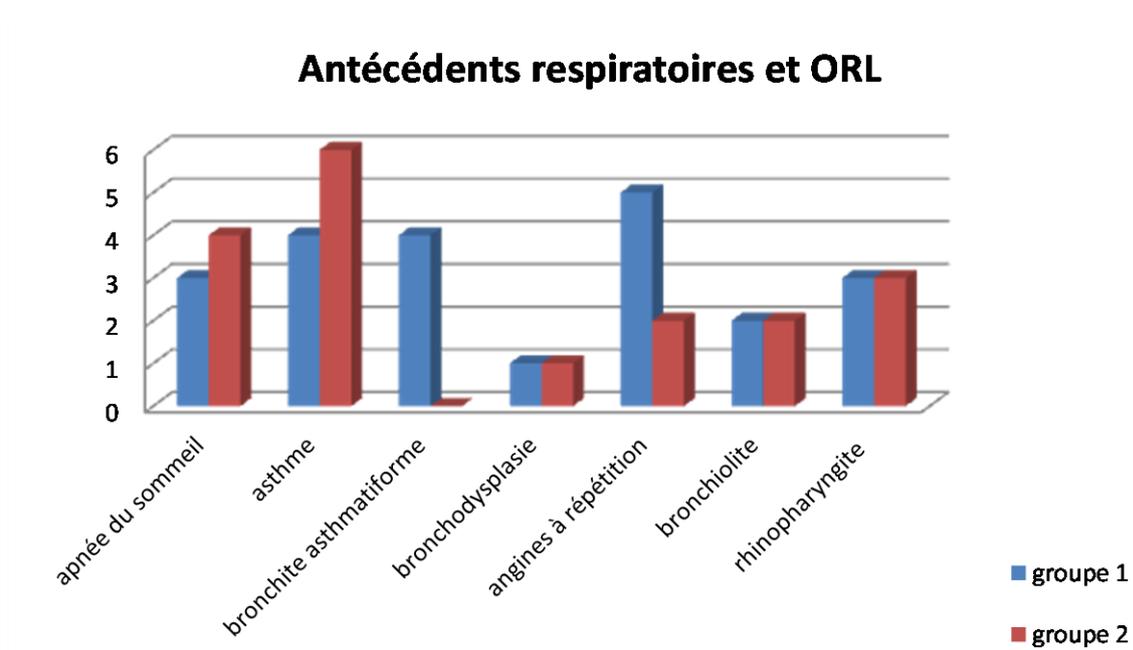
On remarque que la majorité des enfants ont au moins un antécédent médical ou chirurgical. Cette proportion est plus importante dans le groupe 1. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative.

Figure 6 : Antécédents.



Les antécédents majoritairement retrouvés sont respiratoires et/ou ORL.

Figure 7 : Antécédents respiratoires et ORL.



III.2.5. Les allergies

Les 2 groupes sont semblables concernant les antécédents allergiques ; le groupe 1 a 10 patients allergiques (soit 28,57%) et le groupe 2 a 11 patients allergiques (soit 32,35%).

III.3. Données cliniques

Pour l'analyse des scores CHEOPS, des antalgiques (autre que morphine et codéine), des reprises alimentaires et liquidiennes, les résultats ont été exprimés en médiane et intervalles interquartiles, comme la distribution ne suit pas la loi Normale (distribution des valeurs pas symétrique).

III.3.1. Score CHEOPS

III.3.1.1. Score CHEOPS à 4 heures

Le score de CHEOPS à 4 heures correspond à l'objectif principal de notre étude. On a recherché un lien statistique entre l'interaction paracétamol/ondansétron et le score CHEOPS (H+4) post-amygdalectomie. Ce lien dans notre série n'existe pas ($p=0.22$).

Tableau 6 : Score CHEOPS à 4 heures (médiane et intervalles interquartiles).

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur p
Score CHEOPS (H+4)	5 [4 - 6]	5 [4 - 6]	0,22

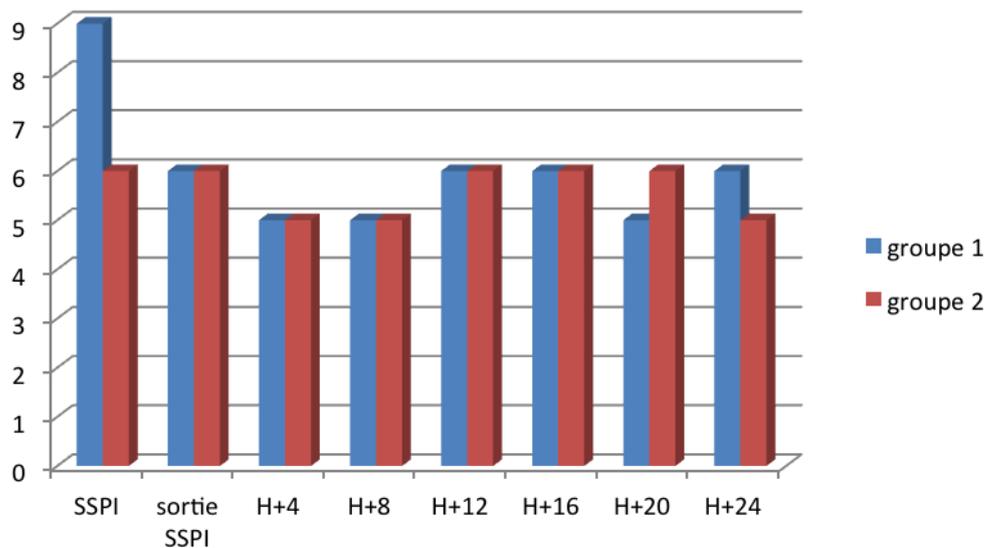
III.3.1.2. Scores CHEOPS en SSPI et dans le service

Les scores CHEOPS en SSPI, à l'entrée ont été mesurés une fois l'enfant extubé et réveillé et ce recueil de score CHEOPS se situe généralement 30 minutes après l'administration du paracétamol et des anti-émétiques. Ces scores à l'entrée des SSPI, sont plus élevés dans le groupe ondansétron (groupe 1), la médiane est à 9 avec intervalle interquartile entre 6 et 11 et pour le groupe dropéridol (groupe 2), la médiane est à 6 avec un intervalle interquartile entre 6 et 10, mais la différence n'est pas significative ($p=0.106$).

A la sortie de la SSPI, le score CHEOPS est identique dans les 2 groupes et là encore la différence n'est pas significative ($p=0.67$).

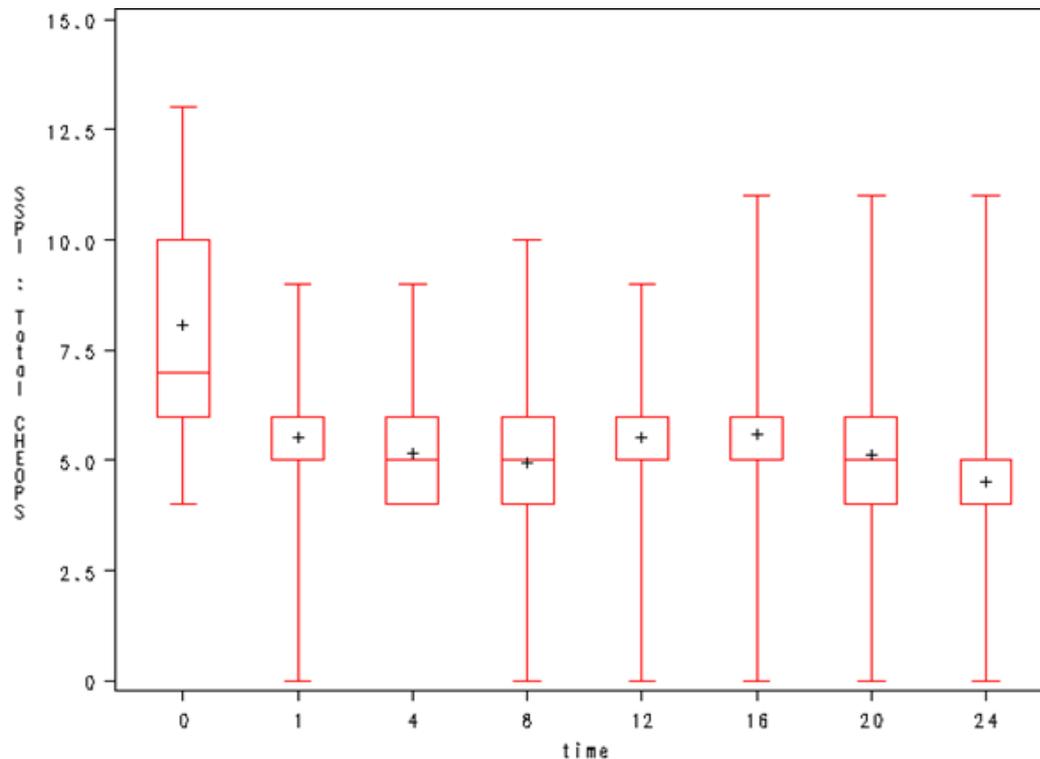
Aucune différence n'a été mise en évidence (p compris entre 0,068 et 0,90) entre les deux groupes vis-à-vis des CHEOPS du service à H+8, H+12, H+16, H+20, et H+24. Les scores CHEOPS de H+4 à H+16 sont identiques entre les deux groupes.

Figure 8 : Scores CHEOPS des premières 24 heures (médiane).



Une analyse des variances, entre les deux groupes, a été effectuée. La variable réponse a été le score CHEOPS et les variables explicatives ont été le groupe et le temps. L'analyse statistique ne retrouve pas d'effets groupes, c'est-à-dire que les moyennes ne varient pas d'un groupe à l'autre ($p=0.867$). En revanche, il existe un effet temps ; les moyennes sont différentes au cours du temps ($p<0.0001$). On constate de nouveau une nette différence de moyennes entre le temps SSPI (temps 0) et tous les autres temps (Figure 5).

Figure 9 : Graphique illustrant l'analyse de variances (ANOVA) des scores CHEOPS en fonction du temps dans les premières 24 heures.



III.3.2. Objectifs secondaires de l'étude

III.3.2.1. Consommation de morphine

- SSPI

La comparaison des médianes de titration en morphine en SSPI entre le groupe 1 (ondansétron) et le groupe 2 (dropéridol) est présentée dans la Figure 10.

Une différence statistiquement significative entre la médiane du groupe 1 et la médiane du groupe 2 pour la dose de titration de morphine utilisée est observée ($p=0,0105$), ce qui indique que le groupe 2 a consommé moins de morphine en titration que le groupe 1.

De même l'incidence de la douleur est diminuée dans le groupe dropéridol (groupe 2) à l'entrée des SSPI et cela correspond quantitativement à une consommation moyenne de morphine, plus basse ($p=0.0105$).

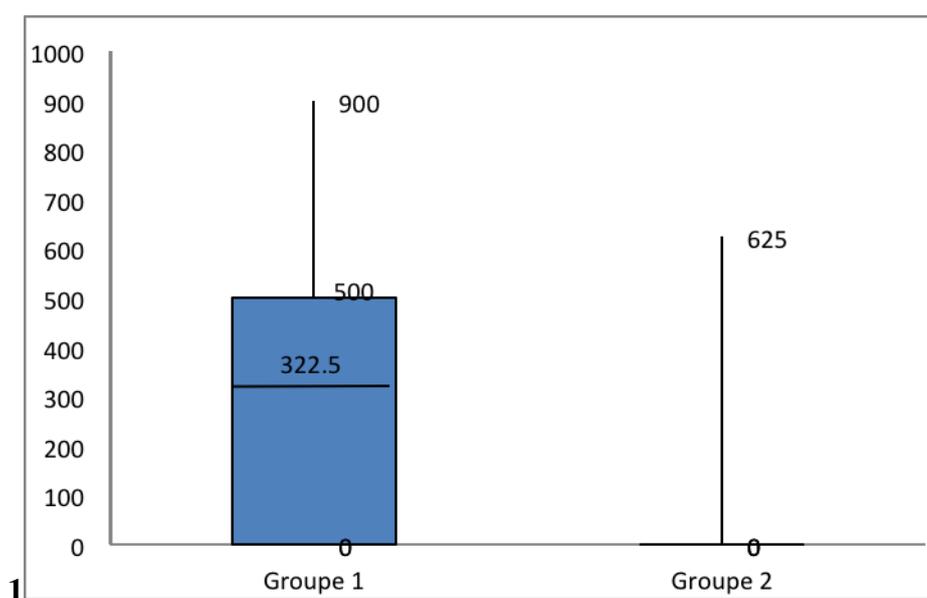
Tableau 7 : Comparatif de la consommation de morphine (μg) en SSPI (moyennes et médianes).

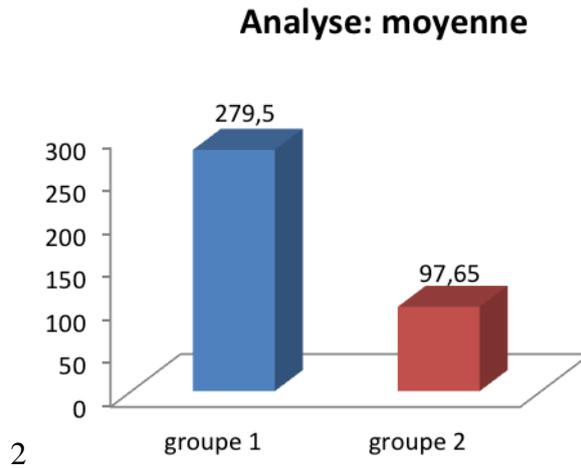
	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de p
Médiane et Intervalles interquartiles	322.5 [0-500]	0 [0-0]	0.0105
Moyenne et Écart type	279.5 271.5	97.6 201.5	0.0105

Concernant la médiane du groupe dropéridol (groupe 2), elle est à 0 car la majorité des enfants (plus 17 sur 34) n'ont pas reçu de morphine.

Nous avons représenté ces valeurs sous forme d'un graphique pour mieux illustrer cette différence significative. Ainsi, on constate grâce aux intervalles interquartiles, une dispersion importante des doses de morphine entre les 2 groupes.

Figure 10 : Analyse descriptive de la dose de titration de morphine (en μg) en SSPI. par groupe sous forme de médiane et intervalles interquartiles (1) et sous forme de moyenne (2).



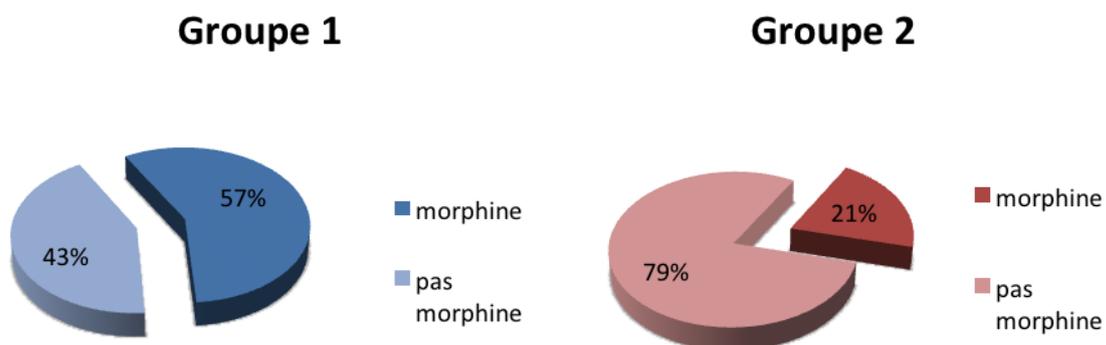


Ce dernier graphique est donné juste à titre indicatif (car la distribution ne suit pas la loi Normale).

Comparaison des pourcentages d'enfants ayant reçu une titration de morphine en SSPI entre le groupe 1 et le groupe 2.

La titration en morphine était prescrite dès que le score CHEOPS était supérieur à 8. On remarque un lien statistique entre la consommation de morphine qui est nettement supérieure à 57% au sein du groupe ondansétron (groupe 1) par rapport au groupe dropéridol à 21% (p=0.008).

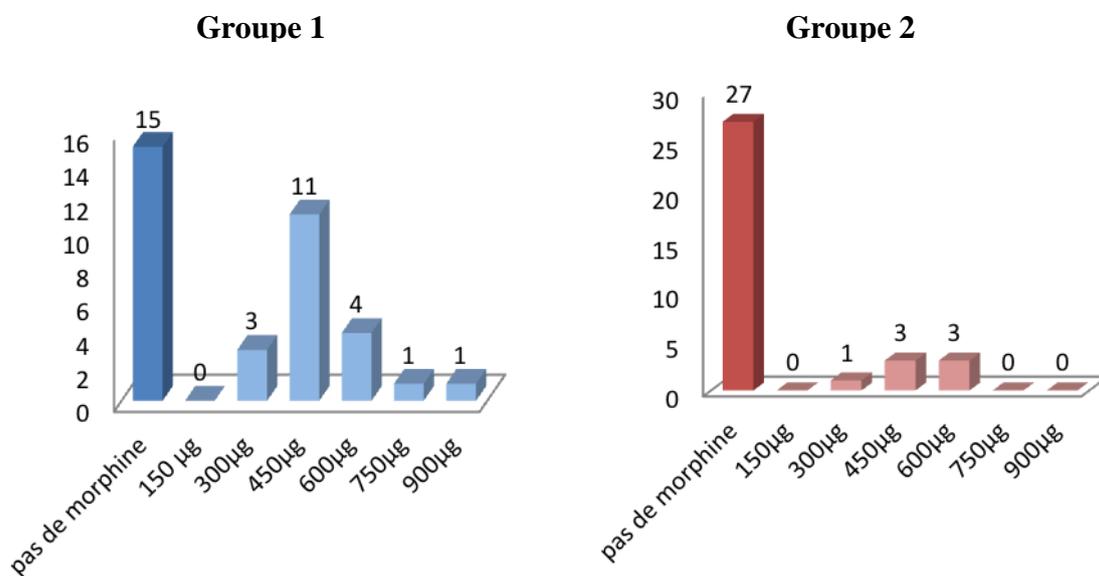
Figure 11 : Pourcentage d'enfants ayant reçu une titration de morphine à la SSPI en fonction des groupes.



Répartition des doses de morphine.

L'étude des différentes doses de morphine montre que la titration la plus souvent atteinte de morphine est de 450 µg suivi de la dose de 600 µg dans les 2 groupes. L'interprétation de ces résultats, traduit que lorsque le score CHEOPS est supérieur ou égal à 8, une titration à 150 µg est insuffisante et nécessitera une titration, bien souvent, d'au moins 450 µg.

Figure 12 : Répartition des doses de morphine (µg) pendant la titration en SSPI.



- Pendant les 24 premières heures

Le recueil des doses totales de morphine sur les 24 premières heures comprend les doses de morphine prescrites de façon systématique au bloc opératoire (en fonction du poids), les doses de morphine prescrites en SSPI (en fonction du score CHEOPS) ainsi que les doses de morphine prescrites dans le service (en quatrième ligne après le paracétamol, l'acide niflumique et la codéine) ; cependant aucun enfant n'a nécessité de morphine dans le service.

On remarque toujours une consommation majorée de morphine dans le groupe ondansétron (groupe 1) mais cette différence n'est plus significative ($p=0.13$).

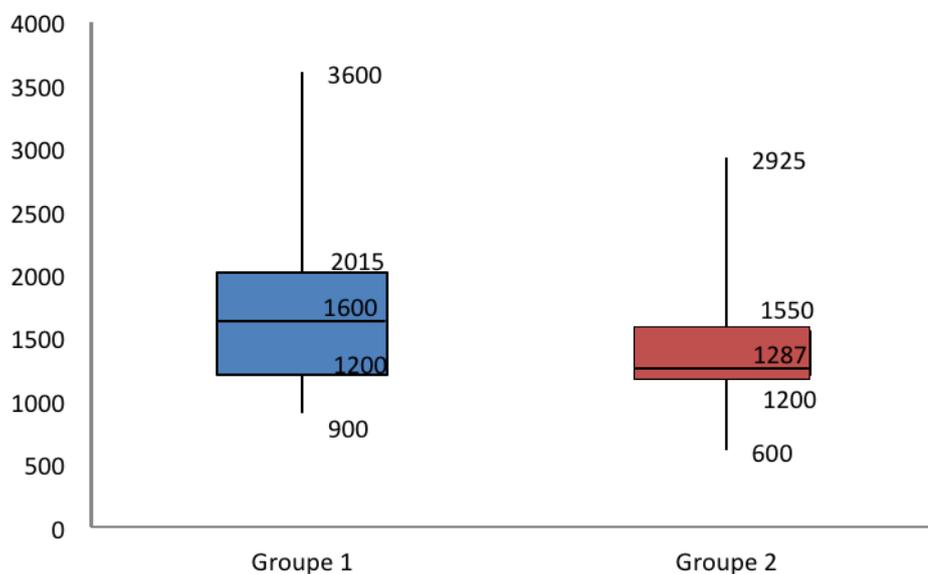
Tableau 8 : Comparatif des doses de morphines (μg) sur 24 heures.

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de p
Médiane et	1600	1287.5	0.132
Intervalles interquartiles	[1200-2015]	[1200-1550]	
Moyenne et	1681.6	1431.4	0.132
Écart type	620.5	528.7	

Nous avons représenté de nouveau, ces valeurs sous forme d'un graphique pour mieux les illustrer.

Ici aussi, on retrouve une grande variabilité (via les intervalles interquartiles) de dose de morphine entre les 2 groupes, ainsi qu'une médiane bien supérieure dans le groupe ondansétron (groupe 1) mais non significative.

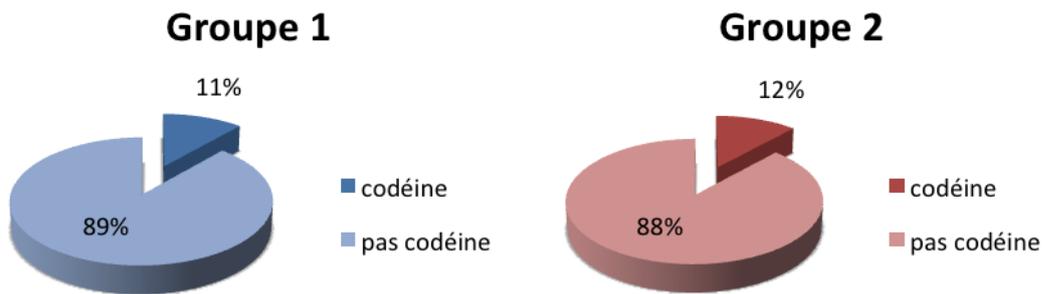
Figure 13 : Doses médianes et intervalles interquartiles (en μg) de morphine consommée dans les deux groupes dans les premières 24 heures.



III.3.2.2. Consommation de codéine

La codéine a été prescrite uniquement dans le service. Le nombre d'enfants ayant pris de la codéine est semblable entre les 2 groupes, 11% pour le groupe ondansétron et 12% pour le groupe dropéridol ($p=0.68$).

Figure 14 : Pourcentage de patients ayant consommé de la codéine (mg) dans le service au cours des premières 24 heures après la chirurgie.

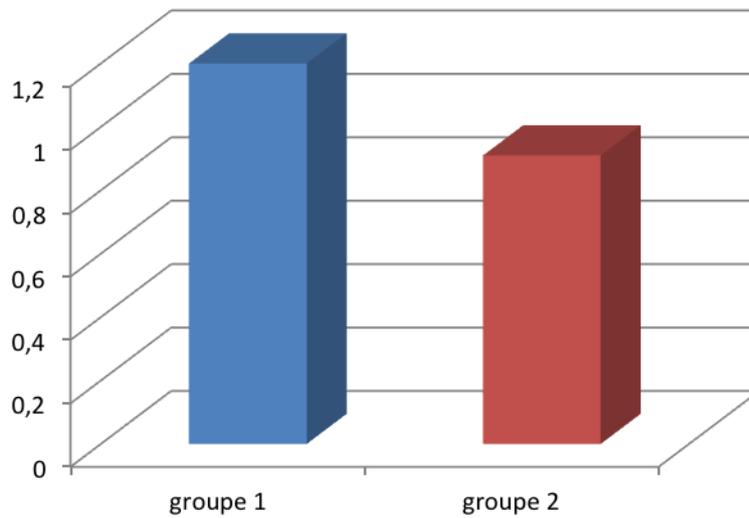


La prise médiane de codéine entre les 2 groupes est identique ($p=0.73$) et très faible.

Tableau 9 : Comparatif des doses de codéine (mg).

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de p
Médiane et	0	0	0.727
Intervalles interquartiles	[0-0]	[0-0]	
Moyenne et	1.20	0.91	0.727
Écart type	3.83	2.78	

Figure 15 : Moyennes des doses de codéine (mg).



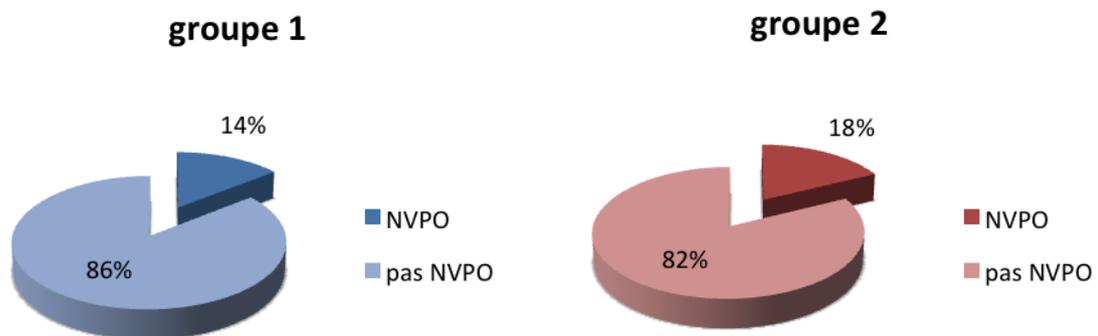
Ce dernier graphique est donné juste à titre indicatif (car la distribution ne suit pas la loi Normale).

III.3.2.3. Évaluation des nausées et des vomissements

- Incidence cumulée de NVPO

L'incidence cumulée des NVPO regroupe les nausées et/ou vomissements survenus en SSPI et dans le service. Onze patients sur 69 ont présentés des NVPO (soit 32% de la population étudiée). Les évènements NVPO se retrouvent davantage dans le groupe droméridol (groupe 2) pour 18% (soit 6 patients) mais de manière non significative ($p=0.57$).

Figure 16 : Incidence cumulée de NVPO entre les deux groupes dans les premières 24 heures.



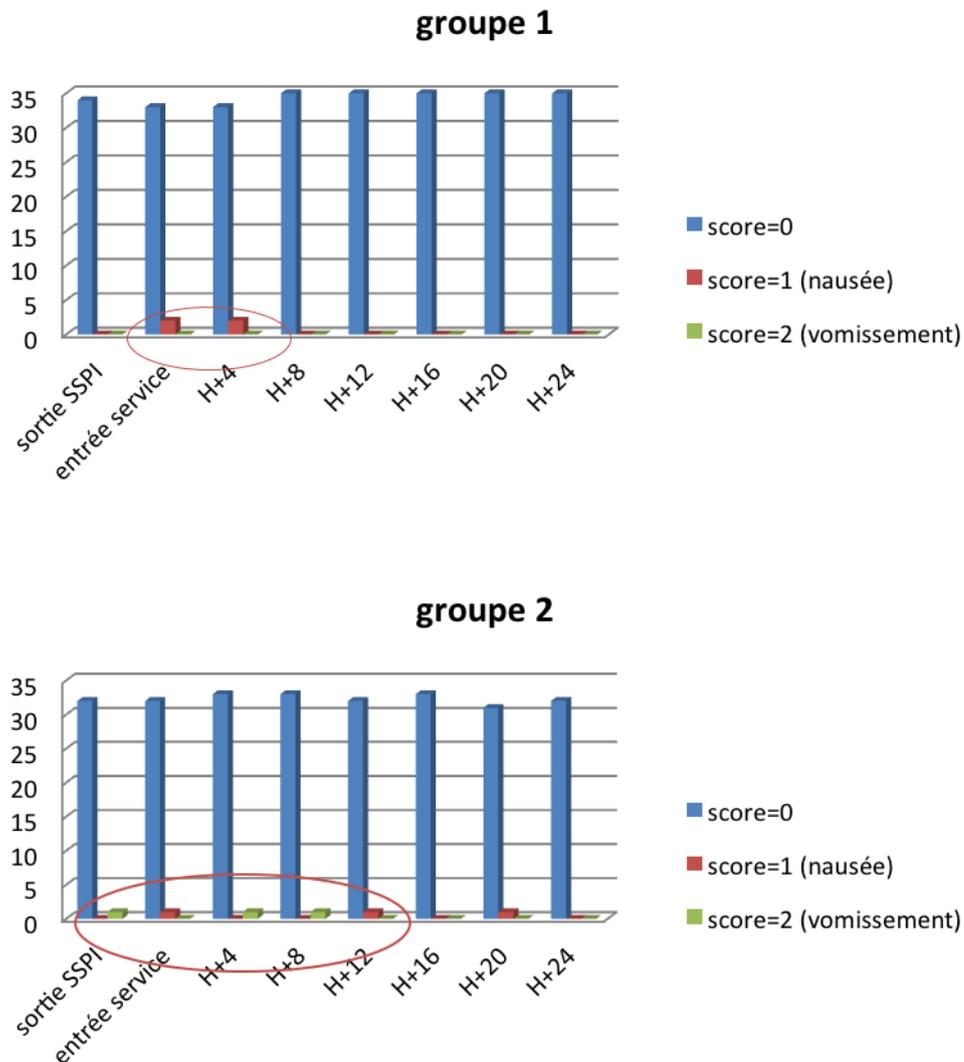
- Répartition des NVPO au cours des 24 premières heures

Durant les différents temps de l'étude, certains enfants ont présentés soit de nausées, soit des vomissements mais aucun n'a présenté des nausées puis des vomissements. En sortie de SSPI, seul un patient (3%) du groupe dropéridol (groupe 2) a eu des vomissements malgré la prophylaxie antiémétique réalisée de manière systématique au bloc opératoire. De même, il persiste deux patients (5,7%) du groupe ondansétron (groupe 1) et un patient (3%) du groupe dropéridol (groupe 2), qui ont eu des nausées lors de l'entrée dans le service.

La disparition complète des NVPO survient dès H+8 pour le groupe ondansétron (groupe 1) et de façon plus tardive à H+24 pour le groupe dropéridol (groupe 2).

Cependant les différences observées au cours des différents temps de l'investigation, demeurent non significatives.

Figure 17 : Scores de NVPO en fonction du temps.



- Traitement antiémétique complémentaire

Il s'agit de l'utilisation d'une 3^{ème} dose d'antiémétiques dans le service qui a été administrée en cas d'inefficacité des deux doses précédentes. Ainsi pour le groupe ondansétron, les patients recevaient du dropéridol en cas d'échec des deux doses précédentes d'ondansétron et pour le groupe dropéridol, il s'agissait d'ondansétron comme dose 3.

Cette dose complémentaire a été retrouvée uniquement pour un seul patient de chaque groupe. Les deux groupes sont similaires sur ce point (p=1). L'incidence des NVPO « persistants » au cours de l'hospitalisation a donc été très rare.

III.3.3. Les traitements à effet antalgique et autres

III.3.3.1. En per-opérateur

Les doses de paracétamol, d'acide niflumique, de dexaméthasone, et de lévobupivacaïne, reçues par les enfants en per-opérateur sont prescrites de manière systématique et ont été analysées.

Les doses de paracétamol, d'acide niflumique, de dexaméthasone et de lévobupivacaïne ou les doses de ces antalgiques sont légèrement augmentées dans le groupe 1 mais les deux groupes restent comparables, étant donné qu'il n'existe pas de différence significative (Tableau 10).

Tableau 10 : Antalgiques per-opérateur (médiane et intervalles interquartiles).

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de <i>p</i>
Paracétamol (mg)	270 [225-315]	245 [225-300]	0,35
Acide niflumique (mg)	720 [604-840]	678[600-800]	0,45
Dexaméthasone (mg)	1,80 [1,51-2,1]	1,7 [1,5-2]	0,45
Lévobupivacaïne à 2,5 % (ml)	5 [5-8]	5 [5-6,5]	1

Parmi, les médicaments pris en per-opérateur de façon non systématique, on note une prise unique d'alfentanil pour un patient du groupe ondansétron. Aucun enfant n'a eu besoin d'éphédrine au cours des interventions. La kétamine n'a jamais elle non plus été utilisée.

III.3.3.2. En cours d'hospitalisation

Les doses de paracétamol et d'acide niflumique ont aussi été prescrites de manière systématique. Comme pour les doses per-opératoires, les doses de ces antalgiques sont légèrement augmentées dans le groupe ondansétron, mais de manière non significative.

Tableau 11: Consommation d'antalgiques durant l'hospitalisation (médiane et intervalles interquartiles).

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de p
Paracétamol (mg)	1000 [800-1200]	960 [750-1140]	0,45
Acide niflumique (mg)	800 [400-800]	800 [400-800]	0,54

En dehors des traitements antalgiques, des traitements associés ont été prescrits. On relève 67 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie par Augmentin[®] et seuls 2 patients du groupe ondansétron ont pris de la Rovamycine[®], en raison d'une allergie aux bêta-lactamines. De plus, durant les 24 heures d'hospitalisation, 2 patients du groupe dropéridol ont pris du Spasfon[®], pour des douleurs abdominales.

III.3.4. Évaluation des reprises alimentaires et liquidiennes

Étonnamment, le groupe dropéridol n'a eu aucun problème pour les reprises liquidiennes alors que sa durée de reprise, environ 6 heures, est plus longue que celle du groupe ondansétron, qui est d'un peu plus de 5 heures. On suppose qu'une reprise liquidienne moins précoce (à partir de 6 heures), s'accompagne d'une meilleure tolérance malgré l'absence de significativité statistique.

Pour les solides, le pourcentage de problème de reprise est identique dans les deux groupes ($p=1$), et l'heure de reprise est aussi très proche entre les deux groupes.

Tableau 12 : Évaluation des reprise alimentaires (liquidiennes et solides), (médiane, intervalles interquartiles et pourcentage).

	Groupe 1	Groupe 2	Valeur de <i>p</i>
Reprise des liquides (min)	320 [255-390]	355 [285-395]	0,28
Reprise des solides (min)	490 [425-630]	480 [390-597]	0,59
Problèmes reprise liquides (%)	5,71	0	0,49
Problèmes reprise solides (%)	2.86	2.94	1

III.3.5. Sorties prématurées et abandon

Il n'y a eu aucune sortie prématurée, ni abandon, dans cette cohorte.

III.3.6. Complications au cours de l'hospitalisation

III.3.6.1. Effets indésirables à type d'allergie

Il n'y a eu aucune complication à type d'allergie pour le paracétamol, l'ondansétron ou le dropéridol.

III.3.6.2. Autres effets indésirables

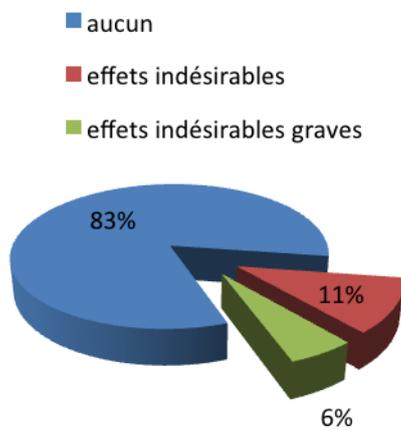
Dix-sept cas d'effets indésirables, ont été répertoriés au cours de ce travail.

Plus de la moitié des effets indésirables non graves, est retrouvée dans le groupe dropéridol (11 patients).

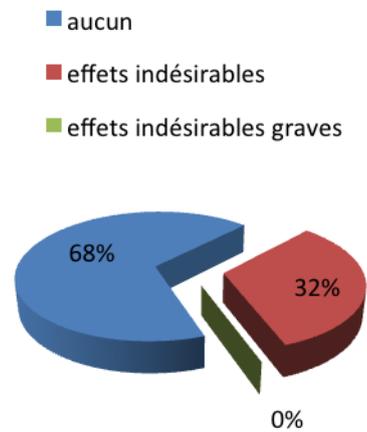
Le groupe ondansétron présente 6% d'évènements indésirables graves, soit 2 patients présentant pour l'un des pics fébriles avec des vomissements et pour l'autre une insuffisance d'apport alimentaire.

Figure 18 : Pourcentages des effets indésirables.

Effets indésirables (%) groupe 1



Effets indésirables (%) groupe 2



Il faut noter que seuls 2 patients (un dans chaque groupe), ont présenté des saignements, qui se sont arrêtés spontanément. Il existe aussi, des complications infectieuses (hyperthermie) sans point d'appel clairement identifié pour 4 enfants (deux dans chaque groupe).

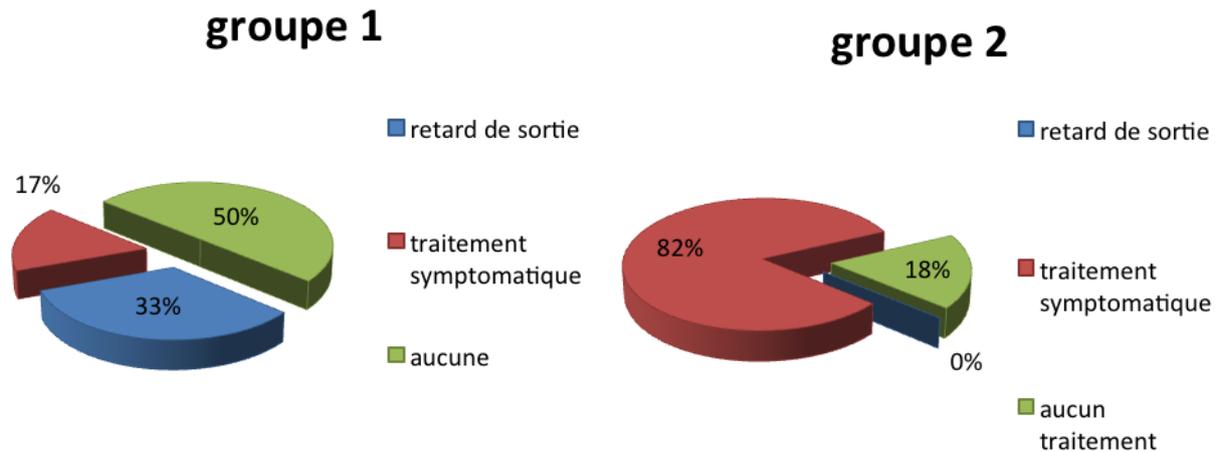
Tableau 13 : Effets indésirables non graves au cours de cette étude.

Effets indésirables	Groupe 1	Groupe 2
Saignement important per-opératoire	0	1
Désaturation en SSPI	0	1
Aphtes	0	1
Tachycardie	0	1
Hypersialhorée	1	0
Douleur abdominale	0	2
Hyperthermie	2	2
Douleur VVP (voie veineuse périphérique)	0	1
Vomissement	0	1
Saignement post-opératoire	1	0
Toux importante	0	1

- Conséquences des effets indésirables

Seuls les deux événements indésirables graves ont entraîné des retards de sortie. La majorité des effets indésirables du groupe dropéridol a nécessité des traitements symptomatiques à la différence du groupe ondansétron.

Figure 19 : Thérapeutiques mises en place pour les effets indésirables et évolution.



Le pourcentage de guérison des effets indésirables, du groupe ondansétron est de 83% (5 patients), et celui du groupe dropéridol est de 72% (8 patients). Il persiste respectivement un patient dans le premier groupe et trois dans le deuxième dont l'évolution des effets indésirables n'est pas encore rétablie.

Les analyses statistiques ont conclu à l'absence d'imputabilité des effets indésirables graves et non graves vis-à-vis de l'étude.

De même aucun effet indésirable n'a impliqué une modification du protocole de l'étude.

- Ré-hospitalisation

Trois enfants ont eu besoin d'être ré-hospitalisés, au sein desquels il apparaît deux enfants du groupe dropéridol. Les motifs de ré-hospitalisation ont été, pour l'un, une otalgie et pour l'autre, des céphalées nécessitant une IRM cérébrale et pour l'enfant du groupe ondansétron, une diarrhée avec hyperthermie.

QUATRIEME PARTIE :

Discussion

IV. Discussion

L'objectif principal de cette étude était de démontrer que l'association paracétamol / ondansétron est moins efficace que l'association paracétamol / dropéridol dans le traitement de la douleur post-amygdalectomie chez l'enfant. Cette étude prospective a été réalisée chez 69 patients, randomisés et répartis en deux groupes sans qu'il n'y ait de patients perdus de vue ou sortis de l'étude et sans qu'il y ait eu de violation du protocole.

Les résultats principaux sont :

- l'objectif principal, score de CHEOPS à H+4, est non significatif ;
- pour la morphine, la titration en SSPI a montré que le groupe 1 (ondansétron) avait une moyenne de dose significativement supérieure au groupe 2 (dropéridol) et de plus que dans le groupe 1 le pourcentage d'enfants consommateurs de morphine était significativement supérieur au groupe 2 ;
- tous les autres objectifs secondaires n'ont pas été statistiquement différents entre les deux groupes : consommation totale de morphine, de codéine, incidence des NVPO.

Ainsi, malgré le fait que les scores de douleur à la 4^{ème} heure ne soient pas statistiquement différents et même s'ils constituent l'objectif principal de cette étude, d'autres éléments importants attestent de la présence d'une interaction significative entre le paracétamol et l'ondansétron dans le traitement de la douleur dans les premières heures après la chirurgie :

1. En effet, la consommation de morphine des enfants du groupe 1 est pratiquement trois fois supérieure à celle des enfants du groupe 2 témoignant ainsi d'une demande accrue en morphine pour obtenir des scores de douleur similaires à la sortie de la SSPI. Cet élément en soi constitue un témoin important signant cette interaction entre paracétamol et l'ondansétron. L'action antalgique du paracétamol est certainement diminuée dans ce groupe de patients prenant simultanément de l'ondansétron. En effet, les deux médicaments ont été administrés aux enfants pendant la chirurgie et l'interaction si elle existe peut être mise en évidence dans les trois ou quatre premières heures après cette administration car les deux produits ont une demie vie de 2-3 heures pour le paracétamol et de 3-4 heures pour l'ondansétron.

2. Le pourcentage d'enfants ayant reçu une titration de morphine en SSPI est là encore presque trois fois plus grand et donc nettement supérieur (57%) dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (21%) et ceci est hautement significatif.
3. Les doses de morphine utilisées pour la titration en SSPI sont très différentes entre les deux groupes (Figure 10). Deux enfants du groupe 1 ont utilisé des doses de 750 et 900 µg de morphine contre 600 µg au maximum dans le groupe 2.
4. Bien que non significatifs, les scores CHEOPS entre les deux groupes à l'entrée en SSPI sont différents avec une médiane de 9 [6-11] dans le groupe 1 et de 6 [6-10] dans le groupe 2.
5. Un seul enfant dans toute l'étude a reçu une deuxième dose d'ondansétron en présence de paracétamol administré régulièrement pendant les 24 premières heures postopératoires. Ainsi, l'interaction entre le paracétamol et l'ondansétron après la 4^{ème} heure et jusqu'à la fin de l'étude (24 h) n'a pu concerner que ce seul enfant. Il n'est pas surprenant alors de constater que les scores de douleur après la sortie de la SSPI ne seront plus différents entre les deux groupes mais par contre que l'analyse de variance sur données répétées effectuées pour les scores CHEOPS en fonction du temps a montré qu'il existait une différence de moyennes entre le temps SSPI (temps 0) et tous les autres temps.

IV.1. Caractéristiques de la population étudiée

Les patients inclus dans cette étude, sont comparables en termes d'âge, de poids et de constantes pré-opératoires (pouls, fréquence cardiaque et TA). Aucun enfant obèse n'a été inclus pour ne pas avoir de problème de sur ou de sous dosage médicamenteux. Malgré la randomisation, on note une différence significative entre les deux groupes concernant le sexe. Le groupe 2 est majoritairement constitué par des filles.

Nous nous sommes intéressés aux enfants âgés entre 2 à 7 ans, pour être plus représentatif des enfants ayant généralement recours à ce type d'intervention. Afin de diminuer les biais, nous n'avons pas étudié cette interaction chez les enfants d'âge inférieur à 2 ans car il est démontré que dans cette tranche d'âge, ils sont moins réceptifs aux stimuli émétiques que les enfants d'âge scolaire [121].

IV.2. Les scores CHEOPS

Il est nécessaire de poser comme pré-requis, l'importance du choix du score. En effet, des cris ou des pleurs de l'enfant au réveil correspondent parfois à l'angoisse de la situation dans laquelle ils se trouvent et sont parfois pris pour de la douleur ; aboutissant à une prise en charge antalgique non adaptée.

Il est donc important d'insister sur la formation de l'équipe infirmière au sujet de la prise en charge de la douleur et de la bonne utilisation des échelles de la douleur des enfants. La plupart des études évaluent la douleur à l'aide de l'EVA, ici l'échelle utilisée pour cette cohorte est le CHEOPS. Cet outil a été validé pour les douleurs aiguës, il est reproductible, facile d'utilisation en pratique courante rapidement réalisable aussi bien chez l'enfant éveillé qu'endormi et porte sur des signes indirects (plus fiable). Son utilisation à l'entrée et à la sortie de la SSPI, permet d'encadrer efficacement la douleur post-opératoire, période pendant laquelle elle est la plus intense, comme en témoigne l'analyse des variances (ANOVA). Le recueil des données CHEOPS a été effectué par un pool d'infirmières différentes selon les semaines ; ce qui peut accentuer la fiabilité du score.

L'objectif principal qui consistait à mettre en évidence à H+4 une interaction entre le paracétamol et les sétrons ici (ondansétron), n'a pas été atteint. Il n'a pas été possible de montrer une baisse significative plus importante du CHEOPS dans le groupe dropéridol. Dans la littérature, peu d'études ont étudié ce type d'interaction. Récemment Pickering et al. [52], ont montré l'existence d'un blocage complet de l'effet analgésique du paracétamol pendant 4 heures lors de sa co-administration avec un sétron sur des volontaires sains. L'hypothèse serait un problème pharmacocinétique : l'interaction paracétamol/ondansétron serait plus précoce chez les enfants. Ici encore, dans son étude paraclinique, Libert et al. [122] retrouve une absence de baisse des effets antalgiques du paracétamol lors d'une injection intrathécale de granisétron ou d'ondansétron à la différence du tropisétron. Cette donnée implique que l'action analgésique de l'acétaminophène est médiée par un récepteur sensible au tropisétron mais indifférent aux autres sétrons, peut-être un récepteur 5-HT3 différent.

Concernant les scores CHEOPS en SSPI, à l'entrée ; malgré la non significativité des résultats statistiques, le CHEOPS est bien supérieur dans le groupe ondansétron avec une médiane à 9 [6-11] par rapport à celle à 6 [6-10] du groupe dropéridol. Cette

absence de significativité des scores CHEOPS est retrouvée dans la littérature. Notamment avec l'étude de Bandschapp [118], qui observe chez des volontaires sains l'absence de modification des scores de douleur avec l'association paracétamol/tropisétro, bien qu'il existe une tendance à une concentration sanguine du paracétamol plus basse. D'autre part, cette absence de significativité peut être expliquée par une sensibilité insuffisante pour détecter une différence de douleur entre ces deux groupes, ou par un problème d'utilisation du score ou simplement par une grande variabilité avec des écarts-types très étendus.

De même, le score CHEOPS en sortie de SSPI, est identique entre les deux groupes (médiane à 6). Cette modification proviendrait de la titration plus importante de morphine dans le groupe ondansétron.

Le relevé rigoureux des CHEOPS à différents temps, nous a permis d'obtenir une évolution régulière de la douleur. L'existence des scores CHEOPS augmentés en SSPI, est une notion connue en revanche la ré-ascension de ces pics douloureux à H+12 et H+16 pour les deux groupes reste une donnée à exploiter. Notamment pour la durée de prescription des antalgiques pour les enfants hospitalisés mais surtout en vue d'une meilleur prise en charge pour l'ambulatoire. Il est indispensable qu'une stratégie soit bien définie, diffusée à tous les intervenants en particulier au personnel soignant des SSPI et du service et que des consignes écrites claires permettent de l'appliquer dès que les enfants présentent les premiers symptômes. En revanche, le recueil des scores dans le service n'a pas été utile à l'étude car seulement deux enfants (un dans chaque groupe) ont nécessité une troisième dose d'antiémétique (aucune interaction n'a pu être mise en évidence).

IV.3. Les traitements antalgiques

La morphine est le traitement de référence en analgésie post-opératoire d'une chirurgie amygdalienne [17]. Les résultats retrouvés dans cette étude, montrent une consommation de morphine en SSPI largement supérieure dans le groupe ondansétron démontrant une diminution de l'efficacité du paracétamol lors de l'association avec l'ondansétron. L'hypothèse initiale suspectant cette interaction délétère, ayant lieu au niveau central par le biais des voies sérotoninergiques, démontrée par plusieurs études [52, 113], est ainsi étayée par le pourcentage de 57% d'enfants consommant de la morphine pour le groupe

ondansétron contre 21% pour le groupe dropéridol. Peu d'études cliniques ont été publiées à ce jour, rendant la comparaison avec d'autres références difficile.

Il est étonnant de constater que les doses totales de morphine sur 24 heures, entre les deux groupes soient non significatives. Nous pouvons expliquer ce dernier résultat par la prescription systématique de morphine au bloc opératoire pour les deux groupes et par le fait que seules les premières 4 heures ont concerné l'interaction et que pendant les 20 heures suivantes aucune interaction n'était possible entre paracétamol et ondansétron sauf chez un enfant, ceci "diluant" ainsi les résultats significatifs des premières 4 heures.

L'autre critère secondaire choisi dans cette étude, concerne la codéine. Bien que son efficacité soit absente chez 10 % de la population (absence d'enzyme (CYP) 2D6 permettant la biotransformation de la codéine en morphine), dans la littérature elle reste recommandée chez les enfants pour ce type de chirurgie. Dans un article récent s'intéressant à deux techniques analgésiques différentes, pour les enfants subissant une amygdalectomie, Rawlinson et al. [123] montrent la supériorité de la codéine par rapport à l'association fentanyl/diclofénac. Dans notre étude, la consommation faible de codéine entre les deux groupes traduit une douleur maîtrisée par la prescription systématique du paracétamol et de l'acide niflumique (médicaments validés par les recommandations) [1]. De plus la consommation équivalente de codéine entre les deux groupes sous-entend des scores de douleur identiques ou tout du moins très proches et donc une disparition de l'interaction paracétamol/ondansétron.

IV.4. Les NVPO

La chirurgie des amygdales passe par la prise en charge de la douleur mais ne peut pas s'envisager sans évoquer les NVPO dont l'origine est multifactorielle après ce type de chirurgie. Dans la littérature, leur incidence est variable et l'on retrouve des NVPO chez environ 40 à 70% des patients [124-125]. Au cours ce travail, ce paramètre est recueilli grâce à une échelle ordinale modifiée en trois points.

En per-opératoire, la bétaméthasone a été administrée de façon systématique ; ce produit a été choisi car son efficacité pour la prévention des NVPO est reconnu pour la prophylaxie antiémétique [126] et contrairement à la dexaméthasone il ne contient pas de sulfites potentiellement allergisants [127]. Tous les enfants de la série en ont reçu de manière systématique.

Dans notre étude, l'incidence cumulée des NVPO, fait état d'une légère supériorité (non significative) de l'ondansétron, avec 86% d'absence de NVPO, contre 82% d'absence dans l'autre groupe, tout en sachant que le groupe ondansétron a eu une consommation de morphine supérieure en SSPI (médicament à fort potentiel émétisant). Parallèlement, la disparition des épisodes de NVPO est plus précoce à H+8 pour le groupe ondansétron et à H+24 pour le groupe dropéridol. Il est important de constater que la différence entre les deux groupes est non significative, aussi bien pour l'incidence cumulée des NVPO que pour la répartition des NVPO. Comme dans la littérature, on constate une efficacité similaire des deux antiémétiques [128]. Dans ce sens, le nombre d'enfants ayant pris une troisième dose d'antiémétique est identique entre les deux groupes.

En revanche, dans les textes d'experts [6] ainsi que dans la littérature [129], les pratiques pédiatriques recommandent l'utilisation en première intention d'une sétron du fait de l'absence d'effet secondaire à la différence du dropéridol qui peut entraîner des complications neurologiques et cardiaques. Aucun effet secondaire cardiaque ou neurologique du dropéridol, n'a été répertorié dans cette étude et ces résultats sont en faveur d'un emploi sécurisé du dropéridol à faible dose antiémétique mais ceci ne concerne qu'une population de 34 enfants.

Un point intéressant à souligner est l'absence de score de risque de NVPO, réellement adapté pour les enfants. L'essentiel des travaux a été réalisé chez l'adulte et il est très probable que les scores proposés actuellement, ne soient pas applicables à l'enfant. Une étude pédiatrique, a proposé un score de risque s'appuyant sur quatre items, parmi lesquels la chirurgie amygdalienne n'apparaît pas comme un facteur de risque [74]. Dans notre étude, aucun score de risque n'a été recherché ; les enfants ont tous reçu un corticoïde (bétaméthasone) puis un des deux antiémétiques.

IV.5. La reprise alimentaire et liquidienne

La chirurgie amygdalienne s'accompagne de dysphagie et de troubles de reprise alimentaires, suite au traumatisme direct des terminaisons nerveuses et des piliers amygdaliens, entraînant un spasme douloureux des muscles pharyngés et des piliers du voile. Il n'existe pas de consensus ainsi que très peu de données dans la littérature concernant les heures habituelles de reprise alimentaire en post-opératoire. La reprise liquidienne accompagnée de glaçons est classiquement la plus précoce, tandis que celle

plus solide sera autorisée dès le lendemain de l'intervention. Ces données ont été respectées dans notre étude. En revanche, concernant les différences constatées entre les deux groupes, l'interprétation est difficile en raison de l'absence de significativité des résultats.

IV.6. Les complications

Le taux de complication ou d'effets indésirables dans cette étude est de 30,4%. Dans ce pourcentage, nous incluons les complications opératoires, post-opératoires immédiates, et les complications secondaires ou retardées ayant ou non entraîné des retards de sortie et des ré-hospitalisations. Aucune des complications n'ont été corrélées statistiquement avec l'interaction paracétamol/ondansétron ou paracétamol/dropéridol. Elles découlent principalement de la chirurgie.

L'hémorragie qui est la complication post-opératoire la plus fréquente [130], est présente dans notre étude à 2,89% (un patient dans chaque groupe), de manière non significative. Cette donnée est conforme à celle de la littérature, avec une prévalence s'étendant de 0,1% à 20% [39]. Cet intervalle important de fréquence d'une étude à l'autre, s'explique par des problèmes de définition des hémorragies en fonction de leur période de survenue (pré et/ou post-opératoire) et des différences de gravité des saignements. Aucun enfant n'a eu besoin d'une reprise chirurgicale.

Il y a eu un seul cas de complications respiratoires à type de désaturation artérielle survenu dans le groupe dropéridol. Cet enfant n'a pas nécessité de ré-intubation. Or dans un travail rétrospectif déjà ancien portant sur 200 enfants, les épisodes de désaturation artérielle et d'apnée étaient observés chez 7% des patients avec 4 enfants ayant nécessité une ré-intubation accompagnée d'une ventilation mécanique de 4 jours [131]. L'enfant victime de cet incident, faisait partie des 7 enfants porteurs d'une apnée obstructive du sommeil (SAOS). Cette pathologie respiratoire et ORL représente un facteur de risque spécifique pouvant favoriser des complications respiratoires, et nécessitant un traitement médical dans 60% des cas (dont 20% à type de ré-intubation, de ventilation mécanique et d'administration d'adrénaline ou de ventoline) [132]. Suivant la gravité du SAOS, cet élément serait pour certains un argument en faveur d'une surveillance prolongée de l'enfant en soins continus [133]. Les autres antécédents respiratoires et ORL répertoriés dans notre étude, n'ont pas été mis en cause concernant les autres complications.

Enfin, il n'a pas été relevé dans cette série, de complication cardio-vasculaire, gazeuse, ou retardée (chute d'escarre).

IV.7. Revue de la littérature

A la lumière, des constatations effectuées sur cette présente cohorte, il paraît surprenant de constater que l'étude de Jokela et al. [119] portant sur l'interaction paracétamol / ondansétron en chirurgie gynécologique coelioscopique (précédemment citée), soit négative. On peut d'ailleurs s'attacher à rechercher pourquoi l'interaction paracétamol/sétron n'a pas été retrouvée alors que certaines données semblent se détacher. Notamment, les scores de douleur recueillis à la première heure en SSPI sont identiques entre les trois groupes (avec une moyenne de 4), ainsi que le moment de « réveil » de la douleur. Par ailleurs, ils retrouvent une consommation moindre d'opioïde sur 0-24 heures dans le groupe acétaminophène/placebo (A/P) par rapport au groupe témoin et ils ne mettent pas en évidence de différence significative de consommation d'opioïde entre les groupes acétaminophène/placebo (A/P) et celui acétaminophène/ondansétron (A/O). Hors, ces auteurs ne comparent pas les groupes A/O et P/P, alors que les données concernant la moyenne et la variabilité apparaissent différentes entre les deux groupes. De plus, l'administration d'opioïde en systématique au bloc opératoire peut modifier des scores de douleur faibles et donc faire disparaître l'interaction. Pour finir, l'étude pilote effectuée dans le cadre de cette étude suédoise, retrouve une interaction entre l'acétaminophène et l'ondansétron, avec une dose d'opioïde 1,5 fois plus importante dans les groupes ondansétron ou placebo, en comparaison avec le groupe acétaminophène seul.

Les auteurs expliquent leurs résultats par un effet inhibiteur de l'acétaminophène qui bloque la synthèse des prostaglandines de façon plus intense lors d'une douleur chirurgicale et donc empêche l'action des antagonistes 5-HT₃ sur ce dernier et aussi sur le système opioïde qui a une action indirecte sur les voies sérotoninergiques [119].

IV.8. Critiques méthodologiques

Cette étude, prospective, englobe un faible effectif de patients (69 patients), malgré l'absence de sorties prématurées d'étude. Par conséquent, certaines données sont non

significatives, peut-être par manque d'effectif suffisant, malgré des analyses statistiques préalables.

De plus, l'objectif principal de l'étude, concernant la mise en évidence d'une interaction paracétamol/sétron à H+4 par l'intermédiaire du score CHEOPS, est resté négatif. Plusieurs hypothèses peuvent être émises : la méthodologie de l'étude peut être en cause car elle se base sur un score de douleur (selon les recommandations internationales de la douleur) plutôt que sur la consommation d'opioïdes. En effet, les experts conseillent dans le cadre d'études portant sur la douleur, d'utiliser plutôt les scores de douleur comme moyens d'évaluation. Or notre étude n'est pas un travail classique sur la douleur mais plutôt une étude d'interaction entre deux médicaments et par conséquent la titration en morphine aurait été un paramètre plus intéressant. Par ailleurs cette interaction, a été uniquement mise en évidence en SSPI, on se pose donc la question de l'utilité de la poursuite du recueil de données dans le service jusqu'à 24 heures mais il était difficile de savoir à l'avance qu'un seul patient allait recevoir de nouveau la combinaison paracétamol/ondansétron.

L'objectif principal était le score CHEOPS à 4 heures. Il aurait peut-être été plus judicieux de choisir un score plus précoce comme un score dès l'arrivée à la SSPI pour permettre de bien appréhender l'interaction potentielle.

Concernant le recueil de ce score, l'absence d'une infirmière référente, peut entraîner des biais d'information (CHEOPS sur ou sous estimé).

On a choisi pour ce travail le score CHEOPS, car c'est un score souvent cité dans la littérature pour apprécier l'état de douleur post-opératoire des enfants dans cette tranche d'âge. Ce score est donc pertinent pour comparer nos résultats. Cependant, malgré les critères indirects de ce score, on peut se heurter à l'appréciation parfois subjective du personnel infirmier lors de la cotation et ceci peut entraîner des biais d'information. En outre, lorsque l'étude a été mise en place, l'échelle « FLACC » (*Face Legs Activities Cry Consolability*), plus adaptée pour évaluer les douleurs post-opératoires, n'était pas encore validée. Elle est constituée de cinq items comportementaux : visage, jambes, activité, cris et consolabilité. C'est une échelle multidimensionnelle d'hétéro-évaluation de l'intensité de la douleur post-opératoire ou aiguë, adaptée pour les enfants de 2 mois à 7 ans (échelle comportementale simple). Dans la littérature, une étude récente réalisée en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, retrouve une sensibilité excellente à 98%, et une

bonne spécificité à 88% [134]. En outre, cette échelle peut aussi être utilisée en ambulatoire (en raison de sa facilité d'utilisation), pour optimiser la prise en charge antalgique des enfants en post-amygdalectomie [135].

Dans cette étude, on peut regretter l'absence de questionnaire de satisfaction auprès des enfants et de leurs parents. Les NVPO et la douleur constituent, tous les deux, des effets secondaires post-opératoires mal vécus par les patients (en particulier les enfants). L'enfant va mémoriser cette complication comme systématiquement associée à une anesthésie et risquera d'appréhender un nouvel épisode lors d'une chirurgie ultérieure.

CONCLUSION

L'administration de paracétamol en chirurgie est une longue histoire, et l'interaction paracétamol/sétrons relevée par des études pionnières récentes motivent la réalisation de recherche clinique.

Cette étude prospective et randomisée, réalisée sur 9 mois nous a permis de mettre en évidence l'interaction paracétamol/ondansétron. Elle a montré une baisse d'action significative du paracétamol par le biais d'une consommation de morphine largement supérieure dans le groupe ondansétron. Bien que la physiopathologie exacte du paracétamol ne soit pas bien connue, il paraît clair que l'interaction a lieu au niveau central, au niveau des voies sérotoninergiques.

Nous espérons que cette étude permettra de sensibiliser à nouveau les médecins et le personnel soignant de SSPI, de chirurgie pédiatrique et de pédiatrie, sur la douleur post-opératoire. Les prescriptions post-opératoires devront être modifiées avec une utilisation moins fréquente de l'association paracétamol/ondansétron.

La douleur post-opératoire est source d'inconfort pour le patient et d'inquiétude pour les parents. La diminution de celle-ci ou même sa disparition est le but de tous médecins anesthésistes. Cet objectif et les résultats de cette présente étude ouvrent la porte à de futures investigations pour confirmer ces résultats, de nouveau chez les enfants mais aussi chez les adultes pour étudier l'impact de cette interaction dans la prise en charge quotidienne des patients et dans des situations cliniques plus complexes. Si ces résultats sont confirmés, l'association paracétamol/ondansétron devra être balancée entre les risques d'interaction analgésique et les risques de NVPO. De plus, il faudrait étudier les autres représentants de la famille des sétrons car cette interaction peut ne pas concerner les autres molécules comme indiqué dans les études animales.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADARPEF, *Anesthésie pour amygdalectomie chez l'enfant*. Publication, 2005.
2. Madadaki, C., et al., [*Postoperative comfort in pediatric outpatient tonsillectomy*]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2002. **21**(10): p. 767-74.
3. Randall, D.A. and M.E. Hoffer, *Complications of tonsillectomy and adenoidectomy*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. **118**(1): p. 61-8.
4. Cohen-Salmon, *En travers de la gorge. L'enfant, les amygdales, les végétations et la douleur*. Paris: Inter-Editions, 1994.
5. Salonen, A., H. Kokki, and J. Nuutinen, *The effect of ketoprofen on recovery after tonsillectomy in children: a 3-week follow-up study*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002. **62**(2): p. 143-50.
6. SFAR, *Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires*. 2007.
7. Woolf, C.J., *Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity*. *Nature*, 1983. **306**(5944): p. 686-8.
8. Akural, E.I., et al., *Post-tonsillectomy pain: a prospective, randomised and double-blinded study to compare an ultrasonically activated scalpel technique with the blunt dissection technique*. *Anaesthesia*, 2001. **56**(11): p. 1045-50.
9. Finley, G.A., et al., *Parents' management of children's pain following 'minor' surgery*. *Pain*, 1996. **64**(1): p. 83-7.
10. Warnock, F.F. and J. Lander, *Pain progression, intensity and outcomes following tonsillectomy*. *Pain*, 1998. **75**(1): p. 37-45.
11. Swallow, J., M. Briggs, and P. Semple, *Pain at home: children's experience of tonsillectomy*. *J Child Health Care*, 2000. **4**(3): p. 93-8.
12. Thorneman, G. and J. Akervall, *Pain treatment after tonsillectomy: advantages of analgesics regularly given compared with analgesics on demand*. *Acta Otolaryngol*, 2000. **120**(8): p. 986-9.
13. Hamunen, K. and V. Kontinen, *Systematic review on analgesics given for pain following tonsillectomy in children*. *Pain*, 2005. **117**(1-2): p. 40-50.
14. Lavy, J.A., *Post-tonsillectomy pain: the difference between younger and older patients*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1997. **42**(1): p. 11-5.
15. Homer, J.J., et al., *An audit of post-operative analgesia in children following tonsillectomy*. *J Laryngol Otol*, 2002. **116**(5): p. 367-70.
16. Wilson, M.E. and H.L. Helgadottir, *Patterns of pain and analgesic use in 3- to 7-year-old children after tonsillectomy*. *Pain Manag Nurs*, 2006. **7**(4): p. 159-66.
17. ANAES, *Evhaluation et stratégie de prise en charge de la douleur aigue en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans*. 2000.

18. Ngai, B. and J. Ducharme, *Documented use of analgesics in the emergency department and upon release of patients with extremity fractures*. Acad Emerg Med, 1997. **4**(12): p. 1176-8.
19. Pederson, C., *Effect of imagery on children's pain and anxiety during cardiac catheterization*. J Pediatr Nurs, 1995. **10**(6): p. 365-74.
20. Beyer, J.E., P.J. McGrath, and C.B. Berde, *Discordance between self-report and behavioral pain measures in children aged 3-7 years after surgery*. J Pain Symptom Manage, 1990. **5**(6): p. 350-6.
21. Tyler, D.C., et al., *Toward validation of pain measurement tools for children: a pilot study*. Pain, 1993. **52**(3): p. 301-9.
22. Bourdaud, *Particularités en chirurgie pédiatrique: prise en charge des NVPO*. SFAR, 2007.
23. Rose, J.B. and M.F. Watcha, *Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients*. Br J Anaesth, 1999. **83**(1): p. 104-17.
24. Murat, I., I. Constant, and H. Maud'huy, *Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24,165 anaesthetics over a 30-month period*. Paediatr Anaesth, 2004. **14**(2): p. 158-66.
25. Bolton, C.M., et al., *Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis*. Br J Anaesth, 2006. **97**(5): p. 593-604.
26. Allford, M. and V. Guruswamy, *A national survey of the anesthetic management of tonsillectomy surgery in children*. Paediatr Anaesth, 2009. **19**(2): p. 145-52.
27. Kotiniemi, L.H., P.T. Ryhanen, and I.K. Moilanen, *Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children*. Anaesthesia, 1997. **52**(10): p. 970-6.
28. Blakeslee, D.B., B.W. Jafek, and J.L. Birney, *An optimal choice: home intravenous hydration after tonsillectomy*. Laryngoscope, 1997. **107**(10): p. 1332-5.
29. Diez, L., *Assessing the willingness of parents to pay for reducing postoperative emesis in children*. Pharmacoeconomics, 1998. **13**(5 Pt 2): p. 589-95.
30. Gan, T., et al., *How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting?* Anesth Analg, 2001. **92**(2): p. 393-400.
31. SFAR, *Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et chez l'enfant*. 1997.
32. Brown, P.M., et al., *ENT day surgery in England and Wales--an audit by the Royal College of Surgeons (Eng.) Comparative Audit Service*. J Laryngol Otol, 1998. **112**(2): p. 161-5.
33. Moir, M.S., et al., *Acetaminophen versus acetaminophen with codeine after pediatric tonsillectomy*. Laryngoscope, 2000. **110**(11): p. 1824-7.
34. Hamers, J.P. and H.H. Abu-Saad, *Children's pain at home following (adeno) tonsillectomy*. Eur J Pain, 2002. **6**(3): p. 213-9.
35. Myatt, H.M. and R.A. Myatt, *The development of a paediatric quality of life questionnaire to measure post-operative pain following tonsillectomy*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1998. **44**(2): p. 115-23.
36. Colclasure, J.B. and S.S. Graham, *Complications of outpatient tonsillectomy and adenoidectomy: a review of 3,340 cases*. Ear Nose Throat J, 1990. **69**(3): p. 155-60.
37. Liu, J.H., et al., *Posttonsillectomy hemorrhage: what is it and what should be recorded?* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **127**(10): p. 1271-5.

38. Nafiu, O.O., et al., *Obesity and risk of peri-operative complications in children presenting for adenotonsillectomy*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. **73**(1): p. 89-95.
39. Johnson, L.B., R.G. Elluru, and C.M. Myer, 3rd, *Complications of adenotonsillectomy*. Laryngoscope, 2002. **112**(8 Pt 2 Suppl 100): p. 35-6.
40. Czarnetzki, C., et al., *Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial*. JAMA, 2008. **300**(22): p. 2621-30.
41. Kain, Z.N., et al., *Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery*. Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 651-8.
42. Cahn, *Sur l'action de l'antifébrine (acétanilide) et de quelques corps analogues*. Progr Medecine, 1887. **5**: p. 43-6.
43. Morse, *Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole*. Deutscher Chem, 1878. **11**: p. 232-233.
44. Mering, *Beitrage zur kenntniss der Antipyretica*. Therapeut 1893.
45. Brodie, B.B. and J. Axelrod, *The fate of acetanilide in man*. J Pharmacol Exp Ther, 1948. **94**(1): p. 29-38.
46. Lemarec, *Histoire du paracétamol*. Le praticien en anesthésie-réanimation, 2005. **9**(4): p. 321-328.
47. Muth-Selbach, U.S., et al., *Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation*. Anesthesiology, 1999. **91**(1): p. 231-9.
48. Ouellet, M. and M.D. Percival, *Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms*. Arch Biochem Biophys, 2001. **387**(2): p. 273-80.
49. Aronoff, D.M., J.A. Oates, and O. Boutaud, *New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **79**(1): p. 9-19.
50. Chandrasekharan, N.V., et al., *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(21): p. 13926-31.
51. Sprott, H., et al., *Acetaminophen may act through beta endorphin*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(10): p. 1522.
52. Pickering, G., et al., *Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **79**(4): p. 371-8.
53. Bonnefont, J., et al., *Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism*. Anesthesiology, 2003. **99**(4): p. 976-81.
54. Pickering, G., et al., *Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways*. Clin Pharmacol Ther, 2008. **84**(1): p. 47-51.
55. Ottani, A., et al., *The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors*. Eur J Pharmacol, 2006. **531**(1-3): p. 280-1.
56. Mallet, C., et al., *Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia*. Pain, 2008. **139**(1): p. 190-200.
57. Dani, M., et al., *The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors*. Eur J Pharmacol, 2007. **573**(1-3): p. 214-5.

58. Bertolini, A., et al., *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev, 2006. **12**(3-4): p. 250-75.
59. Hohmann, A.G. and R.L. Suplita, 2nd, *Endocannabinoid mechanisms of pain modulation*. AAPS J, 2006. **8**(4): p. E693-708.
60. Di Marzo, V., M. Bifulco, and L. De Petrocellis, *The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation*. Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**(9): p. 771-84.
61. Hogestatt, E.D., et al., *Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system*. J Biol Chem, 2005. **280**(36): p. 31405-12.
62. Smith, H.S., *Potential analgesic mechanisms of acetaminophen*. Pain Physician, 2009. **12**(1): p. 269-80.
63. Anderson, B., S. Kanagasundaram, and G. Woollard, *Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model*. Anaesth Intensive Care, 1996. **24**(6): p. 669-73.
64. Anderson, B.J., et al., *Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children*. Br J Clin Pharmacol, 1998. **46**(3): p. 237-43.
65. Romsing, J., et al., *Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children*. Paediatr Anaesth, 1998. **8**(3): p. 235-9.
66. Romsing, J., et al., *Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery*. Paediatr Anaesth, 2001. **11**(2): p. 205-13.
67. Broadman, L.M., et al., *Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children*. Anesthesiology, 1990. **72**(2): p. 245-8.
68. Dupre, L.J. and P. Stieglitz, *Extrapyramidal syndromes after premedication with droperidol in children*. Br J Anaesth, 1980. **52**(8): p. 831-3.
69. Habre, W., D. Wilson, and C.M. Johnson, *Extrapyramidal side-effects from droperidol mixed with morphine for patient-controlled analgesia in two children*. Paediatr Anaesth, 1999. **9**(4): p. 362-4.
70. Park, C.K., et al., *Acute dystonia by droperidol during intravenous patient-controlled analgesia in young patients*. J Korean Med Sci, 2002. **17**(5): p. 715-7.
71. Eberhart, L.H., et al., *Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients*. Br J Anaesth, 2004. **93**(3): p. 386-92.
72. Bourdaud (2008) *Nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant*.
73. Heyland, K., P. Dangel, and A.C. Gerber, *Postoperative nausea and vomiting (PONV) in children*. Eur J Pediatr Surg, 1997. **7**(4): p. 230-3.
74. Eberhart, L.H., et al., *The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients*. Anesth Analg, 2004. **99**(6): p. 1630-7, table of contents.
75. Engelhardt, T. and M. Crawford, *Sublingual morphine may be a suitable alternative for pain control in children in the postoperative period*. Paediatr Anaesth, 2001. **11**(1): p. 81-3.
76. Dsida, R.M., et al., *Premedication of pediatric tonsillectomy patients with oral transmucosal fentanyl citrate*. Anesth Analg, 1998. **86**(1): p. 66-70.
77. SFAR, A., *Anesthésie pour amygdalectomie chez l'enfant*. 2005.
78. Engelhardt, T., et al., *Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine*. Paediatr Anaesth, 2003. **13**(3): p. 249-52.
79. Desmeules, J., et al., *Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia*. Eur J Clin Pharmacol, 1991. **41**(1): p. 23-6.

80. Tobias, J.D., et al., *Analgesia after bilateral myringotomy and placement of pressure equalization tubes in children: acetaminophen versus acetaminophen with codeine*. *Anesth Analg*, 1995. **81**(3): p. 496-500.
81. Dahl, J.B. and H. Kehlet, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain*. *Br J Anaesth*, 1991. **66**(6): p. 703-12.
82. Bonnet, *Effets collatéraux des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le déroulement des suites postopératoires immédiates*. 2000.
83. Kurdi, *Les analgésiques non morphiniques*. JEPU, 2004.
84. Salonen, A., H. Kokki, and K. Tuovinen, *I.v. ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration*. *Br J Anaesth*, 2001. **86**(3): p. 377-81.
85. Romsing, J., et al., *Analgesic efficacy and safety of preoperative versus postoperative ketorolac in paediatric tonsillectomy*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. **42**(7): p. 770-5.
86. Moiniche, S., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review*. *Anesth Analg*, 2003. **96**(1): p. 68-77, table of contents.
87. Kokki, H., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children*. *Paediatr Drugs*, 2003. **5**(2): p. 103-23.
88. Krishna, S., L.F. Hughes, and S.Y. Lin, *Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. **129**(10): p. 1086-9.
89. Marret, E., et al., *Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Anesthesiology*, 2003. **98**(6): p. 1497-502.
90. Cardwell, M., G. Siviter, and A. Smith, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD003591.
91. Baugh, R.F., et al., *Clinical practice guideline: tonsillectomy in children*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011. **144**(1 Suppl): p. S1-30.
92. Elhakim, M., et al., *Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003. **47**(5): p. 604-9.
93. Stewart, R., et al., *Dexamethasone reduces pain after tonsillectomy in adults*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2002. **27**(5): p. 321-6.
94. Steward, D.L., J. Grisel, and J. Meinzen-Derr, *Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(8): p. CD003997.
95. Afman, C.E., J.A. Welge, and D.L. Steward, *Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. **134**(2): p. 181-6.
96. Henzi, I., B. Walder, and M.R. Tramer, *Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(1): p. 186-94.
97. Rich, W.M., G. Abdulhayoglu, and P.J. DiSaia, *Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy--a pilot study*. *Gynecol Oncol*, 1980. **9**(2): p. 193-8.
98. Catlin, F.I. and W.J. Grimes, *The effect of steroid therapy on recovery from tonsillectomy in children*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991. **117**(6): p. 649-52.

99. Steward, D.L., J.A. Welge, and C.M. Myer, *Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD003997.
100. Habib, A.S., H.E. El-Moalem, and T.J. Gan, *The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Can J Anaesth, 2004. **51**(4): p. 311-9.
101. Apfel, C.C., et al., *A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting*. N Engl J Med, 2004. **350**(24): p. 2441-51.
102. Brigger, M.T., M.J. Cunningham, and C.J. Hartnick, *Dexamethasone administration and postoperative bleeding risk in children undergoing tonsillectomy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **136**(8): p. 766-72.
103. Sarkar, S., et al., *Are newborns receiving premedication before elective intubation?* J Perinatol, 2006. **26**(5): p. 286-9.
104. Simon, L., et al., *Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units*. Crit Care Med, 2004. **32**(2): p. 565-8.
105. Barrington, K., *Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant*. Paediatr Child Health, 2011. **16**(3): p. 159-71.
106. Shaw, C.A., et al., *Comparison of the incidence of complications at induction and emergence in infants receiving oral atropine vs no premedication*. Br J Anaesth, 2000. **84**(2): p. 174-8.
107. Crean, *The influence of atropine premedication on the induction of anaesthesia with isoflurane in children*. Paediatr Anaesth, 1991.
108. Kain, Z.N., et al., *Premedication in the United States: a status report*. Anesth Analg, 1997. **84**(2): p. 427-32.
109. Payne, K., et al., *The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients*. Eur J Clin Pharmacol, 1989. **37**(3): p. 267-72.
110. Viitanen, H., et al., *Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children*. Anesth Analg, 1999. **89**(1): p. 75-9.
111. Weldon, B.C., M.F. Watcha, and P.F. White, *Oral midazolam in children: effect of time and adjunctive therapy*. Anesth Analg, 1992. **75**(1): p. 51-5.
112. McCluskey, A. and G.H. Meakin, *Oral administration of midazolam as a premedicant for paediatric day-case anaesthesia*. Anaesthesia, 1994. **49**(9): p. 782-5.
113. Tjolsen, A., A. Lund, and K. Hole, *Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems*. Eur J Pharmacol, 1991. **193**(2): p. 193-201.
114. Alloui, A., et al., *Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats*. Eur J Pharmacol, 2002. **443**(1-3): p. 71-7.
115. Bonnefont, J., et al., *Spinal 5-HT_{1A} receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT*. Pain, 2005. **114**(3): p. 482-90.
116. Pelissier, T., et al., *Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors: in vivo and in vitro evidence*. J Pharmacol Exp Ther, 1996. **278**(1): p. 8-14.

117. Courade, J.P., et al., *5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats*. Eur J Pharmacol, 2001. **432**(1): p. 1-7.
118. Bandschapp, O., et al., *Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study*. Pain, 2011. **152**(6): p. 1304-10.
119. Jokela, R., et al., *The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy*. Clin Pharmacol Ther, 2010. **87**(6): p. 672-8.
120. Beaulieu, P., *Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain*. Can J Anaesth, 2006. **53**(8): p. 769-75.
121. Cohen, M.M., C.B. Cameron, and P.G. Duncan, *Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period*. Anesth Analg, 1990. **70**(2): p. 160-7.
122. Libert, F., et al., *Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT(3) receptor-mediated effect*. Mol Pharmacol, 2004. **66**(3): p. 728-34.
123. Rawlinson, E., et al., *A randomised controlled trial of two analgesic techniques for paediatric tonsillectomy**. Anaesthesia, 2011. **66**(10): p. 919-24.
124. Mills, N., et al., *Day stay pediatric tonsillectomy--a safe procedure*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2004. **68**(11): p. 1367-73.
125. Kermode, J., S. Walker, and I. Webb, *Postoperative vomiting in children*. Anaesth Intensive Care, 1995. **23**(2): p. 196-9.
126. Aasboe, V., J.C. Raeder, and B. Groegaard, *Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery*. Anesth Analg, 1998. **87**(2): p. 319-23.
127. Vidal, D., 2002.
128. Litman, R.S., et al., *Prevention of emesis after strabismus repair in children: a prospective, double-blinded, randomized comparison of droperidol versus ondansetron*. J Clin Anesth, 1995. **7**(1): p. 58-62.
129. Splinter, W.M., et al., *Ondansetron is a better prophylactic antiemetic than droperidol for tonsillectomy in children*. Can J Anaesth, 1995. **42**(10): p. 848-51.
130. Kendrick, D. and K. Gibbin, *An audit of the complications of paediatric tonsillectomy, adenoidectomy and adenotonsillectomy*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1993. **18**(2): p. 115-7.
131. Wiatrak, B.J., C.M. Myer, 3rd, and T.M. Andrews, *Complications of adenotonsillectomy in children under 3 years of age*. Am J Otolaryngol, 1991. **12**(3): p. 170-2.
132. Brown, K.A., et al., *Urgent adenotonsillectomy: an analysis of risk factors associated with postoperative respiratory morbidity*. Anesthesiology, 2003. **99**(3): p. 586-95.
133. Cote, C.J. and S.H. Sheldon, *Obstructive sleep apnea and tonsillectomy: do we have a new indication for extended postoperative observation?* Can J Anaesth, 2004. **51**(1): p. 6-12.
134. Bai, J., et al., *Validation of the COMFORT Behavior scale and the FLACC scale for pain assessment in Chinese children after cardiac surgery*. Pain Manag Nurs, 2012. **13**(1): p. 18-26.
135. Sutters, K.A., et al., *A descriptive feasibility study to evaluate scheduled oral analgesic dosing at home for the management of postoperative pain in preschool children following tonsillectomy*. Pain Med, 2012. **13**(3): p. 472-83.

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	8
INTRODUCTION	22
PREMIERE PARTIE : Pré-requis.....	24
I. Pré-requis	25
I.1. Rappels anatomiques.....	25
I.2. Rappels étiologiques	25
I.3. Contre-indications de la chirurgie amygdalienne	26
I.3.1. Rappels physiopathologiques.....	27
I.3.1.1. Caractéristiques de la douleur	28
I.3.1.2. L'évaluation de la douleur en pédiatrie.....	29
I.3.1.3. Caractéristique des nausées et vomissements post-opératoires	32
I.3.1.4. Conséquences de la douleur et des nausées et vomissements post opératoires ..	34
• La douleur	34
• Les nausées et vomissements.....	34
I.3.2. Évaluation et prise en charge de la douleur	35
I.3.3. Complications de la chirurgie amygdalienne.....	36
I.3.3.1. Les complications immédiates, précoces.....	36
I.3.3.2. Les complications secondaires, tardives.....	37
I.3.3.3. Les complications graves ou exceptionnelles	37
I.3.4. Pharmacologie.....	38
I.3.4.1. Le paracétamol	38
I.3.4.2. Les antagonistes sérotoninergiques : l'ondansétron	43
I.3.4.3. Les Butyrophénones : le dropéridol.....	44
I.3.5. Facteurs de risques des nausées et des vomissements	45
I.3.5.1. Facteurs de risque bien réels	46
• Liés au patient.....	46
• Liés à l'anesthésie	46
I.3.5.2. Facteurs de risques possibles.....	47
• Liés au patient.....	47
• Liés à l'anesthésie	47
• Liés à la chirurgie	47

I.4.	La thérapie multimodale	48
I.4.1.	Les autres antalgiques	48
I.4.1.1.	Les opioïdes	48
I.4.1.2.	La codéine	49
I.4.1.3.	Les AINS.....	49
I.4.2.	Les traitements complémentaires.....	52
I.4.2.1.	Les corticoïdes.....	52
I.4.2.2.	L'atropine.....	54
I.4.2.3.	Le midazolam	55

DEUXIEME PARTIE : L'étude 56

II.	<u>L'étude</u>	57
II.1.	Bases scientifiques	57
II.2.	Hypothèses de la recherche et résultats attendus.....	60
II.3.	Objectifs de la recherche	60
II.3.1.	Objectif principal	60
II.3.2.	Objectifs secondaires	60
II.4.	Étude pilote	60
II.4.1.	Méthode	60
II.4.2.	Résultats	61
II.5.	But de l'étude et justification des choix méthodologiques.....	62
II.6.	Rapport bénéfices/risques	62
II.6.1.	Les risques	62
II.6.2.	Les bénéfices	63
II.7.	Retombées Attendues.....	63
II.8.	Type d'étude	63
II.9.	Matériels et méthodes.....	64
II.9.1.	Population étudiée	64
II.9.1.1.	Critères d'inclusion	64
II.9.1.2.	Critères de non inclusion	64
II.9.1.3.	Modalités de recrutement.....	64
II.9.2.	Information des patients.....	64
II.9.3.	Visite de pré-inclusion	65
II.9.4.	Visite d'inclusion des patients	66
II.9.5.	Randomisation.....	66
II.9.5.1.	Démarche de randomisation	66
II.9.5.2.	Méthodes pour la randomisation	66
II.9.6.	Suivi	67

II.9.7.	Fin de la recherche	67
II.9.8.	Déroulement de l'étude	67
II.9.8.1.	Prémédication.....	67
II.9.8.2.	L'intervention.....	67
•	Monitoring.....	67
•	L'induction de l'anesthésie	68
•	Le per-opératoire.....	68
•	Le réveil.....	69
•	Le suivi dans le service.....	69
II.9.9.	Traitements et procédures associées.....	70
II.9.9.1.	Traitements/Procédures associées autorisées	70
II.9.9.2.	Traitements/Procédures associées interdites	70
II.9.10.	Déroulement de la recherche.....	70
II.9.10.1.	Calendrier de la recherche.....	70
II.9.10.2.	Suivi du patient	71
II.9.11.	Règles d'arrêt de la recherche.....	71
II.9.12.	Contraintes liées à la recherche et à l'indemnisation éventuelle des sujets/patients	72
II.9.13.	Gestion des effets secondaires.....	72
II.9.14.	Critères d'évaluation	73
II.9.14.1.	Critère principal	73
II.9.14.2.	Critères secondaires.....	73
II.9.15.	Surcoût de l'étude	73
II.9.16.	Circuit des produits.....	74
II.9.16.1.	Fourniture des produits	74
II.9.16.2.	Conditionnement et étiquetage des produits.....	74
II.9.16.3.	Expédition, gestion et dispensation des produits.....	74
II.9.16.4.	Stockage et retour/destruction des produits pas utilisés.....	74
II.9.17.	Insu	75
II.9.17.1.	Organisation de l'insu	75
II.9.17.2.	Levée de l'insu.....	75
II.9.18.	Considérations éthiques et réglementaires.....	75
II.9.19.	Recueil des données et des paramètres mesurés	77
II.9.20.	Droit d'accès aux données et documents source	78
II.9.20.1.	Accès aux données.....	78
II.9.20.2.	Données source	78
II.9.20.3.	Confidentialité des données	78
II.9.21.	Contrôle et assurance qualité.....	79
II.9.21.1.	Consignes pour le recueil des données.....	79

II.9.21.2.	Suivi de la recherche	79
II.9.21.3.	Contrôle de qualité	80
II.9.21.4.	Gestion des données.....	80
II.9.22.	Audit et inspection.....	81
II.9.23.	Analyse statistique.....	81
II.9.23.1.	Calcul de la taille de l'étude	81
II.9.23.2.	Méthodes statistiques employées	82
II.9.24.	Surveillance de la recherche	83
II.9.25.	Gestion des effets indésirables (EI) et des faits nouveaux	83
II.9.25.1.	Définition	83
II.9.25.2.	Description des évènements graves et attendus.....	84
II.9.25.3.	Conduite à tenir en cas d'évènements indésirables ou de faits nouveaux.....	85
II.9.25.4.	Déclaration et enregistrement des évènements indésirables graves inattendus et des faits nouveaux	87
II.9.25.5.	Rapport annuel de sécurité.....	87
II.9.26.	Conservation des documents et des données relatives à la recherche.....	87
II.9.27.	Règles relatives à la publication	88
II.9.27.1.	Communications scientifiques.....	88
II.9.27.2.	Communication des résultats aux patients.....	89
II.9.27.3.	Cession des données.....	89

TROISIEME PARTIE : Les résultats 90

III.	<u>Les résultats</u>	91
III.1.	Critères d'inclusion et de non inclusion	92
III.2.	Caractéristiques de la population	92
	Données démographiques.....	92
III.2.1.	Visite pré-opératoire	92
III.2.2.	Salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI).....	93
III.2.3.	Examen clinique.....	93
III.2.4.	Antécédents médicaux et chirurgicaux	94
III.2.5.	Les allergies.....	95
III.3.	Données cliniques	95
III.3.1.	Score CHEOPS	95
III.3.1.1.	Score CHEOPS à 4 heures	95
III.3.1.2.	Scores CHEOPS en SSPI et dans le service.....	95
III.3.2.	Objectifs secondaires de l'étude	97
III.3.2.1.	Consommation de morphine	97
•	SSPI	97

•	Pendant les 24 premières heures	100
III.3.2.2.	Consommation de codéine	102
III.3.2.3.	Évaluation des nausées et des vomissements	103
•	Incidence cumulée de NVPO	103
•	Répartition des NVPO au cours des 24 premières heures	104
•	Traitement antiémétique complémentaire	105
III.3.3.	Les traitements à effet antalgique et autres	106
III.3.3.1.	En per-opératoire.....	106
III.3.3.2.	En cours d’hospitalisation	106
III.3.4.	Évaluation des reprises alimentaires et liquidiennes	107
III.3.5.	Sorties prématurées et abandon	108
III.3.6.	Complications au cours de l’hospitalisation	108
III.3.6.1.	Effets indésirables à type d’allergie	108
III.3.6.2.	Autres effets indésirables	108
•	Conséquences des effets indésirables	110
•	Ré-hospitalisation	111
QUATRIEME PARTIE : Discussion		112
IV. <u>Discussion</u>.....		113
IV.1.	Caractéristiques de la population étudiée	114
IV.2.	Les scores CHEOPS	115
IV.3.	Les traitements antalgiques	116
IV.4.	Les NVPO	117
IV.5.	La reprise alimentaire et liquidienne	118
IV.6.	Les complications	119
IV.7.	Revue de la littérature.....	120
IV.8.	Critiques méthodologiques	120
CONCLUSION		123
BIBLIOGRAPHIE.....		124
ANNEXES		136
Serment d’Hippocrate		141

ANNEXES

Annexe 1: Échelle CHEOPS

ECHELLE CHEOPS (*Children's Hospital of eastern Ontario Pain Scale*)

Pour enfants de 1 à 7 ans - Score de 4 (normal) à 13 (maximum), seuil de traitement 8

Pleurs

- 1 : Pas de pleurs
- 2 : Gémissements ou pleurs
- 3 : Cris perçants ou hurlements

Visage

- 0 : Sourire
- 1 : Visage calme, neutre
- 2 : Grimace

Plaintes verbales

- 0 : Parle de choses et d'autres sans se plaindre
- 1 : Ne parle pas, ou se plaint, mais pas de douleur
- 2 : Se plaint de douleur

Corps (torse)

- 1 : Corps (torse) calme, au repos
- 2 : Change de position ou s'agite, ou corps arqué ou rigide ou tremblant, ou corps redressé verticalement, ou corps attaché

Mains : touchent la plaie

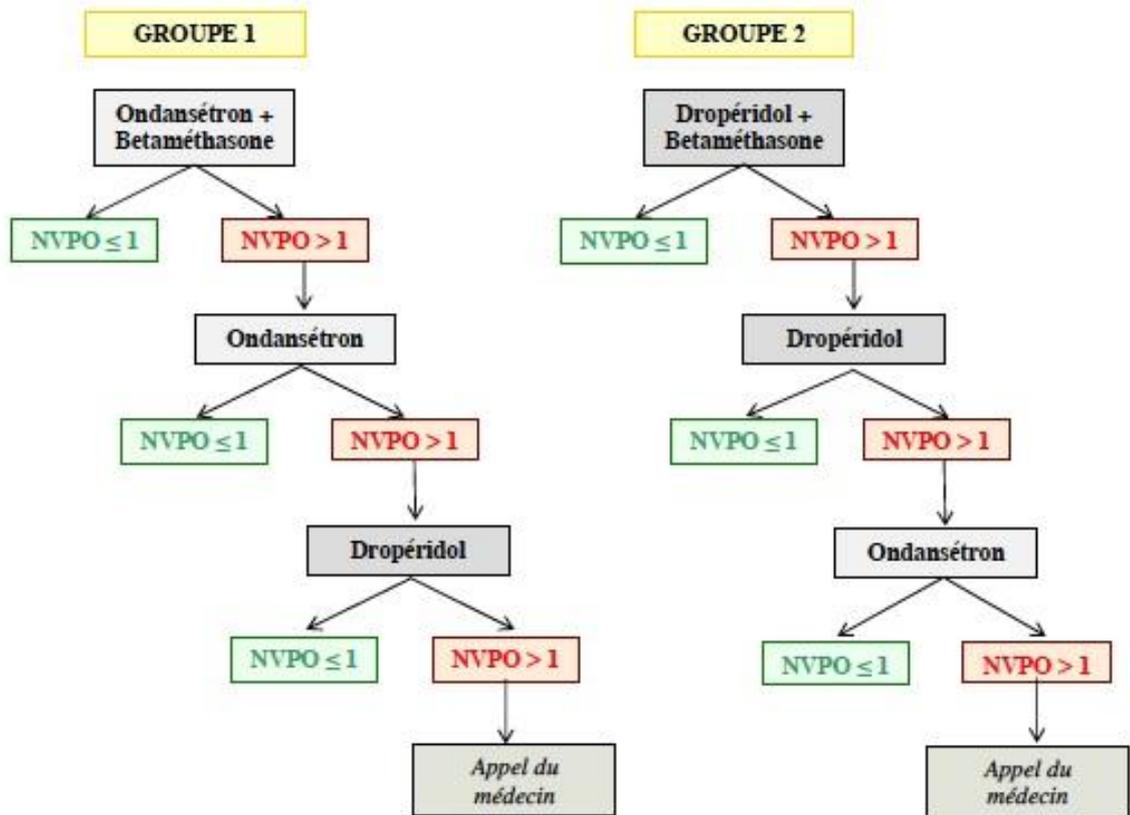
- 1 : N'avance pas la main vers la plaie
- 2 : Avance la main ou touche ou agrippe la plaie, ou mains attachées

Jambes

- 1 : Relâchées ou mouvements doux
- 2 : Se tordent, se tortillent, ou donnent des coups, ou jambes redressées ou relevées sur le corps, ou se lève ou s'accroupit ou s'agenouille, ou jambes attachées

Annexe 2: Schéma de la recherche en fonction des deux groupes de patients.

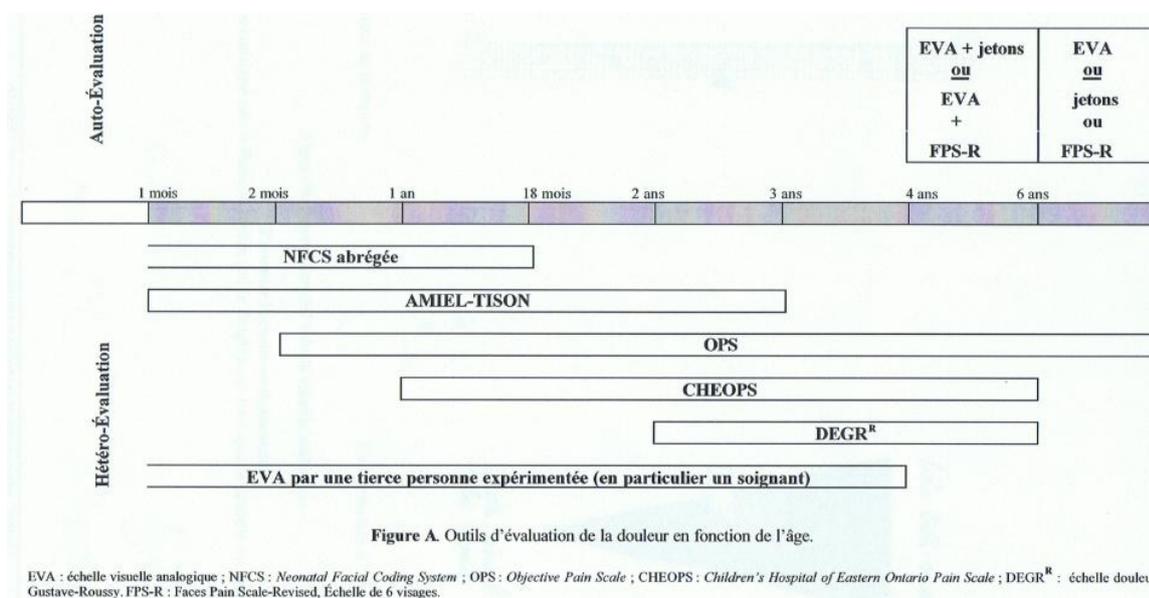
PRE-MEDICATION	Midazolam : 0,3 mg/kg intra-rectal Atropine : 20 µg/kg sous-cutanée
PENDANT LA CHIRURGIE	Betaméthasone : 0,1 mg/kg IV + Ondansétron : 0,1 mg/kg IV lente OU Betaméthasone : 0,1 mg/kg IV + Dropéridol : 0,05 mg/kg IV Paracétamol inj. : 15 mg/kg IV lente puis 15 mg/kg / 6 h pendant 24 h Niffluril® : 40 mg/kg intra-rectal en 2 fois / 24 h Morphine : 75 µg/kg IV puis 25 µg/kg / 10 minutes (SSPI) Codéine : 0,5 mg/kg / 4 h puis 0,75 mg/kg / 4 h si CHEOPS > 8 puis 1 mg/kg / 4 h si CHEOPS > 8



Annexe 3: Caractéristiques des principaux anti-émétiques utilisés en pédiatrie.

Molécule	Posologie (IV)	Moment d'injection	Age minimal préconisé	Type de chirurgie
Dropéridol	20-50 µg/kg, max. 1,25 mg	Induction et Fin chirurgie	1 an	Strabisme, ORL
Dexaméthasone	150 µg/kg, max. 5mg	Induction	2 ans	Strabisme
Ondansétron	50-100 µg/kg, max. 4 mg	Induction	1 mois	ORL, strabisme, orchidopexie, hernie, orthopédique
Dolasétron	350 µg/kg, max. 12,5 mg	Induction	2 ans	Strabisme, hernie, phimosis
Granisétron	40 µg/kg, max. 0,6 mg	Induction	2 ans	Strabisme, hernie, phimosis
Tropisétron	100 µg/kg, max. 2 mg	Induction ou fin chirurgie	1 an	Amygdale, végétations

Annexe 5: Échelles d'évaluation de la douleur chez l'enfant en fonction de l'âge.



Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de la gorge.

Figure 2 : Mécanisme d'action du paracétamol.

Figure 3 : Mécanisme d'action proposé dans l'activité analgésique du paracétamol après administration par voie orale (Mallet et Al.).

Figure 4 : Organisation de la randomisation.

Figure 5 : Flux des patients.

Figure 6 : Antécédents.

Figure 7 : Antécédents respiratoires et ORL.

Figure 8 : Score CHEOPS des premières 24 heures (médianes).

Figure 9 : Graphique illustrant l'analyse des variances (ANOVA) des scores CHEOPS en fonction du temps dans les premières 24 heures.

Figure 10 : Analyse descriptive de la dose de titration en morphine (en μg) en SSPI, par groupe sous forme de médianes et intervalles interquartiles (1) et sous forme de moyennes (2).

Figure 11 : Pourcentage d'enfants ayant reçu une titration de morphine (μg) en SSPI en fonction des groupes.

Figure 12 : Répartition des doses de morphine (μg) quant la titration à la SSPI.

Figure 13 : Doses médianes et intervalles interquartiles (en μg) de morphine consommée dans les deux groupes dans les premières 24 heures.

Figure 14 : Pourcentage des patients ayant consommé de la codéine (mg) dans le service au cours des premières 24 heures après la chirurgie.

Figure 15 : Moyennes des doses de codéine (mg).

Figure 16 : Incidence cumulée de NVPO entre les deux groupes dans les premières 24 heures.

Figure 17 : Score NVPO en fonction du temps.

Figure 18 : Pourcentage des effets indésirables.

Figure 19 : Thérapeutique mise en place pour les effets indésirables et évolution.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Recueil des scores CHEOPS au cours de l'étude pilote.

Tableau 2 : Récapitulatif du suivi du patient.

Tableau 3 : Conduite à tenir en cas d'évènements indésirables ou de faits nouveaux.

Tableau 4 : Données démographiques (moyenne et déviation standard) .

Tableau 5 : Score CHEOPS à 4 heures (médiane et intervalles interquartiles).

Tableau 6 : Comparatif de la consommation de morphine en SSPI.

Tableau 7 : Comparatif des doses de morphine (μg) sur 24 heures.

Tableau 8 : Comparatif des doses de codéine (mg).

Tableau 9 : Antalgiques per-opératoire (médiane et intervalles interquartiles).

Tableau 10 : Consommation d'antalgiques durant l'hospitalisation (médiane et intervalles interquartiles).

Tableau 11 : Évaluation des reprises alimentaires (liquidiennes et solides) (médiane, intervalles interquartiles et pourcentages).

Tableau 12 : Effets indésirables non graves au cours de cette étude.

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 donnerai mes soins à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

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.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, le les instruirai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Résumé

Justification : Le mécanisme d'action du paracétamol dans le traitement de la douleur est encore incertain. Une hypothèse fait intervenir une interaction avec le système sérotoninergique. De plus, les sétrons doivent leur propriété anti-émétique grâce à leur effet antagoniste des récepteurs sérotoninergiques. Ainsi, l'administration conjointe dans la période péri-opératoire de paracétamol et d'un sétron pourrait théoriquement entraîner une diminution/perde d'activité du paracétamol sur la douleur.

Objectifs : Le but de cette étude clinique est de démontrer que l'association paracétamol/ondansétron est moins efficace que l'association paracétamol/dropéridol dans le traitement de la douleur post-amygdalectomie chez les enfants. Les objectifs secondaires sont de comparer la consommation antalgique en équivalent (morphine/codéine) et de comparer l'incidence cumulée de nausées et vomissements entre les deux groupes de patients sur les 24 premières heures post-opératoires.

Les patients âgés de 2 à 7 ans et opérés d'une amygdalectomie sont inclus. Ils ont tous reçus du paracétamol intraveineux en per-opératoire avec soit de l'ondansétron ou du dropéridol. Les scores de douleur sont représentés par l'échelle CHEOPS durant les 24 premières heures. De plus, les patients reçoivent de la morphine per-opératoire ainsi qu'en salle de réveil si nécessaire et un anti-inflammatoire pour la douleur postopératoire ; dans le service, de la codéine orale est prescrite si besoin. Les scores de douleur sont enregistrés régulièrement pendant les 24 premières heures ainsi que la consommation d'opioïdes et l'incidence cumulée des nausées et vomissements. Les effets secondaires sont aussi répertoriés.

Objectif principal : les scores de douleur à la 4^{ème} heure au repos après administration per-opératoire de paracétamol et ondansétron ou de dropéridol.

Objectifs secondaires : la consommation d'antalgiques dans les 24 premières heures ; et l'incidence de nausées et vomissements.

Schéma de la recherche: Etude prospective, randomisée, contrôlée, en double insu partiel et monocentrique.

Critères d'éligibilité :

- **Critères d'inclusion :** amygdalectomie chez les enfants âgés de 2 à 7 ans, hospitalisés pour 24 heures au moins ; consentement des deux parents ; affiliation des titulaires de l'autorité parentale à un régime de sécurité sociale.
- **Critères d'exclusion :** séjour à l'hôpital de moins de 24 heures ; patients recevant déjà des antalgiques ; allergie ou contre-indications à un des médicaments de l'étude.

Plan d'étude : Randomisation en deux groupes recevant tous du paracétamol puis soit de l'ondansétron soit du dropéridol. Mesure de scores de douleur en utilisant l'échelle CHEOPS au repos. Mesure de la consommation de morphine / codéine ainsi que l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires.

Nombre de sujets : 35 patients dans le groupe ondansétron et 34 patients dans le groupe dropéridol ont été inclus dans cette étude d'octobre 2011 à juin 2012.

Analyse statistique : Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique de Limoges au moyen du logiciel SAS[®] V 9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de signification statistique retenu pour l'ensemble des analyses est fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter et en insu des groupes de traitement. Les analyses ont été conduites et présentées selon les recommandations de CONSORT Statement. La comparaison des moyennes des scores CHEOPS entre les 2 groupes a été réalisée par le test t de Student ou le test de Wilcoxon sur séries non appariées en cas de non-respect des conditions d'application du test de Student.

Résultat : Le score CHEOPS à la 4^{ème} heures (médiane à 5) et la consommation de morphine et de codéine dans le service (respectivement, 1600 vs 1287 et 0 vs 0) sont similaires entre les 2 groupes ($p > 0.05$). En revanche, la dose médiane de titration en morphine en salle de réveil dans le groupe paracétamol/ondansétron est significativement différente (322.5 vs 0, $p = 0.015$) quand on compare avec le groupe paracétamol/dropéridol. De plus, l'incidence cumulée des nausées et vomissements post-opératoires, les effets secondaires et les autres effets enregistrés durant les premières 24 heures, ne présentent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Discussion/Conclusion : Une interaction entre le paracétamol et l'ondansétron est survenue chez les enfants recevant une titration en morphine plus importante en salle de réveil pour obtenir des scores de douleur similaires entre les deux groupes. C'est la première fois qu'une interaction entre le paracétamol et les sétrons a été mise en évidence en pratique clinique. Néanmoins, d'autres études seraient nécessaires pour évaluer si l'on pourrait retrouver cette interaction dans d'autres groupes de population et si ce résultat clinique est suffisamment pertinent pour empêcher l'administration conjointe de ces deux médicaments dans le futur.

Abstract

Background: The mechanism of action of paracetamol (acetaminophen) in the treatment of pain is still unclear. One suggestion involves an interaction with the serotonergic system. Furthermore, setrons have antiemetic properties by acting as antagonists on serotonin receptors. Therefore, co-administration during the perioperative period of paracetamol and a setron could theoretically lead to a decrease or a loss of analgesic properties of paracetamol.

Purpose: The aim of this clinical study is to demonstrate that the association paracetamol / ondansetron is not as effective as the association paracetamol / droperidol in the treatment of pain in children following tonsillectomy. The secondary objectives are to compare opioid consumption (morphine / codeine) and the cumulated incidence of nausea and vomiting between the two groups of patients in the first 24 hours after surgery.

Patients aged 2-7 years old and scheduled for a tonsillectomy were recruited. They all received intraoperatively intravenous paracetamol together with either ondansetron or droperidol. Pain scores using the CHEOPS scale were recorded for 24 hours. Furthermore, patients received i.v. morphine during the operation and in the recovery room if necessary and a non-steroidal anti-inflammatory drug for postoperative pain; on the ward, oral codeine was administered when needed. Pain scores were recorded regularly for up to 24 hours together with opioid consumption and the incidence of nausea and vomiting in the same period. Adverse events were also recorded.

Primary outcome: pain scores at rest 4 hours after administration of paracetamol and ondansetron / droperidol intraoperatively.

Secondary outcomes: analgesic consumption in the first 24 hours; incidence of nausea and vomiting.

Study design: Prospective, randomized, double blind controlled-study in one center.

Eligibility criteria:

- o **inclusion criteria:** tonsillectomy in a child 2-7 years old who is hospitalized for at least 24 hours ; informed consent from one parent at least.
- o **exclusion criteria:** hospital stay of less than 24 hours ; patient already on pain medication ; allergic patient with a contra-indication to one of the study drugs.

Interventions: Randomization in two groups receiving all paracetamol together with either ondansetron or droperidol. Measurement of pain scores using the CHEOPS scale during 24 h. Measurement of morphine / codeine consumption and of the incidence of postoperative nausea and vomiting.

Number of subjects: 35 patients in the ondansetron group and 34 patients in the droperidol group were recruited in a study lasting from October 2011 to June 2012.

Statistical analysis: Statistical analyses were performed by the Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique of Limoges teaching hospital using SAS® Software V 9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Level of significance was 5% for all analyses. Analyses were performed on an intent-to-treat basis. Besides, analyses were performed and presented in agreement with CONSORT Statement guidelines. Comparison of CHEOPS mean between groups was performed using Student t test or Wilcoxon rank signed test depending on the respect of condition of application of Student t test.

Results: The CHEOPS score at 4 h (5) and the consumption of morphine and codeine on the ward (respectively, 1600 vs 1287 and 0 vs 0) were similar in both groups ($p > 0.05$). In contrast, the median morphine titration dose in the recovery room in the paracetamol / ondansetron group was significantly different (322.5 vs. 0, $p = 0.015$) when compared to the paracetamol / droperidol group. As for the cumulated incidence of postoperative nausea and vomiting, side effects and other parameters recorded during the first 24 h, no statistical difference was present between the two groups of patients.

Discussion / Conclusion: An interaction between paracetamol and ondansetron did occur with children receiving significantly more morphine during the titration of pain in the recovery room to achieve similar pain scores between the two groups. This is the first time that the interaction between paracetamol and a setron is reported in a clinical setting. More studies are necessary to evaluate if it could be found in other population groups and if it is clinically relevant enough to preclude the simultaneous administration of both drugs in the future.

Keywords: pain, acetaminophen, setron, tonsillectomy, morphine.

Service d'anesthésie-réanimation du CHU Limoges, 2 av Martin Luther King, 87042 Limoges.
