

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2005

Thèse pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification en Anesthésie - Réanimation chirurgicale

Par

Mélanie Tissot

Née le 15 septembre 1976 à Fontenay aux roses

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2005

Morphine intraveineuse continue
pour l'analgésie postopératoire
en secteur d'hospitalisation pédiatrique

Président du jury : Monsieur le Professeur Michel PINAUD
Directeur de thèse : **Madame le Docteur Corinne LEJUS**

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE

1. INTRODUCTION

2. OBJECTIFS

3. MATERIEL ET METHODE

3.1. Patients

3.2. Analgésie postopératoire

3.3. Surveillance

3.4. Analyse statistique

4. RESULTATS

4.1. Données démographiques

4.2. Chirurgie

4.3. Autres agents ou techniques analgésiques

4.4. Morphine

4.5. Effets secondaires

4.6. Surveillance

4.7. Efficacité

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

GLOSSAIRE

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALR	anesthésie locorégionale
IV	intraveineux
NVPO	nausées-vomissements postopératoires
PCA	patient controlled analgesia
SpO ₂	saturation percutanée en oxygène
SSPI	salle de surveillance post-interventionnelle
USI	unité de soins intensifs

1. INTRODUCTION

En chirurgie générale, la pratique d'une anesthésie locorégionale (ALR) est le plus souvent la solution de choix chez l'enfant pour assurer une prise en charge optimale de la douleur postopératoire (1,2,3). Après chirurgie majeure, en l'absence d'ALR ou en relais d'un bloc en injection unique, le recours à la morphine est incontournable. Plusieurs voies d'administration sont possibles. La voie sous-cutanée est obsolète chez l'enfant. L'injection est douloureuse et la résorption variable du fait d'un panicule adipeux plus ou moins développé. De plus, elle ne met pas à l'abri d'une dépression respiratoire contemporaine du pic de résorption plasmatique et qui survient avec retardement quand l'infirmière n'est plus dans la chambre (4). Elle n'a d'intérêt qu'en cas de pauvreté du capital veineux. La voie intramusculaire doit être abandonnée car elle est source de douleur et d'angoisse (5,6). La voie orale est une bonne alternative à la voie veineuse dès que la reprise de l'alimentation est possible mais elle n'est pas toujours disponible et sa biodisponibilité est faible. Le mode d'administration privilégié est donc la voie intraveineuse. L'analgésie autocontrôlée (PCA) est la technique d'administration de choix dès que le niveau de compréhension de l'enfant le permet, en pratique à partir de 5 - 7 ans. L'âge limite de 5 ans est souvent retrouvé dans la littérature mais l'expérience montre que le résultat est moins aléatoire à partir de 7 ans et est bien corrélé avec la capacité à utiliser une échelle visuelle analogique (5,7). Lorsque la voie digestive n'est pas utilisable et/ou que l'âge ou un handicap exclue l'usage de la PCA, la seule possibilité reste l'administration intraveineuse (IV) continue. Elle permet en outre une analgésie continue la nuit quand l'enfant dort ce qui peut faire étendre ses indications chez les enfants de plus de 7 ans ayant bénéficié d'une chirurgie lourde. L'administration par bolus discontinus est possible mais serait moins efficace (8).

Les données concernant l'efficacité et les effets secondaires liés à l'administration de morphine par voie IV continue chez l'enfant sont peu nombreuses dans la littérature. Historiquement, son utilisation a débuté chez les enfants atteints de pathologie cancéreuse pris en charge en unité de soins palliatifs (9). Puis, quelques études ont été menées dans le cadre de l'analgésie postopératoire

montrant son efficacité et son innocuité (10-13). D'autres l'ont comparée à la voie intramusculaire (14,15), aux bolus discontinus (8,16,17) et à la PCA (18,19). Les résultats sont discordants quant à sa supériorité pour la qualité de l'analgésie vis à vis des bolus discontinus, certaines montrant une supériorité de la voie IV continue (8) et d'autres pas (16,17). Aucune différence n'est établie avec la PCA (18,19). En revanche, elle s'avère plus efficace que la voie intramusculaire sans majoration des effets indésirables (14,15).

Outre les nausées/vomissements, prurit et rétention urinaire, la complication la plus redoutée demeure la dépression respiratoire (20). En effet, chez le prématuré et le nouveau-né, la demi-vie d'élimination plasmatique de la morphine est allongée en raison de l'effondrement de la clairance plasmatique liée à l'immaturité hépatique (21-29). Cette altération du métabolisme des morphiniques explique des concentrations plasmatiques excessivement variables et un risque de dépression respiratoire plus élevé nécessitant d'adapter les doses (19,20,29,30,31). Des épisodes convulsifs sont rapportés chez le nouveau-né lors de l'administration postopératoire continue de morphine témoignant du risque d'accumulation (32). De plus, chez le nouveau-né, l'immaturité rénale est susceptible de ralentir l'élimination du M-6 glucuronide, métabolite actif de la morphine obtenu par glycuconjugaison et possédant aussi des propriétés analgésiques (33-37). Les paramètres pharmacocinétiques de l'adulte sont acquis entre 1 et 6 mois (38). Chez l'enfant pré-scolaire la clairance d'élimination hépatique dépasserait même celle de l'adulte, du fait d'une masse et d'un débit hépatique plus élevés (23). Par contre, à concentration sérique équivalente, l'effet dépresseur respiratoire de la morphine est comparable chez le nouveau-né, le jeune nourrisson et l'enfant plus grand (39).

L'administration IV continue de morphine impose donc une surveillance rapprochée des nouveau-nés et des nourrissons de moins de 6 mois idéalement dans une structure de soins continus ou intensifs (USI) pédiatriques (40,41). Mais dans un service spécialisé de chirurgie infantile, il n'est pas envisageable de placer systématiquement en USI tous les enfants en bénéficiant du fait du nombre limité de places, sans restreindre considérablement les indications de ce type d'analgésie. La morphine IV continue est envisageable en secteur d'hospitalisation conventionnelle à condition qu'une surveillance adaptée par du personnel qualifié soit pratiquée. Ce

mode d'administration est utilisé dans notre établissement depuis 1994 et s'inscrit dans le cadre d'une analgésie de type multimodal dont le but est de potentialiser les effets analgésiques de la morphine et d'en diminuer la posologie et les effets secondaires. A ce titre, la kétamine à doses infra-anesthésiques est à l'essai dans notre unité depuis maintenant 4 ans mais n'avait encore jamais été évaluée quant à son efficacité et sa tolérance. Deux méta-analyses récentes montrent des résultats contradictoires concernant son rôle d'épargne morphinique et ses effets secondaires (42,43). Sa place reste donc à préciser, d'autant que les données de la littérature chez l'enfant sont rares.

L'utilisation de morphine IV continue a nécessité l'élaboration de procédures standardisées de surveillance et de prescription ainsi qu'une formation spécifique du personnel. Le risque de banalisation existe, notamment lorsque des membres du personnel médical et paramédical peu habitués à ce type de pratique sont amenés à prendre en charge ces enfants (médecins junior, internes, jeunes puéricultrices...).

Le but de ce travail rétrospectif a été d'évaluer notre pratique, à l'aide d'une étude descriptive, pour sensibiliser l'ensemble de l'équipe aux effets secondaires, détecter d'éventuels facteurs de risque et optimiser la surveillance.

2. OBJECTIFS

Les objectifs de cette étude rétrospective, réalisée dans le service de chirurgie infantile du CHU de Nantes sur une série de dossiers de 236 enfants tirés au sort entre 1998 et 2005 ont été l'analyse :

- des effets secondaires associés à l'utilisation de morphine IV continue et la recherche de facteurs de risque,
- des doses utilisées et des modifications de posologies en cours de traitement,
- de la qualité de la surveillance,
- de l'efficacité du traitement,
- de l'efficacité et de la tolérance de la kétamine dans le sous-groupe en ayant bénéficiée.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Patients

Cette revue de dossiers a inclus 236 enfants âgés de 2 mois à 18 ans ayant bénéficié de l'administration postopératoire de morphine par voie IV continue, hospitalisés en secteur d'hospitalisation conventionnelle de chirurgie pédiatrique. La sélection des dossiers a débuté par l'élaboration d'une liste d'indications chirurgicales majeures, justifiant dans les pratiques habituelles de l'équipe la prescription de morphine IV continue en postopératoire. Un listing de patients a été établi à partir du thésaurus chirurgical sur les années 1998 à 2005. L'extraction des dossiers a été menée de mai 2003 à mai 2005. De façon parallèle, une fraction des dossiers des enfants opérés durant cette période et recevant de la morphine a été également incluse selon les disponibilités de l'investigateur. Lors du recueil des données, les informations présentes dans les transmissions infirmières ont été prises en compte en complément de la feuille de recueil.

Les patients étaient transférés dans le service de chirurgie infantile, soit directement à la sortie de SSPI, soit après un court séjour en USI pédiatriques selon la nature de la chirurgie et les antécédents de l'enfant. Tous les enfants ont bénéficié d'une anesthésie générale. L'analgésie peropératoire était assurée soit par une technique d'ALR en dose unique, soit par morphinique intraveineux selon le type de chirurgie. Les enfants ayant bénéficié de morphine uniquement en réanimation pédiatrique ou d'une technique d'anesthésie locorégionale continue postopératoire ont été exclus de l'analyse.

3.2. Analgésie postopératoire

L'administration de morphine était débutée soit en période peropératoire, soit en SSPI après titration par bolus de 50 à 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. La prescription et l'administration de morphine faisaient l'objet d'un protocole standardisé (annexe 1). La seringue de morphine était préparée en diluant 1 mg.kg^{-1} dans 48 ml de NaCl 0,9 % (20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ par ml). Elle était connectée sur la ligne de perfusion veineuse au plus

près possible du malade avec une valve anti-retour en amont pour éviter tout bolus accidentel. Le débit initial était de 1 à 2 ml.h⁻¹ (20 à 40 µg.kg⁻¹.h⁻¹) à la discrétion du médecin anesthésiste selon le niveau prévisible de douleur postopératoire. Le retour en secteur d'hospitalisation n'était autorisé qu'une fois l'analgésie jugée suffisante avec un état de conscience et des constantes vitales satisfaisantes. Dans le service, en cas d'analgésie insuffisante, la consigne était d'injecter un bolus de 2 ml par 10 minutes puis d'augmenter la vitesse de perfusion de 0,5 ml.h⁻¹ et enfin, en cas d'échec, d'appeler le médecin anesthésiste pédiatrique de garde sur place. Tous les enfants recevaient systématiquement par voie IV ou orale 15 mg.kg⁻¹ de paracétamol toutes les 6 heures, débuté au minimum une heure avant la fin de la chirurgie. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de kétamine ou de benzodiazépines était laissée au choix du médecin. Pour la kétamine, la procédure de prescription et d'injection était également standardisée (2 mg.kg⁻¹ dans 48 ml de NaCl 0,9 %, vitesse 2 ml.h⁻¹, au plus près du patient).

3.3. Surveillance

La surveillance paramédicale était horaire et faisait l'objet d'un recueil sur une fiche stéréotypée (annexe 2). La sédation était cotée sur une échelle de 1 à 5 (1 = patient éveillé, 2 = patient somnolent, 3 = patient endormi, facilement réveillable, 4 = patient endormi se réveillant si on le secoue, 5 = patient non réveillable). L'état respiratoire du patient était évalué par la fréquence respiratoire et la mesure continue de la saturation percutanée en oxygène (SpO₂) avec une alarme audible du poste infirmier. La douleur était cotée à l'aide d'un score gradué de 1 à 5 (1 = patient calme et détendu, 2 = patient souffrant pendant les soins, 3 = patient crispé, prenant une attitude antalgique, 4 = patient geignant, agité ou réclamant un calmant, 5 = patient prostré). L'efficacité du traitement antalgique était cotée de 1 à 3 (1 = traitement efficace, 2 = traitement suffisant, 3 = traitement inefficace). La présence de troubles du comportement, de nausées/vomissements (NVPO), de prurit, d'une rétention urinaire en l'absence de sondage, était notée ainsi que toute modification du débit de morphine ou d'injection de bolus supplémentaires.

Un surdosage était suspecté devant un ralentissement de la fréquence respiratoire défini en dessous de valeurs seuils déterminées en fonction de l'âge (<

20 en dessous de 6 mois, < 16 entre 6 mois et 2 ans, < 14 entre 2 et 10 ans, < 12 au delà de 10 ans), chez les enfants ayant nécessité l'administration de naloxone ou en cas d'hypoxémie. Celle-ci était jugée modérée pour une SpO₂ entre 90 et 95 %, sévère en dessous de 90%. Un surdosage était également suspecté en cas de somnolence excessive, définie par un patient difficilement réveillable, devant être secoué pour se réveiller voire non réveillable (score= 3, 4 ou 5 sur l'échelle d'évaluation de l'état de conscience). Des directives étaient données en cas de surdosage (FR < à un seuil déterminé en fonction de l'âge de l'enfant ou somnolence excessive) avec arrêt de la perfusion, appel du médecin anesthésiste, stimulation et oxygénation de l'enfant et éventuellement selon la gravité de la situation, injection d'une dose de naloxone de 50 µg.kg⁻¹ (1 ampoule de 1 mg diluée dans 10 ml de NaCl, injection de 0,5 ml.kg⁻¹).

Des formations à la détection des signes prémonitoires de surdosage, aux gestes d'urgence et à l'utilisation du chariot d'urgence ont été régulièrement mises en place en fonction des changements de personnel. De même, les procédures de dilution de la morphine, l'utilisation des pompes débitmétriques et des scores de douleur ont été détaillées. Un chariot d'urgence comportant le matériel standard de réanimation pédiatrique était disponible dans le service. Une ampoule de naloxone et le matériel nécessaire à sa dilution (aiguille, ampoules de NaCl 0,9 %, seringue), une source d'oxygène et une aspiration murales étaient présentes près du lit de l'enfant. Un médecin anesthésiste pédiatrique était joignable sur place à tout moment et effectuait des visites régulières (au minimum matin et soir) dans le service afin d'évaluer l'état clinique des enfants.

3.4. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentage des réponses exploitables et les valeurs numériques continues en médiane et percentiles 25 - 75 %. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statview[®] 5 (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA). Les proportions ont été analysées par un Chi 2 et un test exact de Fischer. Les données non paramétriques ont été analysées à l'aide du test U de Mann Whitney et de Kruskal-Wallis. $P < 0,05$ a été retenu comme seuil de signification statistique.

L'analyse a comporté une description des caractéristiques démographiques de la population (sexe, âge, poids, antécédents de prématurité, pratique d'une anesthésie locorégionale, type de chirurgie). Les enfants ont été répartis en 4 classes en fonction de leur âge: enfants âgés de moins de 6 mois, entre 6 et 12 mois, entre 12 et 36 mois et au-delà de 36 mois. L'étude a porté sur l'incidence des effets secondaires (NVPO, prurit, rétention urinaire, troubles du comportement, suspicion de surdosage), les médicaments associés à visée antalgique ou sédatif (paracétamol, AINS, kétamine, benzodiazépines), la présence ou non d'une hospitalisation en réanimation et dans ce cas du délai de transfert en service conventionnel. L'analyse des modalités d'administration de la morphine a pris en compte la durée d'administration, le débit initial, le débit maximal, le nombre de bolus, d'augmentation et de diminution de débit et l'incidence de l'arrêt prématuré temporaire ou définitif. Le nombre de scores de sédation, de douleur et d'efficacité du traitement a été comptabilisé pour chaque patient. Une analyse univariée a tenté d'identifier les facteurs susceptibles d'influer la survenue d'effets secondaires. Une analyse descriptive a été menée dans le sous-groupe des enfants ayant bénéficié de l'administration de kétamine pour évaluer sa tolérance.

4. RESULTATS

4.1. Données démographiques

Au total, 236 enfants (dont 91 (38,5%) de sexe féminin) âgés de 2 à 216 mois, d'âge médian 17,5 (8 – 69) mois ont été inclus dans cette analyse entre 1998 et 2005 de manière rétrospective (tableau 1) : 12% (27) étaient âgés de moins de 6 mois, 30% (72) de moins d'1 an, 17% (40), de 1 à 3 ans et 41% (97) de plus de 3 ans. Le poids médian était de 11 (8 – 20) kg. Vingt enfants (8,5%) étaient d'anciens prématurés.

Tableau 1. Données démographiques (n = 236).

Age (mois)	n	%
2 à 5	27	12
6 à 11	72	30
12 à 17	19	8
18 à 24	7	3
24 à 30	7	3
30 à 36	7	3
≥ 36	97	41

4.2. Chirurgie

La majorité des enfants a subi une chirurgie orthopédique (47,5%) dont 74% consistait en une cure de pieds bots (tableau 2 et 3). Les indications chirurgicales variaient en fonction de l'âge ($p < 0,0001$). Les enfants de moins de 6 mois ont subi essentiellement une chirurgie thoracique (lobectomie pulmonaire), ceux de 6 à 11 mois une cure de pieds bots (tableau 4) et ceux de plus de trois ans une chirurgie orthopédique.

Tableau 2. Indications chirurgicales (n = 236).

	n	%
Orthopédie - traumatologie	112	47,5
Chirurgie thoracique	40	17
Brûlure : excision - greffe	38	16
Chirurgie viscérale	29	12
Urologie	9	4
Chirurgie plastique et reconstructrice	6	2,5
Divers	2	1

Tableau 3. Indications en chirurgie osseuse (n = 112).

	n	%
Pied bot unilatéral	53	47
Pied bot bilatéral	30	27
Divers	11	10
Cure de scoliose	6	5
Ostéotomie de bassin/fémur	5	4,5
Tumeurs	4	3,5
Traumatologie	3	3

Tableau 4. Indications chirurgicales en fonction de la classe d'âge (%).

	< 6 mois n = 27	6 à 11 mois n = 72	12 à 35 mois n = 40	>36 mois n = 97
Chirurgie viscérale	7,5	1,5	5	25
Urologie	3,5	1,5	7	4
Chirurgie thoracique	89	3	12	9,5
Brûlure	0	1,5	45	18,5
Chirurgie plastique	0	3	5	2
Orthopédie - traumatologie	0	89,5	26	39
Autres	0	0	0	2

4.3. Autres agents ou techniques analgésiques

Une anesthésie caudale a été pratiquée dans 89 cas (37,7%). Chez 81 enfants, la bupivacaïne 0,25 % adrénalinée a été associée à de la clonidine ($1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$). Deux enfants ont bénéficié d'un bloc périphérique. Dans deux cas, la morphine IV continue a été débutée en raison de l'échec d'une analgésie péridurale continue. La totalité des enfants a bénéficié d'une analgésie multimodale et a reçu d'autres antalgiques. Tous à l'exception d'un seul enfant ont reçu du paracétamol et 113 (48 %) un AINS dont 91% pour une chirurgie orthopédique (tableau 5).

Du clonazépam a été administré chez 28 (11 %) enfants par voie orale (n = 26) ou IV continue (n = 2) et du diazépam par voie orale chez 10 enfants (4,2%). Les enfants ayant reçu une benzodiazépine étaient plus âgés que ceux n'en ayant pas reçu (p= 0,001) (tableau 6). La prescription de benzodiazépines était liée au type de chirurgie (p = 0,02) (tableau 7). Le taux de sédation excessive était plus important chez les enfants ayant reçu du clonazépam (43% des enfants ayant reçu du clonazépam) (p = 0,007). Par contre, Il n'y avait pas de différence pour le taux d'hypoxémies ou de bradypnées. Aucune différence n'a été établie pour le diazépam. Le clonazépam était prescrit soit pour poursuivre le traitement habituel chronique notamment des enfants infirmes moteurs cérébraux, soit pour le traitement des

douleurs à type de désafférentation. Le diazépam était prescrit pour ses effets myorelaxants après chirurgie ostéotendineuse ou pour ses effets anxiolytiques chez les enfants très anxieux.

Tableau 5. Prescription d' AINS en fonction de la chirurgie (n = 113).

	%
Orthopédie - traumatologie (n = 112)	91
Chirurgie thoracique (n= 40)	10
Brûlure (n = 38)	5
Chirurgie viscérale (n = 29)	3,5
Urologie (n = 9)	22
Chirurgie plastique et reconstructrice (n = 6)	33
Divers (n = 2)	0

Tableau 6. Prescription de benzodiazépine en fonction de la classe d'âge (n = 38).

Age (mois)	%
< 6	0
6 – 11	11
12 – 35	14
≥ 36	29

Tableau 8. Prescription de clonazépam en fonction du type de chirurgie (n = 28).

	%
Orthopédie – traumatologie (n = 112)	12,5
Chirurgie thoracique (n = 38)	2,5
Brûlure (n = 29)	24
Chirurgie viscérale (n = 29)	7
Urologie (n = 9)	11
Chirurgie plastique et reconstructrice (n = 6)	0
Divers (n = 2)	50

De la kétamine a été administrée chez 88 enfants (37 %) de 3 à 216 mois d'âge médian 50 (12,5 – 99) mois. Ces enfants étaient plus âgés que ceux n'en ayant pas bénéficié ($p < 0,0001$) (tableau 9). L'administration de kétamine n'a modifié aucun des paramètres descriptifs des modalités d'administrations (débit initial ou maximal, nombre de bolus additionnel, variation de débit), d'efficacité (nombre de scores de douleur côtés à 1), ou de tolérance de la morphine (incidence du prurit, de la rétention urinaire, des NVPO, des troubles du comportement, des situations évoquant la possibilité d'un surdosage, des somnolences excessives, des épisodes d'hypoxémie, de ralentissement de la fréquence respiratoire et la proportion d'enfants nécessitant une oxygénation nasale). En revanche la distribution des interventions était différente ($p = 0,003$) (tableau 10) et le taux de sondage urinaire peropératoire plus élevé dans le groupe kétamine ($p = 0,002$).

Tableau 9. Classe d'âge et kétamine (n = 88).

Age (mois)	Kétamine (%)
< 6	7,5
6 – 11	26
12 – 35	50
≥ 36	48,5

Tableau 10. Indications chirurgicales et kétamine (n = 88).

	Kétamine (%)
Orthopédie – traumatologie (n = 112)	33
Chirurgie thoracique (n = 40)	15
Brûlure (n = 38)	52,5
Chirurgie viscérale (n = 29)	52
Urologie (n = 9)	67
Chirurgie plastique et reconstructrice (n = 6)	50
Divers (n = 2)	50

4.4. Morphine

La morphine a été débutée en réanimation dans 43 cas (18 %), essentiellement pour une chirurgie thoracique (n = 30 soit 70%), pour une durée de 24 (24 – 78) heures. La durée d'administration dans le secteur d'hospitalisation était de 38 (22 – 48) heures et variait selon la chirurgie (figure 1) ($p = 0,002$). La morphine était débutée en réanimation chez les enfants les plus jeunes ($p < 0,0001$) (tableau 11).

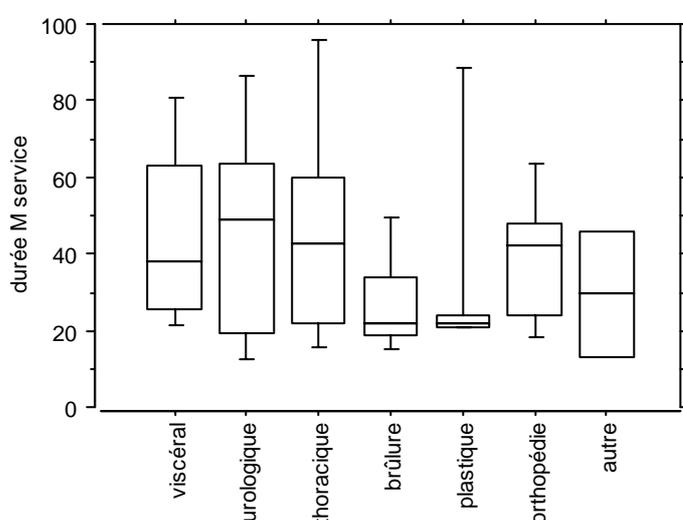


Figure 1 : Durée d'administration (heures) de la morphine en fonction de la chirurgie (n = 236).

Médianes (percentiles 10, 25, 75 et 90 %). Comparaison entre chirurgies, Analyse de Kruskal-Wallis, $p = 0,002$.

Tableau 11. Début de la morphine en réanimation en fonction de la classe d'âge (n = 43).

Age (mois)	%
< 6	96
6 – 11	0
12 – 35	9,5
≥ 36	13,5

Débit de morphine : La répartition des enfants selon le débit initial et maximal est indiquée dans le tableau 12. Dans la majorité des cas, les débits initial et maximal étaient de 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Cependant le débit initial ($p = 0,0007$) et maximal ($p = 0,0003$) étaient influencés par la classe d'âge. Un débit initial et maximal faible (10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) était plus fréquemment prescrit chez les enfants de moins de 6 mois.

Tableau 12. Répartition des enfants en fonction du débit initial et maximal (n = 236).

$\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	Débit initial (%)	Débit maximal (%)
10	7,5	5,5
20	63	45,5
30	7	17,5
40	22,5	30,3
50	0	0,4
60	0	0,8

Tableau 14. Répartition (%) du débit initial de morphine en fonction de la classe d'âge (n = 236).

$\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	< 6 mois (n = 27)	6 à 11 mois (n = 72)	12 à 35 mois (n = 40)	36 mois (n = 97)
10	26	1,5	12	4
20	55,5	73	57	62
30	3,5	8,5	5	7
40	15	17	26	27

Tableau 13. Répartition (%) du débit maximal de morphine en fonction de la classe d'âge (n = 236).

$\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	< 6 mois n = 27	6 à 11 mois n = 72	12 à 35 mois n = 40	>36 mois n = 97
10	22	1,5	12	1
20	59	40	45,5	46,5
30	4	28,5	14	14,5
40	15	28,5	26	37
50	0	1,5	0	0
60	0	0	2,5	1

Bolus et augmentation de débit. Une augmentation de débit a été nécessaire chez 74 enfants (31%) et au moins un bolus additionnel de morphine chez 92 enfants (39 %). Le nombre de bolus était lié à l'âge ($p < 0,015$). Les enfants les plus jeunes ont reçu moins de bolus additionnels que les plus âgés.

Diminution. Le débit a été diminué au moins une fois dans 165 cas (70%), chez 45 enfants devant la présence d'un signe clinique pouvant évoquer la possibilité d'un surdosage, chez 113 enfants en raison de l'absence de douleur, dans 7 cas devant l'apparition d'un prurit. La morphine a été diminuée une seconde fois dans 89 cas pour absence de douleur (n = 71), crainte d'un surdosage (n = 17) et apparition d'un prurit (n = 1), une troisième fois pour absence de douleur (n = 30) ou crainte d'un surdosage (n = 3) et une quatrième fois pour absence de douleur (n = 7) ou crainte d'un surdosage (n = 1) (figure 2). Il n'y avait pas de lien significatif entre l'âge et le nombre d'augmentation ou de diminution de débit. Le type de chirurgie n'a pas influencé le nombre de bolus additionnel, le nombre d'augmentation ou de diminution de débit, l'incidence de l'arrêt prématuré définitif, le débit initial ou maximal.

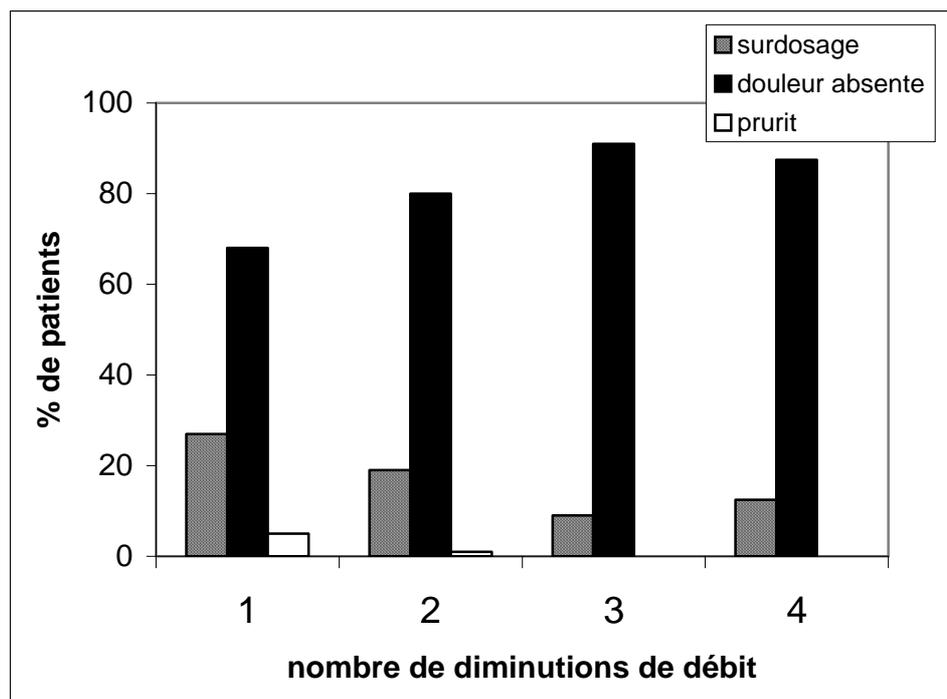


Figure 2. Répartition des enfants (n = 236) selon la justification de la diminution du débit de morphine.

Arrêt. La morphine a été arrêtée prématurément de façon définitive chez 17 enfants (7 %), devant une somnolence excessive (n = 5), une hypoxémie sévère (n = 2), un prurit (n = 1), l'association de somnolence excessive, d'un ralentissement de la fréquence respiratoire et d'une hypoxémie (n = 2), l'absence de douleur (n = 3), une erreur de perfusion (n = 4). Il y a eu un arrêt transitoire de la morphine dans 13 cas (3 cas de somnolence excessive, 1 hypoxémie modérée, 3 bradypnées, 1 apnée, 1 prurit, 1 absence de douleur, 1 trouble du comportement, 1 arrêt accidentel, et 1 association hypoxémie, ralentissement de la fréquence respiratoire, somnolence excessive). Il n'y avait pas de différence pour le nombre prématuré d'arrêt transitoire ou définitif en fonction de la classe d'âge. On a relevé 4 incidents de perfusion au cours de l'étude dont un qui aurait pu avoir des conséquences majeures puisque l'infirmier qui avait en charge l'enfant avait multiplié le débit de la perfusion par dix.

4.5. Effets secondaires

Vingt-quatre (10 %) enfants ont souffert d'un vomissement isolé et 29 (12 %) de vomissements itératifs. La nature de la chirurgie n'a pas influencé l'incidence des

vomissements. Par contre, les vomissements affectaient les enfants les plus âgés. Vingt-neuf enfants (12%) ont souffert de prurit, ce qui a conduit à l'arrêt définitif de la morphine chez un seul d'entre eux. Un sondage urinaire préopératoire a été instauré dans 29 cas (12,3%). Une rétention urinaire postopératoire est survenue 6 fois (3 % des enfants non sondés). Elle a affecté majoritairement les enfants de plus de trois ans et a nécessité un sondage urinaire dans 5 cas.

Tableau 15. Incidence des NVPO en fonction de la classe d'âge (n = 53)

Age (mois)	NVPO (%)
< 6	7,5
6 – 11	5,5
12 – 35	27,5
≥ 36	37

Tableau 16. Incidence des rétentions urinaires en fonction de la classe d'âge (n = 6)

Age (mois)	Rétention urinaire (n = 6)
< 6	1
6 – 11	0
12 – 35	0
≥ 36	5

Sept cas d'hypoxémie sévère (3%), 30 cas d'hypoxémie modérée (13%), 48 sédations excessives (20%) et 18 ralentissements de la fréquence respiratoire (7,5%) ont été notés. Les épisodes d'hypoxémie sont survenus préférentiellement après chirurgie viscérale (10% d'hypoxémie sévère et 34% d'hypoxémie modérée). Un seul enfant a fait une apnée significative pour laquelle la morphine a été arrêtée de façon transitoire. Elle a été relevée chez un garçon de 95 mois ayant subi une chirurgie oncologique très douloureuse qui a nécessité des doses de morphine excessivement importantes. Le débit initial était de $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, le débit maximal de $60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, le nombre de bolus de 18. La durée de perfusion de morphine a été de 120 h, de la kétamine et du rivotril avaient été associés. L'enfant présentait en outre

des NVPO itératifs et une somnolence excessive sans hypoxémie associée. L'épisode s'est résolu par stimulation de l'enfant et interruption temporaire de la morphine sans recours à la naloxone. Vingt cinq enfants (10,5%) ont reçu de l'oxygène, 15 (6%) pour un surdosage en morphine et 11 (4,5%) pour une autre cause (7 fois chez un enfant porteur d'un drain et d'une pleuropneumopathie, 1 cas pour une thoracotomie et 3 fois pour une pathologie pulmonaire).

La possibilité d'un surdosage a été évoquée dans 69 cas (29 %) devant un ralentissement de la fréquence respiratoire (n = 7), une altération de la SpO₂ (n = 16), une somnolence excessive (n = 23), l'association d'un ralentissement de la fréquence respiratoire et d'une altération de la SpO₂ (n = 1), de l'association d'une somnolence excessive et d'une altération de la SpO₂ (n = 13), de l'association d'une somnolence excessive et d'un ralentissement de la fréquence respiratoire (n = 4), ou de l'association des 3 signes (n = 5). Cette possibilité de surdosage a conduit à une diminution du débit de morphine chez 45 enfants. Il n'y avait pas de lien significatif entre la suspicion d'un surdosage et l'âge des enfants.

Un seul enfant ayant reçu de la kétamine a souffert de cauchemars. Deux épisodes d'agitation ont été observés chez des enfants n'en ayant pas reçu.

Tableau 17. Incidence des effets secondaires (n = 236)

Effets secondaires	n	%
NVPO itératifs	29	12,5
NVPO isolés	24	10
Prurit	29	12
Rétention urinaire *	6	3
Somnolence	48	20
Hypoxémie modérée	30	13
Hypoxémie sévère	7	3
Ralentissement de FR	18	7,5
Apnée	1	0,4
Troubles du comportement	3	1,3

* n =207 car 29 enfants avaient été sondés en période peropératoire.

4.6. Surveillance

Le nombre médian de scores de sédation relevé par enfant a été de 21 (15 – 35), le nombre de scores de douleur de 20 (15 – 33) et le nombre de scores d'efficacité du traitement de 20 (14 – 32) ; 70 (56 – 81) % des surveillances horaires ont effectivement été réalisées.

4.7. Efficacité

La proportion médiane par enfant de scores de douleur cotés à 1 était de 97 (92 – 100) % et était différent selon le type de chirurgie ($p = 0,04$) (figure 3) ainsi que les scores d'efficacité ($p = 0,04$) (figure 4).

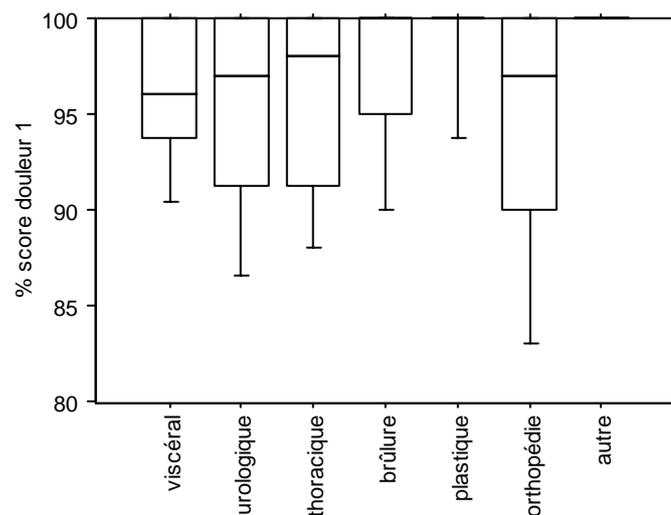


Figure 3. Pourcentage des scores de douleur cotés à 1 en fonction du type de chirurgie (n = 236).

Médianes (percentiles 10, 25, 75 et 90%)

Comparaison entre chirurgies, analyse de Kruskal-wallis, $p = 0,04$

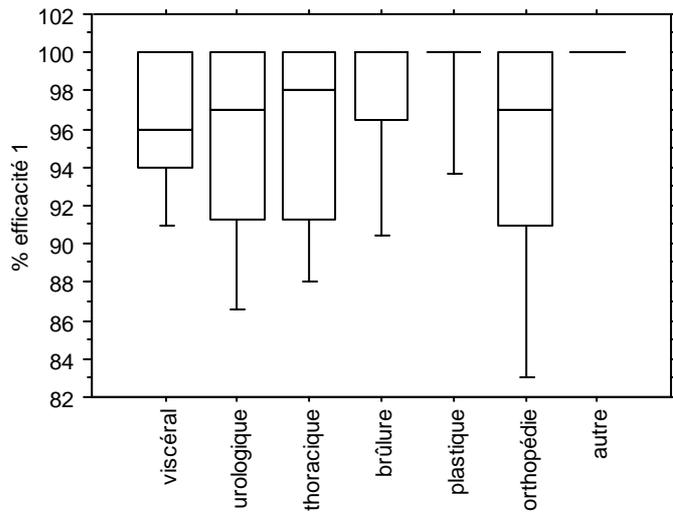


Figure 4. Pourcentage de scores d'efficacité cotés à 1 en fonction du type de chirurgie (n = 236).

Médianes (percentiles 10, 25, 75 et 90%)

Comparaison entre chirurgies, analyse de Kruskal-wallis, $p = 0,04$

5. DISCUSSION

L'administration de morphine par voie IV continue après chirurgie majeure chez l'enfant en secteur d'hospitalisation conventionnelle de chirurgie pédiatrique procure une analgésie de bonne qualité mais nécessite de multiples ajustements de posologies. Elle est associée à une incidence non négligeable d'effets secondaires justifiant une grande vigilance.

L'originalité de cette étude réside dans le fait que l'incidence des effets secondaires et la qualité de l'analgésie liées à l'administration de morphine IV continue ont été peu étudiées dans la littérature dans le cadre de l'analgésie postopératoire chez l'enfant. De nombreux travaux ont été menés pour préciser les paramètres pharmacocinétique (17,21-30,32) ou la relation entre la concentration plasmatique et les effets antalgique et dépresseur respiratoire (12,18-20,22,25,30,32,36) chez le nouveau-né et le petit nourrisson réputés plus sensibles. Mais peu d'études évaluent l'efficacité et l'incidence des effets secondaires (10-13). En outre, l'analyse a porté sur un grand nombre de patients avec une proportion importante de nourrissons âgés de moins d'un an chez lesquels la vigilance doit être accrue.

L'absence de randomisation, le caractère rétrospectif et les modalités de sélection des dossiers ont, comme attendu, introduit de multiples biais limitant les conclusions issues des comparaisons. Néanmoins, l'objectif initial principalement descriptif, d'obtenir des informations pertinentes et précises sur la qualité de l'analgésie, de la surveillance et l'incidence des effets secondaires a été atteint. A défaut d'autoriser l'identification de facteurs de risque, ce travail a été hautement informatif sur le niveau de vigilance qui doit accompagner ce type d'analgésie.

Aucun incident majeur n'est survenu. Notamment aucune situation n'a nécessité le recours à la naloxone. Néanmoins, l'incidence des effets secondaires était loin d'être négligeable ce qui souligne l'importance d'une surveillance spécifique rapprochée par du personnel compétent dans une structure de soins adaptée.

Parmi les 18 bradypnées relevées (7,5%), une seule n'a abouti ni à une diminution, ni à un arrêt de la morphine contrairement aux recommandations du protocole en cas de surdosage. Les autres ont toutes entraîné un arrêt de la morphine (temporaire ou définitif) et/ou une diminution de débit. Aucune n'a eu de conséquence pour l'enfant car elles ont été dépistées précocement. Onze étaient associées à une somnolence et/ou une hypoxémie, 7 étaient isolées. L'incidence des dépressions respiratoires dans l'étude d'Esmail *et al* (13) est nulle mais ils estiment qu'elle aurait été de 6% si la surveillance avait été plus rapprochée et le taux d'analgésies inadaptées moins élevé. La somnolence nous a paru un signal plus précoce pour alerter sur une menace de surdosage, surtout si elle était associée à une bradypnée et/ou à une hypoxémie.

Un seul enfant a fait une apnée, associée à une somnolence excessive sans hypoxémie. L'épisode s'est résolu par stimulation de l'enfant et interruption temporaire de la morphine sans recours à la naloxone. L'incident ayant été dépisté précocement, il n'a eu aucune répercussion. Les difficultés majeures pour traiter la douleur de cet enfant malgré le recours à la kétamine et au clonazépam ont abouti à l'escalade thérapeutique avec multiplication des doses de morphine et finalement au surdosage. La morphine n'est donc pas toujours l'antalgique idéal notamment dans les douleurs de désafférentation. Leurs manifestations sont de type lancinant avec sensation de brûlure ou de décharge électrique. Elles peuvent toucher les malades atteints de tumeurs comme cet enfant souffrant d'un rhabdomyosarcome. Elles ne réagissent souvent pas aux antalgiques classiques, y compris la morphine. Le clonazépam fait partie des traitements de référence mais son efficacité est inconstante (44). De plus, il peut potentialiser les effets dépresseurs respiratoires de la morphine.

La fréquence de la somnolence (20%) peut paraître excessive en comparaison des rares données de la littérature (0,9%) (13). Dans un quart des cas, les enfants recevaient du clonazépam. Le taux de bradypnée ou d'hypoxémie n'était par contre pas plus élevé. La conférence de consensus recommande d'éviter l'association de morphine avec d'autres agents susceptibles de potentialiser ses effets dépresseurs respiratoires (40). Les rares cas de dépressions respiratoires rapportés avec l'utilisation pédiatrique de la PCA sont le fruit de cette association

(45). Néanmoins, le clonazépam garde des indications lorsqu'il faut poursuivre le traitement chronique de certains malades (souvent chez les infirmes moteurs cérébraux) et pour traiter certaines douleurs d'origine neurogène rebelles à la morphine notamment chez les brûlés ou les malades atteints de certains cancers comme cet enfant cité plus haut.

La définition d'une sédation excessive reste très subjective. Chez le petit enfant, la durée du sommeil est importante et les siestes rendent difficile l'appréciation du caractère physiologique d'une somnolence. La nuit et une partie de la journée, l'information est difficilement utilisable. Les scores ponctuels horaires de vigilance n'ont pu être exploités car ils ne permettaient pas de différencier le sommeil physiologique facilement réversible et la sédation excessive secondaire à un surdosage. Il n'est pas envisageable de réveiller un enfant systématiquement à chaque surveillance nocturne ou au moment des siestes pour s'assurer qu'il est réveillable. Les transmissions infirmières signalant les somnolences suspectes ont paru plus contributives. Dans la plupart des cas, il s'agissait plus d'un signal d'alarme pouvant faire évoquer un début de surdosage en morphine plutôt qu'un état inquiétant. La présence d'un ronflement pourrait être un élément discriminatif mais bien qu'il ait été spontanément signalé, il ne faisait pas partie, à tort, des éléments de surveillance.

La SpO₂ n'apporterait pas de sécurité supplémentaire par rapport à la surveillance clinique (41). Pour certains, elle est néanmoins utile pour augmenter la sensibilité de la surveillance, notamment durant la nuit où l'état de conscience est difficilement appréciable (40). Une oxygénation normale peut coexister avec une hypoventilation alvéolaire. Outre la nécessité d'un matériel spécifique, son inconvénient majeur est une fausse alerte dès que le capteur se déplace. Elle a le mérite d'être continue et munie d'une alarme audible du poste infirmier. Dans une étude multicentrique européenne menée dans 110 hôpitaux à propos de 49 000 patients adultes ayant reçu un morphinique par voie péridurale, l'oxymétrie de pouls est utilisée dans 41% des établissements (46). Dans une enquête téléphonique similaire auprès de 53 centres pédiatriques nord-américains, un monitoring continu (oxymètre de pouls, moniteur d'apnée, électrocardiogramme) est utilisé dans 92 % des cas (47). La proportion d'enfants ayant présenté un épisode d'hypoxémie sévère

(SpO₂ < 90%) était faible (3%) mais l'incidence des hypoxémies modérées plus élevée (12,7%). L'attitude thérapeutique a été variable. Dans certains cas, la désaturation a conduit à une diminution du débit de morphine sans oxygénothérapie associée. Dans d'autres cas, le débit n'était pas modifié mais une oxygénothérapie temporaire était entreprise. Dans d'autres cas encore l'hypoxémie était tolérée. Rarement, la morphine a été stoppée temporairement. Au final, la diminution de débit (voire l'arrêt temporaire) ou l'oxygénothérapie était liée à la seule décision du médecin ayant en charge l'enfant au moment des faits. Cela met l'accent sur la nécessité d'homogénéiser les pratiques médicales afin d'établir une stratégie claire qui permettrait d'optimiser la prise en charge de l'enfant et de faciliter le travail et la compréhension des infirmières.

Dans la plupart des études, seules les hypoxémies sévères sont relevées (8,13). Pourtant, une désaturation en deçà de 95 % peut signer une hypoventilation et ne devrait pas être négligée. La difficulté provient du fait que d'autres étiologies qu'un surdosage morphinique peuvent générer une hypoventilation ou une hypoxémie (chirurgie abdominale, thoracique, encombrement en cas d'infirmité motrice cérébrale). Ainsi, les épisodes hypoxémiques étaient plus fréquents après chirurgie abdominale.

Le taux global de NVPO (22%) était deux fois plus faible que celui habituellement rapporté dans la littérature (12,13). L'explication réside certainement dans le nombre important de jeunes nourrissons dont le risque de vomissements est moindre. Cependant, notre évaluation était critiquable car elle n'était encadrée par aucun protocole thérapeutique ou de prévention. De plus, l'origine des vomissements était certainement multifactorielle. L'incidence a pu en être modifiée par la pratique d'une ALR excluant l'utilisation peropératoire de morphiniques ou l'administration préventive d'antiémétiques. Par contre, le taux de prurit de 12% était superposable (13). Il a entraîné l'arrêt prématuré de la morphine chez un seul enfant.

Le taux de rétention urinaire était faible (3%), 4 fois moins important que celui habituellement retrouvé (13), ce en dépit du faible taux de sondage préopératoire. Ce résultat s'explique peut-être également en partie par la forte proportion de jeunes

enfants n'ayant pas encore acquis la maturité du contrôle vésical et donc moins sujet aux rétentions urinaires.

Seuls 3 enfants (1,3%) ont présenté des troubles du comportement alors que le taux observé par Esmail *et al* (13) était de 7,3%. Classiquement, les troubles comportementaux associés à l'administration de morphine se traduisent par une atteinte psychoaffective avec euphorie, sensation de bien-être ou plus rarement malaise, angoisse et hallucinations. L'atteinte psychomotrice s'exprime par une somnolence ou plus rarement une agitation. Dans tous les cas, il existe alors une altération de la vigilance. L'absence d'items spécifiques sur la feuille de recueil pour relever ces effets aduerses a pu entraîner une sous-évaluation de son incidence. Néanmoins, ces évènements sont habituellement suffisamment significatifs pour être mentionnés spontanément dans les transmissions. Sur les 88 enfants ayant reçu de la kétamine, un seul a présenté des troubles du comportement.

L'ensemble des études (8,37,43,48) conclue à la nécessité de réduire en dessous de 6 mois les posologies de morphine du fait de l'altération de la clairance d'élimination liée à l'immatrité hépatique et rénale (14,20). La clairance plasmatique atteindrait les valeurs de l'adulte entre 1 et 6 mois (38). Pour certains, elle atteindrait ces valeurs dans le premier mois de vie (23,31). La limitation des capacités de conjugaison concernerait donc surtout la période néonatale ce qui rend compte du risque de dépression respiratoire prolongée après administration de morphine. Ces effets respiratoires plus marqués chez le nouveau-né seraient plus la conséquence de concentrations plasmatiques élevées que d'une sensibilité accrue aux morphiniques (39). Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs de risque liés à l'utilisation de morphine IV continu tels que l'âge ou le débit. En effet, aucun nouveau-né n'a été inclus car ils bénéficiaient tous d'une surveillance rapprochée en USI pendant toute la durée de l'administration de morphine. Par contre, 27 nourrissons de 2 à 5 mois opérés en majorité de chirurgie thoracique ont été inclus. Ils ont bénéficié du fait du type de chirurgie et de leur âge d'une surveillance pendant les premières heures postopératoires en réanimation. Au moment du transfert, pour la plupart, le débit de morphine était identique à celui des autres classes d'âge c'est-à-dire $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Il n'y a pas eu plus de surdosage que chez les enfants plus âgés. Néanmoins, une proportion plus importante d'enfants de

cette classe d'âge recevait uniquement $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. La plupart avaient séjourné 24 à 48 heures en réanimation ce qui peut expliquer un niveau de douleur plus faible à leur arrivée en service conventionnel et donc un besoin en morphine moindre. Parmi les 5 enfants ayant eu un débit à $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, un seul a présenté une somnolence excessive isolée sans conséquence, les autres n'ayant présenté aucun signe de surdosage. Il faut préciser que les enfants de moins de 6 mois recevaient moins de bolus supplémentaires que les autres enfants. Le protocole de prescription ne comportait pas de consignes spécifiques en dessous de 6 mois. Cependant, les médecins avertis des risques plus élevés dans cette tranche d'âge étaient spontanément plus prudents.

Les débits de morphine recommandés par la plupart des auteurs (8) sont 10 à $15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ pour les nouveaux-nés, $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ jusqu'à 3 mois puis $25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Ces posologies sont associées à des niveaux sériques provoquant une analgésie efficace ($10\text{-}22 \text{ ng.ml}^{-1}$) avec un risque minime de dépression respiratoire. Au-delà de 20 ng.ml^{-1} , 70% des enfants présenteraient une hypercapnie et une altération de la réponse au CO_2 (39). Néanmoins, la concentration plasmatique mesurée n'est pas directement corrélée à la concentration au niveau du récepteur aux opioïdes et les concentrations au niveau du récepteur pourraient varier sans qu'une variation de la concentration plasmatique ne soit détectable (49).

L'analyse des scores de douleur a mis en évidence une analgésie d'excellente qualité avec 97 % de score à 1 (absence de douleur). Cependant cette conclusion doit être tempérée par le nombre d'interventions thérapeutiques pour ajuster le traitement (nécessité d'augmentation du débit, bolus additionnels). Le débit de base de morphine était fixé par le médecin d'après son expérience selon le degré attendu de douleur lié au type de chirurgie et selon l'âge de l'enfant. Mais pour un même type de chirurgie, la grande variabilité interindividuelle justifie l'adaptation des doses (49). La sensibilité à la morphine serait variable d'un individu à l'autre et liée à une distribution et une affinité inégale des récepteurs aux opioïdes. De plus, l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique chez l'enfant pourrait influencer la distribution et les effets de la morphine. L'augmentation du débit de morphine doit systématiquement être précédée d'un bolus pour atteindre des concentrations

sériques rapidement efficaces permettant l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et cérébrales. Augmenter le débit sans bolus préalable est illusoire et les augmentations itératives sont dangereuses (13).

La validité de notre échelle de douleur était contestable car elle n'était pas spécifique à l'enfant. Les échelles visuelles d'auto-évaluation (EVA et ses variantes simplifiées) peuvent être envisagées dès lors qu'il existe un degré de compréhension et d'expression verbale suffisant, en pratique à partir de 5 ans. Les échelles comportementales s'adressent aux enfants d'âge préscolaire pour lesquels la douleur est appréhendée par hétéro-évaluation. Plusieurs types de scores sont validés: l'OPS (Objective Pain Scale), le score CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) pour les enfants de moins de 5 ans et le score d'Amiel-Tison pour les nourrissons de moins d'un an. En pratique, une échelle faciale associée à des paramètres physiques et/ou un score comportemental type OPS suffisent pour avoir une idée de l'intensité de la douleur et utiliser un traitement antalgique adapté (41). La complexité des scores comportementaux rend difficile une surveillance quasi-horaire. Cependant, le score choisi ne semblait pas non plus très pertinent. L'impression globale *a posteriori* est que les 5 degrés de l'échelle de douleur n'ont pas réellement été utilisés. Les infirmières ont interprété les signes de douleur selon une modalité « on – off » (l'enfant a mal ou n'a pas mal). Ceci devrait nous inciter à revoir le choix de nos scores de douleur. Néanmoins, l'essentiel est que tout analgésie insuffisante, quelque soit le degré de douleur, conduise à une intervention thérapeutique, ce qui a été le cas.

L'administration de morphine IV continue est possible en secteur d'hospitalisation conventionnelle mais sous couvert d'une gestion optimale du risque qui implique une formation continue tant du personnel médical que paramédical et l'élaboration de protocoles écrits et compréhensibles par tous (40,41). Cette démarche nécessite un engagement de l'équipe de direction et des responsables médicaux et paramédicaux. Elle doit intégrer l'ensemble des acteurs impliqués dans la mise en œuvre des soins, qui doivent participer à l'élaboration de chaque étape du programme (41). Etant donné le turn-over important de certains membres du personnel de santé (remplacement nocturne des IDE, stagiaires, internes...), il est primordial de détecter les sujets peu expérimentés afin de les encadrer au mieux et

d'éviter des erreurs dont les conséquences pourraient être graves. Les méthodes de dilution des solutions, l'utilisation des pompes débitmétriques et l'utilisation des valves anti-retour doivent être enseignées car ces notions ne sont pas connues de tous. On a relevé 4 incidents de perfusion au cours de l'étude dont un qui aurait pu avoir des conséquences majeures puisque l'infirmier qui avait en charge l'enfant avait multiplié le débit de la perfusion par dix. Une surveillance rapprochée et rigoureuse a permis dans cette série de détecter précocement une erreur majeure qui aurait pu être fatale et qui est restée sans aucune répercussion pour l'enfant.

La surveillance horaire a été respectée dans 70% des cas. Ce rythme de surveillance est probablement idéal mais représente une charge de travail importante pour les infirmières et n'est pas toujours réalisable. Cela nécessite d'être pris en compte dans le calcul des effectifs.

Des données récentes sur l'action inhibitrice non compétitive de très faibles doses de kétamine sur les récepteurs NMDA postsynaptiques au glutamate ont réactualisé son utilisation pour la prise en charge de la douleur postopératoire (50, 51). Les récepteurs NMDA sont impliqués en particulier dans les états d'hyperalgésie. Leurs antagonistes peuvent prévenir ou retarder la tolérance morphinique. Chez l'adulte de nombreuses publications mettent en évidence un effet favorable de l'administration de kétamine pour optimiser l'analgésie postopératoire. Cet effet se traduit selon les auteurs par une diminution de la consommation autocontrôlée de morphine (52-58), une diminution des scores de douleur (55,59) et une réduction de l'incidence des effets adverses de la morphine (55). Il faut toutefois tempérer ces résultats très prometteurs en précisant que quelques études ne concluent pas favorablement à l'intérêt de la kétamine pour l'analgésie postopératoire (60-63). Bien que rares, des modifications du comportement (hallucinations, troubles des fonctions cognitives, dysphories) ne peuvent cependant pas être exclues (60). Dans deux études, une incidence de 6 % a néanmoins conduit à l'arrêt des inclusions (64,65). Dans la plupart des études aucun effet indésirable n'est observé. L'incidence des nausées et vomissements (52,55) et du prurit (55) serait même réduite par l'effet d'épargne morphinique. Deux méta-analyses récentes confirment ces résultats contradictoires (42,43).

Chez l'enfant, la kétamine est utilisée comme agent anesthésique depuis plus de trente ans (66). Ses effets psychodysléptiques sont beaucoup moins fréquents que chez l'adulte. Leur incidence serait inférieure à 10 % chez les moins de 16 ans (67). A doses anesthésiques, elle garde encore des indications très larges en urgence et pour les chirurgies ou les soins superficiels (en particulier les pansements itératifs chez les brûlés, la pose de cathéters ou la réduction de fracture). Peu d'informations sont disponibles pour des doses réellement infra-anesthésiques. Une étude montre une augmentation de l'incidence des effets secondaires sans épargne morphinique (60).

Tout comme la morphine, la prescription de kétamine a été standardisée et le personnel formé spécifiquement à son utilisation. Comme attendu, notre étude n'étant pas randomisée, aucune diminution de la consommation de morphine n'a été mise en évidence. Par contre, on peut affirmer que la tolérance a été excellente. Aucun incident lié à sa prescription n'est survenu. Un seul enfant (sur 88) ayant reçu de la kétamine a présenté des troubles du comportement. L'imputabilité à la kétamine ou à la morphine est impossible à établir. Cette pratique originale est en cours dans notre établissement depuis 4 ans mais n'avait encore jamais été évaluée quant à sa tolérance et son efficacité. Une étude prospective randomisée est en cours actuellement.

6. CONCLUSION

L'administration de morphine par voie intraveineuse continue pour l'analgésie postopératoire chez l'enfant est envisageable dans un service d'hospitalisation conventionnelle (c'est-à-dire hors service de réanimation ou soins intensifs) à condition toutefois d'avoir instauré un protocole rigoureux de surveillance et formé une équipe de soignants spécifiquement à ce type de surveillance. Aucun incident mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant n'est survenu et l'analgésie a été de bonne qualité. Mais étant donné la grande variabilité interindividuelle, une vigilance constante a été nécessaire pour adapter le débit de morphine en fonction de l'état de l'enfant. La surveillance doit être rapprochée et porter sur l'évaluation de la qualité de l'analgésie et le dépistage précoce des signes de surdosage. Dans l'avenir, une homogénéisation de nos pratiques devrait être envisagée notamment devant des signes débutant de surdosage. Les plans de formation continue doivent être poursuivis afin d'éduquer les membres du personnel non avertis et d'éviter ainsi toute banalisation.

La méthodologie de notre étude n'était pas adaptée pour mettre en évidence une épargne morphinique par la kétamine car elle n'était pas randomisée. Par contre, la tolérance a été excellente. Un travail prospectif randomisé est actuellement en cours dans notre unité pour évaluer son efficacité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brenn CB, Sethna NF, Levin L, Retik A, Millis M, Lillehei C, Micheli L. Regional analgesia on pediatric medical and surgical wards. *Intensive Care Med* 1989;15:S40-3.
2. Krane EJ, Dalens BJ, Murat I, et al. The safety of epidurals placed during general anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:433-8.
3. Giafre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996;83:904-12.
4. Wolf AR, Lawson RA, Fisher S. Ventilatory arrest after a fluid challenge in a neonate receiving s.c. morphine. *Br J Anaesth* 1995;75:787-9.
5. Berde CB, Lehn BM, Yee JD, Sethna NF, Russo D. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. *J Pediatr* 1991;118:460-6.
6. Hendrickson M, Myre L, Johnson DG, Matlak ME, Black RE, Sullivan JJ. Postoperative analgesia in children: a prospective study of intermittent intramuscular injection versus continuous intravenous infusion of morphine. *J Pediatr Surg* 1990;25:185-91.
7. Gall O, Annequin D. Analgésie auto-contrôlée chez l'enfant. In: Jépu, éd. *Anesthésie pédiatrique*. Paris: Arnette Blackwell;1996. p. 133-44.
8. Lynn AM, Nespeca MK, Bratton SL, Shen DD. Intravenous morphine in postoperative infants: intermittent bolus dosing versus targeted continuous infusions. *Pain* 2000;88:89-95.
9. Portenoy RK, Moulin DE, Rogers A, Inturrisi CE, Foley KM. I.V infusion of opioids for cancer pain: clinical review and guidelines for use. *Cancer Treat Rep* 1986;70:575-81.
10. Millar AJ, Rode H, Cywes S. Continuous morphine infusion for postoperative pain in children. *S Afr Med J* 1987;72:396-8.
11. Farrington EA, McGuinness GA, Johnson GF, Erenberg A, Leff RD. Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol* 1993 ;10:84-7.

12. Beasley SW, Tibballs J. Efficacy and safety of continuous morphine infusion for postoperative analgesia in the pediatric surgical ward. *Aust N Z J Surg* 1987;57:233-7.
13. Esmail Z, Montgomery C, Courtrn C, Hamilton D, Kestle J. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 1999;9:321-7.
14. Bray RJ. Postoperative analgesia provided by morphine infusion in children. *Anaesthesia* 1983;38:1075-8.
15. Hendrickson M, Myre L, Johnson DG, Matlak ME, Black RE, Sulliva JJ. Postoperative analgesia in children: a prospective study of intermittent intramuscular injection versus continuous intravenous infusion of morphine. *J paediatr Surg* 1990;25:185-91.
16. Van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, Koot HM, Tibboe Passchier J, de Boer JB. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants: a doubled-blind randomized controlled trial. *Pain* 2002;98:305-13.
17. Bouwmeester NJ, Anand KJ, van Dijk M, Hop WC, Boomsa F, Tib D. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery children aged 0-3 years: a doubled-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth* 2001;87:390-9.
18. Bray RJ, Woodhams AM, Vallis CJ, Kelly PJ, Ward-Platt MP. A double-blind comparison of morphine infusion and patient controlled analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 1996;6:121-7.
19. Bray RJ, Woodhams AM, Vallis CJ, Kelly PJ. Morphine consumption and respiratory depression in children receiving postoperative analgesia from continuous morphine infusion or patient controlled analgesia. *Paediatr Anaesth* 1996;6:129-34.
20. Gill AM, Nunn AJ, Choonara IA. Opiate - induced respiratory depression in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1996;30:125-129.
21. Lynn AM, McRorie T, Calkins D, Opheim K, Slattery J. Morphine partitioning in a primate model [abstract]. *Anesthesiology* 1989;71:A1067.
22. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Rosenberg P, Fellman V. Morphine clearance and effects in newborn infants in relation to gestational age. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:160-6.

23. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anaesth Analg* 1998;86:958-63.
24. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child* 1992;146:972-6.
25. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RVE, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J pediatr* 1999;135:423-9.
26. Choonara I, Lawrence A, Michalkiewicz A, Bowhay A, Ratcliffe J. Morphine metabolism in neonates and infants. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:434-7.
27. Lynn AM, Slattery JT. Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987;66:136-9.
28. Dahlstrom B, Bolme P, Feychting H, Noack G, Paalzow L. Morphine kinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:354-65.
29. Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, and Holford NHG. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants, and young children. *Br J of Anaesth* 2004 ;92:208-17.
30. Chay PC, Duffy BJ, Walker JS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:334-42.
31. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1: pharmacokinetics. *Pediatr Anaesth* 1997;7:5-11.
32. Koren G, Butt W, Chinyanga H, Soldin S, Tan YK, Pape K. Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *J Pediatr* 1985;107:963-7.
33. Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N, Slevin M. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:130-8.
34. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:12-9.
35. Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, Inturrisi CE. Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life Sci* 1987;41:2845-9.
36. Hasselström J, Berg U, Lofgren A, Sawe J. Long lasting respiratory depression induced by morphine-6-glucuronide? *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:515-8.

37. Calleja MA, Childs D, Venn RF, Michalkiewicz A. Persistently increased morphine-6-glucuronide concentrations [letter]. *Br J Anaesth* 1990;64:649.
38. Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:128-36.
39. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993;77:695-701.
40. Constant I, Bennoun AE. Utilisation des morphiniques chez l'enfant. Conférence d'actualisation du 45 ème Congrès National de la société française d'Anesthésie et de Réanimation;Elsevier Ed.2000,pp.61-82.
41. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. In: *Ann Fr Anesth Reanim* éditeur. Conférence de consensus. Paris : Elsevier,1998;17:445-61.
42. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95.
43. Nadia E, Martin R. Tramer. Ketamine and postoperative pain-a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70.
44. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD001133.
45. Veyckemans F. L'analgésie contrôlée par le patient en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1997;4:289.
46. Rawal N, Allvin R. Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe-a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. *Euro Pain Study Group on Acute Pain. Acta Anaesthesiol Scand* 1996 ;40:1119-26.
47. Brenn CB, Sethna NF, Levin L, Retik A, Millis M, Lillehei C, Micheli L. Regional analgesia on pediatric medical and surgical wards. *Intensive Care Med* 1989;15:S40-3.
48. Bouwmeester NJ, van den Anker JN, Hop WC, Anand KJ, Tibboel D. Age- and therapy-related effects on morphine requirements a plasma concentration of morphine and its metabolites in postoperative infants. *Br J Anaesth* 2003;90:642-52.

49. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2 - Clinical use. *Paediatr Anaesth* 1997;7:93-101.
50. Chauvin M. La kétamine doit-elle être associée à la morphine? In: *Mapar*; 1999. p 207-11.
51. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373-80.
52. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;83:393-6.
53. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998;86:1245-9.
54. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103-8.
55. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212-5.
56. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90:129-35.
57. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1161-5.
58. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-90.
59. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001;93:606-12.

60. Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicetomy. *Paediatr Anaesth* 2003;13:422-6.
61. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999;89:444-7.
62. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000;90:1419-22.
63. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993;48:124-7.
64. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996;21:534-41.
65. Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST. Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997;44:31-7.
66. Jeudy C, De Sevin F, Monrigal JP, Rod B, Granry JC. Kétamine et analgésie chez l'enfant. In : Congrès annuel de l'ADARPEF 2003. p 39-54.
67. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, Nikolic A, Turnheim K, Semsroth M. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93:976-80.

NOM: **TISSOT**PRENOM: **MELANIE**

Titre de la thèse:

Morphine intraveineuse continue pour l'analgésie postopératoire en secteur d'hospitalisation pédiatrique.

RESUME

L'administration de morphine par voie intraveineuse continue pour l'analgésie postopératoire chez l'enfant est une méthode efficace et sûre mais dont les effets secondaires non négligeables imposent une surveillance rapprochée par du personnel compétent. Cette étude rétrospective sur 236 enfants a permis d'évaluer les effets secondaires, l'efficacité du traitement et la qualité de la surveillance. Aucun incident majeur n'est survenu grâce à une surveillance basée sur des protocoles écrits rigoureux et sur un personnel spécifiquement formé à ce type d'analgésie. Les signes précurseurs de surdosage et les épisodes d'analgésie inadaptée n'étaient pas rares et ont nécessité une adaptation permanente du traitement en fonction de l'état de l'enfant. La tolérance dans le sous-groupe ayant bénéficié de kétamine a été excellente.

MOTS CLES

Morphine intraveineuse continue – Kétamine – Nourrissons – Surdosage – Surveillance – Analgésie.