

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de la douleur post-opératoire après rachi-analgésie par morphine
dans la chirurgie de scoliose idiopathique de l'adolescent.
Etude avant/après.**

Présentée et soutenue publiquement le 7 avril 2022 à 18 heures
au Pôle Recherche
par Marjorie BROTTIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Francis VEYCKEMANS

Monsieur le Docteur Damien FRON

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Gaëlle DELMOTTE

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIVOC	Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASA	American Society of Anesthesiologists
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
EN	Echelle Numérique
IQR	Interquartile
ITM	Injection intrathécale de Morphine
IV	IntraVeineux
IVSE	IntraVeineuse à la Seringue Electrique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
NVPO	Nausées Vomissements Post-Opératoires
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PCA	Patients Controlled Analgesy (analgésie contrôlée par le patient)
RAAC	Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie
SIA	Scoliose Idiopathique de l'Adolescent
SSPI	Salle de Surveillance Post-Interventionnelle
VPOP	Vomiting in the Post Operative Period

TABLE DES MATIERES

RESUME	6
INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODES	15
I. Objectifs.....	15
1. Objectif principal.....	15
2. Objectifs secondaires	15
II. Schéma d'étude et populations.....	16
III. Critères de jugement	18
1. Critère de jugement principal.....	18
2. Critères de jugement secondaires	18
IV. Données recueillies	19
V. Protocole anesthésique	20
VI. Hospitalisation post-opératoire	21
VII. Analyses statistiques	22
VIII. Aspect éthique	23
RESULTATS	24
I. Description de la population.....	24
II. Description des co-antalgiques	25
1. Per-opératoire	26
2. Post-opératoire.....	26
III. Critère de jugement principal : consommation de morphine à 24 heures.....	26
IV. Critères de jugements secondaires	27
1. Consommation de morphine	27
2. Scores de douleur	29
3. Effets secondaires.....	30
4. Retentissement hémodynamique	33
DISCUSSION	34
I. Discussion sur le critère de jugement principal	34
II. Discussion sur les critères de jugement secondaires	35
1. Consommation de morphine aux différents temps.....	35
2. Co-analgésie	35
3. Scores de douleur	37
4. Effets secondaires.....	38

5. Durée de séjour.....	40
6. Conséquences hémodynamiques	41
III. Limites et forces de l'étude.....	42
1. Limites.....	42
2. Forces.....	44
IV. Perspectives.....	44
V. Conclusion.....	46
ANNEXES	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	49

RESUME

Contexte : La chirurgie de la scoliose idiopathique de l'adolescent entraîne une douleur post-opératoire intense et prolongée et expose à un usage important de morphiniques, responsables d'effets secondaires et de douleurs chroniques. Ces dernières années, la rachi-analgésie par morphine est apparue comme une alternative intéressante aux morphiniques dans la prise en charge antalgique initiale de la scoliose chez l'enfant.

Matériels et méthodes : Cette étude de pratique rétrospective monocentrique au sein du CHRU de Lille de janvier 2015 à décembre 2017 comparait l'injection intrathécale de morphine (groupe ITM) par rapport à une PCA seule (groupe contrôle), dans la chirurgie de scoliose idiopathique de l'adolescent. L'objectif principal était de démontrer une baisse de la consommation post-opératoire de morphine à 24 heures.

Résultats : 95 patients ont été recrutés, répartis en 2 groupes (43 dans le groupe contrôle et 52 dans le groupe ITM). Une dose moyenne de 5.25 µg/kg de morphine intrathécale permettait une diminution de 48% de la consommation cumulée de morphine à 24h ($p < 0.0001$), épargne perdurant au-delà de 48 heures. Il n'y avait pas d'effet secondaire grave notifié ; seuls la constipation et le prurit apparaissaient significativement plus importants dans le groupe ITM.

Conclusion : L'injection intrathécale de morphine permet dans notre étude une épargne morphinique post-opératoire sans effet secondaire majeur.

Mots clés : Chirurgie du rachis, scoliose idiopathique de l'adolescent, rachi-analgésie, morphiniques.

INTRODUCTION

La scoliose est une déformation tridimensionnelle de la colonne vertébrale (frontal, sagittal et transversal), avec rotation des vertèbres les unes par rapport aux autres. Elle est définie par une inclinaison supérieure ou égale à 10° dans le plan frontal. Elle est responsable d'une disparition des courbures physiologiques du rachis.

Il existe différents types de scoliose : (1)

- Idiopathique : indépendante de toute pathologie, d'origine multifactorielle.
- Congénitale : malformation vertébrale (hémi-vertèbre, etc), d'origine génétique.
- Neuromusculaire : insuffisance musculaire par dystrophie, spina bifida, atteinte médullaire, infirmité motrice cérébrale, etc.
- Autres : syndromique (Marfan, Prader-Willi, etc), neurofibromatose, maladies métaboliques.

Selon Reames et al., parmi une cohorte de 19 360 enfants, 58% des scolioses sont idiopathiques. (2) Cette forme est elle-même compartimentée en fonction de l'âge au diagnostic, avec les proportions suivantes : (2)

- . infantile (0-3 ans) : 3%
- . juvénile (4-10 ans) : 8%
- . adolescente (11-18 ans) : 88%

C'est à ce type de scoliose, la scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA), que nous nous intéressons ici. Il s'agit de la déformation rachidienne la plus fréquente des

moins de 18 ans, sa prévalence est de 0.47 à 5.2% des adolescents selon les études.

(1) Les filles sont davantage touchées que les garçons (ratio H:F de 1:2, toute prévalence confondue). Ce ratio augmente avec le degré de courbure, les filles développant des formes plus sévères (1:7 au-delà d'un angle de Cobb > 40°). (1)

L'évolution lente et progressive s'accélère à la puberté. L'évolution naturelle conduit à une ossification des vertèbres et par conséquent à figer les déformations. Non traitée, la scoliose peut entraîner une insuffisance respiratoire restrictive, voire une insuffisance cardiaque droite dans les formes sévères. (3) Par les déformations qu'elle provoque, il peut exister un inesthétisme, ayant des répercussions sociales et psychologiques. (4) Elle est également une source de douleurs aiguës et chroniques.

Le diagnostic est clinique par la mise en évidence de gibbosité (asymétrie du tronc) (figure 1). La confirmation est radiologique, permettant dans le même temps d'évaluer la sévérité des déformations, par le calcul de l'angle de Cobb (angle de courbure entre le plateau supérieur de la vertèbre supérieure et le plateau inférieur de la vertèbre inférieure) (figure 1).

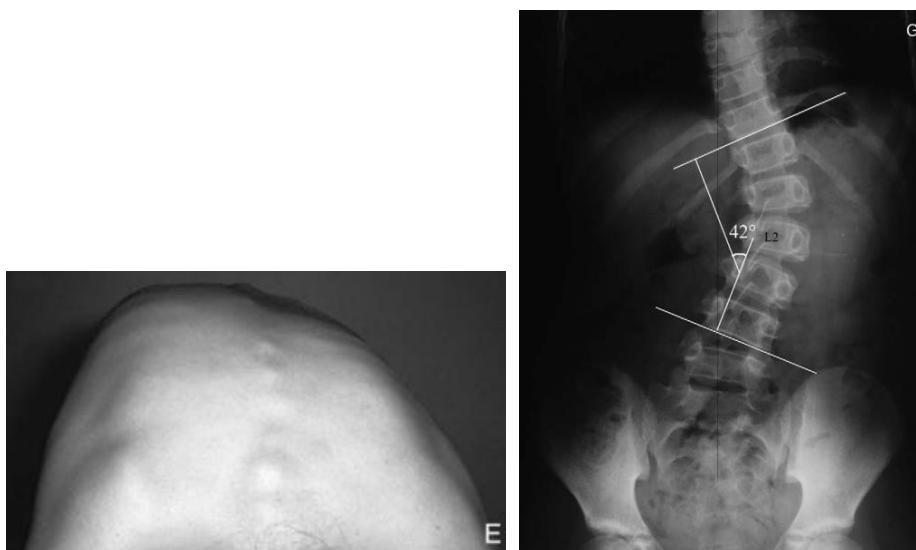


Figure 1 - image de gauche : gibbosité ; image de droite : angle de Cobb calculé sur une scoliose lombaire – d'après Khouri et al. (5)

Le traitement orthopédique est proposé en première intention (kinésithérapie, corset). Si les traitements orthopédiques s'avèrent insuffisants pour corriger les scolioses sévères, il peut alors être proposé un traitement chirurgical.

0.1 à 0.3 % des scolioses nécessitent une prise en charge chirurgicale. (6) Le but est de réaliser une correction avec mise en place d'un matériel d'ostéosynthèse. La prise en charge chirurgicale des SIA est indiquée dès lors que la déformation scoliootique est égale ou supérieure à 45°, au mieux après le pic de croissance pubertaire (avec un indice de Risser supérieur ou égal à 1 +). (7) L'équilibre frontal et sagittal, ainsi que le retentissement respiratoire et l'inesthétisme, sont des facteurs influençant la décision chirurgicale. La technique de référence utilisée au CHRU de Lille est celle de Cotrel et Dubousset (annexe 1).

Cette chirurgie lourde est longue, et source de douleurs post-opératoires intenses. (8) La population concernée est à risque de développer des douleurs chroniques et neuropathiques (41.8%-52.8% de douleurs persistantes à 1 an). (9,10) Le gold standard antalgique reste la PCA morphine, mais elle n'est pas dénuée d'effets secondaires, telles les nausées et vomissements, l'iléus, le prurit, la détresse respiratoire, la rétention urinaire, l'effet sédatif.

Au-delà des effets adverses, la morphine expose à un risque de douleurs chroniques, à une accoutumance voire un mésusage. En effet, plusieurs études ont identifié des facteurs prédictifs de douleurs chroniques en pédiatrie et il apparaît que la consommation de morphine post-opératoire en est l'un des principaux. (9,10) Ce facteur est retrouvé avec un effet dose-dépendant par l'équipe de Julien-Marsollier (facteur indépendant de survenue de douleur neuropathique avec une consommation de morphine à J1 > 0.5 mg/kg). (9)

D'autres facteurs de risques existent : la douleur préexistante (78% des patients dans un étude multicentrique de 1433 enfants (8)), l'anxiété de l'enfant, le catastrophisme parental au sujet de la douleur et l'intensité de la douleur aiguë (EN > 3). (8–13)

L'anesthésie pédiatrique de la scoliose reste donc un défi, tant cette chirurgie est lourde.

C'est dans ce contexte que des changements de pratiques se sont opérés ces dernières années. L'injection intrathécale de morphine s'est progressivement démarquée comme une alternative intéressante. Son utilisation est décrite pour la première fois par Wang en 1979 dans un but antalgique. (14) En 1985, O'Neil montrait une réduction de la douleur post-opératoire et une réduction de la consommation d'opioïdes par l'administration de 1 mg de morphine par voie intrathécale dans la chirurgie du rachis chez l'adulte. (15) Puis en 1988, Dalens démontrait ses effets analgésiques dans la population pédiatrique opérée de scoliose. (16)

Par la suite, plusieurs études ont été menées, retrouvant une baisse de la consommation de morphine post-opératoire, sans majorer les effets secondaires propres aux opioïdes. La revue de la littérature par la méta-analyse de Arif Musa et al. retrouvait une diminution de la consommation de morphine en post-opératoire à 24h et 48 heures, ainsi qu'un délai de la première dose allongé. (17) L'étude randomisée de Gall et al. concluait à une diminution des scores de douleurs et à une diminution de la consommation post-opératoire de morphine. (18)

La morphine intrathécale permet un contrôle antalgique par l'intermédiaire de sa diffusion au sein du LCR et donc de son action directement au niveau du système nerveux central.

La douleur est définie selon l'International Association for the Study of Pain comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes par le patient ».

Le stimulus nociceptif, véhiculé par les fibres C et A δ , arrive au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière où la transmission de l'influx nerveux est réalisée vers le thalamus par l'intermédiaire de neurotransmetteurs (glutamate et substance P, entre autres) et d'un neurone ascendant. Au niveau de la corne dorsale, une première régulation de l'influx nociceptif est réalisée par un interneurone inhibiteur, qui libère des endomorphines (enképhaline, endorphine, dynorphine). Ces substances se fixent sur des récepteurs opioïdes, inhibant la libération de neurotransmetteurs activateurs : le message douloureux est stoppé. L'action est cependant de courte durée, ces opioïdes endogènes étant rapidement dégradés. Du neurone ascendant arrivant au thalamus, l'influx se transmet au niveau du cortex, afin d'émettre une réponse qui se propage par les voies descendantes, permettant une réponse au stimulus douloureux. (19)

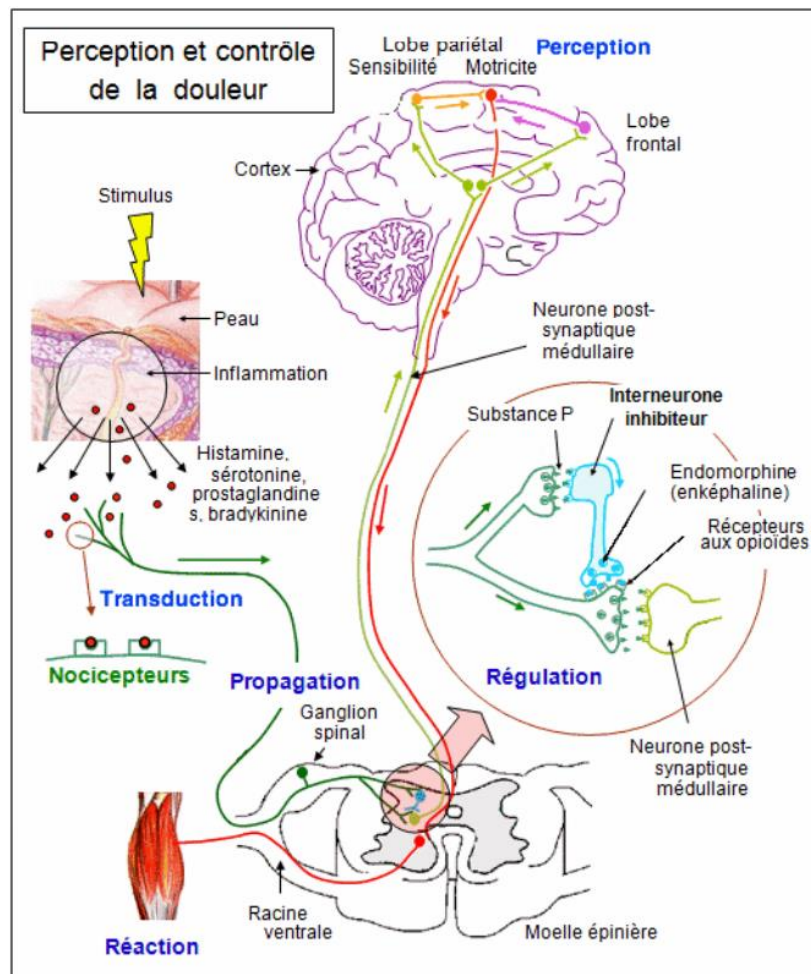


Figure 2 - Perception et contrôle de la douleur – d'après www.bio-top.net

La morphine est un agoniste des récepteurs opioïdes (au même titre que les endomorphines), notamment du récepteur mu (μ), se situant en périphérie (au niveau des fibres des nocicepteurs) mais aussi au niveau central (cortex et tronc, thalamus et corne dorsale moelle épinière). La liaison au récepteur μ bloque la transmission du signal douloureux et de ce fait la sensation douloureuse. (20)

Après l'injection intrathécale, il existe 3 modalités de diffusion, dépendantes des propriétés hydrophile/lipophile des molécules. (21)

- La première vers la moelle et les récepteurs spinaux. L'action est donc rapide et puissante du fait de la disponibilité immédiate des récepteurs. Plus la molécule est lipophile, plus sa diffusion sera importante et rapide.

- La seconde vers une expansion céphalique à travers le LCR, avec une action directe sur les centres modulateurs de la douleur.
- La troisième vers une réabsorption dans la circulation systémique par les vaisseaux épiduraux. Plus la molécule est lipophile, plus sa diffusion sera rapide et importante.

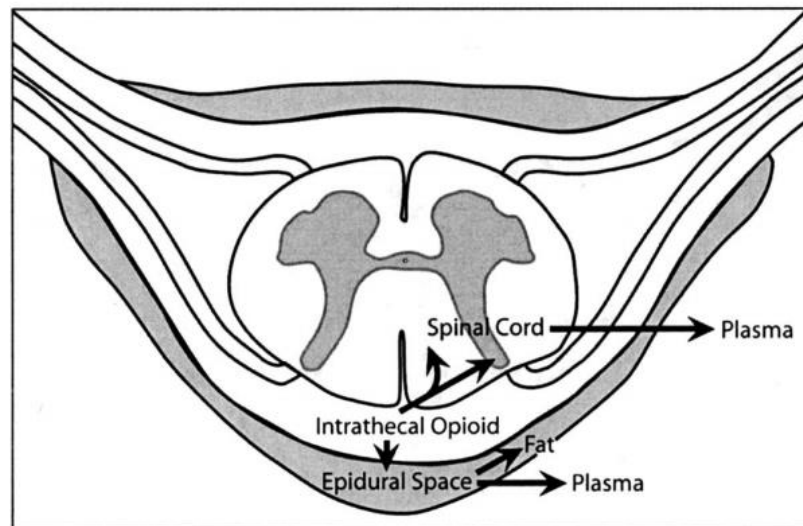


Figure 3 - Diffusion après injection intrathécale d'opioïdes – d'après Rathmell et al.(21)

La morphine est l'opioïde avec la plus faible lipophilie. Ainsi, la morphine diffuse lentement vers le compartiment systémique et vers le cordon spinal, où elle se lie non seulement à des récepteurs non spécifiques, mais principalement à des récepteurs spécifiques de la corne postérieure. Sa concentration reste élevée dans le LCR. Son effet est donc plus lent mais sa durée d'action est prolongée et son effet plus étendu (annexe 2 et 3). (21,22)

Ainsi, l'effet antalgique après une injection intrathécale débute entre 45 et 75 minutes avec un pic atteint vers la 3^{ème} et 6^{ème} heure. L'effet se prolonge jusqu'à 18-24 heures. (21)

Son effet est puissant puisque 1 mg de morphine intrathécale équivaut à 10 mg de morphine par voie épidurale et 100 mg par voie intraveineuse (selon l'ANSM).

Depuis 2016, au sein du CHRU de Lille, il est proposé une rachi-analgésie par morphine aux enfants bénéficiant d'une correction chirurgicale de leur scoliose idiopathique. Nous avons donc réalisé une revue de notre pratique. L'objectif principal était de montrer une baisse de la consommation de morphine à 24 heures par l'injection intrathécale de morphine dans la chirurgie de SIA.

MATERIELS ET METHODES

I. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal était de montrer une baisse de la consommation de morphine post-opératoire à 24 heures dans le groupe ITM par rapport au groupe contrôle (PCA de morphine en intraveineuse seule, traitement de référence).

2. Objectifs secondaires

- Evaluer l'intensité de la douleur post-opératoire sur les scores de douleur
- Comparer la consommation cumulée de morphine à différents temps
- Comparer le délai de l'administration de la première dose
- Comparer l'incidence des effets secondaires de la morphine, tels que le prurit, les NVPO, la constipation, la détresse respiratoire
- Comparer le délai du premier lever
- Comparer la durée d'hospitalisation
- Comparer les pertes sanguines per-opératoires
- Evaluer le retentissement hémodynamique per-opératoire

II. Schéma d'étude et populations

Il s'agissait d'une étude de pratique rétrospective observationnelle monocentrique réalisée au CHRU de Lille, du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2017.

Deux groupes ont été comparés :

- Groupe 1 : PCA morphine seule (groupe contrôle)
- Groupe 2 : Rachi-analgésie morphine + PCA morphine (groupe ITM)

Les critères d'inclusion étaient :

- Enfants ≥ 11 ans et ≤ 18 ans
- Ayant une scoliose idiopathique de l'adolescent
- Pris en charge chirurgicale par abord postérieur
- Score ASA I et II

Les critères d'exclusion étaient :

- Score ASA III et IV
- Autres formes de scoliose
- Reprise chirurgicale
- Contre-indication et allergie à la morphine
- Antécédent de mésusage médicamenteux
- Analgésie péridurale

Nous n'avons pas étudié les scolioses secondaires. Les comorbidités et complications sont plus importantes dans ce sous-groupe de population. (2) Les douleurs aiguës ou chroniques sont plus présentes et leur évaluation peut s'avérer plus incertaine. L'injection intrathécale de morphine y est moins protocolisée.

III. Critères de jugement

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la consommation cumulée post-opératoire de morphine à 24 heures, en mg.

2. Critères de jugement secondaires

- Intensité des douleurs évaluée par des scores de douleur à H0, H12, H24 et H48 (échelle numérique, EN).
- Dose cumulée de morphine intraveineuse reçue en SSPI, à 12 heures, à 48 heures et de manière globale, en mg.
- Délai de la première demande de morphine après chirurgie, en minutes.
- Consommation d'antalgiques, per-opératoire et post-opératoire.
- Incidence des effets secondaires : prurit, NVPO, constipation, détresse respiratoire.
- Délai du premier lever, en jours.
- Durée totale d'hospitalisation, en heures.
- Total des pertes sanguines per-opératoires et volume total transfusé, en mL.
- Pression artérielle moyenne per-opératoire, en mm Hg.

IV. Données recueillies

La liste des patients éligibles a été déterminée par revue des codages M410, M411 et M412 (respectivement scoliose idiopathique infantile, scoliose juvénile idiopathique, autres scolioses idiopathiques). Les caractéristiques démographiques ont été recueillies, incluant le sexe, l'âge, le poids, la taille et l'angle de Cobb; de même certaines caractéristiques chirurgicales : le nombre de vertèbres fusionnées et la durée de la chirurgie.

Les données per-opératoires et post-opératoires immédiates (données de SSPI) ont été recueillies par l'intermédiaire du logiciel anesthésique Diane® (Bowmedical, Amiens) : dose d'ITM, antalgiques reçus, paramètres hémodynamiques.

La durée d'hospitalisation totale a été calculée à l'aide du logiciel Sillage® (SIB, Rennes).

Les données post-opératoires ont été fournies après études des dossiers non informatisés des patients au cours de leurs hospitalisations. Les antalgiques reçus ont été recueillis. Les scores de douleur par échelle numérique ont été retranscrits aux différents temps, à H0, H12, H24 et H48 (H0 étant l'arrivée dans le service). La présence de prurit, de constipation (définie par la présence de selles ≤ 2 par semaine), de nausées ou vomissements et de détresse respiratoire (définie par une désaturation avec $SpO_2 < 90\%$ et/ou une bradypnée $< 12/\text{min}$ et/ou un travail respiratoire important) ont été notifiées. (23)

V. Protocole anesthésique

Après accueil dans la salle d'opération, les patients bénéficiaient d'une pré-oxygénation avec une FiO₂ à 100% au masque facial. Après pose d'une voie veineuse périphérique, une induction intraveineuse à l'aide du mode AIVOC était réalisée par l'anesthésiste référent, à l'aide d'un hypnotique (propofol) et d'un morphinique (rémifentanyl). La sécurisation des voies aériennes était assurée par une intubation oro-trachéale avec une sonde armée. Un deuxième abord veineux périphérique de bon calibre était posé. Les patients pouvaient bénéficier d'une surveillance invasive de leur pression artérielle par l'intermédiaire d'un cathéter artériel radial (retiré alors en fin d'intervention). Une sonde nasogastrique (retirée en fin d'intervention), une sonde thermique œsophagienne et une sonde urinaire étaient posées. Un monitoring de la profondeur d'anesthésie pouvait être réalisé par l'index bispectral.

Un relais des sédations était réalisé selon nos protocoles en vigueur, en total intraveineux par le mode AIVOC. Une curarisation était réalisée au besoin (le choix du curare était défini par le médecin anesthésiste en charge du patient). Une antibiothérapie prophylactique par céfazoline était réalisée (injection 2 g 30 minutes avant l'incision ; réinjection selon les recommandations).

Un contrôle des potentiels évoqués somesthésiques et moteurs était effectué tout au long de la chirurgie.

En raison du risque hémorragique, un dispositif de récupération de sang per-opératoire de type Cell Saver® était installé au début de l'intervention. Un traitement anti-fibrinolytique par de l'acide tranexamique (Exacyl®) était débuté après l'induction (IVSE 5 mg/kg/h après bolus de 10 mg/kg). Une transfusion autologue ou hétérologue était effectuée selon les Hémocue® horaires et la tolérance clinique. En fonction des

paramètres hémodynamiques, un remplissage vasculaire était réalisé par cristalloïdes ou colloïdes.

Après optimisation anesthésique, le patient était placé en décubitus ventral pour permettre la chirurgie.

L'injection intrathécale de morphine était réalisée de visu par le chirurgien après dissection des plans, en début d'opération, à l'aide d'une aiguille 25 Gauge, dans le groupe ITM.

L'analgésie multimodale per-opératoire consistait en l'administration en fin d'intervention de paracétamol 15 mg/kg (maximum 1 g), de kétamine 0.5 mg/kg, de morphine 0.1 mg/kg, associés selon la décision du médecin anesthésiste à du kétoprofène 1 mg/kg (maximum 100 mg) et du néfopam 20 mg (AMM pour les patients ≥ 15 ans).

Une fois l'intervention finie, les sédations étaient arrêtées et le patient était transféré en salle de réveil. L'extubation avait lieu en SSPI.

VI. Hospitalisation post-opératoire

Une fois les critères de sortie de SSPI présents, le patient était transféré en unité de soins continus pour la suite de la prise en charge. Une analgésie multimodale était administrée, initialement intraveineuse, puis orale dès que cela était possible. Les patients recevaient de manière systématique du paracétamol 15 mg/kg toutes les 6 heures et du kétoprofène 1 mg/kg, en intraveineux pendant les premières 48 heures. Une fois le relais oral réalisé, les patients recevaient systématiquement du paracétamol et du tramadol 50 mg toutes les 6 heures. Il restait à la discrétion de

l'anesthésiste d'associer d'autres antalgiques selon l'intensité des douleurs : néfopam (20 mg x 3/jour), nalbuphine (0.2 mg/kg x 4-6/jour), gabapentine (100-200 mg x3/jour), morphine orale (Actiskenan® 10 mg x4-6/jour et Skenan® LP 20 mg x2/jour). La PCA morphine était branchée en SSPI selon les réglages suivants : concentration 1 mg/mL, bolus de 1 mL, période réfractaire de 10-15 minutes, sans fond continu, dose maximale de 16-24 mg/4h (adaptée au poids). La nutrition orale était reprise selon tolérance. La mobilisation était progressivement reprise sur consignes chirurgicales. La sonde urinaire était retirée une fois la PCA morphine arrêtée.

VII. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par le service de méthodologie de biostatistiques du CHRU de Lille. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les deux groupes (injections vs pas d'injection d'ITM) à l'aide du test du Chi-2 (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

L'impact de l'injection d'ITM sur la consommation de morphine à 24 heures a été évalué à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance. La différence des moyennes et son intervalle de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet. Les violin plot des consommations de morphine ont été réalisés à l'aide

d'un test de Wilcoxon. L'impact de l'injection d'ITM sur les autres critères de jugement a été évalué à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance ou de la covariance pour les critères de jugement quantitatifs (après transformation logarithmique pour le délai de la première dose et la durée de la chirurgie ou sur les rangs pour la consommation en SSPI de morphine, le délai du premier lever, la durée d'hospitalisation et le volume de transfusion sanguine) et à l'aide d'un modèle de régression logistique (ou du test exact de Fisher en cas de séparation complète des données) pour les critères de jugement binaires. Certaines analyses ont été ajustées sur un facteur prédéfini (le chirurgien pour le délai de premier lever et la prise de dexaméthasone pour les nausées/vomissements).

Chez les patients ayant eu une injection d'ITM, la différence de consommation de morphine entre 12 heures et 24 heures a été évaluée à l'aide du test de Student apparié et la relation entre la dose d'ITM et la consommation de morphine à 24h a été évaluée par un coefficient de corrélation de Spearman.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

VIII. Aspect éthique

Ce travail a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) (n° DEC21-349), après information des patients par courrier.

RESULTATS

I. Description de la population

Un changement de pratique s'est opéré au cours de l'année 2016 avec l'introduction de l'ITM et la généralisation de son utilisation. Ainsi, entre janvier 2015 et décembre 2017, 95 patients étaient inclus parmi 100 patients éligibles, répartis en 2 groupes, 43 patients dans le groupe contrôle (recrutés de 2015 à 2016) et 52 patients dans le groupe ITM (recrutés de 2016 à 2017) (figure 4).

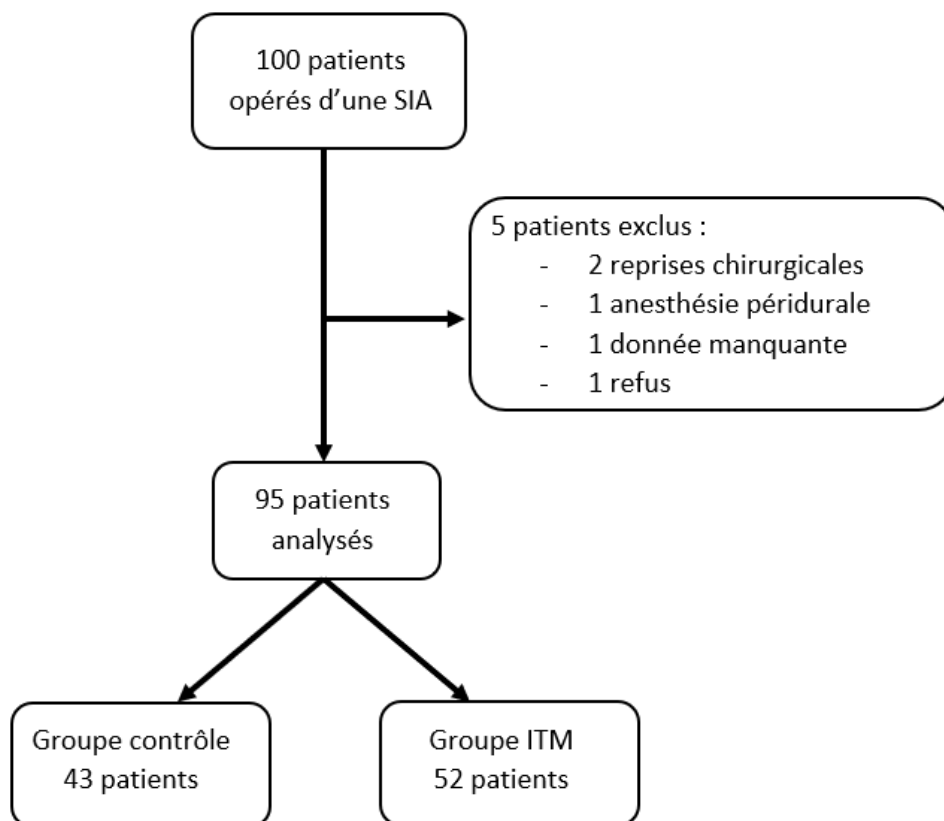


Figure 4 - Diagramme de flux

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les deux groupes, hormis la durée de chirurgie (tableau 1). Sur la période de recrutement, les interventions ont été réalisées par 3 chirurgiens.

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques

	Total (n = 95)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
Sexe				0.79
Masculin	12 (12.6%)	5 (11.6%)	7 (13.5%)	
Féminin	83 (87.4%)	38 (88.4%)	45 (86.5%)	
Age, en années	14.9 (1.3)	14.8 (1.3)	14.9 (1.3)	0.74
Poids, en kg	57.4 (14.4)	57.9 (15.6)	56.9 (13.5)	0.74
Taille, en cm	163.5 (8.0)	163.9 (9.1)	163.1 (7.0)	0.65
Angle de Cobb	58.7 (14.4)	57 (13.1)	60.1 (15.3)	0.32
Nombre de vertèbres fusionnées	12 (11 ; 13)	12 (11 ; 13)	12 (11 ; 13)	0.53
Durée de séjour, en heures	191 (190 ; 197)	192 (189 ; 198)	191 (191 ; 194)	0.43
Durée de chirurgie, en heures	2.9 (2.5 ; 3.4)	2.82 (2.43 ; 3.28)	3.13 (2.61 ; 3.54)	0.04
Premier lever, en jours¹	4 (4 ; 5)	4 (4 ; 5)	4 (4 ; 5)	0.69

Résultats en nombre de sujet N (%), moyenne (écart-type), médiane (IQR)

¹ donnée ajustée selon le chirurgien

II. Description des co-antalgiques

Tableau 2 - Co-antalgiques

	Total (n = 95)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
AINS per-opératoire	41 (43.2%)	16 (37.2%)	25 (48.1%)	0.29
Néfopam per-opératoire	9 (9.5%)	4 (9.3%)	5 (9.6%)	1.00
Néfopam post-opératoire	25 (26.3%)	15 (34.8%)	10 (19.2%)	0.08
Kétamine post-opératoire	8 (8.4%)	0 (0%)	8 (15.3%)	0.0074
Gabapentine post-opératoire	25 (26.3%)	13 (30.2%)	12 (23%)	0.43
Nalbuphine post-opératoire	29 (30.5%)	21 (48.8%)	8 (15.3%)	0.0007
Morphine per os	29 (30.5%)	4 (9.3%)	25 (48%)	0.0002

Résultats en N (%)

1. Per-opératoire

Les patients ont reçu de manière systématique du paracétamol, de la kétamine et de la morphine par voie intraveineuse, quel que soit le groupe. D'autres antalgiques ont été administrés, de manière variable (tableau 2). Un patient (groupe ITM) a reçu 100 µg de clonidine IV, non analysable du fait de la rareté de l'évènement.

2. Post-opératoire

Une analgésie multimodale était systématiquement administrée par du paracétamol et du kétoprofène pendant les premières 48 heures, par voie intraveineuse. Un relais oral par paracétamol et tramadol (1 mg/kg/6h, max 2 mg/kg) était réalisé à 48 heures. L'administration d'autres antalgiques restait à la discrétion de l'anesthésiste, dont la prescription était hétérogène (tableau 2). La kétamine (0.15 mg/kg/h) était administrée dans les premières 48 heures par voie IVSE.

III. Critère de jugement principal : consommation de morphine à 24 heures

La consommation de morphine à 24 heures était significativement plus faible dans le groupe ITM (26.5 mg (16.0) contre 50.9 mg (24.0) dans le groupe contrôle, $p < 0.0001$).

Tableau 3 - Consommation de morphine à 24 heures

	Total (n = 95)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
Consommation H24	37.6 (23.4)	50.9 (24.0)	26.5 (16.0)	< 0.0001

Résultats en moyenne (écart-type), en mg

IV. Critères de jugements secondaires

1. Consommation de morphine

La PCA morphine était arrêtée entre J3 et J5, à l'appréciation des cliniciens. Elle a dû être arrêtée précocement pour trois patients, à J1 à deux reprises et J2, en raison de survenue de signes allergiques (urticaire), de somnolence et de nausées-vomissements incoercibles, respectivement.

La consommation de morphine dans les deux groupes en SSPI, à H12, à H48 et globale est représentée dans le tableau 4. Le délai de la première dose reçue était significativement plus long dans le groupe ITM, 30 minutes (15 ; 70) vs 80 min (50 ; 120) (en médiane, IQR), $p < 0.0001$.

Tableau 4 - Consommation de morphine aux différents temps

	Total (n = 95)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
Consommation en SSPI	1 (0 ; 4)	3 (1 ; 5)	0 (0 ; 1)	<0.0001
Consommation à H12	20.9 (15.0)	30.9 (13.6)	12.5 (10.0)	<0.0001
Consommation à H48¹	74.7 (34 .9)	90.3 (38.9)	62.1 (25.3)	<0.0001
Consommation globale	123.2 (59.0)	138.6 (68.2)	110.3 (46.9)	0.019

Résultats en médiane (IQR) et moyenne (écart-type), en mg

¹ donnée manquante : 1 groupe contrôle

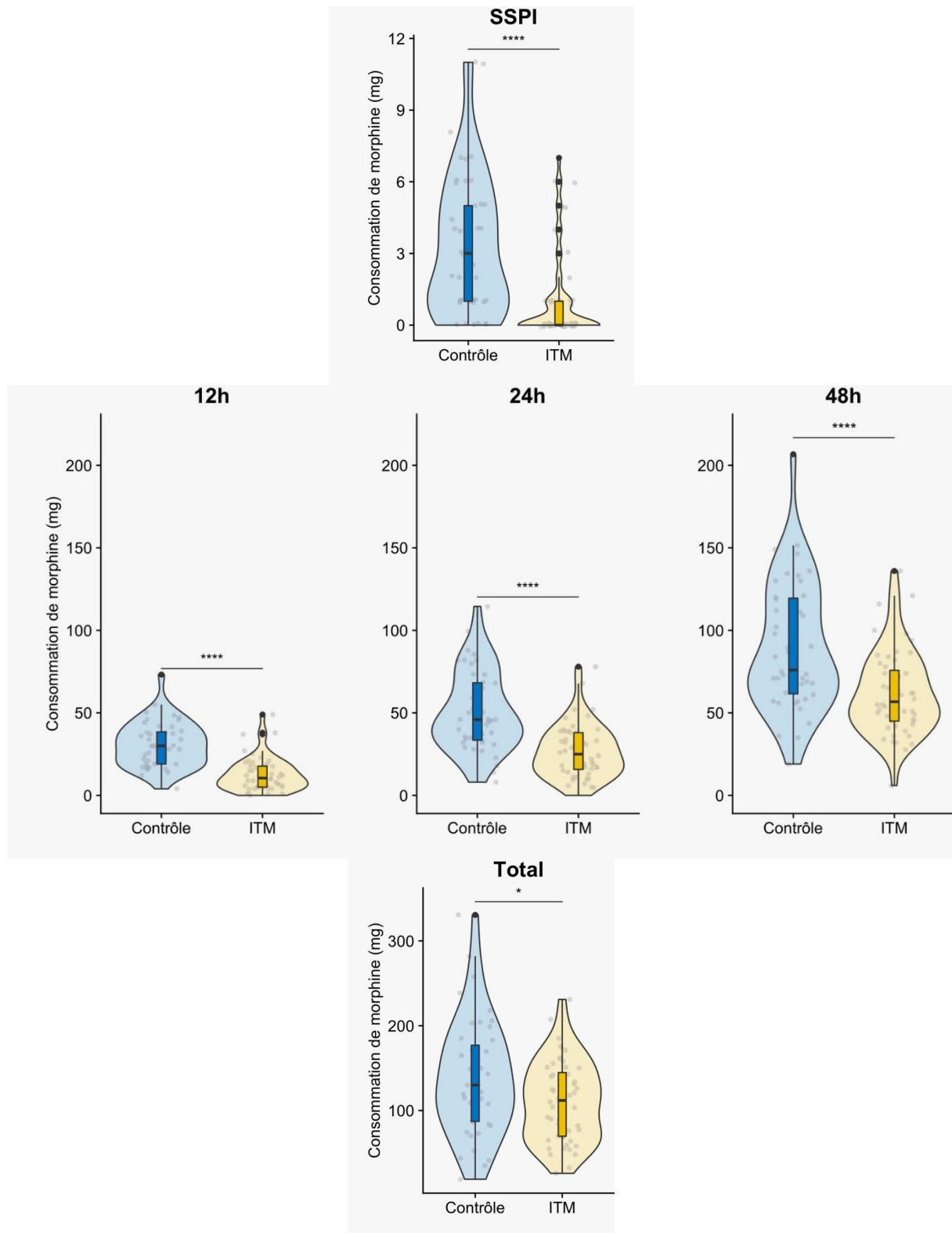


Figure 5 - Violin plot de la consommation cumulée de morphine aux différents temps post-opératoires, en mg, *p<0.05, ****p<0.001

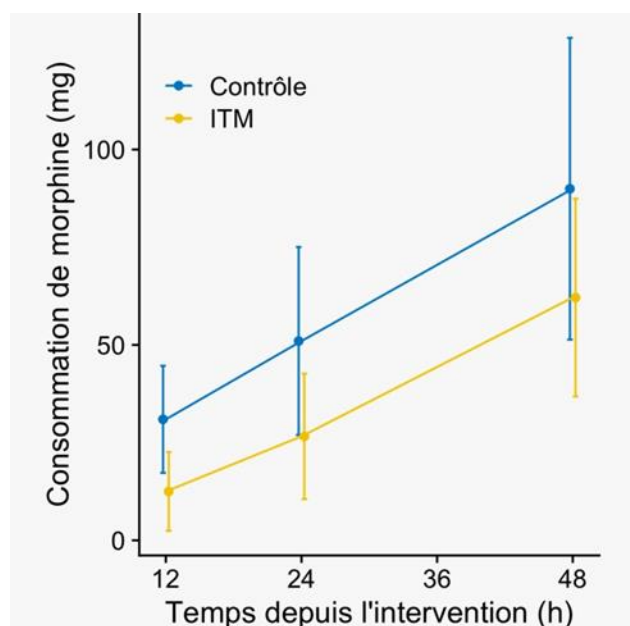


Figure 6 - Consommation cumulée de morphine, en mg, au cours du temps post-opératoire

2. Scores de douleur

Les EN étaient significativement plus faible dans le groupe ITM à H0 et à H12, respectivement 5.4 vs 2.6, $p < 0.0001$ et 4.3 vs 2.2 ($p = 0.0005$) (tableau 5). Cette différence n'était pas retrouvée à H24 et à H48.

Tableau 5 - Scores de douleurs en échelle numérique (EN)

	Total (n = 95)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
EN H0¹	3.9 (3.3)	5.4 (3.1)	2.6 (2.8)	<0.0001
EN H12²	3.1 (2.8)	4.3 (2.8)	2.2 (2.2)	0.0005
EN H24³	4.1 (2.6)	4.1 (2.6)	3.9 (2.5)	0.66
EN H48⁴	4.6 (2.4)	4.4 (2.6)	4.6 (2.1)	0.76

Résultats en moyenne (écart-type) ; ¹ donnée manquante : 1 groupe contrôle ;

² données manquantes : 11 groupe contrôle, 12 groupe ITM ; ³ données manquantes : 2 groupe contrôle ; ⁴ données manquantes : 1 groupe contrôle, 1 groupe ITM

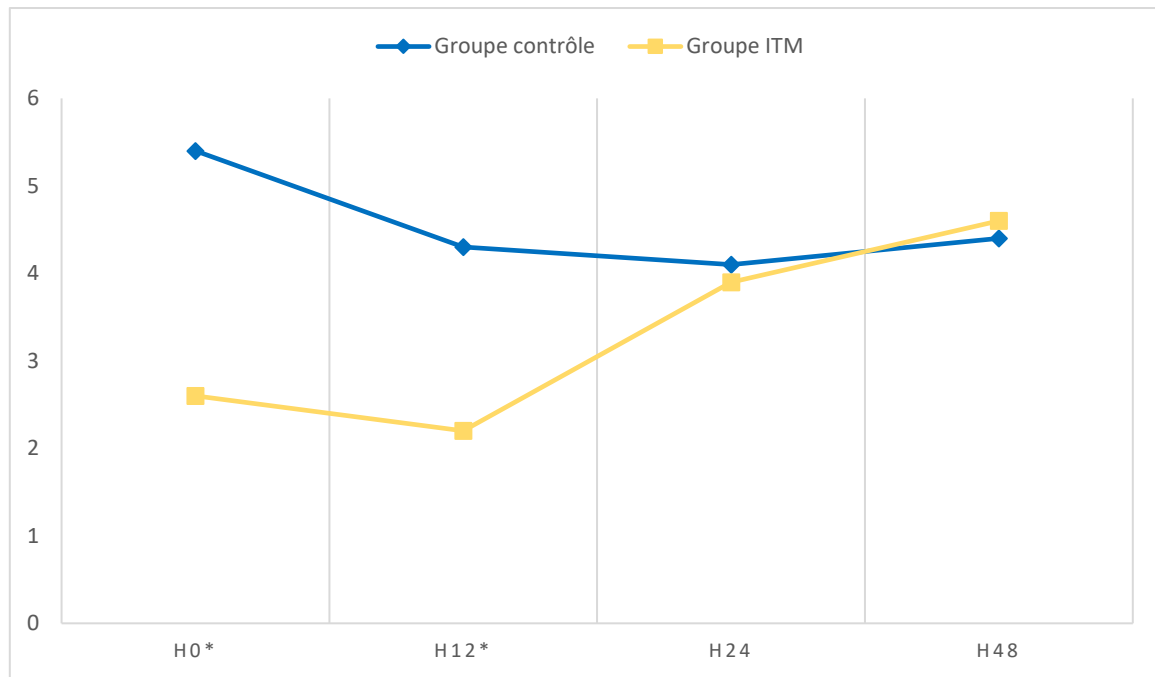


Figure 7 - Scores de douleur en EN, *p < 0.05

3. Effets secondaires

3.1. Nausées et vomissements

Un patient a présenté des vomissements incoercibles malgré traitement symptomatique antiémétique, pour lequel la PCA morphine a été interrompue. D'autre part, l'administration de dexaméthasone pour la prévention des NVPO était variable (chez 31% de l'ensemble des patients, 36% dans le groupe ITM, 23% dans le groupe contrôle), nous avons réalisé un ajustement sur cette variable. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le nombre de nausées et vomissements post-opératoires (tableau 6). La présence de NVPO était traitée par l'ajout de dropéridol dans la PCA morphine (1 ampoule de 2.5 mg dans 50 mL) et/ou par ondansétron (50 à 100 µg/kg, maximum 4 mg, toutes les 8 heures).

3.2. Prurit

Nous avons noté la survenue d'une urticaire chez un patient dans le groupe contrôle, pour qui la PCA morphine a été interrompue. Il y avait significativement plus de prurit dans le groupe ITM (2.3 vs 17.3%, $p = 0.043$) (tableau 6). Le prurit était traité par hydroxyzine (25 mg 3 fois par jour).

3.3. Constipation

Il existait une différence statistiquement significative entre les deux groupes, avec un taux de constipation plus important dans le groupe ITM (62.7 vs 88.4%, $p = 0.0048$) (tableau 6). Cependant, tous ces épisodes ont été levés après prescription de traitements laxatifs. Aucun patient n'a présenté de forme grave.

3.4. Détresse respiratoire

Un seul patient du groupe ITM a présenté une désaturation après l'extubation ayant nécessité une antagonisation des morphiniques par de la naloxone IV 400 μg et relayée en IVSE 5 mL/h en SSPI. Aucun patient n'a nécessité une ré-intubation ou ventilation non invasive. Un patient du groupe contrôle a présenté une bradypnée < 10 cycles/minutes pour lequel la PCA morphine a été mise en attente, sans recours à une oxygénothérapie. Les autres événements respiratoires correspondaient à la simple mise sous oxygène aux lunettes nasales pour désaturation (SpO_2 88-90%, débit d'oxygène de 0.5 à 3 L/minutes).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les effets secondaires respiratoires (tableau 6).

3.5. Complications neurologiques

Nous n'avons pas réalisé d'analyse quantitative des évènements neurologiques, cependant nous avons pu décrire des complications :

- Plusieurs patients (deux dans le groupe ITM et un dans le groupe contrôle) ont présenté une somnolence ayant fait temporiser la PCA morphine. L'un de ces évènements est survenu après bolus itératifs de morphine par le médecin devant un patient douloureux.
- Une paraplégie sur un hématome péri-dural a été diagnostiquée à H3, confirmé par une imagerie médullaire, pour un patient du groupe ITM.
- Un patient a rapporté des douleurs neuropathiques aux membres inférieurs, non présentes en pré-opératoire.

Aucune céphalée post-brèche dure-mérienne n'a été décrite.

Tableau 6 - Effets secondaires

	Total (n = 85)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
NVPO¹	65 (68.4%)	27 (62.7%)	38 (73%)	0.21
Prurit	10 (10.5%)	1 (2.3%)	9 (17.3%)	0.043
Constipation	73 (76.8%)	27 (62.7%)	46 (88.4%)	0.0048
Signes respiratoires²	16 (17.0%)	7 (16.2%)	9 (17.6%)	0.86

Résultats en N (%) ; ¹ analyse ajustée à la prise de dexaméthasone ; ² donnée manquante : 1 groupe ITM

4. Retentissement hémodynamique

Les pertes sanguines, la PAM per-opératoire et l'utilisation de vasopresseurs ne différaient pas entre les deux groupes (tableau 7). Le recours à la transfusion sanguine (hétérologue ou autologue) concernait 48% de l'ensemble des patients et était plus important dans le groupe ITM (médiane 0 vs 100 mL, $p = 0.0093$). Un seul patient (groupe ITM) a nécessité un support par noradrénaline IVSE. En-dehors de ce cas, le vasopresseur utilisé était de l'éphédrine. Trois patients ont reçu du fibrinogène, un patient a reçu du plasma frais congelé (tous dans le groupe ITM). Un patient a bénéficié d'une transfusion sanguine dans le service d'hospitalisation (groupe contrôle).

Tableau 7 - Paramètres hémodynamiques per-opératoires

	Total (n = 95)	Groupe contrôle (n = 43)	Groupe ITM (n = 52)	p-value
Pertes sanguines, en mL	583 (347.4)	540.8 (406.3)	617.8 (289.3)	0.28
Transfusion, en mL	0 (0 ; 209)	0 (0 ; 150)	100 (0 ; 260)	0.0093
Transfusion	46 (48%)	12 (27%)	34 (65%)	-
PAM, en mm Hg	69.6 (7.2)	68.7 (5.6)	70.2 (8.2)	0.31
Vasopresseurs	5 (5.3%)	1 (2.3%)	4 (7.6%)	NA

Résultats en N (%), en médiane (IQR), en moyenne (écart-type) ; NA : non analysable

DISCUSSION

I. **Discussion sur le critère de jugement principal**

Ce travail rétrospectif observationnel montre une baisse de la consommation cumulée de morphine à 24 heures dans la chirurgie de scoliose idiopathique de l'adolescent par abord postérieur, après une injection intrathécale de morphine, avec une réduction de -24.4 mg (IC 95% [-32.6 ; -16.1], $p < 0.0001$).

Notre résultat est concordant avec les précédentes études.

- Millbrandt et al. ont retrouvé une réduction de 0.26 mg/kg (soit 31%) dans une étude rétrospective de 82 patients, après 7 µg/kg de morphine. (24)
- Gall et al. ont montré une épargne de 30 mg de morphine après une ITM de 2 µg/kg et de 37 mg après 5 µg/kg par rapport à un groupe contrôle, dans un essai randomisé de 30 patients (soit 61 et 75%). (18)
- Eschertzhuber et al. ont retrouvé une réduction de 0.40 mg/kg (soit environ 20 mg) (soit 60%), après l'injection d'une dose comprise entre 5 µg/kg et 15 µg/kg de morphine, au cours d'un essai contrôlé randomisé chez 46 patients. (25)

Les patients de notre groupe ITM consomment en moyenne 0.48 mg/kg de morphine à 24 heures (vs 0.91 mg/kg dans le groupe contrôle). Cette consommation paraît être en accord avec la revue de la littérature, où la consommation s'échelonne de 0.2 mg/kg à 0.71 mg/kg, malgré des protocoles anesthésiques différents. (18,24–26)

II. Discussion sur les critères de jugement secondaires

1. Consommation de morphine aux différents temps

Il a été mis en évidence une baisse de consommation cumulée de morphine apparaissant dès le post-opératoire immédiat et perdurant jusqu'à l'arrêt de la PCA. La revue de la littérature retrouve également une prolongation de l'épargne morphinique à 48 heures après une ITM. (25,27) Cependant, il est probable que la différence entre les deux groupes sur la consommation cumulée globale ne soit que l'effet de la baisse significative observée pendant les premières 24 heures, voire les premières 12 heures (différence de -24 mg à 24 heures vs -28 mg à l'arrêt de la PCA). Le gain d'épargne morphinique semble s'estomper (la consommation entre les 2 groupes présente une trajectoire parallèle sur la figure 6).

D'autre part, nous avons observé chez 5 patients du groupe ITM une consommation d'emblée de morphine en SSPI (≥ 0.1 mg/kg), posant la question d'un éventuel échec de la rachi-analgésie. De manière tout à fait descriptive, leurs demandes en morphine à 24 heures restent en-deçà de la moyenne du groupe ITM, hormis pour un patient, laissant présager finalement un contrôle antalgique satisfaisant. Mais compte tenu de l'absence d'analyse réalisée, nous ne pouvons pas conclure.

2. Co-analgésie

L'analgésie multimodale tient une place importante dans le contrôle antalgique post-opératoire. Ces effets sont largement démontrés chez l'adulte comme chez

l'enfant. Chacun de nos patients a reçu au moins l'association de deux antalgiques non opioïdes en per-opératoire (kétamine et paracétamol) et au moins l'association de trois antalgiques en post-opératoire (paracétamol, kétoprofène et tramadol).

Si nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux groupes, seulement 43.2% de nos patients bénéficiaient de l'injection d'AINS per-opératoire. S'il existe des controverses quant à leur implication dans la survenue de pseudoarthrose et de saignement, ces effets ont été infirmés dans d'autres études. (28,29) De plus, Munro et al. montraient une baisse des scores de douleur et une mobilisation précoce, sans majoration des saignements. (30) Cependant, nous pouvons souligner l'administration systématique de kétoprofène dans les 48 heures post-opératoires.

Il a été administré plus de kétamine IVSE dans notre groupe ITM que dans notre groupe contrôle (15.3% vs 0% $p < 0.0074$). Sa place reste cependant discutable. Alors que l'effet anti-hyperalgésie de la kétamine est bien démontré dans les études chez l'adulte, son effet dans la population pédiatrique n'est pas univoque. La méta-analyse de Michelet et al. n'apportait pas la preuve de son efficacité comme épargne de morphine chez l'enfant (31), y compris dans la chirurgie de la scoliose. (32–34) Cette différence n'apparaît donc vraisemblablement pas comme un facteur de confusion à notre critère de jugement principal.

La gabapentine est prescrite de manière inconstante dans notre population (26.3% de l'ensemble des patients). Ce médicament, initialement développé comme anticonvulsivant, possède également des mécanismes d'action anti-nociceptifs. Ces effets comme adjuvant analgésique ne font pas l'unanimité, même si les dernières

études sont en faveur d'un effet bénéfique. Rusy et al. étaient les premiers à démontrer une réduction de la consommation de la morphine de 16% à J1 ($p = 0.05$) et de 23% à J2 ($p = 0.018$), dans la chirurgie par voie postérieure de scoliose en pédiatrie (dose pré-opératoire de 15 mg/kg puis 5 mg/kg trois fois par jour), dans une étude prospective en double aveugle de faible effectif (35), confirmé par Li et al. (36) Mayell et al., quant à eux, ne retrouvaient pas de bénéfice à 24 heures après une simple dose pré-opératoire de 600 mg. (37) De plus, cette molécule pourrait avoir un effet sur les douleurs chroniques, même si les études restent discordantes. (38)

Dans notre étude, la nalbuphine intraveineuse est prescrite chez presque la moitié des patients du groupe contrôle par rapport au groupe ITM (48.8% vs 15.3% $p = 0.0007$). Ce médicament appartient à la classe des opioïdes forts. Cette donnée va dans le sens de notre résultat du critère de jugement principal, où le contrôle antalgique semble être meilleur après une rachi-analgésie, avec une demande en opioïdes moindre.

3. Scores de douleur

Nous retrouvons une baisse des scores de douleur à H0 et à H12, respectivement de -2.8 et de -2.1 points ($p < 0.0001$ et $p = 0.0005$), dans le groupe ITM. Au-delà des premières 24 heures, ces résultats ne sont plus significatifs. Si Poe-Kochert et al. retrouvaient une réduction de -4.2 points à H0 et de -1.9 points à H12 (39), la méta-analyse de Musa et al. ne démontrait pas d'amélioration des EN à H24 et H48. (17) Cette absence de différence des scores EN pourrait traduire un effet rebond à la levée de la rachi-analgésie. Dans la littérature, l'analgésie semble limitée aux premières 24

heures, avec des douleurs qui se majorent dès la treizième heure. (18,26,27,40) Cette tendance se retrouve au sein de notre population. Au sein du groupe ITM, la consommation est plus importante entre les 12^{èmes} et 24^{èmes} comparée aux 12 premières heures ($p < 0.0001$). Sur le plan de la pharmacocinétique, la morphine est en effet épurée et disparaît au sein du LCR. (21)

4. Effets secondaires

La morphine est pourvoyeuse de troubles digestifs ; mais leur origine est bien souvent multifactorielle. Notre étude met en évidence un taux de constipation important, à 76.8% sur l'ensemble des patients, définie par la reprise d'un transit ou non. Ces épisodes ont été résolus après simple traitement laxatif. Malgré tout, elle est source de douleurs abdominales et pourrait être responsable d'un retard de déambulation et donc de rééducation. La littérature reste pauvre sur l'iléus post opératoire chez l'adolescent, d'autant plus dans la chirurgie de scoliose. Des formes d'iléus sont décrites chez 0.43% à 2% des patients toutes formes de scoliose opérées, sans définition claire décrite. (41,42) La diminution de l'utilisation d'opioïdes permettrait une baisse du taux de constipation. Malgré une épargne morphinique dans le groupe ITM, nous montrons une majoration des troubles digestifs dans ce groupe ($p = 0.0048$). Aucune des études comparant l'ITM/PCA vs PCA seule ne décrit cette donnée. L'équipe de Julien-Marsollier décrivait un taux de 73.2% après 5 µg/kg de morphine intrathécale, finalement proche de notre résultat. (43)

Notons également que notre définition paraît probablement restrictive, ne prenant pas en compte la reprise de mouvements intestinaux et la reprise de gaz, ni le délai de reprise de l'alimentation orale.

Les opioïdes sont connus pour être pourvoyeurs de nausées et vomissements, dont l'effet est dose-dépendant. Dans notre étude, 68.4% des patients présentent des NVPO, sans différence entre nos groupes ($p = 0.21$). La revue de la littérature va dans ce sens avec des valeurs allant de 15 à 89%. (26,44,45) Nous avons pris le parti d'un ajustement en fonction de prise de dexaméthasone, son utilisation étant hétérogène dans notre population (31% d'administration à l'induction). Cette molécule, utilisée à 0.15 mg/kg, a en effet montré ses effets antiémétiques prophylactiques dans la population pédiatrique. (46) Notre taux de NVPO est cependant élevé, questionnant sur une prophylaxie peut-être insuffisante. Si l'on se réfère au score prédictif VPOP (annexe 4), notre population présente un risque au minimum modéré ($\geq 3/6$, correspondant à un risque $\geq 21\%$). (47)

Par ailleurs, une dose unique entre 1.5 et 20 mg de dexaméthasone permet une réduction des scores de douleurs à 24 heures, une réduction de la consommation de morphine à 24 heures (-2.33 mg), sans en accroître le risque infectieux, selon une méta-analyse de Waldron. (48)

Le prurit a été décrit chez 10.5% de nos patients, ce qui est en rapport avec la littérature [5.8%-64%]. (26,27,39,44) Notre taux reste faible par rapport à la majorité des études. Cependant, contrairement aux autres études, nous retrouvons une différence entre nos deux groupes (2.3% vs 17.3% dans le groupe ITM, $p = 0.043$). Deux traitements, non ajustés à l'évènement « prurit », peuvent apparaître comme facteurs de confusion : l'hydroxyzine, prescrite souvent à visée anxiolytique ; et la nalbuphine, dont l'utilisation est plus importante dans le groupe contrôle. Ces deux médicaments ont un rôle dans la prévention et le traitement du prurit induit par la morphine.

La rachi-morphine ne semble pas majorer les risques respiratoires dans notre étude, à une dose moyenne autour de 5 µg/kg (17% d'évènements sur l'ensemble). Notre taux est cependant plus important que les autres études [1.8% - 11.4%] ; mais les définitions sont variables et peu standardisées (SpO₂ < 93-95% et fréquence respiratoire < 10-12/min vs EtCO₂ > 55 mm Hg, parfois définitions non décrites). (24,26,27,39)

Bien que non étudié, l'effet adverse de sédation induite par les opioïdes semble rester faible dans notre échantillon, même si nous ne pouvons conclure en l'absence d'analyse. La survenue d'un hématome péri-dural avec déficit neurologique reste une complication rare après cette chirurgie avec l'ITM (< 0.01%). (2)

5. Durée de séjour

Nous n'observons pas de différence significative sur la durée de séjour entre nos deux groupes (médiane 8 jours, $p = 0.43$) ; tandis que Tripi et al. retrouvaient une durée d'hospitalisation à 5.53 jours sans ITM et 4.5 jours avec ITM ($p < 0.001$). (27) Contrairement à de nombreuses autres études, nos patients sont orientés vers un centre de rééducation après l'hospitalisation. Les durées de séjour sont donc dépendantes de la capacité d'accueil de ces centres.

6. Conséquences hémodynamiques

Cette chirurgie reste à risque hémorragique et donc d'instabilité hémodynamique et de transfusion sanguine. Lesniak et al. retrouvaient, en 2012, une diminution de 63.4% des pertes sanguines chez les enfants opérés de SIA et ayant reçu une dose intrathécale de morphine. (49) Cette épargne sanguine est mise en évidence dès 1988 par Dalens, puis par Goodarzi et al. en 1998 (16,40), et plus récemment retrouvée chez 606 patients dans l'étude de Poe-Kochert et al. (784.9 +/- 549.2 mL vs 1344.3 +/- 858.9 mL, $p < 0.001$). (39) Les mécanismes de cet effet pourraient être une conséquence d'une baisse des pressions artérielles au cours de l'intervention, générée par l'effet sympatholytique de la rachi-analgésie.

Ces résultats n'ont pas été mis en évidence au sein de notre étude. Nous ne retrouvons pas de différence sur les pertes sanguines, ni sur les PAM per-opératoires. Mais si nos résultats restent négatifs, notre taux de saignement reste faible en comparaison aux autres études. Que ce soit dans le groupe contrôle ou ITM, les saignements sont estimés à 9.5 mL/kg et 11.5 mL/kg, respectivement ; quand Gall et al. retrouvaient une moyenne à 14 mL/kg après 5 µg/kg d'ITM et 41 mL/kg dans leur groupe contrôle, et Lesniak et al. retrouvaient respectivement 12.8 mL/kg et 34.2 mL/kg dans le groupe ITM et contrôle. (18,49) Différents facteurs de risque ont été identifiés dans la littérature : la durée opératoire (d'autant plus lorsqu'elle est supérieure à 255 minutes), le nombre de vertèbres fusionnées (≥ 15), un faible poids et la scoliose neuromusculaire. (50)

Soulignons également que notre critère de jugement sur la PAM per-opératoire n'est pas parfait et est imprécis. Une baisse de la pression artérielle systolique de 20% par rapport à la valeur prise avant l'induction ou à la consultation d'anesthésie aurait été un meilleur critère. (51)

Notre seul critère revenant significatif est le volume sanguin perfusé, plus important dans le groupe ITM (0 vs 100 mL, $p = 0.0093$), probablement lié à un emploi de récupération sanguine (Cell Saver®) plus généralisé.

III. Limites et forces de l'étude

1. Limites

Notre étude a un faible niveau de preuve scientifique, de grade C. Elle présente plusieurs limitations, dont la plus évidente est son caractère rétrospectif.

Le protocole anesthésique est peu standardisé et l'administration d'un antalgique reste à la discrétion du clinicien. De plus, les pratiques évoluent au cours des années. Nous avons observé une absence de consensus de la dose de morphine injectée entre les années 2015 et 2017 (dose moyenne injectée 5.25 µg/kg). La corrélation entre la dose injectée et la consommation à 24 heures est non significative. Nous pouvons cependant observer une tendance : plus la dose est importante, plus la consommation à 24 heures est faible (coefficient de corrélation à -0.24). Mais l'impact de la dose sur l'analgésie post-opératoire paraît faible. En effet, plusieurs études se sont intéressées à quelle dose injecter. Eschertzuber et al. montraient l'absence de différence significative sur la consommation de morphine et les scores de douleur à 24 heures après l'injection de 5 µg/kg ou de 15 µg/kg, ni sur la survenue d'effets indésirables. (25) Gall et al. montraient également une analgésie comparable à 24 heures après l'injection de 2 µg/kg ou de 5 µg/kg. (18) Actuellement, cette dose est protocolisée à 5 µg/kg.

Nous n'avons réalisé qu'une analyse qualitative des co-antalgiques et non quantitative. Il paraît logique que l'administration rigoureuse à intervalles réguliers d'un médicament permette un meilleur contrôle de la douleur. De plus, il est fort probable que nous sous-estimions notre critère de jugement principal dans le groupe contrôle, la consommation de nalbuphine n'étant pas convertie en équivalence de morphine.

Dans notre étude, l'anesthésie per-opératoire utilisait du rémifentanil (Ultiva®). Nous n'avons pas étudié les doses reçues au cours de l'intervention par manque de données. Or, cela pourrait constituer un biais de confusion. En effet, la consommation de morphine à 24 heures dans les chirurgies de SIA après administration de rémifentanil per-opératoire était augmentée de 30% dans l'étude prospective de Crawford et al. (52) Ce résultat pourrait s'expliquer par un phénomène d'hyperalgésie et de tolérance aiguë à la morphine, induite par l'Ultiva®.

Nous avons recueilli les scores de douleur sur les dossiers non informatisés. Il peut exister une source d'erreurs et des données manquantes dans les retranscriptions par le personnel paramédical (comme pour l'EN à H12, non disponibles chez 23 patients). Une mesure objective de la douleur reste difficile. Aucune distinction entre les EN au repos ou à la mobilisation n'était notifiée. De plus, les tours infirmiers relèvent des EN à intervalles réguliers et peuvent donc omettre une douleur plus intense entre 2 tours. D'autre part, le H0 est arbitrairement défini par l'arrivée dans le service de soins continus ; la temporalité par rapport à l'injection de morphine est donc variable. Le trop grand manque d'évaluation des douleurs en SSPI ne permettait pas de recueillir l'EN post-opératoire immédiat.

2. Forces

Il s'agit d'une étude de pratique pragmatique, utilisant un critère de jugement principal objectif et robuste validé dans la littérature. Ce travail retrouve une différence très significative de la consommation de morphine à 24 heures alors que l'étude est conduite en rétrospective avec un effectif de patients faible. L'injection intrathécale de morphine semble donc procurer un effet antalgique puissant, grâce à un geste peu compliqué et reproductif, doté de peu d'effets aderses graves.

IV. Perspectives

Une analgésie imparfaite peut être responsable d'un retard de déambulation et de rééducation. Même si l'analgésie semble mieux contrôlée dans notre groupe ITM, les délais du premier lever ne diffèrent pas dans notre étude (médiane 4 jours ; IQR 4-5 ; $p = 0.69$). Cette valeur a été ajustée selon le chirurgien prenant en charge le patient, afin de s'affranchir d'un possible biais de confusion sur des pratiques inter-individuelles. En plus de la rachi-analgésie morphine, appliquer un protocole de RAAC permettrait d'améliorer la déambulation précoce, comme le démontrent plusieurs études. (53,54)

Ces dernières années, une place de plus en plus importante est faite à ces protocoles, chez l'adulte comme en pédiatrie. Ils permettent une diminution des EN à l'effort (-1.2 points) et une consommation de morphine à J1 moins importante (-117 mg) (53) ; sans en augmenter les complications post-opératoires ou le taux de réadmission. (54) La durée de séjour s'en retrouve réduite [3-5 jours]. (43,53–55)

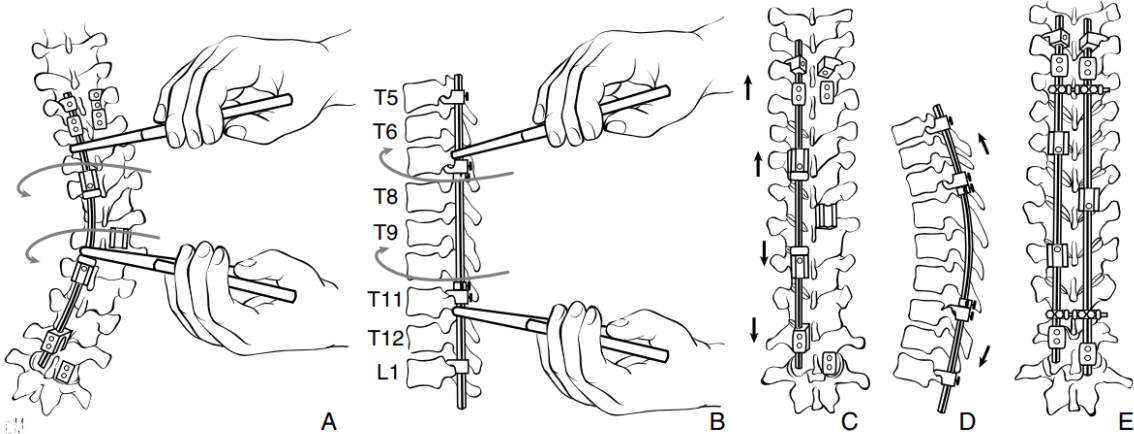
En utilisant un protocole à but d'épargne morphinique en associant une ITM 5 µg/kg, de la gabapentine, de la kétamine per-opératoire (0.5 mg/kg IV puis 0.15 mg/kg/h) et de la dexmédétomidine IVSE per-opératoire (0.4 mg/kg sur 10 minutes puis 0.04 µg/kg/h), l'équipe de Julien-Marsollier retrouvait des résultats similaires aux précédentes études citées. (43) L'ajout de dexmédétomidine permettrait une épargne morphinique d'après une méta-analyse regroupant 1393 enfants. (56)

Ces différentes méthodes d'analgésie et de réhabilitation permettent une optimisation du confort du patient. Dans ces conditions, s'affranchir de la PCA morphine semble envisageable et possible. Sarwahi et al. montraient avec l'association d'un protocole de RAAC, d'une ITM avec 1.5 µg/kg et d'une prise de morphine orale un meilleur contrôle antalgique comparé à un protocole sans RAAC avec PCA. (53)

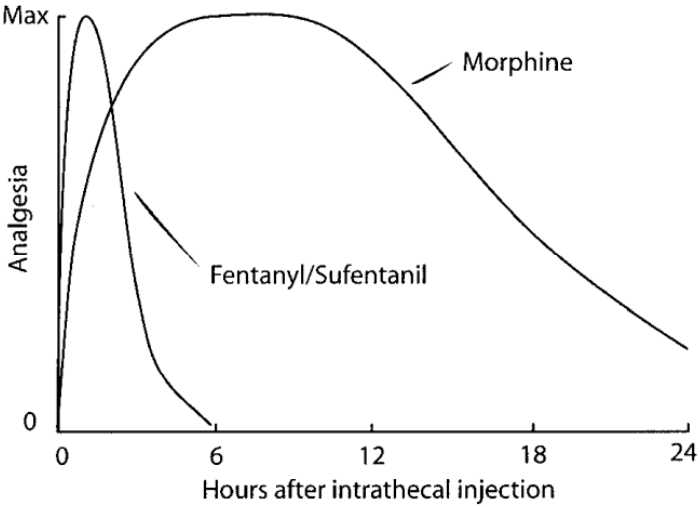
V. Conclusion

Notre étude rétrospective réalisée au CHRU de Lille, entre 2015 et 2017, confirme l'effet analgésique majoré de l'injection intrathécale de morphine dans la chirurgie de scoliose idiopathique de l'adolescent avec une réduction de 48% de la consommation de morphine à 24 heures, sans effet adverse majeur. L'effet sur la consommation cumulée de morphine semble perdurer, mais n'est pas reflété sur les scores de douleurs à H24 et au-delà.

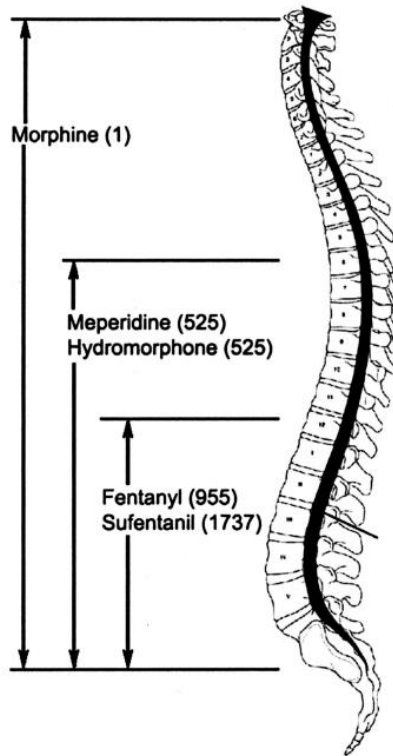
ANNEXES



Annexe 1 – Montage de Cotrel et Dubousset – d’après Khouri et al. (7)



Annexe 2 – Durée d’analgésie après injection intrathécale d’opioïdes – d’après Rathmell et al. (21)



Annexe 3 – Extension de l'effet antalgique après injection intrathécale d'opioïdes (coefficient de partage, une valeur importante marque une importante lipophilie) – d'après Rathmell et al. (21)

Risk factor	Points
Age	
≤3 years	0
>3 and <6 years or >13 years	1
≥6 and ≤13 years	2
Predisposition to POV	
No	0
Yes	1
Duration of anesthesia >45 min	
No	0
Yes	1
Surgery at risk	
Tonsillectomy	}
Tympanoplasty	
Strabismus surgery	
Others	0
Multiple doses of opioids	
No	0
Yes	1
Total	0 to 6

Annexe 4 – Score de VPOP - d'après Bourdaud et al. (47)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop.* févr 2013;7(1):3-9.
2. Reames DL, Smith JS, Fu K-MG, Polly DW, Ames CP, Berven SH, et al. Complications in the Surgical Treatment of 19,360 Cases of Pediatric Scoliosis: A Review of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Database. *Spine.* août 2011;36(18):1484-91.
3. Weinstein S, Zavala D. Idiopathic scoliosis: long-term follow-up and prognosis in untreated patients. :12.
4. Payne W. Does scoliosis have a psychological impact and does gender make a difference. 5 févr 1997;
5. Khouri N, de Paris, Mary P. Scoliose idiopathique. Stratégie diagnostique, physiopathologie et analyse de la déformation Idiopathic Scoliosis. Strategy, Pathophysiology, and Deformity Analysis. :28.
6. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. 2012;35.
7. Khouri N, Vialle R, Mary P, Biot B. Scoliose idiopathique en période de croissance. Indications et programmes thérapeutiques. :19.
8. Landman Z, Oswald T, Sanders J, Diab M. Prevalence and Predictors of Pain in Surgical Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis: *Spine.* mai 2011;36(10):825-9.
9. Julien-Marsollier F, David R, Hilly J, Brasher C, Michelet D, Dahmani S. Predictors of chronic neuropathic pain after scoliosis surgery in children. *Scandinavian Journal of Pain.* 1 oct 2017;17(1):339-44.
10. Chidambaran V, Ding L, Moore DL, Spruance K, Cudilo EM, Pilipenko V, et al. Predicting the pain continuum after adolescent idiopathic scoliosis surgery: A prospective cohort study. *Eur J Pain.* août 2017;21(7):1252-65.
11. Nikolajsen L, Brix LD. Chronic pain after surgery in children. *Current Opinion in Anaesthesiology.* oct 2014;27(5):507-12.
12. Pagé G, Stinson, Campbell, Isaac, Katz J. Identification of pain-related psychological risk factors for the development and maintenance of pediatric chronic postsurgical pain. *JPR.* mars 2013;167.
13. Perry M, Starkweather A, Baumbauer K, Young E. Factors Leading to Persistent Postsurgical Pain in Adolescents Undergoing Spinal Fusion: An Integrative Literature Review. *Journal of Pediatric Nursing.* janv 2018;38:74-80.
14. Wang J, MD, Nauss L, MD, Thomas J, MD. Pain relief by Intrathecally applied morphine in man. 1979.
15. O'Neill P, Knickenberg C, Bogahalanda S, Booth AE. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief following lumbar spine surgery. *Journal of Neurosurgery.* sept 1985;63(3):413-6.
16. Dalens B, Tanguy A. Intrathecal morphine for spinal fusion in children. *Spine.* 1988;13:494–498; 1988.
17. Musa A, Acosta FL, Tuchman A, Movahedi R, Pendi K, Nassif L, et al. Addition of Intrathecal Morphine for Postoperative Pain Management in Pediatric Spine Surgery: A Meta-analysis. *Clinical Spine Surgery: A Spine Publication.* avr 2019;32(3):104-10.

18. Gall O, Murat I. Analgesic Effect of Low-dose Intrathecal Morphine after Spinal Fusion in Children. 2001;94(3):6.
19. Beaulieu P. La douleur. Guide pharmacologique et thérapeutique - Les voies de la douleur. Editions Maloine. 2013;232.
20. Calvino B. La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. avr 2019;20(2):63-77.
21. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The Role of Intrathecal Drugs in the Treatment of Acute Pain: Anesthesia & Analgesia. nov 2005;101(Supplement):S30-43.
22. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative Spinal Distribution and Clearance Kinetics of Intrathecally Administered Morphine, Fentanyl, Alfentanil, and Sufentanil. Anesthesiology. 1 mars 2000;92(3):739-53.
23. Hammer J. Acute respiratory failure in children. Paediatric Respiratory Reviews. juin 2013;14(2):64-9.
24. Milbrandt TA, Singhal M, Minter C, McClung A, Talwalkar VR, Iwinski HJ, et al. A Comparison of Three Methods of Pain Control for Posterior Spinal Fusions in Adolescent Idiopathic Scoliosis. :5.
25. Eschertzhuber S, Hohlrieder M, Keller C, Oswald E, Kuehbacher G, Innerhofer P. Comparison of high- and low-dose intrathecal morphine for spinal fusion in children. British Journal of Anaesthesia. avr 2008;100(4):538-43.
26. Ibach, PharmD BW, Loeber, MSN, APRN-CNP C, Shukry, MD M, Hagemann, PharmD, FCCP, FPPAG TM, Harrison, PhD, FAPhA D, Johnson, PharmD, BCPS PN. Duration of intrathecal morphine effect in children with idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusio. J of Opioid Management. 1 juill 2015;11(4):295.
27. Tripi PA, Poe-Kochert C, Potzman J, Son-Hing JP, Thompson GH. Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia in Patients With Idiopathic Scoliosis Undergoing Posterior Spinal Fusion: Spine. sept 2008;33(20):2248-51.
28. Sucato DJ, Lovejoy JF, Agrawal S, Elerson E, Nelson T, McClung A. Postoperative Ketorolac Does Not Predispose to Pseudoarthrosis Following Posterior Spinal Fusion and Instrumentation for Adolescent Idiopathic Scoliosis: Spine. mai 2008;33(10):1119-24.
29. Vitale MG, Choe JC, Hwang MW, Bauer RM, Hyman JE, Lee FY, et al. Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery: an analysis of complications. The Spine Journal. 2003;8.
30. Hamich Munro. Patient-Controlled Regional Analgesia (PCRA) at Home: Controlled Comparison Between Bupivacaine and Ropivacaine Brachial Plexus Analgesia: Survey of Anesthesiology. avr 2003;47(2):109-10.
31. Michelet D, Hilly J, Skhiri A, Abdat R, Diallo T, Brasher C, et al. Opioid-Sparing Effect of Ketamine in Children: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Published Studies. Pediatr Drugs. déc 2016;18(6):421-33.
32. Perelló M, Artés D, Pascuets C, Esteban E, Ey Batlle AM. Prolonged Perioperative Low-Dose Ketamine Does Not Improve Short and Long-term Outcomes After Pediatric Idiopathic Scoliosis Surgery. Spine. mars 2017;42(5):E304-12.
33. Pestieau SR, Finkel JC, Junqueira MM, Cheng Y, Lovejoy JF, Wang J, et al. Prolonged perioperative infusion of low-dose ketamine does not alter opioid use after pediatric scoliosis surgery. Morton N, éditeur. Paediatr Anaesth. juin 2014;24(6):582-90.

34. Thomas Engelhardt. Intraoperative Low-Dose Ketamine Does Not Prevent a Remifentanyl-Induced Increase in Morphine Requirement After Pediatric Scoliosis Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;106(6):1715-21.
35. Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, Czarnecki ML, Tassone JC, Thometz JG, et al. Gabapentin Use in Pediatric Spinal Fusion Patients: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*. mai 2010;110(5):1393-8.
36. Li Y, Swallow J, Robbins C, Caird MS, Leis A, Hong RA. Gabapentin and intrathecal morphine combination therapy results in decreased oral narcotic use and more consistent pain scores after posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Surg Res*. déc 2021;16(1):672.
37. Mayell A, Srinivasan I, Campbell F, Peliowski A. Analgesic effects of gabapentin after scoliosis surgery in children: a randomized controlled trial. *Morton N, éditeur. Paediatr Anaesth*. déc 2014;24(12):1239-44.
38. Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *British Journal of Anaesthesia*. déc 2007;99(6):775-86.
39. Poe-Kochert C, Ina JG, Thompson GH, Hardesty CK, Son-Hing JP, Rubin K, et al. The safety and efficacy of intrathecal morphine in pediatric spinal deformity surgery: a 25-year single-center experience. *Spine Deform*. sept 2021;9(5):1303-13.
40. Goodarzi M. The advantages of intrathecal opioids for spinal fusion in children: INTRATHECAL OPIOIDS AND SPINAL FUSION. *Pediatric Anesthesia*. mars 1998;8(2):131-4.
41. Carreon LY, Puno RM, Lenke LG, Richards BS, Sucato DJ, Emans JB, et al. Non-Neurologic Complications Following Surgery for Adolescent Idiopathic Scoliosis: The Journal of Bone & Joint Surgery. nov 2007;89(11):2427-32.
42. Seo HJ, Kim HJ, Ro Y-J, Yang H-S. Non-neurologic complications following surgery for scoliosis. *Korean J Anesthesiol*. 2013;64(1):40.
43. Julien-Marsollier F, Michelet D, Assaker R, Doval A, Louisy S, Madre C, et al. Enhanced recovery after surgical correction of adolescent idiopathic scoliosis. *Goobie S, éditeur. Pediatr Anaesth*. oct 2020;30(10):1068-76.
44. Li Y, Hong RA, Robbins CB, Gibbons KM, Holman AE, Caird MS, et al. Intrathecal Morphine and Oral Analgesics Provide Safe and Effective Pain Control After Posterior Spinal Fusion for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine*. 15 janv 2018;43(2):E98-104.
45. Urban MK, Jules-Elysee K, Urquhart B, Cammisa FP, Boachie-Adjei O. Reduction in Postoperative Pain After Spinal Fusion With Instrumentation Using Intrathecal Morphine: *Spine*. mars 2002;27(5):535-7.
46. Hermans V, De Pooter F, De Groote F, De Hert S, Van der Linden P. Effect of dexamethasone on nausea, vomiting, and pain in paediatric tonsillectomy. *British Journal of Anaesthesia*. sept 2012;109(3):427-31.
47. Bourdaud N, Devys J-M, Bientz J, Lejus C, Hebrard A, Tirel O, et al. Development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients: the VPOP score. *Lerman J, éditeur. Paediatr Anaesth*. sept 2014;24(9):945-52.
48. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. févr 2013;110(2):191-200.
49. Lesniak AB, Tremblay P, Dalens BJ, Aucoin M, Mercier P. Intrathecal morphine reduces blood loss during idiopathic scoliosis surgery: retrospective study of 256 pediatric cases. *Bosenberg A, éditeur. Paediatr Anaesth*. mars 2013;23(3):265-70.

50. Dupuis C, Michelet D, Hilly J, Diallo T, Vidal C, Delivet H, et al. Predictive factors for homologous transfusion during paediatric scoliosis surgery. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. déc 2015;34(6):327-32.
51. Murat I. Physiologie de l'enfant et implications anesthésiques. In 2006.
52. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of Acute Opioid Tolerance During Infusion of Remifentanyl for Pediatric Scoliosis Surgery: *Anesthesia & Analgesia*. juin 2006;102(6):1662-7.
53. Sarwahi V, Hasan S, Liao B, Galina J, Atlas A, Lo Y, et al. Zero Patient-controlled Analgesia is an Achievable Target for Postoperative Rapid Recovery Management of Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients. *Spine*. 1 nov 2021;46(21):1448-54.
54. Koucheiki R, Koyle M, Ibrahim GM, Nallet J, Lebel DE. Comparison of interventions and outcomes of enhanced recovery after surgery: a systematic review and meta-analysis of 2456 adolescent idiopathic scoliosis cases. *Eur Spine J*. déc 2021;30(12):3457-72.
55. Yang Y-J, Huang X, Gao X-N, Xia B, Gao J-B, Wang C, et al. An Optimized Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathway Improved Patient Care in Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World Neurosurgery*. janv 2021;145:e224-32.
56. Bellon M, Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Brasher C, et al. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared with Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain Ther*. juin 2016;5(1):63-80.

AUTEUR : Nom : BROTTIER

Prénom : Marjorie

Date de soutenance : 7 avril 2022

Titre de la thèse : Evaluation de la douleur post-opératoire après rachi-analgésie par morphine dans la chirurgie de scoliose idiopathique de l'adolescent. Etude avant/après.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : DES Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Chirurgie du rachis, scoliose idiopathique de l'adolescent, rachi-analgésie, morphiniques.

Résumé :

Contexte : La chirurgie de la scoliose idiopathique de l'adolescent entraîne une douleur post-opératoire intense et prolongée et expose à un usage important de morphiniques, responsables d'effets secondaires et de douleurs chroniques. Ces dernières années, la rachi-analgésie par morphine est apparue comme une alternative intéressante aux morphiniques dans la prise en charge antalgique initiale de la scoliose chez l'enfant.

Matériels et méthodes : Cette étude de pratique rétrospective monocentrique au sein du CHRU de Lille de janvier 2015 à décembre 2017 comparait l'injection intrathécale de morphine (groupe ITM) par rapport à une PCA seule (groupe contrôle), dans la chirurgie de scoliose idiopathique de l'adolescent. L'objectif principal était de démontrer une baisse de la consommation post-opératoire de morphine à 24 heures.

Résultats : 95 patients ont été recrutés, répartis en 2 groupes (43 dans le groupe contrôle et 52 dans le groupe ITM). Une dose moyenne de 5.25 µg/kg de morphine intrathécale permettait une diminution de 48% de la consommation cumulée de morphine à 24h ($p < 0.0001$), épargne perdurant au-delà de 48 heures. Il n'y avait pas d'effet secondaire grave notifié ; seuls la constipation et le prurit apparaissaient significativement plus importants dans le groupe ITM.

Conclusion : L'injection intrathécale de morphine permet dans notre étude une épargne morphinique post-opératoire sans effet secondaire majeur.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Francis VEYCKEMANS
Monsieur le Docteur Damien FRON

Directeur de thèse : Madame le Docteur Gâelle DELMOTTE