

ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AR5-HT3	Antagoniste aux Récepteurs de la sérotonine
AUC	Aire Under the curve
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DCI	Dénomination Commune Internationale
FCP	Fosse Cérébrale Postérieure
H1	Première Heure
HTIC	Hypertension Intracrânienne
MAV	Malformation Artério-Veineuse
NPO	Nausées Post-Opératoires
NV	Nausées et Vomissements
NVPO	Nausées et Vomissements Post-Opératoires
PCA	Pompe Auto-Contrôlée
T max	Temps maximal
VPO	Vomissements Post-Opératoires

PLAN

INTRODUCTION	01
POPULATION ET METHODES	04
RESULTATS	07
I. Données épidémiologiques.....	08
1. Age	08
2. Sexe	09
3. Facteurs de risque	09
4. Types de chirurgie.....	10
5. Patients exclus	12
II. Evaluation des nausées postopératoires (NPO).....	13
III. Evaluation des vomissements post opératoires (VPO).....	16
IV. Recours au traitement curatif des NVPO.....	19
V. Effets secondaires.....	20
VI. Evolution des patients.....	20
VII. Graphiques récapitulatifs	21
DISCUSSION.....	23
I. Physiopathologie des NVPO.....	24
1. Généralités.....	24
2. Corollaires anatomiques.....	25
3. Récepteurs impliqués dans les vomissements.....	26
4. Emesis dans divers contextes cliniques :.....	28
4.1 Emesis et chirurgie générale.....	28

4.2 Emesis et chirurgie intracrânienne.....	28
II. Pharmacologie des sétrons	29
1. Antagonistes des récepteurs 5-HT3.....	29
2. Dolasétron.....	30
III. Facteurs de risque et scores	32
1. Facteurs de risque.....	32
1.1 Liés au patient.....	32
1.2 Liés à l'anesthésie.....	33
1.3 Liés à la chirurgie.....	34
2. Scores de prédiction	36
2.1 Méthodologie.....	36
2.2 Scores de risque.....	37
IV. Prophylaxie anti-émétique en neurochirurgie.....	41
1. Antagonistes des récepteurs 5 HT3 à la sérotonine.....	42
2. Dexaméthasone.....	44
3. Dropéridol.....	44
4. Métoclompramide.....	45
V. Traitement des NVPO en neurochirurgie.....	46
VI. Analyse et interprétation des résultats.....	47
1. Principales études comparatives.....	47
2. Etude des incidences	49
2.1 Incidence des NPO.....	49
2.2 Incidence des VPO.....	49
2.3 Incidence des NVPO.....	50

3. Recours au traitement curatif.....	51
4. Effets secondaires.....	52
CONCLUSION.....	53
ANNEXE.....	55
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

RapportGratuit.Com

INTRODUCTION

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) constituent un problème quotidien pour les patients et les anesthésistes, ils sont rarement associés à une morbidité majeure et encore plus rarement à une mortalité .En revanche, ils constituent un indicateur de qualité très fiable. Les NVPO sont responsables d'un trouble majeur de la qualité de vie, pouvant compromettre le résultat de la chirurgie et prolonger le séjour à l'hôpital.

Les NVPO représentent l'ensemble des nausées et des vomissements survenant dans les 24 premières heures suivant l'acte chirurgical. Les nausées et les vomissements doivent être analysés séparément.

Un patient sur trois présente des NVPO et 35% des patients de chirurgie de jour en sont affectés après avoir quitté l'hôpital [1]. Les NVPO peuvent durer plusieurs jours, ils surviennent pour moitié après la sixième heure du postopératoire, et peuvent de ce fait être ignorés par l'équipe soignante.

La neurochirurgie est considérée par les experts comme une chirurgie à haut risque de NVPO [2]. Le risque élevé pourrait être lié à la proximité des centres nerveux commandant les vomissements par rapport à la zone opératoire [3]. Le risque spécifique de NVPO après craniotomie n'a été que récemment étudié. Globalement plus de la moitié des patients subissant une craniotomie présentaient des NVPO [4]. Cette fréquence semble plus élevée que celle observée en chirurgie générale.

En neurochirurgie, les NVPO sont susceptibles d'augmenter la pression intracrânienne, de compromettre l'hémostase et la perfusion cérébrale et de provoquer des troubles hydroélectrolytiques [2]. D'où la nécessité d'une prophylaxie des nausées et des vomissements dans ce contexte.

Bien qu'il y ait des centaines d'études randomisées publiées dans la littérature décrivant l'efficacité des antiémétiques, il n'est pas défini de consensus sur la prévention et le traitement des NVPO. En effet, il n'existe aucun protocole dans leur prise en charge, aussi les écoles diffèrent sur les thérapies utilisées, parfois en association. Les molécules sont diverses : Antagonistes des récepteurs 5HT3 à la sérotonine (AR5-HT3), métoclopramide, antihistaminiques, dropéridol, dexaméthasone, etc. Les AR5-HT3 (ou sétrons) sont les anti-émétiques les plus récemment étudiés, ils comportent l'Ondansétron, chef de file considéré

comme la molécule de référence; à l'heure actuelle, il est le seul à disposer d'une AMM dans le cadre des NVPO. Les autres représentants de cette classe sont le Granisétron, le Tropisétron et le Dolasétron qui fait l'objet de notre étude.

Le dolasétron a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie [5]. Il a également été efficace au cours de différentes procédures chirurgicales. Dans cette étude, nous évaluons l'efficacité de 20 mg de dolasétron comparée à un placebo dans la prévention des nausées et vomissements chez des patients adultes subissant une craniotomie pour tumeurs cérébrales ou pathologie vasculaire.

MALADES ET MÉTHODES

C'est une étude prospective randomisée, en double aveugle, étalée sur 14 mois, de janvier 2006 à février 2007, au sein du service d'anesthésie- réanimation du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons inclus 80 patients randomisés en deux groupes et programmés pour chirurgie intracrânienne tumorale ou vasculaire. Nous avons exclus les patients n'ayant pas été extubés en fin d'intervention, ainsi que ceux de moins de 15 ans.

Après avoir précisé l'âge et le sexe de nos patients, nous avons recherché les facteurs de risque des NVPO à savoir : un épisode passé de NVPO, une chirurgie antérieure, un mal des transports, la présence d'une anxiété ou d'une tare chronique (diabète, obésité) et enfin, des habitudes toxiques éthyliques ou tabagiques. Nous avons également mentionné l'état neurologique préopératoire ainsi que le type de chirurgie.

Tous les patients ont subi une anesthésie générale avec intubation orotrachéale selon le mode TIVA (total intraveinouss anesthesia). L'induction de l'anesthésie a été faite après préoxygénéation de 3 minutes par l'association de propofol à la dose de 3mg/kg, de sufentanil à 0.5 µg/kg et du vecuronium à 1.5 mg/kg. L'entretien de l'anesthésie a été réalisé par du propofol et du sufentanil en perfusion continue. Le monitorage per-opératoire comprenait : l'électrocardioscopie avec analyse du segment ST, la pression artérielle invasive, l'oxymétrie du pouls, la capnographie, le monitorage de la température et l'analyse des gaz expirés.

Les patients ont été répartis en deux groupes de manière aléatoire ; le groupe 1 a reçu 1 ml de dolasetron, soit 20mg (groupe D) ; le groupe 2 a reçu 1 ml de solution de sérum salé à 0.9% (groupe P). Le dolasetron ou le placebo (préparé par une autre personne) a été injecté par voie intraveineuse à chaque patient, et ce 30 minutes avant la fermeture cutanée. Les patients ont été ensuite transférés en réanimation chirurgicale pour la prise en charge postopératoire.

Tous nos patients ont bénéficié d'une analgésie postopératoire de type paracétamol à la dose de 15mg/kg toutes les 6 heures ; nous avons rapporté l'évaluation de la fréquence des nausées et des vomissements séparément, en enregistrant chaque épisode de nausée et/ou de vomissement survenus au cours des 24 premières heures, à différents horaires : à l'extubation, à H1, H2, H6, H12 et H24. Nous avons précisé le recours à un antiémétique curatif tel que le

métoclorpramide (1 ampoule de 10 mg toutes les 6 heures). Ce dernier a été administré en cas de nausées intenses ou de vomissements établis, sur demande du médecin ou du patient lui-même.

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel SPSS for Windows 10. Les variables paramétriques ont été exprimées selon des moyennes \pm déviations standards. Les facteurs de risque, type de chirurgie, l'évaluation horaire des nausées et des vomissements ainsi que le recours à un traitement antiémétique curatif ont été comparé statistiquement dans les deux groupes. La différence est significative pour des valeurs de $p<0,05$.

RESULTS

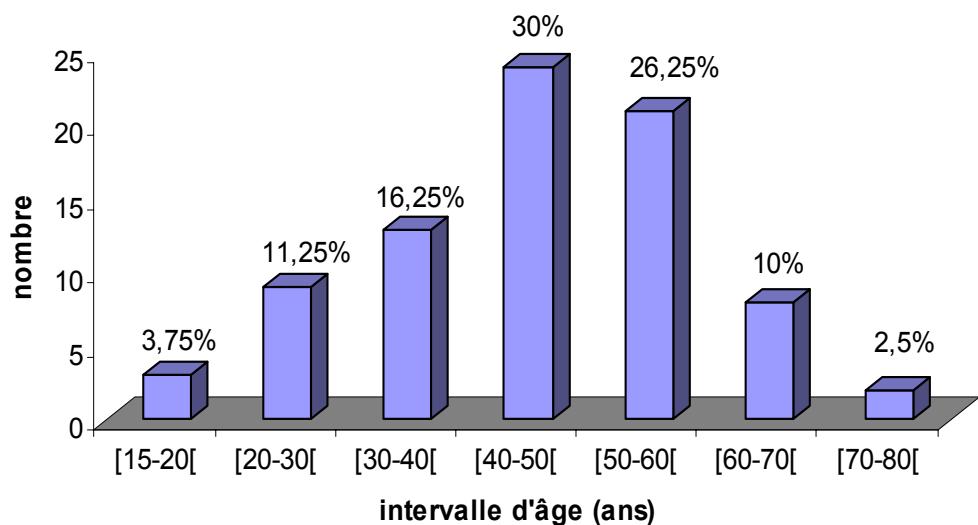
I. Données épidémiologiques :

1. Age :

La moyenne d'âge de nos patients est de $44,8 \text{ ans} \pm 12,8$, avec des extrêmes allant de 15 à 71ans.

La moyenne d'âge dans le groupe D est 45,95 ans, celle du groupe P est de 43,7 ans.

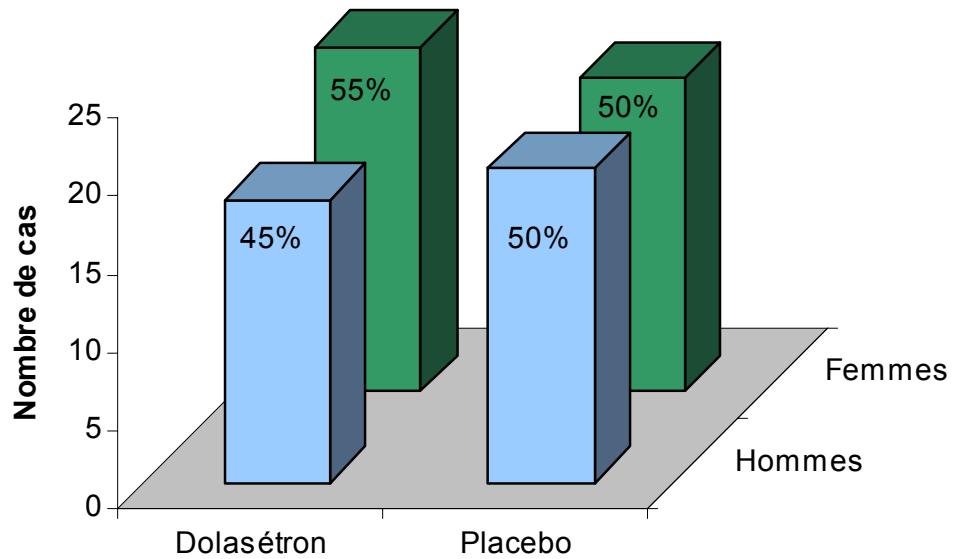
La plupart de nos patients ont un âge entre 40 et 60 ans, ils représentent 56,25% de la population étudiée, comme l'illustre le graphique 1.



Graphique 1: Répartition de l'échantillon selon les intervalles d'âge.

2. Sexe :

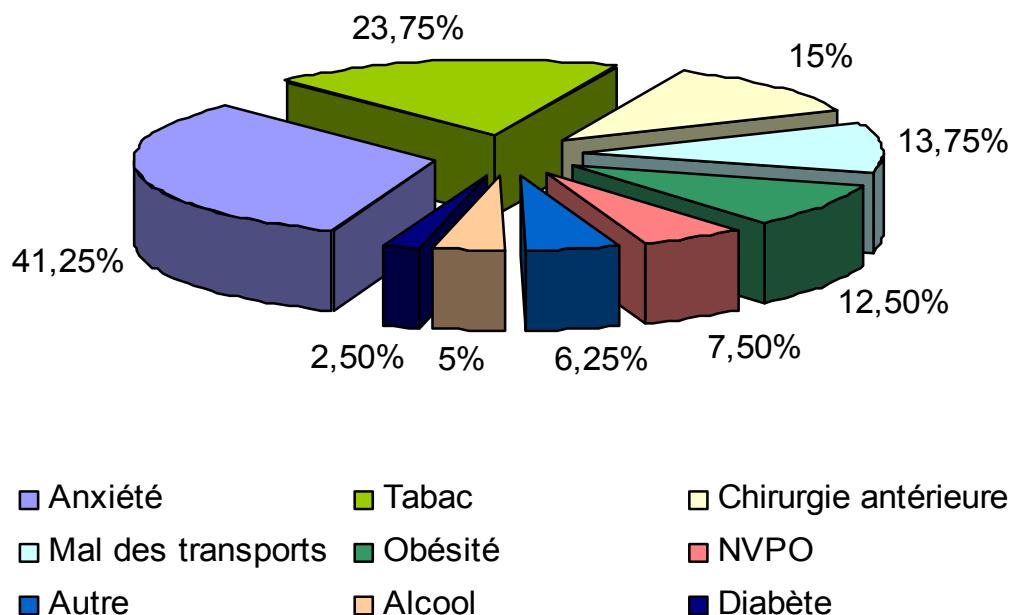
Notre échantillon comporte 42 femmes et 38 hommes (sex ratio 0,9). Il y a une légère prédominance féminine dans le groupe Dolasétron (18 hommes et 22 femmes), et un sex-ratio de 1 dans le groupe Placebo (graphique 2).



Graphique 2: Répartition des cas selon le sexe.

3. Facteurs de risque :

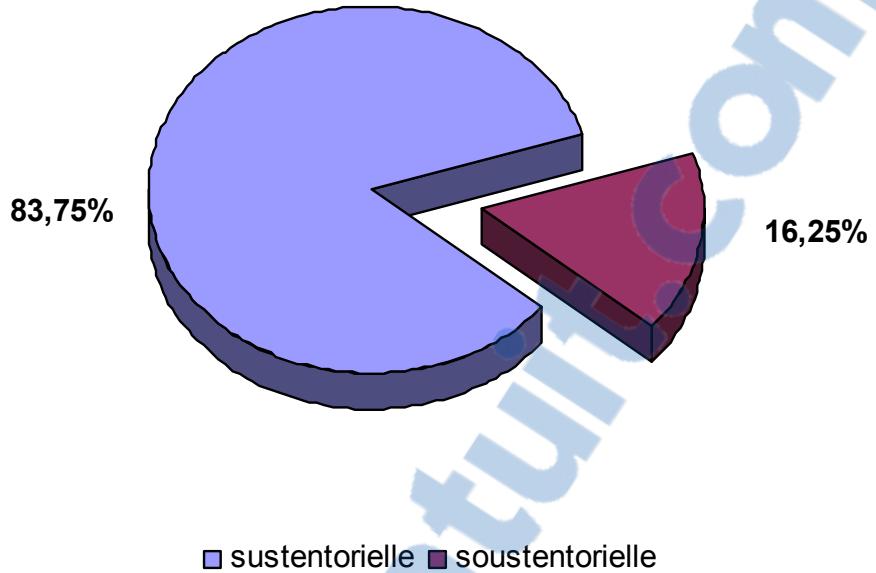
Parmi les nombreux facteurs de risque, ceux retrouvés dans notre population sont : l'anxiété (41,5%), le tabac (23,75%), une chirurgie antérieure (15%), le mal des transports (13,75%), l'obésité (12,5%) et des antécédents de NVPO (7,5%) (Graphique 3).



Graphique 3: Facteurs de risque de la population étudiée.

4. Types de chirurgie :

La plupart de nos patients ont subi une chirurgie sustentorielle (83,75%), contre 16,25% de procédures soustentorielles (graphique 4).



Graphique 4: Répartition des cas selon le siège des procédures neurochirurgicales

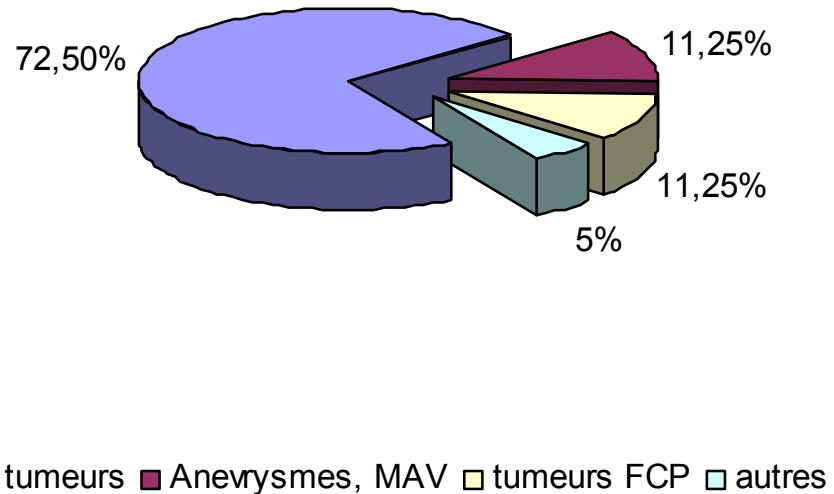
Parmi les patients du groupe D, 82,5% ont subi une chirurgie sustentorielle, contre 17,5% de soustentorielle. Dans le groupe P, 85% ont été opérés pour chirurgie sustentorielle, et 15% des procédures ont été soustentorielles (tableau I).

Tableau I : répartition des cas selon le siège des procédures neurochirurgicales.

Type de chirurgie	groupe D	%	groupe P	%
sustentorielle	33	82,5	34	85
soustentorielle	7	17,5	6	15
Total	40	100	40	100

La pathologie sustentorielle comprenait les tumeurs (73%), les anévrismes et les malformations artéio-veineuses (11%) (Graphique 5).

Quant à la chirurgie soustentorielle, elle était principalement constituée de cures de tumeurs de la fosse cérébrale postérieure (11%).



Graphique 5: Répartition des cas selon la nature des procédures neurochirurgicales.

5. Patients exclus :

Nous avons exclus de notre étude 3 cas qui n'ont pas été extubés en fin de chirurgie à cause de complications per-opératoires majeures (poussée d'HTIC, choc hémorragique,...) nécessitant une ventilation artificielle post-opératoire prolongée. Les 3 cas appartenaient tous au groupe D.

Le tableau II récapitule les données épidémio-cliniques des deux groupes étudiés.

Tableau II : Récapitulatif des données épidémio-cliniques des 2 groupes.

	Dolasétron	Placebo
Age	$45,95 \pm 12,92$	$43,7 \pm 12,69$
Sex-ratio	18/22	20/20
Principaux facteurs de risque		
Anxiété	12	20
Tabac	10	9
Chirurgie antérieure	5	6
Mal des transports	7	8
Type de chirurgie		
Sustentorielle	36	35
soustentorielle	4	5

II. Evaluation des nausées post-opératoires (NPO)

L'incidence des nausées à l'extubation dans le groupe D était de 10,8%. Elle est de 35% dans le groupe P. L'incidence moyenne est de 23,4% avec un $p = 0,016$. La différence est statistiquement significative à l'extubation (Tableau III).

Tableau III: Incidence des nausées post-opératoires à l'extubation.

Horaire	Dolasétron		Placebo		P
	n	%	n	%	
Extubation	4	10,8	14	35	0,016

L'incidence des nausées à la première heure dans le groupe D était de 2,7%. Elle était de 27,5% dans le groupe P, avec un $p = 0,003$. La différence est statistiquement significative à H1 (Tableau IV).

Tableau IV: Incidence des nausées post-opératoires à H1.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H1	1	2,7	11	27,5	0,003

L'incidence des nausées à la deuxième et la sixième heures étaient similaires : elles étaient de 0% dans le groupe D, et de 12,5% dans le groupe P. La différence n'est pas statistiquement significative aux horaires H2 et H6 avec un p égal à 0,055 (Tableau V).

Tableau V: Incidence des nausées post-opératoires à H2 et H6.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H2	0	0	5	12,5	0,055
H6	0	0	5	12,5	0,055

L'incidence des nausées à la douzième heure dans le groupe D était de 0%. Elle était de 7,5% dans le groupe P, avec un $p = 0,241$. La différence n'est pas statistiquement significative à H12 (Tableau VI).

Tableau VI: Incidence des nausées post-opératoires à H12.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H12	0	0	3	7,5	0,241

L'incidence des nausées à H24 dans le groupe D était de 2,7%. Elle était de 0% dans le groupe P, avec un $p = 0,481$. La différence n'est pas statistiquement significative à H24 (Tableau VII).

Tableau VII: Incidence des nausées post-opératoires à H24.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H24	1	2,7	0	0	0,481

Le tableau VIII illustre le récapitulatif de l'incidence des nausées post-opératoires durant les 24 premières heures après la chirurgie.

Tableau VIII: Incidence des nausées post-opératoires.

Horaire	Dolasétron n(%)	Placebo n(%)	p
Extubation	4 (10,8)	14 (35)	0,016
H1	1 (2,7)	11 (27,5)	0,003
H2	0 (0)	5 (12,5)	0,055
H6	0 (0)	5 (12,5)	0,055
H12	0 (0)	3 (7,5)	0,241
H24	1 (2,7)	0 (0)	0,481

III. Evaluation des vomissements post-opératoires (VPO)

L'incidence des vomissements à l'extubation dans le groupe D est de 0%. Elle était de 15% dans le groupe P, avec un p =0,026. La différence est statistiquement significative à l'extubation (Tableau IX).

Tableau IX: Incidence des vomissements post-opératoires à l'extubation.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
Extubation	0	0	6	15	0,026

L'incidence des vomissements à H1 dans le groupe D était de 0%. Elle était de 20% dans le groupe P, avec un $p = 0,005$. La différence est statistiquement significative à la première heure (Tableau X).

Tableau X: Incidence des vomissements post-opératoires à H1.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H1	0	0	8	20	0,005

L'incidence des vomissements à la deuxième heure du postopératoire dans le groupe D est de 0%. Elle est de 5% dans le groupe P, avec un $p=0,494$. La différence est statistiquement non significative à la seconde heure (Tableau XI).

Tableau XI : Incidence des vomissements post-opératoires à H2.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H2	0	0	2	5	0,494

L'incidence des vomissements à la sixième et douzième heures du post-opératoire étaient similaires : elle était de 0% dans le groupe D, et de 7,5% dans le groupe P. La différence n'est pas statistiquement significative aux horaires H6 et H12 avec un p de 0,241 (Tableau XII).

Tableau XII : Incidence des vomissements post-opératoires à H6 et H12.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H6	0	0	3	7,5	0,241
H12	0	0	3	7,5	0,241

L'incidence des vomissements à H24 était nulle dans les deux groupes (Tableau XIII).

Tableau XIII : Incidence des vomissements post-opératoires à H24.

Horaire	Dolasétron		Placebo		p
	n	%	n	%	
H24	0	0	0	0	--

Le tableau XIV illustre le récapitulatif de l'incidence des vomissements post-opératoires durant les 24 premières heures après la chirurgie.

Tableau XIV: Incidence des vomissements post-opératoires

Horaire	Dolasétron N (%)	Placebo N (%)	p
Extubation	0 (0)	6 (15)	0,026
H1	0 (0)	8 (20)	0,005
H2	0 (0)	2 (5)	0,494
H6	0 (0)	3 (7,5)	0,241
H12	0 (0)	3 (7,5)	0,241
H24	0 (0)	0 (0)	--

IV. Recours au traitement curatif des NVPO :

Sur l'ensemble de l'échantillon, 28 patients ont eu recours au traitement curatif à base de métoclopramide, suite à des nausées et vomissements sans rémission, soit 35,4%.

4 patients du groupe D (10,8%) versus 24 patients du groupe P (60%). La différence est statistiquement significative avec un p=0,024.

Le nombre moyen de NV par patient était de 0,16 pour le groupe D et 1,5 pour P (Tableau XV).

Tableau XV : Recours au traitement curatif des NVPO dans les deux groupes.

	Dolasétron	Placebo	p
Nombre total d'épisodes de nausées	6	38	0,015
Nombre total d'épisodes de vomissements	0	22	0,01
Nombre moyen de NV par patient	0,16	1,5	0,03
Recours au traitement curatif	4 (10,8%)	24 (60%)	0,024

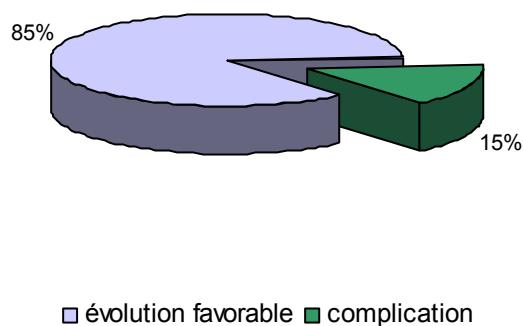
V. Effets secondaires :

Sur la population étudiée, aucun des patients n'a manifesté d'effets secondaires liés à l'utilisation du dolasétron.

VI. Evolution des patients :

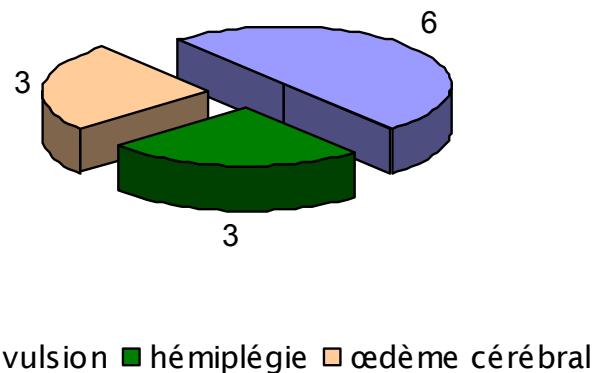
Le suivi de nos patients a été réalisé une fois que ceux-ci ont intégré le service de neurochirurgie.

Nous avons noté une bonne évolution chez 85% de nos patients (Graphique 6) : 80% (32) du groupe D et 90% (36) du groupe P.



Graphique 6: Incidence des complications.

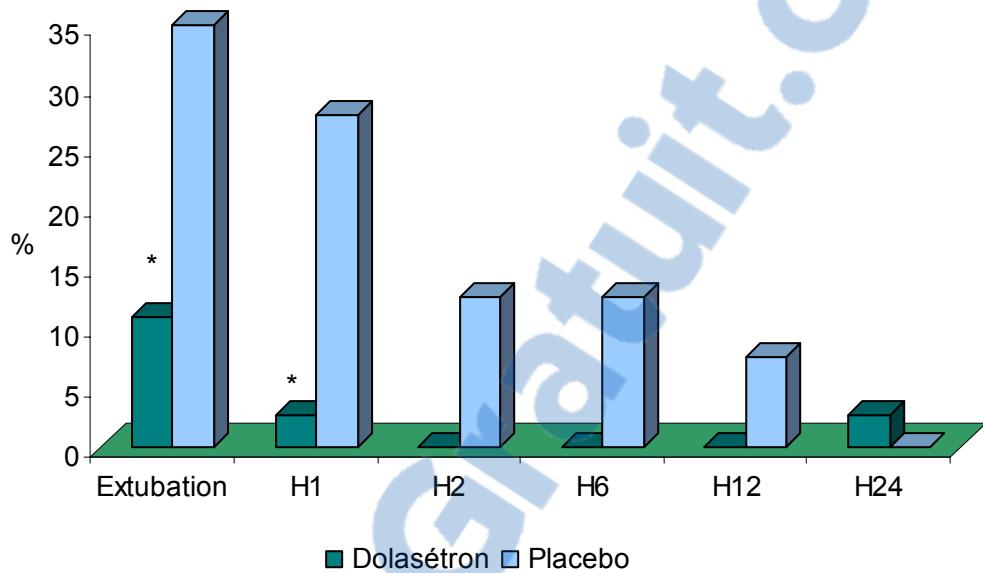
Par contre, 15% de l'échantillon se sont compliqués : 8 patients (20%) du groupe D et 4 (10%) du groupe P ont manifesté des complications liées à la chirurgie cérébrale : convulsion (7,5%), hémiplégie (3,75%) et œdème cérébral avec hématome (3,75%) (Graphique 7).



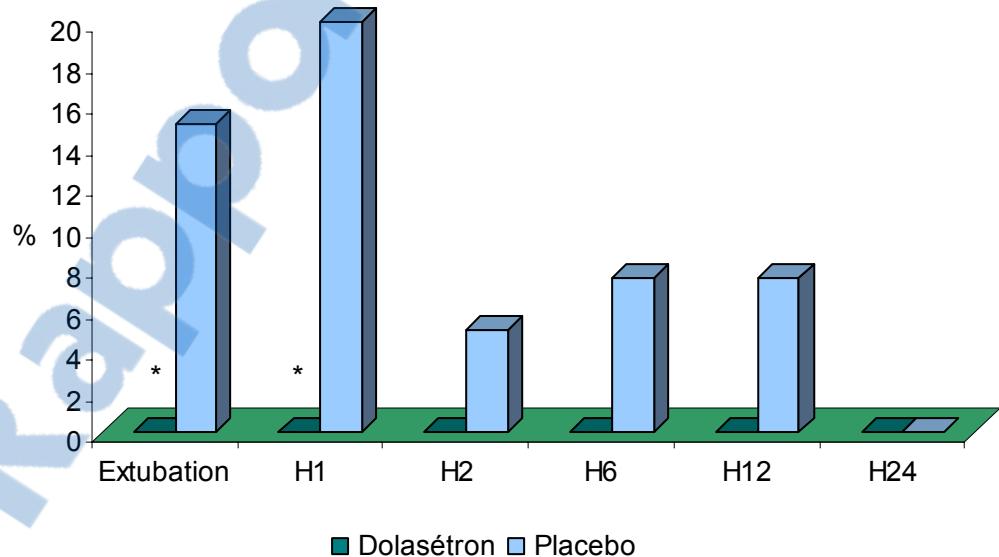
Graphique 7 : Nature des complications.

Nous avons noté une mortalité de 8 patients sur l'ensemble de l'échantillon, soit 10% : 3 patients appartenaient au groupe D (8%) et 5 au groupe P (12%).

VII- Graphiques récapitulatifs :



Graphique 8 : Incidence des nausées post-opératoires.



Graphique 9: Incidence des vomissements post-opératoires.

* : Différence significative ($p < 0,05$)

DISCUSSION

I. PHYSIOPATHOLOGIE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS :

1 .Généralités :

Le vomissement, ou syndrome émétique, est un réflexe de défense que l'on retrouve chez les Hommes comme chez les animaux. Il n'existe pas de consensus concernant sa définition. Borison et collaborateurs ont, parmi les premiers, défini le vomissement ou « émésis » comme l'expulsion forcée du contenu du tractus gastro-intestinal par la bouche [8]. Les mêmes auteurs ont fait la distinction entre les vomissements et le phénomène de contractions rythmiques et forcées de la musculature respiratoire qui peut accompagner les vomissements mais qui ne les précède pas systématiquement (le haut-le-coeur ou les vomissements « à sec », retching en anglais).

Les nausées sont définies comme une expérience psychique pouvant être ou non associées aux vomissements. La nausée est une expérience subjective, alors que le vomissement et le retching sont des expériences objectives. Le vomissement débute par une contraction unique de la partie moyenne de l'intestin et qui se propage par voie rétrograde vers l'antrum gastrique [7]. Il en résulte une expulsion violente du contenu gastrique. La force d'éjection principale provient de la musculature de l'abdomen et du diaphragme, l'estomac n'ayant qu'un rôle passif dans l'acte du vomissement. Le relâchement des deux sphincters (fundus gastrique et jonction gastro-oesophagienne) associé à l'augmentation de la pression intrathoracique permet l'expulsion du contenu gastrique vers l'oesophage. La fermeture de la glotte et l'inhibition de la respiration préviennent l'inhalation pulmonaire.

Les nausées peuvent précéder ou accompagner les vomissements et sont associées à une diminution de l'activité fonctionnelle de l'estomac ou à une motilité altérée de l'intestin grêle (hypertonie et péristaltisme inversé du duodénum). Les nausées sont appelées sévères si elles s'accompagnent de signes d'hyperactivation du système parasympathique tels que pâleur cutanée, hypersudation, tachypnée, hypersalivation, diarrhées et même hypotension avec bradycardie.

2. Corollaires anatomiques :

Les stimuli responsables des vomissements proviennent de divers sites périphériques et centraux. La périphérie (par exemple, l'oropharynx, le médiastin, le tractus gastro-intestinal, le bassinet rénal, le péritoine, et le système génital) envoie des influx au système nerveux central via le nerf vague. Les stimuli centraux proviennent du cortex cérébral ou du système vestibulaire.

Dans les années cinquante, Borison et Wang ont démontré dans leurs expériences menées sur des chats, qu'au niveau du système nerveux central, le vomissement était coordonné par deux centres médullaires: Le centre de vomissement et une zone gâchette chimioréceptrice (chemoceptive trigger zone). Le centre de vomissement a été ainsi nommé après la découverte que la stimulation électrique de la formation réticulaire latérale provoquait des vomissements [8]. Le centre de vomissement se situe sur la portion dorsale de cette formation réticulaire latérale dans la moelle allongée du mésencéphale (région du noyau solitaire). Il est relié à l'area postrema située au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague. Le centre de vomissement est stimulé soit directement, soit par l'intermédiaire d'une zone gâchette chimioréceptrice. La stimulation directe provient du pharynx, du tractus gastro-intestinal, du médiastin, du cortex visuel et des régions responsables de la perception du goût. La distension des parois du tractus gastro-intestinal aboutit à une stimulation du centre de vomissement via le nerf vague [9].

La zone gâchette chimioréceptrice, mise en évidence par Borison et collaborateurs [8], se trouve sur le plancher du quatrième ventricule. Certaines substances (notamment en chimiothérapie) sont capables d'induire des vomissements par un mécanisme indépendant des récepteurs. La zone gâchette chimioréceptrice est accessible à ces substances, car la barrière hémato-encéphalique est, à cet endroit du système nerveux central, plus perméable qu'ailleurs. La destruction de cette zone chimioréceptrice abolit la réponse émétique à l'apomorphine appliquée par voie intraveineuse ou à certains digitaliques.

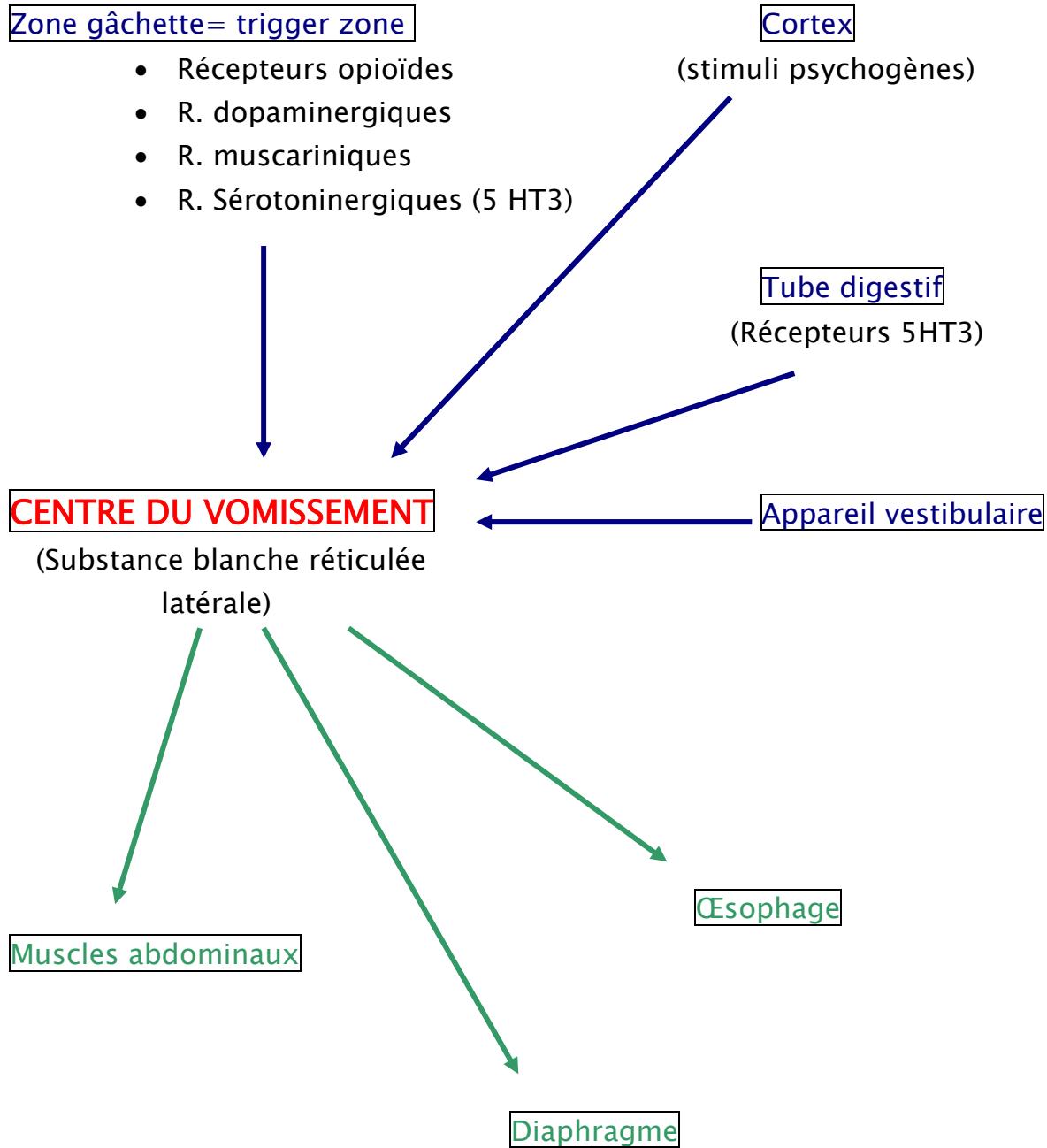
3. Récepteurs impliqués dans le vomissement :

Les récepteurs au niveau de l'area postrema (qui inclut la zone gâchette chimioréceptrice) sont des récepteurs à la dopamine, à la sérotonine, à l'acétylcholine et aux neurokinines [10]. Les stimuli et les médicaments pouvant activer la zone gâchette chimioréceptrice sont l'irradiation, les opiacés, la lévodopa, les digitaliques, les toxines bactériennes ainsi que certains métabolites (retrouvés par exemple, lors d'urémie ou d'hypoxie). Au niveau des noyaux vestibulaires on trouve des récepteurs à l'histamine et à l'acétylcholine. Le développement d'antagonistes agissant au niveau des récepteurs muscariniques, histaminiques, dopaminergiques, sérotoninergiques, s'est donc révélé être une approche pharmacologique efficace dans le contrôle des vomissements. Nous nous intéresserons uniquement aux récepteurs sérotoninergiques.

Les récepteurs 5-HT3 ont un rôle central dans les processus émétiques. On en trouve en périphérie (au niveau du tractus gastro-intestinal), mais également au niveau du système nerveux central (area postrema, noyau solitaire et au niveau présynaptique des terminaisons du nerf vague dans la moelle allongée) [11,12]. Cette distribution à la fois périphérique et centrale explique l'efficacité excellente des anti-sérotoninergiques (sétrons).

Ces médicaments sont aujourd'hui les premiers dans le traitement des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie, et voient leurs indications s'élargir au post-opératoire.

Schéma 1: Physiopathologie des vomissements.



4. Emésis dans divers contextes cliniques :

Les nausées et vomissements sont des symptômes qui se rencontrent dans de multiples pathologies. Parmi les situations cliniques relativement bien investiguées, on trouve l'émésis dû à des médicaments cytotoxiques (chimiothérapie), l'émésis après chirurgie ou anesthésie générale (NVPO) et l'émésis en relation avec des maladies gastro-intestinales. Le mal du voyage, l'émésis lié à la grossesse (émésis gravidarum, en anglais early morning sickness), l'émésis dû à des changements métaboliques (par exemple lors d'urémie) ainsi que l'émésis en relation avec le SIDA et la radiothérapie sont d'autres conditions cliniques qui sont associées à des nausées et des vomissements.

4.1- Emésis et chirurgie générale:

Les nausées et les vomissements post-opératoires sont parmi les effets indésirables les plus fréquents après la chirurgie et l'anesthésie générale. Bien que les produits anesthésiques modernes aient diminué significativement leur incidence, les NVPO sont une complication fréquente et stressante. Du point de vue des patients, les douleurs, les nausées et les vomissements sont perçus comme étant leurs préoccupations les plus importantes pendant la période post-opératoire [13]. La volonté actuelle de traiter les patients en ambulatoire plutôt qu'à l'hôpital pourrait se voir remise en question par cette incidence élevée de NVPO, ceux-ci prolongent la récupération post-opératoire et peuvent amener à des réadmissions.

L'étiologie des NVPO est complexe et plurifactorielle. Les facteurs déterminant les NVPO sont en relation avec l'état du patient, son anamnèse médicale et chirurgicale [14]. En l'absence de modèle animal des NVPO, les expériences tentant d'établir les facteurs de risques et l'efficacité des traitements sont uniquement basées sur les études cliniques [15].

4.2- Emésis et chirurgie intracrânienne

Selon l'hypothèse de Monro-Kellie [16] modifiée, la pression intracrânienne augmente quand une des trois composantes de la cavité crânienne (le sang, les tissus du cerveau, le liquide céphalo-rachidien) augmente en volume sans diminution compensatoire d'une autre composante. Diverses conditions cliniques sont associées à une augmentation de la pression intracrânienne. On peut citer les tumeurs, les hydrocéphalies, les lésions de la voûte crânienne,

les lésions secondaires (l'œdème cérébral et les hémorragies) ou les infections (par exemple les méningites et les encéphalites). Les vomissements, avec ou sans nausées, peuvent accompagner ces conditions une fois la valeur critique de volume intracrânien dépassée. Les vomissements sont corrélés directement à la pression au niveau du plancher du quatrième ventricule, où se trouve le centre du vomissement. De plus, une augmentation rapide de la pression intracrânienne inhibe la fonction motrice de l'estomac et du duodénum chez les lapins conscients.

II. PHARMACOLOGIE DES SETRONS :

1. Les antagonistes 5-HT3 :

Les récepteurs 5-HT3 existent dans plusieurs tissus (cerveau, intestin...). Les manipulations per-opératoires dans ces zones entraînent des NVPO comme c'est le cas au cours des chirurgies intracrânienne, digestive et gynécologique. Le principal effet des antagonistes des récepteurs 5-HT3 est de s'opposer aux vomissements provoqués par des stimuli physiques ou des médicaments antinéoplasiques (cisplatine, doxorubicine), qui sont cytotoxiques et libèrent de la sérotonine à partir du tube digestif qui en est très riche. La sérotonine ainsi libérée stimule les récepteurs 5-HT3 des terminaisons vagales à l'origine d'influx nerveux ascendants ainsi que ceux de l'Area postrema, ce qui entraîne des vomissements incoercibles. Les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT3 inhibent ces vomissements et sont classés parmi les antiémétiques (Tableau XVI).

Les médicaments utilisés sont l'ondansétron, qui représente le chef de file des AR5-HT3, le gransétron, le tropisétron et le dolasétron. D'autres antagonistes tels que le zacopride pourraient être commercialisés ultérieurement. Ces médicaments s'administrent le plus souvent en injection intraveineuse lente (durée de 15 à 30 minutes) avant le début d'une chimiothérapie très émétisante, elle-même administrée en perfusion intraveineuse. La présentation orale a les mêmes indications mais est destinée au traitement des nausées et des vomissements de moindre intensité que les précédents.

Tableau XVI : Les sétrons : DCI, noms commerciaux et formes galéniques

DCI	Nom commercial	Formes galéniques
Ondansétron	Zophren*	Cp 4 et 8 mg, lyocs 4 et 8mg suppo, inj
Granisétron	Kytril*	cp 1 et 2mg, sol buv, inj
Tropisétron	Navoban*	gélules, inj
Dolasétron	Anzemet*	cp 20mg, inj 100 mg

Cp= comprimé ; inj= injectable ; sol buv= solution buvable

L'efficacité des antagonistes 5-HT3 est supérieure à celle du métoclopramide, antagoniste dopaminergique qui n'a qu'un faible effet antisérotonine. Leurs effets indésirables le plus souvent signalés sont : céphalées, asthénie, somnolence, hypertension ou hypotension artérielle, bradycardie, hoquet, constipation.

L'alosétron est un nouvel antagoniste 5-HT3 qui, au cours des essais, a réduit les symptômes, notamment la diarrhée du syndrome du colon irritable.

2. Le Dolasétron :

Le dolasétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique (solution injectable à 12,5 mg/0,625 ml) et dans les phénomènes de réflexe émétique consécutifs aux traitements cytotoxiques (comprimé et solution injectable à 100 mg/5 ml).

Il existe sous forme de comprimé dosé à 200 mg ainsi que de solution injectable: des ampoules de 12,5 mg et de 100 mg.

Il dispose de l'AMM pour la Prévention des nausées et des vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte, ainsi que dans le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires chez l'adulte.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez le sujet âgé, ni chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

Le dolasétron présente une cinétique linéaire aux doses thérapeutiques ; l'absorption du comprimé est rapide et complète (90%) ; le Tmax du métabolite actif est de 45 minutes ; la biodisponibilité est non influencée par la prise de nourriture ; le volume de distribution est de l'ordre de 1.5l/kg ; le volume de distribution du métabolite actif est de l'ordre de 5 à 7.9l/kg ; le taux de fixation aux protéines sériques est de l'ordre de 70% ; la biotransformation est caractérisée par des réactions de réduction ; sa demi-vie plasmatique est inférieure à 10 minutes, celle du métabolite actif est de 7 à 9 heures ; enfin son excrétion est essentiellement rénale.

Les contre-indications se limitent à l'hypersensibilité au dolasétron ou à l'un des composants du médicament. Des réactions d'hypersensibilité croisée ont été observées chez des patients recevant d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT3. La prescription est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculoventriculaire, un bloc de branche, un espace QT long ou des antécédents d'arythmie. En raison de la présence de lactose, le comprimé est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

Ont été rapportés dans les études cliniques : céphalées, sensations vertigineuses, élévation transitoire des transaminases, allongement peu marqué des intervalles PR, QRS, QTc, hypotension parfois sévère avec bradycardie et possible perte de connaissance et enfin douleur ou sensation de brûlure lors de l'administration intraveineuse.

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT3, des réactions d'hypersensibilité à type de rash, prurit, urticaire, bronchospasme, et de très rares cas d'angio-oedème et de réactions d'anaphylaxie ont été rapportés. Avec la forme intraveineuse, de très rares cas de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire, voire d'arrêt cardiaque, ont été rapportés.

III. Facteurs de risques et scores

1. Facteurs de risque :

Il est communément admis que les facteurs de risque des nausées post-opératoires sont les mêmes que ceux des vomissements post-opératoires. En fait, le travail prospectif de Stadler [17] mené sur 72 heures dans différentes populations chirurgicales a mis en évidence les divergences existant entre les facteurs de risque des nausées isolées et ceux des NVPO. Certains facteurs tels que le sexe féminin, l'absence de tabagisme, l'anesthésie générale, sont simultanément prédictifs des nausées et des vomissements, tandis que les antécédents de migraine et certains types de chirurgie (neurochirurgie, chirurgie ophtalmologique, chirurgie viscérale et gynécologique), sont associés à la survenue de nausées et de vomissements. Dans cette étude, 19% des patients souffrent de nausées, et la moitié d'entre eux de vomissements. Les nausées semblent apparaître dès la salle de réveil, tandis que les vomissements surviennent volontiers plus tard, jusqu'à la 12^{ème} heure post-opératoire.

Les NVPO sont d'origine multiple, comprenant des facteurs liés au patient, à l'anesthésie et à la chirurgie [18,19].

2.1 1.1 Facteurs liés au patient :

En ce qui concerne le terrain, seraient exposés les femmes, les sujets jeunes, les obèses, ou ayant des antécédents de NVPO ou de mal des transports. L'anxiété pré-opératoire [20] et la douleur post-opératoire sont des facteurs favorisants [21], tandis que l'éthylisme et le tabagisme seraient protecteurs [22].

Le sexe féminin est un facteur de risque mis en évidence constamment, multipliant par environ 3 la probabilité de NVPO [23].

Confirmé par l'ensemble des analyses multivariées, les antécédents de NVPO ou de mal des transports augmentent par 2 le risque de NVPO [18, 19,24–27].

L'incidence des NVPO est plus forte chez les sujets jeunes. A l'opposé, le vieillissement diminue le risque, quoique ce facteur ne soit pas retrouvé par d'autres études [18, 25, 26, 28, 29]

2.2 1.2 Facteurs liés à l'anesthésie :

L'utilisation des morphiniques accroît le risque de NVPO [30] alors que les antihistaminiques H1 pourraient être bénéfiques [18].

Les agents halogénés sont tous potentiellement émétisants, il n'existe pas d'argument privilégiant l'utilisation d'un halogéné particulier [19, 25, 28, 31]. Ils représentent le principal facteur de risque de vomissements post-opératoires précoces et doivent donc être évités chez les patients à risque [19].

Il n'existe pas d'argument privilégiant l'utilisation d'un morphinique particulier [19]. En revanche, une stratégie de réduction de leur utilisation per-opératoire diminuerait l'incidence des NVPO [29]. L'utilisation post-opératoire des morphiniques est un facteur de risque démontré [18, 19, 24, 32].

La non utilisation du protoxyde d'azote, dans une population à haut risque, permet d'éviter les vomissements post-opératoires chez 20 patients sur 100 [35, 36]. Cette technique ne diminue cependant pas le risque de nausée.

Le propofol utilisé uniquement à l'induction, n'a pas d'effet démontré [35]. L'anesthésie continue par propofol permet de diminuer par trois la probabilité de vomissements post-opératoires précoces (0 à 2 h) [19].

L'apport de 20ml/kg versus 2ml/kg de cristalloïde pendant l'anesthésie en chirurgie ambulatoire diminuerait l'incidence des NVPO et de vertige par hypotension orthostatique [38]. Ceci ne fait que rappeler les bonnes conduites en matière de prise en charge hémodynamique per-opératoire des patients [37].

La vidange gastrique per-opératoire ou en fin d'anesthésie ne diminuerait pas ou même augmenterait le risque de NVPO [38,39].

La ventilation au masque ne représenterait pas une cause favorisante de NVPO [40].

La mobilisation et la réhydratation orale précoce des patients favoriseraient la survenue de NVPO [36] et cette dernière mesure ne fait d'ailleurs plus partie des critères obligatoires de sortie en cas de chirurgie ambulatoire [41].

2.3 1.3 Facteurs liés à la chirurgie :

a- Type de chirurgie :

Plusieurs travaux ont tenté d'identifier les interventions particulièrement prédisposantes.

En 1997, Gan retrouve, parmi les chirurgies à risque, la chirurgie gynécologique, les laparoscopies, les lithotripsies, la chirurgie ophtalmologique, la chirurgie ORL, les interventions sur la thyroïde, la chirurgie plastique et la chirurgie orthopédique [42].

Une étude prospective réalisée sur une série continue de patients de chirurgie ambulatoire par Sinclair retrouvait une augmentation du risque de NVPO après chirurgie plastique du sein, chirurgie du strabisme, coelioscopie pour stérilisation tubaire, chirurgie de l'épaule, stripping de varices et chirurgie dentaire [26].

L'influence du type de chirurgie sur le risque de NVPO est actuellement très controversée. Il existe certainement une association entre les deux [43,44], mais le lien de causalité reste à démontrer. En effet, l'incidence élevée de NVPO après certaines opérations, comme la chirurgie gynécologique, peut très bien s'expliquer par les facteurs de risque liés au patient (femme non fumeuse recevant des morphiniques en postopératoire), à cela s'ajoutent les manipulations viscérales, tractions et étirements à l'origine de la stimulation des récepteurs. Si certaines analyses multivariées semblent démontrer ce lien [25, 26, 31,45], celui-ci n'a pas été mis en évidence par la majorité des autres travaux [18, 28, 29, 32, 46,47].

b- Durée du geste chirurgical:

La durée de l'acte chirurgical et donc de l'anesthésie augmente le risque de NVPO [19,29] dans une moindre mesure que les facteurs liés au patient [18, 25, 32].

Les vapeurs halogénées et les morphiniques sont les facteurs de risques principaux d'autant qu'ils sont administrés chez les patients prédisposés : les femmes, ceux ayant des antécédents de nausées et vomissements post-opératoires ou de mal de transports et les non fumeurs. Leur analyse n'a d'intérêt que pour essayer de prédire le risque de NVPO.

c- Facteurs de risque en neurochirurgie :

La neurochirurgie est considérée comme une chirurgie à haut risque de NVPO [2]. Le risque élevé de NVPO en neurochirurgie pourrait être lié à la proximité des centres nerveux commandant les vomissements par rapport à la zone opératoire [3].

Les symptômes émétiques peuvent aussi être à l'origine de complications médicales, et les patients après craniotomie à un degré supérieur. Une revue de la littérature sur les NVPO chez les patients subissant une craniotomie, associée à une comparaison avec les données sur les NVPO de la chirurgie générale, ont mené aux conclusions suivantes :

1- En dépit du manque de cas documentés concernant les méfaits des NV après craniotomie, le risque potentiel causé par l'hypertension artérielle, l'élévation de la pression intracrânienne, conséquente à l'augmentation des pressions intrathoracique et intra-abdominale, doit mener à l'éviction des NVPO chez ces patients.

2- Il n'y a pas de notion de risque (bas ou élevé) après craniotomie, en comparaison avec les autres procédures chirurgicales.

3- La décision d'administrer ou non à titre préventif un antiémétique ne devrait pas être basée en premier sur les scores de risque des NVPO, mais aussi sur la probabilité d'avoir des conséquences délétères (des NVPO).

4- Les essais cliniques randomisés des antiémétiques sont limités de par la taille de l'échantillon et la méthodologie [48].

L'incidence et les facteurs de risque spécifiques des NVPO en neurochirurgie réglée étaient précisés dans une étude rétrospective de 199 patients [4]. Plus de la moitié des patients subissant une craniotomie présentaient des NVPO (NVPO=54%, nausées seules=50%, vomissements=39%). Cette fréquence semblait plus élevée que celle observée en chirurgie générale. Les patients de sexe féminin, jeunes et bénéficiant d'une chirurgie soustentorielle avaient spécifiquement plus de risque de NVPO. La posologie per et post-opératoire de morphiniques, la technique anesthésique ainsi que la durée d'intervention n'apparaissent pas comme des facteurs de risque significatifs. A la lumière de ces résultats et des études réalisées en chirurgie générale, les facteurs de risque de NVPO en neurochirurgie sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau XVII: Les différents facteurs de risque de NVPO en neurochirurgie.

Facteurs de risque liés au patient	Sexe féminin Non fumeur Antécédents de NVPO ou de mal des transports
Facteurs de risque liés à l'anesthésie	Protoxyde d'azote Agents halogénés Morphiniques per et postopératoires
Facteurs de risque liés à la chirurgie :	Durée d'intervention Chirurgie soustentorielle

2. Scores de prédiction des NVPO :

Plusieurs scores ont été proposés pour déterminer quels facteurs de risque étaient les plus pertinents et quels patients étaient particulièrement exposés aux NVPO, dans le but de rationaliser les indications d'un traitement prophylactique.

2.1 Méthodologie :

La construction d'un score de prédiction passe d'abord par la réalisation d'une analyse de régression logistique qui permet de déterminer la capacité d'un ou de plusieurs facteurs, appelés variables indépendantes (sexe, âge, antécédent de NVPO, ...) d'aider à prédire l'état d'un patient en fonction de la variable cible ou dépendante (NVPO) [49]. On obtient ainsi des coefficients affectés à chaque variable indépendante, qui peuvent être transformés en ratio de probabilité.

Une fois le score prédictif construit, la deuxième étape est de valider un deuxième groupe de patients. La validation nécessite la réalisation d'une **courbe ROC** (Receiver Operating Characteristic curve). Pour chaque patient, le risque théorique est calculé. Les patients sont ensuite ordonnés suivant la valeur du risque calculé . Chaque valeur de risque sert de critère de décision, c'est-à-dire que tous les patients ayant un risque inférieur sont supposés ne pas avoir de NVPO, alors que tous ceux avec un risque supérieur sont supposés en avoir, permettant de calculer les valeurs de sensibilité et de spécificité correspondantes. La courbe ROC met en

relation ces différentes valeurs de sensibilité et de spécificité. L'aire sous la courbe (AUC) est utilisée pour estimer le **pouvoir discriminant** du score [50], c'est-à-dire la **probabilité que deux sujets pris au hasard, un souffrant de NVPO et l'autre pas, soient classés correctement**. Une aire sous la courbe à 0.5 signifie que le score ne peut pas discriminer les patients souffrant de NVPO des autres. En revanche, une aire sous la courbe 1 représente une discrimination parfaite.

La dernière étape consiste à calibrer le score en comparant les incidences prédictives et les incidences observées par une analyse de régression linéaire. La pente et l'intercepte de la ligne de régression permettant de voir si le score sous- ou surestime l'évènement (NVPO) et donc, sont une mesure de l'utilité du test. Une pente à 1 et un intercepte à 0 définissent un calibrage parfait.

2.2 Scores de risque :

Il existe actuellement 5 scores de prédiction des NVPO, construits selon la méthodologie précédemment décrite [24, 26, 29, 45, 46].

Palazzo et Evans [24] furent les premiers, chez des patients de chirurgie orthopédique, à appliquer la technique de régression logistique et à mettre en évidence les principaux facteurs de risque : le sexe féminin, les antécédents de NVPO de mal des transports et l'utilisation post-opératoire de morphiniques. Une validation de ce score sur 400 patients a suggéré que ce modèle pouvait être transféré à d'autres types de chirurgie [51].

Le score de Sinclair et al. [26], construit à partir d'une population de patients de chirurgie ambulatoire, a comme particularité d'inclure les facteurs de risque liés au patient, à la chirurgie et à l'anesthésie. Les facteurs retenus sont l'âge (chaque tranche de 10 ans faisant reculer la probabilité de NVPO de 13%), le sexe (le risque des femmes étant triple de celui des hommes), le statut de non fumeur, les antécédents de NVPO, le type d'anesthésie (risque multiplié par 11 si anesthésie générale), la durée de l'anesthésie (chaque tranche de 30 minutes augmentant le risque de 59%) et le type de chirurgie (risque multiplié par 6 en chirurgie plastique et en chirurgie orthopédique de l'épaule). Le score de Sinclair semble moins fiable en dehors du contexte ambulatoire.

Le score de Junger et al. [29], s'il permet de quantifier, à partir d'une analyse rétrospective, les facteurs de risque pour la prédiction de la nécessité d'un traitement de NVPO,

a comme vocation initiale de démontrer l'utilité d'un système d'organisation de l'information en anesthésie.

Le score de Koivuranta et al. [46] permet de confirmer l'importance des facteurs de risque liés aux patients et de calculer un pouvoir discriminant. Ces auteurs démontrent en plus, qu'une simplification en réduisant le nombre de facteurs de risque à 5, n'altérait pas les qualités de leur score, tout en permettant une utilisation quotidienne plus pratique. Ces cinq facteurs sont : le sexe féminin, les antécédents de NVPO, les antécédents de mal de transports, le statut de non fumeur et la durée de la chirurgie au-delà de 60 minutes. La présence de zéro, un, deux, trois, quatre ou de tous les facteurs est associée à des incidences respectives de NVPO de 17%, 18%, 42%, 54%, 74% et 87%.

Le plus connu de ces scores est le score d'Apfel [32], établi en 1999, dans le contexte de l'anesthésie générale inhalatoire, sur un groupe d'adultes, hors chirurgie de jour. Il est le résultat d'une collaboration entre les centres allemands et finlandais. Son but fut d'étudier à partir de leurs données personnelles [25, 28, 46] si leur score de risque pouvait être valide dans un autre centre et s'il pouvait être simplifié sans perdre de pouvoir discriminant.

En 1999, ce score simplifié retient quatre facteurs déterminants : le sexe féminin, le statut de non fumeur, les antécédents de NVPO ou de mal des transports et l'administration de morphiniques en postopératoire. La présence de zéro, un, deux, trois ou quatre de ces facteurs est associée à des incidences respectives de NVPO de 10%, 21%, 39%, 61% et 79%.

La simplification à quatre facteurs de l'évaluation du risque n'a pas été retenue lors d'une mise au point anglo-saxonne en 2003. Dans cette mise au point, les auteurs dont Apfel retiennent les facteurs du score simplifié en leur ajoutant des facteurs liés à l'anesthésie, et des facteurs liés à la chirurgie [2].

Tableau XVIII: Comparaison des scores simplifiés d'Apfel et Koivuranta

Facteur de risque	Apfel et al. [32]	Koivuranta et al. [46]
Sexe féminin	+	+
Antécédents de NVPO	+	+
Mal de transports		+
Non fumeur	+	+
Morphiniques post-opératoires	+	-
Durée de chirurgie > 60 min	-	+
Risque de NVPO en fonction du nombre de facteur présent (%) :		
0	<10	17
1	21	18
2	39	42
3	61	54
4	79	74
5	--	87

Un travail de Van den Bosch en 2005 [52] compare le score simplifié d'Apfel au score de koivuranta (tableau XVIII). Il teste les deux scores simplifiés sur un groupe de sujets de plus de 18 ans bénéficiant d'une anesthésie, pour divers types de chirurgie non ambulatoire. Il ressort de cette analyse que les deux approches ont de médiocres capacités discriminantes. Par ailleurs, les qualités d'étalonnage sont également pauvres puisque les deux tests surestiment les petits risques et que le score d'Apfel sous-estime systématiquement les risques plus importants. Le score de koivuranta [46] s'avère cependant plus robuste que celui d'Apfel dans cette validation. Une limite supplémentaire au score d'Apfel est son inadaptation à la population pédiatrique.

De plus, il ne prend pas en compte des facteurs qui semblent importants et sont vérifiables dans la pratique quotidienne, comme le type d'hypnotique, les prescriptions associées, la mobilisation postopératoire, le terrain éthylique et l'ensemble des données spécifiques à telle ou telle unité de soins. Il néglige également le fait que les facteurs de risque de nausées ne sont pas identiques aux facteurs de risque de vomissements.

Les auteurs concluent sur la non-reproductibilité des résultats d'une population à l'autre et sur le danger de fonder une stratégie thérapeutique avec son potentiel iatrogène et ses

implications économiques, sur des seuils de risque établis dans d'autres groupes et dans d'autres circonstances que celles auxquelles les patients se trouvent définitivement confrontés.

Deux des scores proposés, celui de Palazzo et al. [24] et celui de Sinclair et al. [26] sous-estiment d'environ 30% l'incidence des NVPO [18, 27, 53]. Le score de Palazzo et al. révèle un pouvoir discriminant inférieur par rapport aux autres. Seuls les scores de Koivuranta et al. et d'Apfel et al. possèdent un pouvoir discriminant et un calibrage satisfaisant [32, 46]. Un score de prédiction comme test diagnostique doit être performant, applicable à nos patients et facile d'utilisation [54]. Validé en Finlande, en Allemagne et récemment en France, le score simplifié d'Apfel et al. , par ses performances, sa facilité d'utilisation et sa reproductibilité, représente un outil très utile en pratique quotidienne et en recherche clinique [18, 27, 55, 56].

Le pouvoir discriminant d'un score de prédiction des NVPO ne peut dépasser 0.8, ce qui signifie que la probabilité de prédire correctement à l'échelle individuelle, les patients qui souffriront de NVPO de ceux qui n'en souffriront pas, est de 80% maximum (tableau XIX).

Tableau XIX: Pouvoir discriminant des scores de prédiction des NVPO

Score	pouvoir discriminant (AUC)
Palazzo et al.	0,64 – 0,68
Sinclair et al.	0,64 – 068
Junger et al.	0,76
Koivuranta et al.	0,68 – 0,71
Apfel et al.	0,7 – 0,71

AUC : aire sous la courbe

Ce résultat, inférieur aux performances des scores utilisés en réanimation, peut s'expliquer en partie par le type de population étudiée [57]. En effet, si tous les patients étudiés étaient homogènes (femmes, non fumeuses et recevant des morphiniques en période post-opératoire), un score basé sur ces critères prédictifs ne pourrait discriminer les personnes souffrant de NVPO des autres ($AUC=0,5$). La courbe de calibration de ces scores est donc un autre élément descriptif important à considérer. De façon intéressante, l'ajout de facteurs prédictifs, jusqu'à 7, aux scores simplifiés existants, n'améliore pas leur pouvoir discriminant,

excepté si on découvrait un facteur de risque important ($RP >$ ou égal à 4), inconnu jusque là [58].

La prédition des NVPO après anesthésie est donc réalisable grâce à un score simple et validé. Son intérêt réside dans la possibilité de prévenir les NVPO en fonction de la valeur du risque calculé.

IV. PROPHYLAXIE EN NEUROCHIRURGIE

En pratique courante, la prophylaxie antiémétique est peu utilisée en chirurgie. Elle se fait au détriment du traitement, une fois les nausées et/ ou vomissements installés. Comme elle n'est pas d'utilisation systématique, elle justifie le recours à un groupe contrôle (placebo) dans notre étude.

L'information la plus importante qui ressort de la littérature récente est qu'aucun des antiémétiques ne peut être considéré comme l'antiémétique de référence («gold standard»), et qu'aucun n'est assez efficace pour être utilisé seul.

1. Antagonistes des récepteurs 5HT3 à la sérotonine (ARS-5HT3) :

Les antiséotoninergiques semblent avoir un effet sur les vomissements, et moins sur les nausées [59, 60].

Les différents médicaments disponibles sont : l'ondansétron (Zophren®), le dolasétron (Anzemet®), le graniétron (Kytril®) et le tropisétron (Navoban®). Seul l'ondansétron dispose à l'heure actuelle d'une AMM dans le cadre de la prévention des NVPO. C'est aussi la molécule la plus utilisée dans cette indication pour laquelle il n'existe pas de données permettant de différencier les ARS-5HT3 sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité [2]. Les ARS-5HT3 sont plus efficaces sur les vomissements que sur les nausées. Leur efficacité semble maximale lorsqu'ils sont administrés en fin de chirurgie [61]. Pour l'ondansétron, une dose de 4 mg est efficace. Les effets secondaires les plus fréquents sont une élévation des transaminases et des céphalées.

Dans le cadre de la neurochirurgie réglée, cinq études sont disponibles. Dans une étude randomisée, en double insu, mais sans groupe placebo, 60 patients étaient opérés d'une

chirurgie cérébrale [62]. Ils recevaient soit 8 mg d'ondansétron, soit 10 mg de métoclopramide, à la fermeture de la dure-mère. Curieusement, le métoclopramide s'avérait plus efficace que l'ondansétron dans la prévention des NVPO durant les 48 premières heures (30% de NVPO contre 56% après ondansétron).

Sinha et al. ont suivi 40 patients opérés d'une chirurgie soustentorielle [63]. L'ondansétron réduisait largement les NVPO des 48 premières heures 30% contre 65% dans le groupe placebo) et le recours à un anti-émétique de secours (10 contre 45% dans le groupe placebo). A noter une somnolence chez 30% des patients recevant l'ondansétron. Fabling et al. ont présenté une série de 60 patients, subissant une chirurgie sustentorielle, recevant soit ondansétron 4 mg, soit dropéridol 0,625 mg, soit un placebo [64]. L'incidence des nausées était réduite dans les deux groupes recevant un principe actif, mais seul le dropéridol était efficace sur les vomissements. Aux doses utilisées, le dropéridol n'est pas plus sédatif que l'ondansétron. Dans un travail moins récent, la même équipe évaluait l'ondansétron 8 mg par rapport à un placebo, chez 50 patients opérés d'une chirurgie soustentorielle [3]. Après ondansétron, le risque de nausées est diminué par trois dans les 12 premières heures post-opératoires ($p=0,03$). La fréquence des nausées pendant les 24 premières heures était de 61% pour le placebo de 26% pour l'ondansétron ($p=0,036$). Les scores de douleur et la sédation sont identiques dans les deux groupes. Enfin, la plus grande étude incluait 152 patients opérés d'une neurochirurgie sus et soustentorielle [65]. Ils recevaient ondansétron 4 mg ou un placebo. L'ondansétron réduisait la fréquence des vomissements des 24 premières heures, avec des valeurs allant de 3 à 11% ($p=0,01$) ; en revanche, la réduction des nausées n'était pas significative.

Le tropisétron a également été évalué dans les suites de neurochirurgie [66]. Il s'agissait d'un collectif de patients opérés d'une chirurgie supratentorielle recevant tropisétron 2 mg ou un placebo. L'incidence de vomissements au cours des 24 premières heures passait de 60% après placebo à 27% ($p< 0,05$). La fréquence des nausées n'était pas modifiée par le traitement.

Le gransétron a fait l'objet de l'étude de Wang [67], et ce en chirurgie sustentorielle. Celui-ci a noté l'efficacité du sétron comparé à un placebo (25,7% versus 57,1%)

Notre étude s'intéresse au dolasétron et à son effet dans la prévention des NVPO secondaires aux procédures neurochirurgicales tumorales et vasculaires. Nous avons comparé le dolasétron à la dose de 20mg à un placebo chez 80 patients. L'incidence des nausées et des vomissements était significativement réduite dans les deux groupes, et ce à l'extubation et à la première heure du post-opératoire.

2. Dexaméthasone :

La dexaméthasone, le stéroïde le plus souvent utilisé comme antiémétique en anesthésie mais également en chimiothérapie, a démontré son utilité dans de multiples études chez l'adulte [68, 69].

Les mécanismes des effets antiémétiques de la dexaméthasone ne sont pas très clairs. Ils pourraient impliquer ses propriétés anti-inflammatoires qui empêcheraient la libération de sérotonine par la muqueuse digestive. Les corticoïdes semblent également diminuer l'intensité des douleurs post-opératoires et réduire de ce fait la consommation de morphiniques.

La dexaméthasone semble avoir un intérêt spécifique dans la prévention des nausées [70], ce qui justifie son association avec l'ondansétron [71]. Elle réduit nausées et vomissements à la dose de 5 à 10 mg IV [2]. Elle paraît plus efficace lorsqu'elle est administrée avant l'induction anesthésique [72]. Les effets secondaires à ces doses ne paraissent pas significatifs. Ce médicament n'a pas été évalué spécifiquement en neurochirurgie.

En 2003, Piper et al. [73] ont réalisé une étude pour comparer l'efficacité du dolasétron combiné à la dexaméthasone par rapport au dolasétron seul dans la prévention des NVPO. Ils ont constaté que l'utilisation du dolasétron seul était moins efficace que lorsqu'il était associé à la dexaméthasone (28% vs. 12%) pour les VPO.

3. Dropéridol :

L'action antiémétique de cette butyrophénone est expliquée par un antagonisme sur le récepteur dopaminergique D₂. Elle est largement utilisée dans la prévention des NV secondaires à la morphine en PCA.

Le dropéridol a une efficacité sur la prévention des NVPO proche de celle des ARS-5HT3 [74]. Son administration doit être réalisée avant la fin de la chirurgie, à une dose maximale de 1 mg.

Les limites du dropéridol sont liées à ses effets secondaires potentiels, mais également à une mise en question de son effet antiémétique en cas d'association avec le propofol et chez les sujets de sexe masculin. Le dropéridol potentialise l'effet hypnotique du propofol de manière quasi-dépendante. Une dose antiémétique de dropéridol (20µg/kg) abaisse significativement la quantité de propofol nécessaire à l'induction de l'anesthésie générale [75].

La FDA (Food and Drug administration) a lancé un avertissement en 2001 sur la possibilité de torsades de pointe par allongement de l'espace QT, liées à l'utilisation de ce médicament. Compte tenu du recul dont on dispose sur l'utilisation de ce produit, des doutes ont été émis sur la validité de cet avis [2]. En neurochirurgie, Fabling [63] a réalisé une étude sur l'ondansétron, un placebo et le dropéridol. Ce dernier semblait aussi efficace que l'ondansétron sur les nausées et plus efficace sur les vomissements. Point capital pour la neurochirurgie où le retard de réveil peut témoigner d'une complication de l'intervention, le dropéridol n'entraîne pas plus de sédation que l'ondansétron.

4. Métoclopramide :

Le métoclopramide est une molécule intéressante par son double effet antidopaminergique et antisérotoninergique. Alors que le métoclopramide est probablement l'antiémétique le plus populaire en anesthésie, ce médicament n'a jamais fait preuve de son efficacité en monothérapie, à des doses habituelles [76].

Dans la prévention des NVPO, il n'a pas d'efficacité supérieure à celle d'un placebo, à la dose de 10 à 30 mg IV pour laquelle il a été évalué ; des doses plus importantes pourraient être efficaces mais cela n'est pas démontré dans le contexte péri-opératoire [76]. La supériorité du métoclopramide sur l'ondansétron, suggérée dans l'étude de Pugh et al. , est contestée [62].

L'escalade des doses expose à la survenue des effets secondaires extrapyramidaux (à type de dyskinésies) de ce médicament qui malgré son intérêt dans d'autres indications, ne semble pas avoir sa place dans la prévention ou le traitement des NVPO.

V. TRAITEMENT DES NVPO EN NEUROCHIRURGIE

Lorsqu'il existe des nausées et/ou des vomissements à la sortie de la salle de réveil, il est fortement recommandé de rechercher un facteur favorisant. Il peut s'agir d'une réaction à la morphine administrée en analgésie post-opératoire, de l'ingestion de sang (chirurgie de l'hypophyse par voie basse) ou d'un signe d'hypertension intracrânienne. Une fois ces facteurs éliminés, un traitement médicamenteux peut être entrepris.

En l'absence de prophylaxie ou en cas de prophylaxie par dexaméthasone ou dropéridol, l'utilisation d'un AR5-HT3 est recommandée [2]. Les doses thérapeutiques sont inférieures aux doses prophylactiques, proche du quart de la dose prophylactique. Ainsi, pour l'ondansétron, la dose recommandée est de 1 mg [77]. Le dropéridol n'a été évalué que dans une étude chez l'adulte en comparaison avec l'ondansétron : dropéridol 1,25mg a eu la même efficacité que Ondansétron 8 mg sur les vomissements des 24 premières heures post-opératoires, avec un taux de succès de 60% [78].

En cas de prophylaxie par un AR5-HT3, l'administration répétée du même médicament semble inefficace au cours des six premières heures post-opératoires. Il est proposé de recourir à une autre classe thérapeutique (par exemple dropéridol 0,5 à 1 mg ou dexaméthasone 4 mg) [79]. Lorsque le patient est encore en salle de réveil, le propofol à la dose de 20mg est considéré comme une alternative [2]. En neurochirurgie, ce choix doit prendre en considération la somnolence induite. Lorsque le vomissement survient plus de six heures après l'intervention, la répétition d'une dose d'AR5-HT3 est admise comme le recours au dropéridol ou à la dexaméthasone.

VI. ANALYSE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

1. Principales études comparatives :

Neuf études ont été répertoriées ces 10 dernières années, concernant la famille des antagonistes aux récepteurs de la sérotonine et leur effet en matière de chirurgie intracrânienne. 5 études se rapportent à l'ondansétron, deux au gransétron, une dernière plus récente sur le tropisétron et une méta-analyse.

Pugh [62] a réalisé en 1996 une étude randomisée prospective réalisée en double aveugle, il a comparé l'efficacité de l'ondansétron et du métoclopramide dans la réduction des NVPO chez 60 patients programmés pour diverses procédures neurochirurgicales.

En 1999, Sinha [63] a également réalisé une étude randomisée prospective en double aveugle sur l'efficacité de l'ondansétron comparé à un placebo chez 45 patients prévus pour chirurgie soustentorielle.

L'équipe de Fabling (USA) a mené deux travaux sur l'ondansétron : un premier en 2000 [64], le comparant au dropéridol et à un placebo dans un groupe de 60 patients opérés pour chirurgie soustentorielle ; le second travail a été accompli en 2002 [3], où la comparaison a été faite entre ondansétron et placebo au cours d'une chirurgie soustentorielle.

En 2001, Kathirvel [64] a mené une étude randomisée, en double aveugle pour évaluer l'efficacité de l'ondansétron dans la prévention des NVPO après craniotomie élective chez des patients adultes. Les auteurs ont également essayé de découvrir certains facteurs prédictifs de NV en postcraniotomie chez 170 patients, âgés de 15 à 70 ans, programmés pour craniotomie de résection de tumeurs intracrâniennes et de lésions vasculaires.

En 2002, Wang [66] s'est donné comme objectif d'observer l'effet prophylactique du gransétron dans les NVPO après craniotomie supratentorielle et ce chez 70 patients randomisés en double aveugle.

En 2003, une étude prospective, randomisée, en double aveugle, a été réalisée par Madenoglu [65] pour évaluer l'efficacité du tropisétron dans la prévention de NVPO après

crâniotomie sustentorielle chez des adultes. Son échantillon comprenait 65 patients, âgés de 18 à 76 ans, programmés pour résection de tumeurs sustentorielles diverses.

El-Shobaki [80] a mené une étude sur le graniétron sur la prévention des NVPO en chirurgie soustentorielle, chez 40 patients âgés de 20 à 70 ans.

Enfin en 2007, Neufeld [81] a réalisé une méta-analyse dont le but était d'évaluer l'efficacité de l'administration des AR5-HT3 sur les NVPO chez des patients neurochirurgicaux. Il a rassemblé 7 études publiées, randomisées en double aveugle, incluant 448 patients ayant subi une crâniotomie (222 traités, 226 placebo). Les médicaments étudiés étaient l'ondansétron, le graniétron et le tropisétron.

Tableau XX : Les différentes études comparatives réalisées.

ETUDE	EFFECTIF	SETRON	PROTOCOLE	CHIRURGIE
Pugh (1996)	60	Ondansétron	ondansétron vs. Métoclopramide	mixte
Sinha (1999)	40	Ondansétron	ondansétron vs. Placebo	soustentorielle
Fabling (2000)	60	Ondansétron	ondansétron vs. dropéridol vs. Placebo	sustentorielle
Kathirvel (2001)	170	Ondansétron	ondansétron vs. placebo	mixte
Fabling (2002)	--	Ondansétron	ondansétron vs. placebo	soustentorielle
Wang (2002)	70	Graniétron	Graniétron vs. placebo	sustentorielle
Madenoglu (2003)	65	Tropisétron	tropisétron vs. Placebo	sustentorielle
El-Shobaki (2003)	40	Graniétron	Graniétron vs. placebo	soustentorielle
Neufeld (2007)	448	Ond. + gran. +tropi.	Méta-analyse	mixte
Notre étude (2007)	80	Dolasétron	dolasétron vs. Placebo	mixte

Mixte= sustentorielle + soustentorielle

Ond=Ondansétron, Gran=Graniétron, Tropi=Tropisétron.

2. Etude des incidences :

2.1. Incidence des NPO :

Dans notre étude, nous avons constaté une différence significative de l'incidence moyenne des nausées entre le groupe dolasétron (16,2%) et le groupe placebo (95%). Le p est inférieur à 0,05.

Nos résultats sont comparables à ceux trouvés par Madenoglu [65], qui a noté que l'incidence des nausées était de 30% chez le groupe utilisant le tropisétron et 46,7% dans le groupe placebo ($p < 0,05$), ainsi qu'à ceux d'El-Shobaki [80] : 30% versus 70%.

Pour Fabling [63], les différences sont notables pour les incidences à 8, 12 et 24 heures pour les nausées ($p=0,03$).

Fabling [3] a constaté que le groupe placebo était 3,2 fois plus disposé à développer des nausées durant les 12 premières heures. Dans notre étude, ce rapport était de 7,6.

D'autres auteurs n'ont pas trouvé de différence significative dans les incidences moyennes entre les groupes sétron et placebo en matière de nausées quel que soit l'intervalle, notamment Fabling [3] dans une étude menée en 2002 et Neufeld [81] dans sa méta-analyse.

Tableau XXI : Incidence des nausées

ETUDE	Incidence des nausées dans le groupe sétron	Incidence des nausées placebo/ autre molécule	p
Madenoglu	30%	46,7%	<0,05
El-Shobaki	40%	70%	<0,05
notre étude	16,2%	95%	<0,05

2.2. Incidence des VPO :

Le dolasétron a prouvé sa supériorité dans la prévention des vomissements par rapport au placebo dans notre série. En effet, l'incidence des vomissements était de 0% dans le groupe dolasétron et 55% dans le placebo.

La majorité des études réalisées à propos des vomissements postopératoires ont trouvé des résultats similaires : Kathirvel [65] a montré que de façon générale l'incidence des VPO était

significativement réduite chez ceux recevant l'ondansétron (11%) par rapport à ceux du groupe placebo (39%) ($p=0,001$).

Pour Fabling [65], les différences sont notables pour les incidences à 8, 12 et 24 heures pour les vomissements ($p=0,04$).

Dans le même sens, Madenoglu [66] a constaté des incidences de 26,7% et 56,7% respectivement dans les groupes tropisétron et placebo, la différence était significative ($p<0,05$).

El-Shobaki [80] a noté des incidences respectivement de 20% et 55% pour le granitétron et le placebo ($p<0,05$).

Pour Neufeld [81], l'incidence des vomissements était significativement réduite avant les 24 premières heures dans les groupes traités.

Selon Wang [67], l'incidence des vomissements dans le groupe granitétron (17,2%) était inférieure à celle du groupe placebo (48,6%) ($p<0,01$).

Tableau XXII : Incidence des vomissements

ETUDE	Incidence des vomissements dans le groupe sétron	Incidence des vomissements placebo/ autre molécule	p
Kathirvel	11%	39%	0,001
Madenoglu	26,7%	56,7%	<0,05
Wang	17,2%	48,6%	<0,01
El-Shobaki	20%	55%	<0,05
Notre étude	0%	55%	0,03

2.3. Incidence des NVPO :

Dans notre travail, nous avons séparé les résultats des nausées de ceux des vomissements. Pour certains auteurs, les NV constituent une même entité : un constat identique a été mis en évidence par Wang [67] et Sinha [63] : En effet, l'incidence des NV était basse dans le groupe granitétron (25,7%) comparée au contrôle (57,1%) dans la série de Wang ($p<0,01$). Selon Sinha, l'incidence des NVPO pendant les premières 24 heures était respectivement de 50% et 10% dans les groupes placebo et ondansétron ($p<0,05$).

D'après Pugh [62], l'onduansétron (56%) n'est pas efficace dans la prévention des NVPO comparé au métoclopramide (30%). Dans son étude, il n'y a pas de groupe contrôle. De plus, il faut noter que les patients sous onduansétron ont reçu des doses élevées de codéine comparés à ceux du groupé métoclopramide, ceci a pu influencer l'incidence des NV et justifier ce résultat discordant avec les études citées dessus.

Tableau XXIII: Incidences comparatives des NVPO

ETUDE	Incidence NV dans le groupe sétron	Incidence placebo/ autre molécule	P
Sinha	10%	50%	<0,05
Wang	25,70%	57,10%	<0,01
Pugh	56%	30%	--

3. Recours au traitement curatif :

Dans notre série, nous avons eu recours aux antiémétiques à visée curative (essentiellement le métoclopramide) chez 10,8% du groupe dolasétron et 60% dans le groupe placebo ($p=0,024$).

Ce résultat corrobore celui de nombreuses études : pour Sinha [63], 45% du groupe placebo contre 10% du groupe onduansétron ont reçu une médication antiémétique curative. Dans sa première étude, Fabling [64] a administré l'antiémétique pour traiter 20% du groupe onduansétron et 50% du groupe placebo. Quant à Madenoglu [66], 26.7% du groupe tropisétron versus 60% du placebo ont reçu le traitement curatif.

Dans une étude plus récente de Fabling [3], le recours à l'antiémétique curatif était similaire : il était de 65% dans les deux groupes.

Tableau XXIV : Incidence du recours au traitement curatif des différentes études

ETUDE	Groupe Sétron	Groupe Placebo
Sinha	10%	45%
Fabling (2000)	20%	50%
Fabling (2002)	65%	65%
Madenoglu	26,70%	60%
Notre étude	10,80%	60%

4. Effets secondaires :

Nous n'avons pas relevé d'effet secondaire liés au dolasétron chez nos patients notamment pas de sédation, de vertige, de confusion, de dyskinésie ni de dysphorie ou d'effet cardiovasculaire.

Dans l'étude de Sinha [63], un nombre significativement élevé de sédatés en postopératoire a été retrouvé dans le groupe ondansétron par rapport au groupe placebo. Aussi un patient du groupe sétron a présenté une diarrhée dans les 48 heures après chirurgie.

Pour Kathirvel [65], aucune sédation, vertige, confusion ou manifestation extrapyramidale n'a été observé ni dans le groupe ondansétron, ni dans le groupe contrôle.

Enfin, selon Fabling [64], ni le dropéridol ni l'ondansétron n'ont provoqué plus de sédation que dans le groupe placebo.

CONCLUSION

RapportGratuit.Com

Les nausées et les vomissements postopératoires constituent un réel problème pour le confort des malades, ainsi que pour les médecins. La neurochirurgie figure parmi les chirurgies à haut risque émétisant.

Malgré la diversité des molécules antiémétiques, il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge des NVPO. Notre étude suggère que le dolasétron, antiémétique de la famille des antagonistes aux récepteurs de la sérotonine (AR-5HT3), administré 30 minutes avant la fermeture cutanée en chirurgie intracrânienne -tumorale et vasculaire -de l'adulte, diminue le risque de survenue des nausées et des vomissements précoces, lors de l'extubation et au cours de la première heure postopératoire, ainsi que le recours au traitement antiémétique curatif.

La prophylaxie antiémétique s'avère nécessaire, car la période postopératoire précoce est un intervalle à haut risque chez les patients neurochirurgicaux, où la survenue de NVPO peut causer préjudice aux malades (inhalations bronchiques, hypoxémie...) et être source de profonde morbi-mortalité.

ANNEXE

PLACE DU DOLASETRON DANS LA PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS POSTOPERATOIRES (NVPO) APRES CHIRURGIE INTRACRANIENNE

Fiche d'exploitation n° :

I- Terrain et chirurgie :

Âge : Sexe : M F

Antécédents :

- NVPO
- Chirurgies antérieures :
- Mal des transports :
- Anxiété :
- Tabagisme :
- Alcoolisme :
- Diabète :
- Obésité :
- Autres :

Etat neurologique préopératoire: HTIC
 Vomissements
Glasgow :/15.

Type de chirurgie : tumeur sus-tentorielle : préciser la nature.....
 Tumeur FCP
 Anévrysme ou MAV

Prémédication : si oui, quel produit ?.....

II- Période préopératoire :

Durée de l'intervention : moins d'une heure
 Plus d'une heure

Agents anesthésiants :

Induction : narcotique..... dose.....
Morphinique.....dose.....
Curare.....dose.....
Lidocaïne.....dose.....

Entretien : propofol dose.....
 Isoflurane MAC.....

Détention cérébrale : oui non

III- Période postopératoire :

Délai fermeture-extubation :heure(s).....

Qualité du réveil : calme agité

Antiémétique utilisé en fin d'intervention : Dolasetron® IV
 Placebo

Analgésie postopératoire : perfalgan ®
 AINS
 Autre :.....

Evaluation des NVPO :

	N	V
extubation		
H1		
H2		
H6		
H12		
H24		

Nécessité de réinjection d'antiémétiques : oui non

Quel produit ?.....dose :.....

Evaluation des effets secondaires :

.....

IV- Evolution :

Complications postopératoires : -.....

-.....

Mortalité : oui non

BIBLIOGRAPHIE

1- CARROLL N.V., MIEDERHOFF P., COX F.M., HIRSCH J.D.

Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers.

Anesth Analg 1995;80:903-9.

2- GAN T.J., MEYER T., APFEL C.C., CHUNG F., DAVIS P.J., EUBANKS S., ET AL.

Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting.

Anesth Analg 2003;97:62-71.

3- FABLING J.M., GAN T.J., EL- MOALEM H.E., WARNER D.S., BOREL C.O.

A randomized, double-blind comparison of ondansetron vs placebo for prevention of nausea and vomiting after infratentorial craniotomy.

J Neurosurg Anesthesiol 2002;14:102-7.

4- FABLING J.M., GAN T.J., GUY J., BOREL C.O., EL- MOALEM H.E., WARNER D.S.

Postoperative nausea and vomiting. A retrospective analysis in patients undergoing elective craniotomy.

J Neurosurg Anesthesiol 1997;9:308-12.

5- FAUSER A.A., RUSS W., BISCHOFF M.

Oral dolasetron mesilate (MDL 73,147EF) for the control of emesis during fractionated total-body irradiation and high-dose cyclophosphamide in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation.

Support Care Cancer. 1997 May;5(3):219-22.

6- BORISON H.L., WANG S.C.

Physiology and pharmacology of vomiting.

Pharmacol Rev 1953; 5:193-230.

7- ALVAREZ W.C.

Reverse peristalsis in the bowel, a precursor of vomiting.

JAMA 1925; 85:1051-1054.

8- BORISON H.L., WANG S.C.

Further Studies on the Vomiting Center.

Federation Proceedings 1950; 9:14-15.

9- GOLDBERG S.L.

The afferent paths of nerves involved in the vomiting reflex induced by distension of the isolated pyloric pouch.

Am J Physiol 1931; 99:156-159.

10- BORISON H.L.

Area postrema - chemoreceptor circumventricular organ of the medulla-oblongata.

Prog Neurobiol 1989; 32:351-390.

11- TYERS MB, FREEMAN A.J.

Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT₃ receptor antagonists.

Oncology 1992; 49:263-8.

12- LESLIE R.A., REYNOLDS D.J., ANDREWS P.L., GRAHAME-SMITH D.G., DAVIS C.J., HARVEY J.M.

Evidence for presynaptic 5-hydroxytryptamine₃ recognition sites on vagal afferent terminals in the brainstem of the ferret.

Neuroscience 1990; 38:667-73.

13- VAN WIJK M.G., SMALHOUT B.

A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital.

Anaesthesia 1990; 45:679-82.

14- PALAZZO M.G., STRUNIN L.

Anaesthesia and emesis. I: Etiology.

Can Anaesth Soc J 1984; 31:178-87.

15- TRAMÈR M.R.

Systematic reviews in PONV therapy. In: Tramèr M (editor). Evidence Based Resources in Anaesthesia and Analgesia 2nd edition.
BMJ Books, London 2003; pp 108–116.

16- GARRICK T., MULVIHILL S., BUACK S., MAEDA-HAGIWARA M., TACHE Y.

Intracerebroventricular pressure inhibits gastric antral and duodenal contractility but not acid secretion in conscious rabbits.

Gastroenterology 1988; 95:26–31.

17- STADLER M., BARDIAU F., SEIDEL L., ADELIN A., BOOGAERTS J.G.

Difference in risk factors for postoperative Nausea and vomiting.

Anesthesiology 2003;98:46–52.

18- PIERRE S., BENAIS H., POUYMAYOU J.

Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting.

Can J Anaesth 2002;49:237–42.

19- APFEL C.C., KATZ M.H., KRANKE P., GOEPFERT C., PAPENFUSS T., RAUCH S., ET AL.

Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design.

Br J Anaesth 2002;88:1–10.

20- VAN DER BOSCH J.E., MOONS K.G., BONSEL G.J., KALKMAN C.J.

Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting?

Anesth Analg 2005;100:1525–32.

21- QUINNA C., BROWN J.H., WALLACE P.G., ASBURYA J.

Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting--still a problem.

Anesthesia 1994;49: 62–5.

22- CHIMBIRA W, SWEENEY B.P.

The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting.

Anaesthesia 2000;55:540–4.

23- EBERHART L.H., MORIN A.M., GEORGIEFF M.

Menstruationszyklus in der postoperativen Phase: Der Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen.

Anaesthetist 2000;49:532–5.

24- PALAZZO M., EVANS R.

Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment.

Br J Anaesth 1993;70:135–40.

25- APFEL C.C., GREIM C.A., HAUBITZ I., GRUNDT D., GOEPFERT C., SEFRIN P., ET AL.

The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery.

Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:502–9.

26- SINCLAIR D.R., CHUNG F., MEZEI G.

Can postoperative nausea and vomiting be predicted?

Anesthesiology 1999;91:109–18.

27- APFEL C.C., KRANKE P., EBERHART L.H., ROOS A., ROEWER N.

Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting.

Br J Anaesth 2002;88:234–40.

28- APFEL C.C., GREIM C.A., HAUBITZ I., GOEPFERT C., USADEL J., SEFRIN P., ET AL.

A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults.

Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:495–501.

29– JUNGER A., HARTMANN B., BENSON M., SCHINDLER E., DIETRICH G., JOST A., ET AL.

The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit.

Anesth Analg 2001;92:1203–9.

30– ANDERSEN R., KROHG K.

Pain as a major cause of postoperative nausea.

Can Anaesth Soc J 1976;23:366–9.

31– HAIGH C.G., KAPLAN L.A., DURHAM J.M., DUPEYRON J.P., HARMER M., KENNY G.N.

Nausea and vomiting after gynaecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence.

Br J Anaesth 1993; 71:517–22.

32– APFEL C.C., LAARA E., KOIVURANTA M., GREIM C.A., ROEWER N.

A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.

Anesthesiology 1999;91:693–700.

33– TRAMER M., MOORE A., MCQUAY H.

Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials.

Br J Anaesth 1996;76: 186–93.

34– DIVATIA J.V., VAIDYA J.S., BADWE R.A., HAWALDAR R.W.

Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting, A meta-analysis.

Anesthesiology 1996;85:1055–62.

35– TRAMER M., MOORE A., MCQUAY H.

Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies.

Br J Anaesth 1997;78:247-55.

36– YOGENDRAN S., ASOKUMAR B., CHENG D.C., CHUNG F.

A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery.

Anesth Analg 1995;80:682-6.

37– KAYE A.D., GROGONO A.W.

Fluid and electrolyte physiology. In: Miller RD, editor.

Anesthesia, San Francisco: Churchill Livingstone; 2000. p. 1586-612.

38– HOVORKA J., KORTTILA K., ERKOLA O.

Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting.

Anaesth Intensive Care 1990;18:58-61.

39– TREPANIER C.A., ISABEL L.

Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients.

Can J Anaesth 1993;40:325-8.

40– HECHLER A., NAUJOKS F., ATAMAN K., HOPF H.B.

Die Inzidenz an postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist unabhängig von der routinemäßigen Maskenvorbeatmung während der Narkoseeinleitung.

Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1999;34: 684-8.

41– JIN F., NORRIS A., CHUNG F., GANESHRAM T.

Should adult patients drink fluids before discharge from ambulatory surgery?

Anesth Analg 1998; 87:306–11.

42– GAN T.J., MYTHEN M.G., GLASS P.S.

Intraoperative gut hypoperfusion may be a risk factor for postoperative nausea and vomiting.

Br J Anaesth 1997;78:476.

43– CAMU F., LAUWERS M.H., VERBESSEM D.

Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting.

Eur J Anaesthesiol 1992;9(Suppl 6):25–31.

44– LERMAN J.

Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting.

Br J Anaesth 1992;69:24S–32S.

45– COHEN M.M., DUNCAN P.G., DEBOER D.P., TWEED W.A.

The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting.

Anesth Analg 1994;78:7–16.

46– KOIVURANTA M., LAARA E., SNARE L., ALAHUHTA S.

A survey of postoperative nausea and vomiting.

Anesthesia 1997;52:443–9.

47– BOOGAERTS J.G., BARDIAU F.M., SEIDEL L., ALBERT A., ICKX B.E.

Tropisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting.

J Clin Anesth 2000;12:402–8.

48– EBERHART L.H., MORIN A.M., KRANKE P., MISSAGHI N.B., DURIEUX M.E., HIMMELSEHER S.

Prevention and control of postoperative nausea and vomiting in post-craniotomy patients.

Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007 Dec;21(4):575–93.

49- GUYATT G., WALTER S., SHANNON H., COOK D., JAESCHKE R., HEDDLE N.

Basic statistics for clinicians: 4, Correlation and regression.

CMAJ 1995; 152:497-504.

50- HANLEY J.A., MCNEIL B.J.

The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve.

Radiology 1982;143: 29-36.

51- TONER C.C., BROOMHEAD C.J., LITTLEJOHN I.H., SAMRA G.S., POWNEY J.G. ET AL.

Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model.

Br J Anaesth 1996;76:347-51.

52- VAN DEN BOSCH J.E., KALKMAN C.J., VERGOUWE Y., VAN KLEIW A., BONSEL G.J. ET AL.

Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting.

Anaesthesia 2005;60: 323-31.

53- EBERHART L.H., HOGL J., SEELING W., STAACK A.M., GELDNER G., GEORGIEFF M.

Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting.

Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:480-8.

54- SACKETT D.L., STRAUS S.E., RICHARDSON W.S., ROSENBERG W., HAYNES R.B., EDITORS.

Evidence-based medicine

Churchill Livingstone; 2000. p.67-93.

55- GAN T.J.

Postoperative nausea and vomiting can it be eliminated?

JAMA 2002;287:1233-6.

56- WATCHA M.F.

The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting [editorial].

Anesthesiology 2000;92:931-3.

57- ALVAREZ M, NAVA JM, RUE M, QUINTANA S.

Mortality prediction in head trauma patients: performance of Glasgow Coma Score and general severity systems.

Crit Care Med 1998;26:142-8.

58- APFEL C.C., KRANKE P., GREIM C.A., ROEWER N.

What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting?

Br J Anaesth 2001;86:822-7.

59- TRAMÈR M.R., REYNOLDS D.J.M., MOORE R.A., MCQUAY H.J.

Efficacy, dose response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials.

Anesthesiology 1997;87:1277-89.

60- KAZEMI-KJELLBERG F., HENZI I., TRAMÈR M.R.

Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review.

BMC Anesthesiol 2001;1:2.

61- SUN R., KLEIN K.W., WHITE P.F.

The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery.

Anesth Analg 1997;84:331-6.

62- PUGH S.C., JONES N.C., BARSOUM L.Z.

A comparison of prophylactic ondansetron and metoclopramide administration in patients undergoing major neurosurgical procedures.

Anesthesia 1996;51:1162-4.

63– SINHA P.K., TRIPATHI M., AMBESH S.P.

Efficacy of ondansetron in prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in patients following infratentorial surgery: a placebo-controlled prospective double-blind study.

J Neurosurg Anesthesiol 1999;11:6–10.

64– FABLING J.M., GAN T.J., EL-MOALEM H.E., WARNER D.S., BOREL C.O.

A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, droperidol and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy.

Anesth Analg 2000;91:358–61.

65– KHATIRVEL S., DASH H.H., BHATIA A., SUBRAMANIAM B., PRAKASH A., SHENOY S.

Effect of prophylactic ondansetron on postoperative nausea and vomiting after elective craniotomy.

J Neurosurg Anesthesiol 2001;13:207–12.

66– MADENOGLU H., YILDIZ K., DOGRU K., KURTSOY A., GULER G., BOYACI A.

Randomized, double-blinded comparison of tropisetron and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy.

J Neurosurg Anesthesiol 2003;15:82–6.

67– WANG Y.J., CHENG Z.G., GUO Q.L.

Clinical observation of granisetron in preventing postoperative nausea and vomiting following supratentorial craniotomy

Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2002 Dec 28;27(6):545–6.

68– APFEL C.C., KORTTILA K., ABDALLA M., KERGER H., TURAN A., VEDDER I., ET AL.

A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting.

N Engl J Med 2004;350:2441–51.

69– HENZI I., SONDEREGGER J., TRAMÈR M.R.

Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting.

Can J Anesth 2000;47:537–51.

70– JONES A.L., HILL A.S., SOUKOP M., HUTCHEON A.W., CASSIDY J., KAYE S.B., ET AL.

Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy.

Lancet 1991;338:486–7.

71– RUSCH D., EBERHART L., BIEDLER A., DETHLING J., APFEL C.C.

Prospective application of a simplified risk score to prevent nausea and vomiting.

Can J Anaesth 2005;52:478–84.

72– WANG J.J., HO S.T., TZENG J.I., TANG C.S.

The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting.

Anesth Analg 2000;91:136–9.

73– PIPER S.N., TRIEM J.G., RÖHM K.D., KRANKE P., MALECK W.H., BOLDT J.

Prevention of post-operative nausea and vomiting. Randomised comparison of dolasetron versus dolasetron plus dexamethasone.

Anesthesiology 2003;52(2):120–6.

74– DOMINO K.B., ANDERSON E.A., POLISSAR N.L.

Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis.

Anesth Analg 1999;88:1370–9.

75- ADACHI Y.U., UCHIHASHI Y., WATANABE K., SATOH T.

Small dose midazolam or droperidol reduces the hypnotic dose of propofol at the induction of anaesthesia.

Eur J Anaesthesiol 2000;17:126–31.

76- HENZI I., WALDER B., TRAMER M.R.

Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies.

Br J Anaesth 1999;83:761–71.

77- TRAMER M.R., MOORE R.A., REYNOLDS D.J., MCQUAY H.J.

A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting.

BMJ 1997;314:1088–92.

78- HEIM C., MUNZER T., LISTYO R.. ONDANSETRON V.S. DROPERIDO L.

Postoperative treatment against nausea and vomiting. Comparison of action, adverse effects and acceptance by gynecologic inpatients.

Anaesthetist 1994;43:504–9.

79- KOVAC A.L., O'CONNOR T.A., PEARMAN M.H., KEKOLER L.J., EDMONDSON D., ET AL.

Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial.

J Clin Anesth 1999;11:453–9.

80- EL-SHOBAKI A.M., BONDOK R.S., YACOUB A.M.

Efficacy of intravenous granisetron versus placebo in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after infratentorial craniotomy: a double-blind randomised study.

Egyptian J Anaesth.2003;19:297–304.

81– NEUFELD S.M., NEWBURN-COOK C.V.

The efficacy of 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a meta-analysis.

J Neurosurg Anesthesiol 2007;19:10–17.

RESUMES

Résumé

Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) constituent un problème quotidien pour les patients et les anesthésistes. Nous avons réalisé une étude prospective, randomisée en double aveugle, pour évaluer l'efficacité du dolasétron dans la prévention des NVPO après chirurgie intracrânienne de l'adulte.

Nous avons inclus 80 patients, âgés de 15 à 70 ans, programmés pour craniotomie de résection de tumeurs intracrâniennes et de lésions vasculaires. Une anesthésie standard et une analgésie postopératoire ont été administrées de façon égale à chaque patient. Les patients ont été divisés en deux groupes, dont l'un a reçu 20mg de dolasétron (groupe D) et l'autre du sérum salé à 0.9% (groupe P) par voie intraveineuse, 30 minutes avant la fermeture cutanée. Les patients ont été extubés en fin de chirurgie, et tous les épisodes de nausées et de vomissements ont été enregistrés à l'extubation, à H1, H2, H6, H12 et H24, ainsi que le recours à une médication antiémétique, dans la salle de réveil et de réanimation.

Les données démographiques, la durée de la chirurgie ainsi que les procédés d'anesthésie et d'analgesie ont été comparables dans les deux groupes. L'incidence des nausées et des vomissements postopératoires était significativement réduite chez ceux du groupe D, à l'extubation et à la première heure du postopératoire ($p=0.025$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes à propos des autres incidences quel que soit l'intervalle. Le recours à la médication antiémétique curative a été observé dans 10.8% dans le groupe D et dans 60% dans le groupe P ($p<0.05$). Il n'y a pas eu d'effet secondaire notable, ceux cités se rapportent directement aux complications de neurochirurgie, à type de convulsion et hémiplégie.

L'administration d'une dose unique de dolsasétron avant la fermeture cutanée était efficace dans la réduction des NVPO précoces (extubation et première heure).

Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) remain a serious issue for patients and anesthesiologists. We designed a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy of dolasetron, a 5-HT₃ antagonist, in preventing PONV after neurosurgical procedures in adult patients.

We studied 80 patients, aged 15 to 70 years, undergoing elective craniotomy for resecting various intracranial tumors and vascular lesions. A standardized anesthesia technique and postoperative analgesia were used for all patients. Patients were divided into two groups and received either dolasetron 20 mg (Group D) or saline placebo 0.9% (Group P) or intravenously 30 minutes before the cutaneous closure. Patients were extubated at the end of surgery and episodes of nausea and vomiting were noted at extubation, H1, H2, H6, H12 and H24, and rescue antiemetic requirement, at the intensive care unit.

Demographic data, duration of surgery, and anesthesia and analgesic requirements were comparable in both groups. The incidence of postoperative emesis was significantly reduced in patients who received dolasetron, at extubation time and the first postoperative hour ($p=0.025$). There were no significant intergroup differences for other incidences at any interval. Rescue antiemetic was required in 10.8% in the dolasetron group and in 60% in the placebo group ($p<0.05$). There were no side effects, except those related to neurosurgical complications, like seizure or hemiplegia.

Administration of a single dose of dolasetron given 30 minutes before the cutaneous closure was effective in reducing early onset postoperative nausea and vomiting. It can be used safely in reducing PONV after neurosurgical procedures in adult patients.

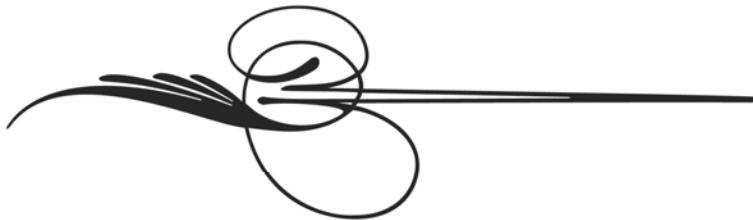
ملخص

يعتبر الغثيان والتقيؤ بعد البصغي إشكالية بالنسبة للمرضى والأطباء على حد سواء، نظراً لعدم توفر توصيات واضحة فيما يخص طرق معالجتها ومن أجل تقييم دور الدولاترون، في الوقاية من الغثيان والتقيؤ بعد جراحة الدماغ عند البالغين، قمنا بدراسة استقبالية معاشرة بمصحة الإنعاش للمستشفى الجامعي محمد السادس، خلال المدة المترابطة بين يناير 2006 وفبراير 2007.

همت الدراسة 80 حالة مقبلة على جراحة الدماغ لاستئصال ورم أو معالجة خلل وعائي، لقد استفاد جميعهم من نفس تقنية التخدير والتسكين بعد البصغي. أقصت الدراسة الحالات التي لم تستفد من إزالة الأنابيب خلال الساعة الأولى بعد الجراحة. قمنا بتقسيم المرضى الذين تتوفّر لهم الشروط السابقة الذكر إلى مجموعتين: جرّعنا كلّ منهما محلولاً عبر الوريد 30 دقيقة قبل إنتهاء العملية: مجموعة (د)، استفادت من تجريب 20 ملغر من محلول الدولاترون ومجموعة شاهدة (ب) جرّعت 5 مل من محلول ملح فقط. قمنا بتسجيل حوادث الغثيان والقيء وحالات اللجوء إلى مضادات القيء وفقاً للمواقيع التالية: عند إزالة الأنابيب، بعد الساعة الأولى، الثانية، السادسة، الثانية عشرة والرابعة والعشرين.

وحصلنا على النتائج التالية: لم يكن هناك اختلاف في المعطيات الديموغرافية ومدة الجراحة، وتقيّيات التخدير والتسكين بالنسبة للمجموعتين. عند إزالة الأنابيب وخلال الساعة الأولى كان هناك انخفاض ملحوظ لعدد حالات القيء والغثيان بالنسبة للمجموعة (د)، مقارنة بالمجموعة (ب) ($p=0.025$). أما خلال الساعات المواتية لم نلاحظ أي اختلاف بين المجموعتين كما كان اللجوء لمضادات القيء بالنسبة للمجموعة (د) (10.8%) أقل منه بالنسبة للمجموعة ب (60%). لم تعاني أي من الحالات من أمراض جانبية متعلقة بالدولاسترون.

تلخص هذه الدراسة إلى أن جرعة واحدة من الدولاسترون قبل إنتهاء العملية الجراحية الدماغية عند البالغين كانت كفيلة بتخفيف حالات خلال الساعة الأولى بعد البصع وذلك بدون ظهور أعراض جانبية لهذا الدواء.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي

وَأَن أَصُونَ حِيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ
وَالْأَحَوَالِ بَادِلاً وَسُعِيَ فِي اسْتِقْدَامِهَا مِنَ الْهَلَكَ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ
وَالْقُلُقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.
وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلاً رَعَايَتِي
الْطَّبِيعَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثْابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ.. لَا
لِأَذَاهِ.

وَأَن أَوْقَرَ مَنْ عَلِمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونُ أَخَا لِكُلِّ
زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبَرِّ وَالتَّقْوَىِ.

وَأَن تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقًا إِيمَانِيِّ فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةٌ
مِمَّا يُشِينُهَا تجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 73

سنة 2008

دور الدولاسترون في الوقاية من الغثيان والتقيؤ بعد جراحة
الدماغ

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../08

من طرف

الأنسة زينب الرامي

المزدادة في 1982/06/01 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

الدولاسترون، مضادات القيء، الغثيان والتقيؤ بعد البصغي، وقاية،
جراحة الدماغ

اللجنة

الرئيس	س. أيت بن علي	السيد
المشرف	أستاذ في جراحة الأعصاب	
القضاة	م. سماكي	السيد
	أستاذ في الإنعاش	
	س. يونوس	السيد
	أستاذ في الإنعاش	
	ح. غنان	السيد
	أستاذ في جراحة الأعصاب	
	ن. كنون	السيدة
	أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي	