

Université de Montréal

**Essai clinique randomisé comparant la méthadone et la morphine pour la prévention du syndrome de sevrage aux opiacés en pédiatrie**

Par  
Marie-Ève Samson

Département de pharmacologie  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise en pharmacologie

Juin 2019

©Marie-Eve Samson, 2019

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé  
**Essai clinique randomisé comparant la méthadone et la morphine pour la prévention du  
syndrome de sevrage aux opiacés en pédiatrie**

Présenté par :  
Marie-Ève Samson

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Graciela Pineyro, président-rapporteur  
Dre Catherine Litalien, directrice de recherche  
Dre Macha Bourdages, co-directrice de recherche  
Dre Niina Kleiber, membre du jury

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La tolérance induite par l'utilisation prolongée des opiacés peut se traduire par un syndrome de sevrage aux opiacés (SDSO). Il n'existe aucun consensus sur la méthode idéale de sevrage des opiacés pour prévenir le SDSO chez la clientèle des soins intensifs pédiatriques (SIP). L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de deux stratégies de sevrage des opiacés, à savoir la méthadone et la morphine administrées par voie entérale, à prévenir le SDSO.

**Devis :** Essai clinique randomisé à double aveugle chez les enfants sous ventilation mécanique hospitalisés aux SIP.

**Méthode :** Nous avons comparé la durée totale de sevrage, l'incidence et la sévérité du SDSO chez les enfants à risque au moins modéré de SDSO sevrés avec la méthadone et la morphine entérales. Les enfants inclus étaient ceux hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine ou au Centre Mère-Enfant Soleil de Québec entre le 1<sup>er</sup> novembre 2003 et le 31 mai 2009.

**Résultats :** Quarante-huit patients (22 groupe méthadone et 26 groupe morphine) ont été inclus et 30 patients ont complété le protocole de sevrage (16 groupe méthadone et 14 groupe morphine). La durée médiane de sevrage était de 5.4 jours dans le groupe méthadone comparativement à 5.8 jours pour le groupe morphine ( $p=0.49$ ). Il n'y avait pas de différence dans l'incidence du SDSO (62.5% versus 42.9%;  $p=0.46$ ), et dans sa sévérité (12.5% versus 14.3% de SDSO sévère;  $p=0.62$ ).

**Conclusion :** L'efficacité d'un sevrage standardisé des opiacés par la méthadone était comparable à celle de la morphine.

**MOTS CLÉS :** opiacés, tolérance, dépendance physique, syndrome de sevrage, méthadone, morphine, soins intensifs pédiatriques, protocole.

## ABSTRACT

**Background :** The prolonged use of opioids has been associated with opioid tolerance and weaning is necessary to prevent opioid withdrawal symptoms (OWS). Little research exist for an ideal effective opioid taper to reduce the prevalence of OWS. This study aim to compare the effectiveness of two opioid taper strategies, enteral's methadone and morphine, in preventing the occurrence of OWS among pediatric intensive care patients.

**Design:** Double-blinded randomized controlled trial in mechanically ventilated children (MVCs) hospitalized in 2 pediatric intensive care units (PICU).

**Methods:** Eligible patients were MVCs at moderate risk of OWS admitted in PICU of the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine or the Centre Mère-Enfant Soleil de Québec between November 1, 2003 and May 31, 2009. We assessed the total weaning duration, the OWS's incidence and the OWS's severity in a methadone's and a morphine's taper schedule.

**Results:** Forty-eight patients were included, 22 in the methadone group and 26 in the morphine group and 30 patients completed the weaning protocol (16 methadone and 14 morphine). The median duration of weaning was 5.4 days among methadone's patients as opposed to 5.8 days among morphine's group ( $p=0.49$ ). There was no statistical difference between groups for OWS's incidence (62.5% vs 42.9%;  $p=0.46$ ), nor for its severity (12.5% vs 14.3% of severe OWS;  $p=0.62$ ).

**Conclusion:** The use of a standardized opioid weaning protocol with enteral methadone was as effective as the enteral morphine one's to prevent OWS. Further studies are needed to determine an ideal opioid taper to reduce OWS.

**KEY WORDS:** opioids, tolerance, physical dependence, opioid withdrawal, methadone, morphine, pediatric intensive care unit, protocol.

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	3
ABSTRACT .....	4
TABLE DES MATIÈRES .....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES FIGURES .....	8
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS EN FRANÇAIS (MÉMOIRE) .....	9
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS EN ANGLAIS (ABSTRACT ET MÉMOIRE) ..	10
DÉDICACE .....	11
REMERCIEMENTS.....	12
<i>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION</i> .....	13
1.1 LA SÉDATION-ANALGÉSIE AUX SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES.....	13
1.1.1 <i>Justification de son utilisation</i> .....	13
1.1.2 <i>Les approches sédatives-analgésiques utilisées</i> .....	14
1.2 LES OPIACÉS .....	16
1.2.1 <i>Définition et mécanismes d'action</i> .....	16
1.2.2 <i>Pharmacocinétique des opiacés</i> .....	22
1.3 TOLÉRANCE, DÉPENDANCE PHYSIQUE ET SDSO .....	22
1.3.1 <i>Définitions et importance du problème</i> .....	22
1.3.2 <i>Physiopathologie du SDSO</i> .....	23
1.3.3 <i>Facteurs de risque de développer un SDSO</i> .....	29
1.3.4 <i>Manifestations cliniques et diagnostic</i> .....	31
1.4 PRISE EN CHARGE DE LA DÉPENDANCE PHYSIQUE AUX OPIACÉS.....	33
1.4.1 <i>La méthadone</i> .....	35
1.5 RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES .....	41
<i>CHAPITRE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES</i> .....	42
2.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....	42
2.2 DEVIS DE L'ÉTUDE.....	42
2.2.1 <i>Population cible</i> .....	43
2.2.2 <i>Collecte des données</i> .....	45
2.2.3 <i>Déroulement de l'étude et interventions</i> .....	45
2.2.4 <i>Critères de jugement</i> .....	48

2.2.5	<i>Taille de l'échantillon</i> .....	50
2.2.6	<i>Analyses statistiques</i> .....	50
 <i>CHAPITRE 3 : RÉSULTATS</i> .....		52
3.1	DÉROULEMENT GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE .....	52
3.2	COMPARAISON DES GROUPES À L'ÉTUDE .....	52
3.3	EXPOSITION AUX OPIACÉS ET SDSO .....	55
3.4	ANALYSE DES PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ UN SDSO .....	58
3.5	ANALYSE DES IMPACTS CLINIQUES DU SDSO .....	60
 <i>CHAPITRE 4 : DISCUSSION</i> .....		61
4.1	INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS .....	61
4.1.1	<i>Exposition aux opiacés et SDSO</i> .....	61
4.1.2	<i>Impacts cliniques du SDSO</i> .....	69
4.1.3	<i>Analyse des patients ayant présenté un SDSO</i> .....	70
4.2	FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE .....	71
4.3	AVENUES FUTURES DE RECHERCHE SUR LE SDSO .....	74
4.3.1	<i>Limiter l'exposition aux opiacés</i> .....	74
4.3.2	<i>Utilisation de protocoles de sevrage des opiacés</i> .....	76
4.3.3	<i>Choix de la molécule pharmacologique</i> .....	76
4.3.4	<i>Individualisation du traitement</i> .....	78
 <i>CHAPITRE 5 : CONCLUSION</i> .....		82
 BIBLIOGRAPHIE .....		84
ANNEXE 1: The Neonatal Abstinence Score .....		91
ANNEXE 2 : Définition des paramètres physiologiques .....		92
ANNEXE 3 : Doses équianalgésiques de différents opiacés .....		93
ANNEXE 4 : Énumération des données à collecter .....		94
ANNEXE 5 : Protocole de sevrage patients à risque modéré SDSO .....		95
ANNEXE 6 : Protocole de sevrage patients à risque élevé SDSO .....		96
ANNEXE 7 : Opérationnalisation du devis double-aveugle – Bras risque modéré de SDSO .....		98
ANNEXE 8 : Opérationnalisation du devis double aveugle – Bras risque élevé de SDSO .....		99

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Effets et sélectivité de certains opiacés sur les récepteurs des opiacés .....	20
<b>Tableau 2 :</b> Comparaison des propriétés PK de la morphine et de la méthadone chez l'adulte .....	37
<b>Tableau 3:</b> Études sur la méthadone et le SDSO aux SIP.....	40
<b>Tableau 4:</b> Données démographiques à l'inclusion.....	53
<b>Tableau 5:</b> Sédation-analgésie à l'inclusion .....	55
<b>Tableau 6 :</b> Exposition aux opiacés et syndrome de sevrage aux opiacés.....	57
<b>Tableau 7:</b> Caractéristiques des patients avec et sans SDSO .....	59
<b>Tableau 8:</b> Impacts cliniques du SDSO.....	60

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Mécanismes neuronaux de l'analgésie induite par les opiacés.....	19
<b>Figure 2 :</b> Mécanismes d'action de l'analgésie induite par les opiacés .....	21
<b>Figure 3 :</b> Mécanismes cellulaires de la tolérance aux opiacés .....	25

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS EN FRANÇAIS (MÉMOIRE)

AC : adénylate cyclase  
AMPA : acide alpha-méthyl-propionique  
AMPC : adénosine monophosphate cyclique  
ATP : adénosine triphosphate  
Ca<sup>2+</sup> : calcium  
CHU : centre hospitalier universitaire  
CYP450 : enzymes du cytochrome P450  
CYP3A4 : enzyme 3A4 de la famille des CYP450  
CYP2B6 : enzyme 2B6 de la famille des CYP450  
CYP2D6 : enzyme 2D6 de la famille des CYP450  
DOR : récepteurs des opiacés delta  
GABA : acide gamma-aminobutyrique  
G<sub>i</sub>/G<sub>0</sub>: protéine G inhibitrice  
GPCRs : récepteurs couplés à la protéine G  
G<sub>s</sub> : protéine G stimulante  
IV : voie intraveineuse  
K<sup>+</sup> : potassium  
Kg : kilogramme  
KOR : récepteurs des opiacés kappa  
LC : locus coeruleus  
Mg : milligramme  
MOR : récepteurs des opiacés mu  
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique  
NO : oxide nitrique  
OPMR1 : récepteur des opiacés mu-1  
PAG : substance grise périaqueducale  
PD : pharmacodynamie  
P-gp : P-glycoprotéine  
PK : pharmacocinétique  
PO : voie entérale  
RR : risque relatif  
SDSO : syndrome de sevrage aux opiacés  
SIP : soins intensifs pédiatriques  
SNA : système nerveux autonome  
SNC : système nerveux central  
SNP : polymorphisme à nucléotide simple  
UGTs : enzymes UDP-glucuronosylase transférase  
UGT2B7 : enzyme 2B7 de la famille des UGTs  
VM : ventilation mécanique

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS EN ANGLAIS (ABSTRACT ET MÉMOIRE)

CREB : C\_AMP response binding element

iNOS : inducible nitric oxide synthase

MVCs: mechanically ventilated children

NAS : neonatal abstinence score

OWS: opioid withdrawal syndrome

PICU: pediatric intensive care unit

TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$

WAT-1 : withdrawal assessment tool 1

## DÉDICACE

*Aux Mouloumes; ceux qui comptent vraiment.*

## REMERCIEMENTS

Premièrement, je tiens à remercier Catherine Litalien de m'avoir proposé ce projet. C'est un sujet passionnant. Merci aussi pour ta guidance dans mon cheminement.

Ensuite, j'aimerais remercier le personnel infirmier et l'équipe des pharmaciens des unités de soins intensifs pédiatriques du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine et du Centre Mère-Enfant Soleil du CHU de Québec. Sans votre implication, ce projet n'aurait jamais vu le jour.

J'aimerais également remercier mes collègues et amis de Québec; votre soutien, vos fous rires et votre écoute sont précieux.

Un immense merci à ma codirectrice Macha Bourdages. Ton support indéfectible, tes conseils judicieux et tes encouragements ont été déterminants. Je peux affirmer sans aucun doute que je n'y serais pas arrivée sans ton implication.

Mais par-dessus tout, un merci sincère à mon mari Carl. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour ton amour inconditionnel et ton support inébranlable; merci d'avoir toujours cru en moi, même quand je n'y croyais plus. Je peux dire sans hésitation que tu as contribué de façon significative à construire la personne que je suis devenue.

Finalement, merci à mes enfants, Anne-Frédérique et Noah, d'être la lumière de vie.

## CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

### 1.1 LA SÉDATION-ANALGÉSIE AUX SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES

#### 1.1.1 Justification de son utilisation

L'environnement des soins intensifs pédiatriques (SIP) se caractérise par une expérience anxiogène et douloureuse pour l'enfant. La douleur chez l'enfant admis aux SIP est la résultante de plusieurs facteurs : maladie primaire, événement traumatique, intervention chirurgicale et utilisation de technologie spécialisée (ventilation mécanique (VM), voie veineuse centrale, etc.) (1, 2). De même, la séparation temporaire de l'enfant et de ses parents, la présence du personnel soignant étranger pour lui, la perturbation du cycle jour / nuit, le bruit généré par l'environnement des SIP, sans compter la peur de mourir et la perte de tout contrôle, sont autant d'expériences angoissantes et traumatisantes pour l'enfant (1-3).

Par ailleurs, le soulagement inadéquat de la douleur chez le patient, tout comme la pathologie initiale justifiant l'admission d'un enfant aux SIP, déclenchent une réponse physiologique de stress qui a des conséquences néfastes pour l'organisme. Cette réponse de stress se caractérise par une décharge sympathique-adrénergique avec augmentation des taux circulants d'épinéphrine, d'hormone de croissance, de cortisol, d'aldostérone, de glucagon et de  $\beta$ -endorphine. Ceci se traduit par une tachycardie, un état d'hypercoagulabilité et un état catabolique avec une hyperglycémie, une hyperlactatémie et une augmentation de l'utilisation des acides gras libres et production de corps cétoniques (4) (5-7). Plusieurs auteurs ont démontré que l'utilisation d'une analgésie adéquate atténue cette réponse de stress et améliore le pronostic global de l'enfant, particulièrement chez l'enfant en récupération post opératoire

(8, 9). De plus, l'agitation causée par la douleur et/ou l'environnement des SIP peut compromettre les techniques de soins spécialisés comme l'accès veineux central et la VM. Ce qui, dans certains cas, peut mettre la vie de l'enfant en danger (1, 4, 10). Il est donc universellement admis que les enfants hospitalisés aux SIP, par surcroît ceux sous support ventilatoire mécanique, nécessitent une analgésie et une sédation adéquates. Une sédation est généralement jugée adéquate lorsqu'un enfant est somnolent et qu'il se réveille facilement lorsque stimulé (11). Toutefois, l'utilisation d'agents analgésiques et sédatifs n'est pas sans effets secondaires. En effet, de nombreux auteurs rapportent une association potentielle entre l'utilisation de plusieurs agents sédatifs-analgésiques et un impact négatif sur le développement neurologique de l'enfant (12-14). On reconnaît d'ailleurs de plus en plus l'existence du délirium chez la clientèle des SIP (15). Et il existerait un lien entre le risque de délirium et l'utilisation des benzodiazépines chez cette clientèle (16). Donc, même si ces agents sont utiles et indispensables, il importe de les utiliser judicieusement, notamment en évitant la sédation trop profonde, un problème fréquemment rencontré chez la clientèle des SIP (14).

### *1.1.2 Les approches sédatives-analgésiques utilisées*

Les approches sédatives-analgésiques non pharmacologiques sont utiles et essentielles. Les techniques de relaxation et de distraction comme la musique, le jeu et les massages ont été démontrées bénéfiques tant chez la clientèle adulte que pédiatrique des soins intensifs. Il ne faut pas non plus négliger l'importance de la réassurance et de la présence des proches de l'enfant au chevet (4, 17). Cependant, ces méthodes sont souvent insuffisantes et le besoin

d'une approche pharmacologique demeure. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus sur les agents pharmacologiques à privilégier chez l'enfant, encore moins sur la voie d'administration et la dose. De plus, il n'existe aucune molécule qui soit efficace pour toutes les situations cliniques (1).

Les différents agents pharmacologiques utilisés dans l'environnement des SIP sont nombreux. On y retrouve les opiacés, les benzodiazépines, les agonistes centraux alpha2 (clonidine et dexmédétomidine), les agents dissociatifs kétamine, propofol et étomidate, l'hydrate de chloral, les antihistaminiques de première génération et les bloquants neuromusculaires (14, 18). Néanmoins, dans la plupart des unités de SIP à travers le monde, la majorité des patients sous VM reçoivent des opiacés prescrits seuls ou en combinaison avec une benzodiazépine. En effet, Vet et al. ont révisé en 2013 la littérature sur les pratiques de sédation-analgésie chez la clientèle pédiatrique sous VM. Ils ont analysé 25 études regroupant 1 163 enfants sous VM. Les agents sédatifs les plus utilisés étaient les benzodiazépines et les opiacés (14). De même, Guerra et al. ont effectué un sondage sur les pratiques de sédation-analgésie auprès des enfants sous VM dans les 17 unités de SIP du Canada. Les agents les plus souvent utilisés étaient la morphine et le midazolam (19). De plus, les lignes directrices pédiatriques existant à ce sujet recommandent les perfusions intraveineuses continues de morphine ou de fentanyl pour le traitement de la douleur. Si une sédation supplémentaire est requise, l'agent recommandé pour la majorité de la clientèle des SIP est le midazolam en perfusion intraveineuse continue (4, 20). Néanmoins, il est important de souligner que ces lignes directrices datent de 2009. L'European Society of Paediatric and Neonatal Intensive care a publié en 2016 une série de recommandations sur la prise en charge de la sédation chez l'enfant en soins critiques. Ces

recommandations insistent sur l'importance d'utiliser des outils d'évaluation de la douleur et de la sédation afin d'ajuster la médication utilisée. L'objectif final est de soulager adéquatement l'enfant tout en limitant les effets secondaires reliés à l'usage de cette médication, en particulier la survenue du syndrome de sevrage aux opiacés (SDSO) et du délirium. Notons cependant que ces lignes directrices ne font aucune recommandation sur le type d'approche pharmacologique à privilégier (21). Les inquiétudes récentes sur l'impact négatif potentiel des agents sédatifs-analgésiques sur le développement neurologique et sur l'association potentielle entre certains agents et le délirium justifient une révision de ces recommandations. Elles contribuent aussi probablement à l'utilisation croissante des agonistes adrénergiques centraux alpha-2 sélectifs (dexmédétomidine et clonidine) dans les unités de SIP (22).

## 1.2 LES OPIACÉS

### 1.2.1 Définition et mécanismes d'action

Par définition, un opiacé est une substance qui, indépendamment de sa structure chimique, possède les propriétés pharmacologiques des opiacés, composés dérivés de l'opium (morphine, codéine, thébaine et leurs dérivés semi-synthétiques). Ce n'est qu'à partir des années 70 que les mécanismes d'action biologiques des opiacés ont été décrits. On sait maintenant que les opiacés exercent leurs effets par le biais de la liaison avec des récepteurs spécifiques, les récepteurs des opiacés. Il en existe 3 types distincts : les récepteurs mu (MOR), kappa (KOR) et delta (DOR).

### *Distribution des récepteurs des opiacés*

Ces récepteurs sont présents de façon importante et extensive au niveau du système nerveux central (SNC) (cerveau et moelle épinière) et du système nerveux périphérique (fibres sensibles afférentes Adelta/C présynaptiques des voies de transmission de la douleur). Ils sont aussi exprimés par un grand nombre de sites en dehors du SNC : système cardiovasculaire et respiratoire, système digestif et cellules immunitaires (23). Au SNC, les récepteurs MOR sont distribués principalement au niveau du tronc cérébral et dans le thalamus, notamment au niveau de la substance grise périaqueducale (PAG), système intrinsèque de neuromodulation de la transmission douloureuse, et du locus coeruleus (LC). Le LC serait l'une des principales régions du cerveau responsables des manifestations cliniques du SDSO. Mentionnons également la présence des MOR au niveau du nucleus accumbens, dont l'implication dans la physiopathologie de la dépendance psychologique aux opiacés est bien reconnue (10). Les KOR sont présents au niveau du système limbique, du tronc cérébral et de la moelle épinière et les récepteurs DOR, sont retrouvés largement dans le cerveau (24). Dans la moelle épinière, la majorité des récepteurs des opiacés sont concentrés au niveau de la substance gélatineuse de la corne dorsale.

### *Changements cellulaires induits par l'activation des récepteurs des opiacés*

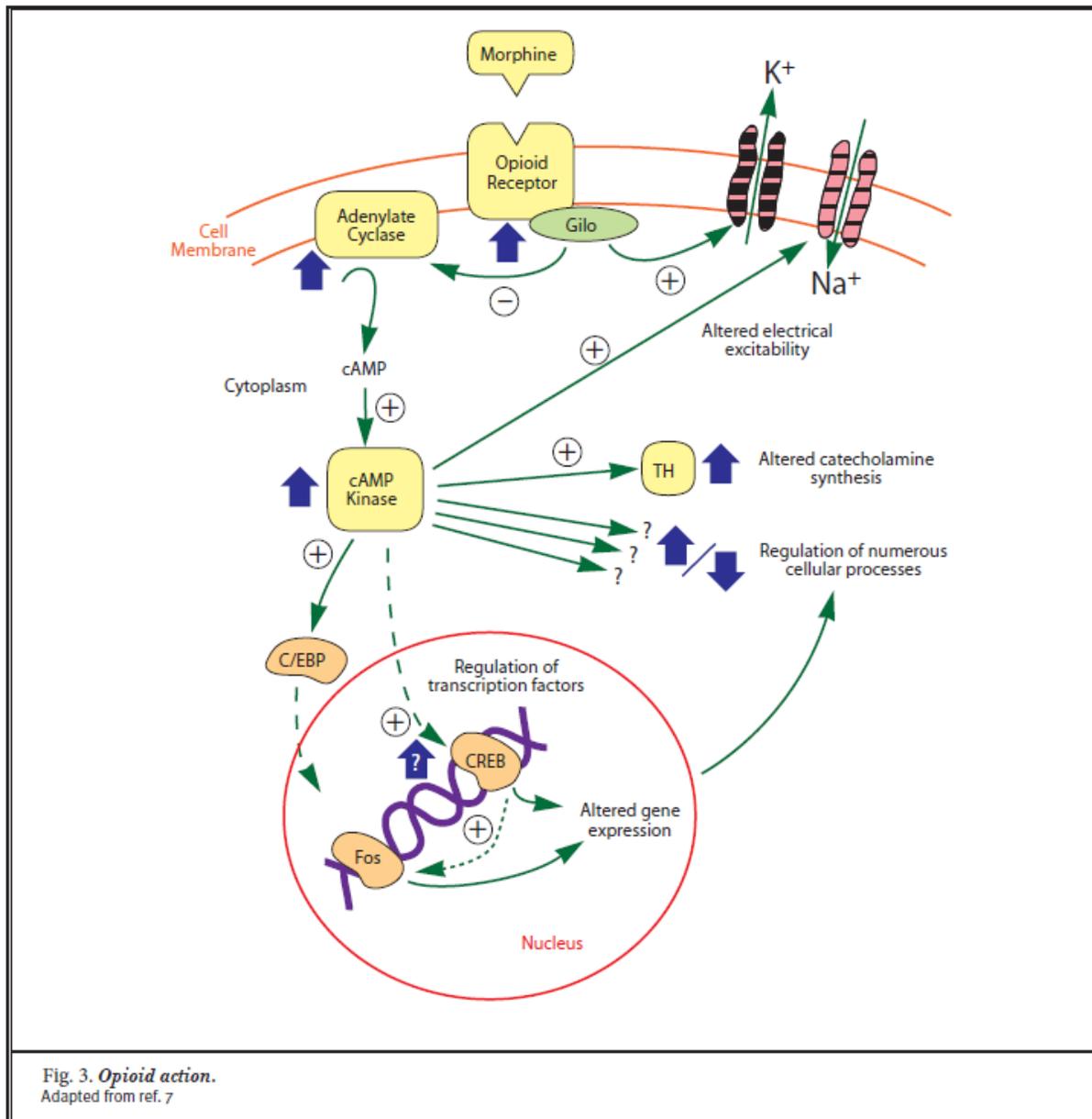
Les récepteurs MOR, KOR et DOR appartiennent à la famille des récepteurs couplés à la protéine G (GPCRs). Ils sont donc constitués d'une extrémité-N extracellulaire, de 7 hélices transmembranaires couplées à la protéine G, de 3 boucles extra et intracellulaires et d'une extrémité-C intracellulaire. Le second messager impliqué est l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC).

Les MOR, KOR et DOR sont majoritairement liés à la protéine G inhibitrice ( $G_{i/o}$ ). La liaison d'un agoniste sur ces récepteurs entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase (AC) avec une diminution de l'AMPc, et donc une diminution de l'activation de la protéine kinase A qui elle, promeut l'excitabilité en phosphorylant des canaux sodiques. L'effet net est donc une diminution de l'excitabilité de la cellule. La sous-unité  $\beta\gamma$  du MOR activé se lie et inhibe également les canaux calciques voltage dépendant. Ceci entraîne une diminution de l'entrée du calcium ( $Ca^{2+}$ ) dans la cellule avec comme conséquence une diminution du  $Ca^{2+}$  intracellulaire et une diminution de la libération des neurotransmetteurs excitateurs par les terminaisons présynaptiques. La même sous unité  $\beta\gamma$  activée va lier et activer les canaux du potassium ( $K^+$ ) au niveau postsynaptique. L'ouverture de ces canaux entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuronale et une réduction de la fréquence de décharge de la cellule. On assiste donc ultimement à une diminution de l'excitabilité neuronale par hyperpolarisation de la membrane neuronale post synaptique (10) (23), (voir figure 1, page 19).

### *Effets pharmacologiques des opiacés*

De façon générale, les récepteurs MOR sont ceux impliqués dans l'effet analgésique-sédatif des opiacés, de même que dans leurs effets néfastes. Quant à eux, les récepteurs DOR et KOR peuvent être impliqués respectivement dans l'effet analgésique de certains opiacés et dans leur effet psychotrope. Conséquemment, la majorité des opiacés utilisés en clinique sont des agonistes relativement sélectifs pour les récepteurs MOR (voir tableau 1 page 20). L'effet pharmacologique des différents opiacés utilisés en clinique dépend donc de l'affinité de l'agent pour les différents récepteurs. Ils n'ont par conséquent pas tous la même puissance analgésique, mais à dose équianalgésique, l'effet sédatif-neurodéresseur est comparable.

**Figure 1: Mécanismes neuronaux de l'analgésie induite par les opiacés**



La liaison aigue d'un opiacé au récepteur des opiacés G<sub>i/o</sub> inhibe l'activité de l'adénylate cylcane, ce qui provoque une diminution de la phosphorylation des canaux sodiques et une diminution de la stimulation de plusieurs facteurs de transcriptions (CREB, Fos). Il en résulte une diminution de l'excitabilité cellulaire. La liaison de l'opiacé avec son récepteur active également les canaux potassiques, résultant en une hyperpolarisation de la membrane neuronale.

Tiré et traduit de (24)

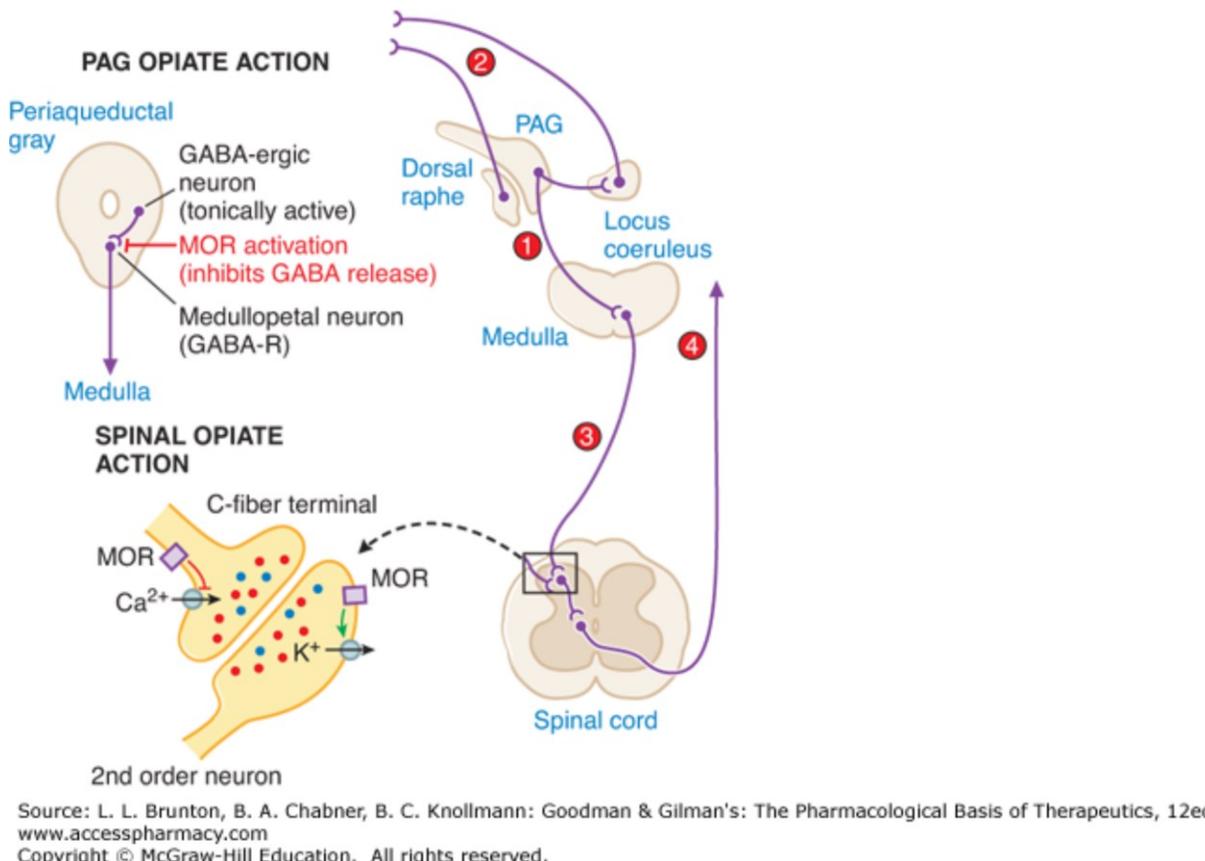
**Tableau 1 : Effets et sélectivité de certains opiacés sur les récepteurs des opiacés**

	<b>Récepteurs Mu (MOR)</b>  Mu 1-Analgésie  Mu 2-Effets néfastes	<b>Récepteurs Delta (DOR)</b>  Analgésie  (systémique et spinale)	<b>Récepteurs Kappa (KOR)</b>  Effets psychotropes
<b>Agonistes</b>			
<b>Morphine</b>	+++		+
<b>Fentanyl</b>	+++		
<b>Sufentanyl</b>	+++	+	+
<b>Hydromorphone</b>	+++		+
<b>Méthadone</b>	+++		

Adapté de (23)

Concrètement, les effets analgésiques-sédatifs des opiacés sont secondaires à une activation des récepteurs MOR principalement au niveau central. Dans le SNC, les agonistes des récepteurs MOR inhibent la transmission des influx douloureux afférents (inhibition de l'AC et blocage des canaux calciques au niveau des fibres sensibles afférentes Adelta/C présynaptiques et activation des canaux du K<sup>+</sup> au niveau du corps cellulaire du neurone de 2<sup>e</sup> ordre postsynaptique) au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. À un niveau supérieur, les récepteurs MOR interviennent au niveau du système intrinsèque de neuromodulation de la transmission douloureuse au départ de la PAG du mésencéphale. Les récepteurs MOR inhibent l'interneurone inhibiteur GABA, ce qui se traduit par une activité augmentée du système descendant de neuromodulation inhibiteur et donc diminution de l'excitabilité de la corne dorsale médullaire (voir figure 2, page 21).

**Figure 2 : Mécanismes d'action de l'analgésie induite par les opiacés**



En haut : représentation schématique de l'action des opiacés au niveau la substance grise périaqueducal (PAG) au sein du système de neuromodulation inhibiteur descendant. L'activation du récepteur du MOR dans la PAG inhibe les interneurons inhibiteurs GABA. Il en résulte une activité accrue du système de neuromodulation inhibiteur qui se projette (1) au niveau médullaire et (2) au prosencéphale. Dans sa portion médullaire, il régule l'activation des (3) récepteurs monoaminergiques au sein de la (4) corne dorsale médullaire. Ces structures (2 et 4) sont responsables de l'afférence sensitive aux centres sensitifs supérieurs. Les opiacés augmentent donc l'activité inhibitrice au sein des voies afférentes sensibles.

En bas à gauche : représentation schématique de la synapse des fibres sensibles afférentes au niveau médullaire avec le neurone de deuxième ordre, illustrant les récepteurs des opiacés pré et post synaptiques couplés aux canaux Ca<sup>2+</sup> et K<sup>+</sup> respectivement. Les récepteurs des opiacés sont fortement exprimés par les neurones de la corne dorsale superficielle (substantia gelatinosa). Ces récepteurs sont situés de manière présynaptique sur les terminaisons nerveuses des fibres sensibles afférentes (fibres C) et de manière postsynaptique sur les neurones de deuxième ordre. L'activation des MOR présynaptiques bloque l'ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup>, et donc la neurotransmission. L'activation des MOR postsynaptiques augmente l'ouverture des canaux K<sup>+</sup> ce qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique. Donc, un opiacé qui agit au niveau médullaire inhibe l'afférence sensitive excitatrice des neurones de deuxième ordre.

Tiré et traduit de (23)

### *1.2.2 Pharmacocinétique des opiacés*

L'absorption digestive, et donc la biodisponibilité, des opiacés est variable (25 à 100%), en fonction de la molécule utilisée. À l'exception du rémifentanyl qui est métabolisé par des estérases plasmatiques et tissulaires, les opiacés sont métabolisés au foie, soit par glucuroconjugaison (enzymes de phase II, UGTs (UDP glucuronosylase transférases)) seule ou consécutive à un premier métabolisme par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Certains de ces métabolites sont pharmacologiquement actifs. Les métabolites sont ensuite éliminés majoritairement dans l'urine (23, 24).

### *1.3 TOLÉRANCE, DÉPENDANCE PHYSIQUE ET SDSO*

Malgré le bienfondé de l'utilisation des opiacés aux SIP, celle-ci comporte des risques non négligeables. En effet, tous les médicaments analgésiques-sédatifs ont des effets secondaires qui peuvent influencer l'état hémodynamique et/ou respiratoire du patient (1, 23, 24). De plus, l'utilisation prolongée des opiacés et des benzodiazépines entraîne souvent le développement d'une dépendance physique avec effet de tolérance, avec un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt de la médication (7, 25-27). La survenue de symptômes de sevrage peut prolonger la durée d'hospitalisation et la durée de séjour aux SIP qui sont deux facteurs pronostiques bien reconnus (26, 28).

#### *1.3.1 Définitions et importance du problème*

Comme tous les agents sédatifs et psychotropes, l'utilisation prolongée et/ou répétée des opiacés entraîne le développement d'un phénomène de tolérance et de dépendance physique.

La tolérance se définit par la diminution de l'effet pharmacologique d'un médicament suite à son administration prolongée, ou encore par la nécessité d'augmenter les doses administrées pour obtenir le même effet pharmacologique. En effet, l'administration de la première dose d'un opiacé entraîne des adaptations compensatrices au niveau des cellules qui expriment les récepteurs MOR. Lorsque l'exposition aux opiacés se prolonge (en général au-delà de 72 heures), ces adaptations neuronales s'organisent et se traduisent par un phénomène de tolérance et un état de dépendance physique. La dépendance physique est un état physique secondaire à la tolérance et se caractérise par la survenue de symptômes de sevrage si l'administration de l'agent pharmacologique en cause est interrompue brusquement. Finalement, le SDSO constitue l'ensemble des manifestations cliniques qui surviennent lors de l'arrêt ou de la diminution des doses d'un opiacé chez un patient qui a développé une dépendance physique à ce médicament. Par conséquent, tous les facteurs qui contribuent au développement de la tolérance aux opiacés augmentent le risque de développer un SDSO (1, 27, 29-31). La prévalence rapportée du SDSO chez la clientèle des SIP est de 35 à 64.6% des patients (10, 25, 32-34).

### *1.3.2 Physiopathologie du SDSO*

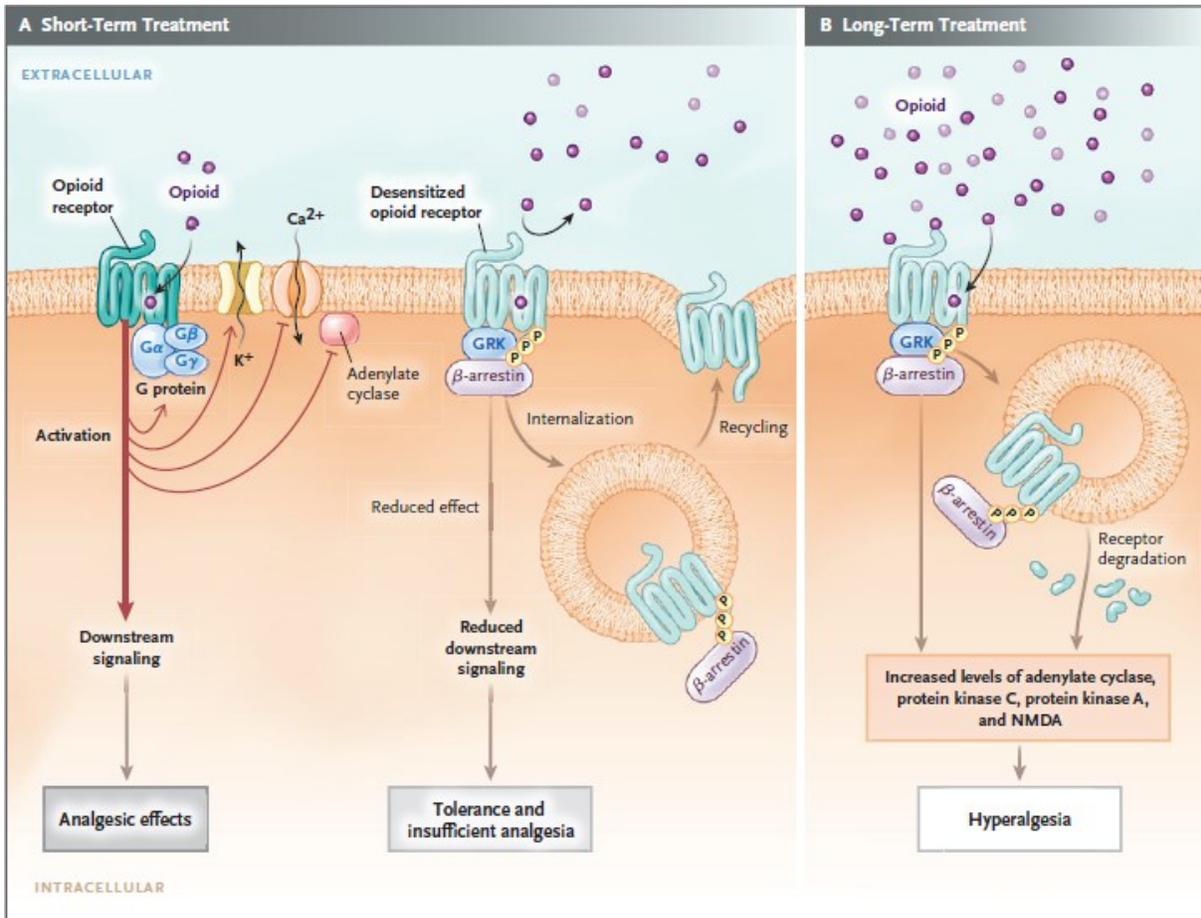
L'exposition aux opiacés déclenche une multitude d'adaptations de la cellule neuronale qui entraînent le phénomène de tolérance aux opiacés. Lorsque cette exposition aux opiacés se prolonge, les changements neuronaux s'organisent, une adaptation compensatrice des voies de signalisation s'installe et provoque un état de dépendance physique. En présence d'une dépendance physique, les manifestations cliniques du SDSO apparaissent lorsque l'exposition

aux opiacés est brusquement cessée, ou diminuée trop rapidement. Compte tenu de la large distribution des récepteurs des opiacés, ces mécanismes d'adaptations sont multiples, complexes et varient en fonction du type/localisation de la cellule impliquée (10, 23, 32, 35) (voir figure 3, page 25).

### *Adaptations cellulaires*

Au niveau du SNC, les mécanismes cellulaires responsables de la tolérance sont principalement un rétrocontrôle positif de la voie de l'AMPc et de façon moindre une désensibilisation des MOR. Le rétrocontrôle positif de la voie de l'AMPc est induit principalement par une suractivation de l'AC. En effet, il se produit une augmentation compensatrice de l'activité et de la quantité d'AC afin de rétablir un taux de décharge neuronale correspondant à l'état de base de la cellule (i.e. avant l'administration des opiacés). Cette suractivation de l'AC serait entretenue par une augmentation de l'expression des «immediate early genes», particulièrement « C-AMP Response Binding Element (CREB) » et probablement c-Fos. Ces derniers pourraient également agir directement comme 3<sup>e</sup> messenger. De plus, on sait qu'au niveau médullaire, les MOR peuvent se lier à la protéine G stimulante (G<sub>s</sub>). Il est donc proposé qu'une liaison augmentée à la protéine G<sub>s</sub> puisse contribuer à l'augmentation de l'activité de la voie de l'AMPc en présence d'une exposition prolongée aux opiacés (10, 23, 36).

**Figure 3 : Mécanismes cellulaires de la tolérance aux opiacés**



Reproduced with permission from (37), Copyright Massachusetts Medical Society.

La liaison aigue d'un opiacé au MOR (partie A), entraîne sa phosphorylation et son internalisation dans la cellule. L'efficacité du MOR phosphorylé et internalisé s'en trouve réduite. Il en résulte donc une diminution de la réponse analgésique aux opiacés et un phénomène de tolérance.

Lorsque l'exposition aux opiacés se prolonge (partie B), l'activation persistante de MOR déclenche, par une série d'adaptations cellulaires, un état proalgésique. En effet, la désensibilisation et l'internalisation des MOR sont accrues et une portion des MOR internalisés est potentiellement dégradée. Les niveaux et l'activité de l'adénylate cyclase sont accrus, et plusieurs protéines kinases (protéine kinase A et C surtout) sont activées. Les protéines kinases contribuent à la phosphorylation et donc la désensibilisation de MOR. Elles activent également les récepteurs excitateurs NMDA, et augmentent l'expression de certains gènes (immediate early gene et iNOS). L'effet net est une augmentation de l'excitabilité cellulaire et un état d'hyperalgésie.

L'effet de la désensibilisation (perte d'efficacité) des MOR dans la physiopathologie du SDO est plus controversé, mais différentes cultures cellulaires neuronales exposées de façon prolongée aux opiacés ont démontré une désensibilisation des MOR (33). La désensibilisation des MOR implique plusieurs mécanismes différents dépendamment du type/localisation cellulaire : une régulation à la baisse des sous-unités G<sub>i</sub> et G<sub>o</sub> des MOR, un « découplage »

MOR-G<sub>i</sub>, une production accrue de NO (via « l'inducible nitric oxide synthase » (iNOS)) et une phosphorylation du MOR par différentes protéines kinases neuronales (particulièrement la phosphokinase C) (10, 33, 36).

On sait aussi que certains ligands provoquent l'internalisation des MOR. Le MOR internalisé va être en partie recyclé et de nouveau actif, alors que le MOR qui demeure à la surface de la cellule produit vraisemblablement une stimulation prolongée avec adaptation potentielle de l'expression des protéines dépendantes des seconds messagers, protéines qui seraient potentiellement impliquées dans le développement de la tolérance. On a toujours assumé que le MOR internalisé est inactif. Cependant, Stoeber et al. (38) ont démontré la présence de MOR en intracellulaire au niveau des endosomes. Ces mêmes MOR intracellulaires étaient activés en présence d'un opiacé. L'activation des MOR des endosomes par les opiacées serait d'une durée plus soutenue et pourrait conférer une sorte de « mémoire » cellulaire aux opiacés, qui pourrait donc théoriquement être impliquée dans le développement de la tolérance aux opiacés. L'impact fonctionnel et clinique de ces découvertes demeure cependant à démontrer. On ne sait donc toujours pas si les agonistes qui induisent l'internalisation des MOR ont un potentiel plus ou moins élevé d'induire une tolérance. Par contre, il existe un consensus général pour dire que la diminution du nombre de récepteurs MOR sur la cellule, qui survient dans les minutes suivant l'administration d'un opiacé, ne joue pas un rôle déterminant dans la tolérance qui se développe suite à l'exposition prolongée (> de 72 heures) aux opiacés (10, 23, 35, 36).

Les protéines kinases neuronales (voir figure 3, page 25), système de second messagers activés par le calcium, jouent un rôle majeur dans le développement de la tolérance aux opiacés, non seulement par la désensibilisation des MOR, mais aussi par une altération de la fonction de certains canaux ioniques et par une augmentation de l'expression de certains gènes (immediate early genes, iNOS)(10).

#### *Adaptation des voies de signalisation de la douleur*

D'autres mécanismes potentiellement impliqués dans l'apparition du SDSO seraient ceux responsables des états d'hyperalgésie avec sensibilisation centrale des voies de transmission de la douleur, particulièrement au niveau de la moelle épinière. En effet, l'exposition prolongée aux opiacés entraîne une sensibilisation des neurones sensitifs afférents : l'activation de la protéine kinase C induit l'activation des récepteurs NMDA (phosphorylation et retrait du bloc magnésium). Les récepteurs NMDA permettent l'entrée de calcium dans la cellule ce qui augmente son excitabilité. De plus, le calcium intracellulaire augmente la production de NO qui vient augmenter la libération de l'acide aminé excitateur glutamate (production accrue et recapture diminuée, activation des récepteurs glutamatergiques). De même, on note un tonus excitateur augmenté dans les voies neuromodulatrices descendantes de la douleur avec facilitation de la conduction médullaire de la douleur (rétrocontrôle positif des voies dynorphine et glutaminergique centrales et inhibition du courant potassique inhibiteur central) (10, 32).

### *Autres voies de signalisation*

La résultante de tous ces mécanismes compensatoires est un état d'hyperexcitabilité neuronale. En dehors des voies de signalisation de la douleur (PAG), le locus coeruleus est la principale région du cerveau responsable des manifestations cliniques du SDSO. Le LC est responsable de l'innervation noradrénergique de plusieurs régions du cerveau et de la moelle. Ce tonus noradrénergique est responsable de notre état d'éveil. Lors du retrait brusque des opiacés, cette hyperactivité neuronale (rétrocontrôle positif AC) n'est plus compensée et se traduit par les manifestations neurologiques et autonomiques du SDSO (32, 36).

L'hyperexcitabilité neuronale du LC provient d'une source intrinsèque et de sources extrinsèques. Intrinsèquement, tel que décrit plus haut, l'exposition prolongée aux opiacés entraîne un rétrocontrôle positif de la voie de signalisation AMPc, probablement entretenue par une augmentation des facteurs de transcription CREB et c-Fos. Cependant, d'autres sources externes viennent stimuler les neurones du LC. C'est le cas en particulier du système glutamatergique excitateur médullaire (nucleus paragigantocellularis)(36).

Par ailleurs, il existe de plus en plus d'évidences que les cellules gliales, particulièrement les astrocytes, jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie du SDSO. En effet, l'administration d'opiacés entraîne une activation des astrocytes dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans le SDSO, particulièrement la PAG. Ces astrocytes activés vont produire des cytokines pro-inflammatoires (particulièrement le Tumor Necrosis Factor $\alpha$  (TNF $\alpha$ )). Ces cytokines pro-inflammatoires entraînent une augmentation de l'expression des récepteurs cellulaires NMDA et de type acide alpha-méthyl-propionique (AMPA), ainsi

qu'une activation de ces récepteurs. Les cellules gliales contribuent donc directement à l'état d'hyperexcitabilité neuronale fondamentale du SDSO (32, 39).

### *1.3.3 Facteurs de risque de développer un SDSO*

Ce ne sont pas tous les enfants exposés aux opiacés qui vont développer un SDSO. Les facteurs qui favorisent son apparition sont de deux ordres : ceux reliés à l'agent pharmacologique et ceux reliés à l'enfant. Les facteurs de risque du SDSO reliés au médicament utilisé sont les plus étudiés et les plus reconnus en pédiatrie.

#### *Facteurs reliés au médicament*

##### *Dose totale reçue et durée totale de l'exposition*

Les facteurs de risque les plus significatifs pour développer un SDSO sont la dose totale cumulative d'opiacés et la durée totale de l'exposition aux opiacés (40). Katz et al.(25) rapportent une incidence accrue de SDSO en fonction de la dose totale d'opiacés reçus chez une population d'enfants sous assistance circulatoire. Une dose totale de fentanyl de  $\geq 1.5$  milligramme (mg) / kilogramme (kg) est associée à un risque de SDSO de plus de 50% et une dose de  $\geq 2,5$  mg/kg de fentanyl, à une incidence de SDSO de 100%. Dans cette même étude, une durée d'exposition au fentanyl de 5 jours et plus entraîne un risque de développer un SDSO de plus de 50% et une exposition de plus de 9 jours, une incidence de 100%. D'autres études ont confirmé que l'utilisation d'opiacés et/ou de benzodiazépines pendant 5 jours ou plus entraîne un risque de développer un SDSO et que la tolérance aux opiacés est rare avant une durée d'utilisation de plus de 72 heures. (10, 26, 31, 41-46).

### *Type d'opiacé utilisé*

Les opiacés synthétiques et à courte action entraîneraient théoriquement plus de tolérance que les autres. Certains auteurs rapportent une incidence de SDSO significativement moindre chez les enfants sous perfusion de morphine comparativement à une perfusion de fentanyl (10, 28, 40). Cependant, la principale étude citée à l'appui était une étude rétrospective chez 34 nouveau-nés sous circulation extracorporelle (28). Or, il est reconnu que le fentanyl se lie à la tubulure du circuit et que les doses requises chez ces enfants sont plus élevées, ce qui est un facteur de risque en soi de SDSO (47). Mais Amigoni et al, dans une étude prospective multicentrique chez 113 patients sur la prévalence du SDSO aux SIP, ont montré que les patients qui recevaient de la morphine avaient 83% moins de risques de développer un SDSO par opposition à l'utilisation du fentanyl et du rémifentanyl (34). Des études randomisées contrôlées seront probablement nécessaires pour prouver cette association entre le SDSO et les opiacés synthétiques à courte action.

### *Facteurs reliés à l'enfant*

Les facteurs reliés à l'enfant qui influenceraient potentiellement le risque de SDSO sont l'âge et le sexe (10, 27). Cependant, les études évaluant directement l'effet de ces facteurs sont peu nombreuses. Duceppe et al. (48) ont effectué une revue de littérature pour identifier les facteurs de risque rapportés de SDSO en pédiatrie et chez l'adulte. Ils ont ensuite soumis ces facteurs à une analyse multivariée. Dans cette revue de littérature, l'analyse multivariée rapportait un risque accru de développer un SDSO chez le très jeune enfant (2 semaines-6mois) par rapport à l'enfant plus vieux ( $\geq 6$  ans; RR 2.73). De plus, une étude locale sur la prévalence du SDSO chez la clientèle des SIP a rapporté une association entre le SDSO, le

sexe masculin et la prématurité (49). Enfin, comme la tolérance est déterminée par l'activation persistante des MOR, des polymorphismes génétiques qui affectent le métabolisme des opiacés (UGT2B7, CYP3A4) ou le récepteur MOR (OPMR1) ont le potentiel théorique de modifier la prédisposition personnelle des patients au SDSO (50-53). Cependant, les données actuelles à ce sujet émanent essentiellement d'une littérature adulte avec dépendance psychologique aux opiacés; l'application de ces connaissances à notre clientèle est probablement limitée.

#### *1.3.4 Manifestations cliniques et diagnostic*

Les symptômes du SDSO se regroupent en 3 catégories : les symptômes d'irritabilité du SNC, les manifestations d'un dysfonctionnement gastro-intestinal et les signes d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome (SNA) / hyperactivité adrénargique. Les symptômes d'irritabilité neurologique ont été très bien décrits chez les nouveau-nés avec syndrome de sevrage aux opiacés: un cri/pleur neurologique, une irritabilité, une hyper-vigilance, un tonus musculaire augmenté avec une hyperréflexie, des tremblements, des convulsions et un réflexe de Moro exagéré (54, 55). Chez l'enfant plus âgé, les manifestations neurologiques les plus fréquemment rencontrées sont l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité, l'insomnie, l'augmentation du tonus musculaire et l'hyperréflexie, les tremblements et les mouvements choréoathétosiques. D'autres symptômes neurologiques sont également rapportés mais de fréquence moindre. Il s'agit des convulsions, d'hallucinations visuelles et auditives, de myoclonies, d'ataxie et de dilatation pupillaire (> 4 mm). Le dysfonctionnement du système gastro-intestinal se manifeste par des vomissements, des diarrhées et une diminution

de l'appétit. Finalement, l'état hyperadrénergique se traduit par une tachycardie, une hypertension, une tachypnée, une hyperthermie et des sudations. Chez le jeune nourrisson, on peut aussi observer des éternuements et des bâillements répétés (10, 27, 29-31). Le délai entre la diminution de la dose d'opiacé et l'apparition des manifestations cliniques du SDSO est variable et dépend de la demi-vie de l'opiacé utilisé. Les symptômes peuvent survenir aussi précocement que 1 heure après la réduction de la dose (21, 56), mais dans la majorité des cas les symptômes surviennent dans les premiers 7 jours avec une médiane de 5 jours (27, 57, 58).

Les symptômes et manifestations cliniques du SDSO sont peu spécifiques et peuvent mimer plusieurs conditions pathologiques rencontrées aux SIP, plus particulièrement la douleur et le délirium (21, 27). Le diagnostic de cette condition demeure donc difficile. Dans ce contexte, les lignes directrices sur la sédation et l'analgésie en pédiatrie recommandent donc l'utilisation d'outils validés pour le diagnostic du SDSO (21). Pour ce faire, une multitude d'outils ont été développés. À ce jour, seulement deux de ces outils ont été validés en pédiatrie : le Neonatal Abstinence Score (NAS) et plus récemment, le Withdrawal Assessment Tool 1 (WAT-1). Le score de NAS a été développé en 1975 par Finnegan pour diagnostiquer et traiter le syndrome de sevrage chez les nouveau-nés de mères consommatrices d'héroïne. Ce score se calcule comme suit : un ensemble de 33 signes et symptômes cotant chacun pour 1 à 5 points sont recherchés chez le patient (voir annexe 1, page 91). Lorsque le score total, effectué à trois reprises à deux heures d'intervalle, est de 8 et plus ou lorsqu'il est de 12 et plus à deux reprises, on considère que l'enfant présente un SDSO qui nécessite un traitement pharmacologique. Lorsque le score est de 8 à 11, le SDSO est d'intensité modérée et un score de 12 et plus signe un SDSO sévère (54). Le WAT-1 se calcule en 4 étapes. Premièrement, on

recherche des signes et symptômes d'hyperactivation autonome dans les 12 heures précédant l'évaluation de l'enfant. Deuxièmement, on juge l'état actuel d'agitation du patient, troisièmement on évalue la réponse musculaire et neurologique du patient à un stimulus et quatrièmement, on observe le temps nécessaire pour récupérer de la période de stimulation. Ceci nous donne un score sur une échelle de 1 à 12 et on considère qu'un score de 3 ou plus est diagnostic d'un SDSO. Cet outil a été testé et validé en 2008 chez 83 enfants sous VM pour insuffisance respiratoire aiguë (59). Même si l'utilisation du score de NAS n'a jamais été validée chez l'enfant plus vieux et chez la population des SIP, il était le seul outil diagnostique validé en pédiatrie au moment de faire notre étude.

#### *1.4 PRISE EN CHARGE DE LA DÉPENDANCE PHYSIQUE AUX OPIACÉS*

La pierre angulaire de la prévention du SDSO chez le patient à risque est la diminution progressive des doses d'opiacés, ci-après nommée le sevrage. L'objectif est que les adaptations cellulaires et physiologiques compensatrices induites par les opiacés s'atténuent progressivement sans toutefois déclencher les manifestations physiques d'un SDSO. Il est important ici de ne pas confondre le sevrage des opiacés (c'est-à-dire la diminution progressive des opiacés dans le but de prévenir l'apparition du SDSO) et le SDSO (ensemble des manifestations cliniques liées à la diminution trop brusque des opiacés chez un enfant avec dépendance physique aux opiacés). Un sevrage optimal (c'est-à-dire efficace, de courte durée et bien toléré) pourrait avoir plusieurs impacts positifs pour les patients, notamment une extubation plus rapide, une diminution du nombre de jours à l'unité des SIP et une diminution de la durée d'hospitalisation (1, 10, 26, 27, 29, 45). Cependant, il n'existe pas de consensus

sur la méthode idéale de diminution des opiacés chez la clientèle des SIP. Les méthodes de sevrage des opiacés proposées dans la littérature sont les suivantes : baisse graduelle de la perfusion intraveineuse (diminution initiale de 20-40% puis une baisse quotidienne de 10-20%), le passage à un opiacé administré par voie sous-cutanée ou le passage à un agent entéral (PO) à une dose équianalgésique ou à une dose fixe préalablement établie (7, 10, 27, 29-31, 56, 60). Le sevrage par voie PO est souvent préférable, puisqu'il est moins invasif, moins coûteux et peut prévenir efficacement le SDSO (10, 61). De plus, cette voie d'administration est compatible avec un sevrage des opiacés hors des SIP, voire même en milieu ambulatoire (10). Enfin, d'autres molécules ayant un effet direct sur les mécanismes présumés de la tolérance aux opiacés sont l'objet de nombreuses recherches dans la prise en charge de la dépendance physique aux opiacés. C'est le cas de la clonidine, la dexmédétomidine, la buprénorphine, la kétamine, le propofol et la gabapentine. Cependant, les données pédiatriques, incluant les données portant sur la clientèle des SIP, sont insuffisantes pour permettre une recommandation quant à leur utilisation (1, 4, 10, 27, 29-31, 60, 62).

### 1.4.1 La méthadone

Parmi les opiacés disponibles par voie entérale, la méthadone est un agent synthétique attrayant pour la prévention du SDO de par ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. La méthadone est un mélange racémique d'énantiomères R et S, l'énantiomère R étant responsable de la grande majorité de l'effet pharmacologique de la méthadone (63). La méthadone est un agoniste des MOR et agit également comme antagoniste partiel des récepteurs NMDA. Par cet effet antagoniste, la méthadone peut potentiellement prévenir ou atténuer la tolérance aux opiacés et le SDO (10, 63).

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est rapidement absorbée par le tube digestif. Il existe cependant une grande variabilité interindividuelle dans son absorption. Elle subit un effet de premier passage intestinal et hépatique. La biodisponibilité chez la population adulte d'un mélange racémique de méthadone est estimée de 40 à 100%, généralement autour de 70-80% (1, 24, 29, 45, 63-65).

La littérature adulte nous montre que la méthadone se distribue rapidement et que son effet pharmacologique s'installe rapidement; le début d'action de la méthadone PO survient entre 30 et 60 minutes (63, 64, 66). La méthadone est fortement liée aux protéines. Son volume de distribution est donc directement proportionnel à la quantité de médicament donnée et inversement proportionnel à sa concentration plasmatique. Après l'administration d'une première dose de méthadone, le médicament est rapidement redistribué vers les sites de liaisons protéiques (modèle à 2 compartiments) et donc la fraction libre s'en trouve réduite. Il

importe donc d'administrer la méthadone plus fréquemment (aux 6 à 8 heures) avant l'atteinte de l'état d'équilibre pour maintenir l'effet thérapeutique (67). La demi-vie de la méthadone est la plus longue de tous les opiacés, soit une moyenne de 20-35 heures chez l'adulte (63) et 19.2 heures chez l'enfant (68). Cette longue demi-vie permet d'envisager l'administration de la méthadone en dose unique quotidienne une fois l'état d'équilibre atteint (26, 68).

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation sans conjugaison. Ses métabolites sont inactifs. La N-déméthylation est médiée par les enzymes du CYP450, majoritairement l'isoforme CYP3A4, mais aussi le CYP2D6 et le CYP2B6. Notons également la contribution significative des CYP3A4 intestinaux au métabolisme de la méthadone et à l'effet de premier passage intestinal (69, 70). Moins de 10% de la méthadone est éliminée par les reins, ce qui est un avantage réel chez les patients avec une insuffisance rénale, condition fréquemment rencontrée aux SIP. Le tableau 2 (voir tableau 2 page 37), compare les propriétés pharmacocinétiques de la morphine et de la méthadone chez l'adulte :

**Tableau 2 : Comparaison des propriétés PK de la morphine et de la méthadone chez l'adulte**

<b>Opiacé</b>	<b>Pic Action (h)</b>	<b>Intervalle (h)</b>	<b>Demi- vie (h)</b>	<b>Biodisponibilité orale (%)</b>	<b>Distribution</b>	<b>Métabolites actifs</b>
MO	1.5-2	3-4	2-3	20-30	hydrosoluble	Morphine-6- glucoronide
ME	0.5-1.5	6-8	12- >150	60-90	liposoluble	Aucun

MO : morphine, ME : méthadone.

Adapté de (71)

Les données pédiatriques sur la PK de la méthadone sont beaucoup moins nombreuses, mais semblent démontrer des paramètres similaires aux données adultes. Deux études ont évalué la PK de la méthadone administrée pendant une chirurgie de correction de scoliose chez des adolescents (31 et 20 patients respectivement). Elles rapportent une distribution stéréosélective et linéaire de la méthadone à des doses de 0.1, 0.2, 0.25 et 0.3 mg/kg (72, 73). La redistribution rapide de la méthadone après l'administration d'une dose unique y est bien décrite et les auteurs proposent même de débiter une perfusion (0.1-0.15 mg/kg/h pour 4 heures) après la première dose de méthadone afin d'obtenir l'effet analgésique recherché. Dans cette même étude, la demi-vie rapportée de la méthadone est de 44.4 heures (73). Une autre étude PK chez 12 adolescents avec anémie falciforme rapporte une demi-vie d'élimination comparable à l'adulte, soit de 34 heures pour l'énantiomère R et de 24 heures pour l'énantiomère S, après l'administration d'une dose unique de 0.1 mg/kg de méthadone (74). Finalement, Ward et al. ont effectué une analyse combinée de 4 études pédiatriques sur la

PK de la méthadone. Cette analyse incluait les données de 56 patients, dont 31 d'entre eux étaient les adolescents avec scoliose cités plus haut. Les conclusions de l'auteur sont que les paramètres PK de la méthadone en pédiatrie sont essentiellement comparables à l'adulte, sans réel changement de la clairance relié à l'âge. Plus spécifiquement, la demi-vie rapportée de la méthadone chez le nouveau-né est de 16-25 heures. Toujours chez le nouveau-né, pour contrer la redistribution rapide de la méthadone en début de traitement, on propose l'utilisation d'une perfusion continue de méthadone à dose décroissante ou l'administration de doses à un intervalle de 4 heures (69). Il est important de préciser que cette étude incluait les données de seulement 7 nouveau-nés et de 18 enfants de moins de 5 ans sous assistance ventilatoire mécanique.

Au niveau PD, il existe encore moins de données sur une éventuelle concentration sanguine cible de méthadone à atteindre, tant pour l'effet analgésique que pour la prévention du SDSO. Du côté adulte, certains auteurs (75) rapportent un taux de méthadone de 0.058 mg/L comme concentration minimale pour obtenir un effet analgésique, alors que d'autres affirment qu'il n'existe aucune relation prédictible entre le taux de méthadone et son effet analgésique (76). Du côté de la pédiatrie, il semblerait que de maintenir un taux sanguin de méthadone supérieur à 0.06 mg/L préviendrait la survenue d'un SDSO chez le nouveau-né (69).

La méthadone est de plus en plus utilisée pour le traitement et la prévention du SDSO aux SIP, et quelques études ont démontré son efficacité (voir tableau 3 page 40). Toutefois, la majorité d'entre elles étaient des études rétrospectives ou encore prospectives mais sans groupe contrôle. Néanmoins, deux essais cliniques randomisés (57, 77) suggèrent que l'utilisation de

doses fixes de méthadone PO (0.1 à 0.3 mg/kg/dose) chaque 8 à 12 heures facilite l'arrêt de la perfusion de l'opiacé en prévenant efficacement l'apparition du SDSO, à condition de débiter la méthadone avant la cessation de la perfusion de l'opiacé. Il est à noter qu'à l'exception de l'étude de Bowens et al. et de Jeffries et al, les cohortes étaient petites (moins de 40 patients) et qu'aucune étude n'a comparé l'efficacité à prévenir le SDSO de la méthadone et de la morphine PO. D'ailleurs, les seules études ayant comparé la méthadone et la morphine ont évalué le taux de rétention à un traitement d'abstinence chez une clientèle adulte aux prises avec des problèmes de dépendance psychologique aux opiacés ou ont évalué la durée de séjour hospitalier de nouveau-nés avec syndrome de sevrage néonatal. Dans les deux cas, il n'existe pas de différence significative entre le groupe morphine et le groupe méthadone (78-80).

**Tableau 3: Études sur la méthadone et le SDSO aux SIP**

<i>Auteur et année</i>	<i>N</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Intervention</i>	<i>Dose de MÉ</i>	<i>Intervalle et voie administration MÉ</i>	<i>Schéma sevrage MÉ</i>	<i>Résultats</i>
Robertson 2000 (26)	20	Rétrospective et prospective	Pré versus post protocole MÉ	Conversion MO/MÉ 1 : 1 IV, Fent/MÉ 1 : 100 IV.	-IV q 6 h X 24 h -PO q 8 h X 48 h -PO q 12 h X 24 h. -PO q 24 h	↓ 20% par jour	↓ durée de sevrage (9 versus 20 jours)
Meyer 2001 (61)	29	Prospective observationnelle	Post protocole MÉ	Conversion Fent/MO 1 : 60 Mo IV/MÉ PO 1 : 2.	-PO q 12 h X 3 doses -PO q 24 h	↓ 10% par jour	Incidence SDSO 6%
Lugo 2001 (45)	22	Rétrospective	Post protocole MÉ	Dose fixe 0.1 mg/kg	-PO q 6 h X 48 h* -PO q 8 h X 48 h -PO q 12 h X 48 h -PO q 24 h	↓ 25% q 2-3 jours	Arrêt perfusion Fent en 2.6 jours. Durée administration MÉ 18 jours
Berens 2006 (57)	37	Essai clinique randomisé	Sevrage protocolisé MÉ 5 versus 10 jours	Dose fixe 0.2-0.3 mg/kg	-PO q 12 h X 3 doses -PO q 24 h	↓ 20% versus 10% par jour	Incidence de SDSO comparable entre les groupes (18 versus 19%)
Bowens 2010 (77)	78	Essai clinique randomisé	Dose fixe versus ratio conversion MÉ	Dose fixe 0.1 mg/kg versus 0.1 mg/kg multiplié par dose horaire de Fent	-PO q 6 h X 24 h -PO q 24 h	↓ 10% par jour	Comparable pour la capacité à compléter protocole de sevrage (56 versus 62%)
Jeffries 2012 (66)	43	Rétrospective	Post protocole MÉ.	Conversion MO IV/MÉ PO 1 : 1.	-PO q 6 h X 24 h -PO q 24 h	↓ 10 ou 20% par jour en fonction risque SDSO	Durée médiane sevrage 10 jours. Incidence SDSO 42%
Steineck 2014 (81)	52	Rétrospective	Pré / Post protocole MÉ	Dose fixe 0.1 ou 0.2 mg/kg en fonction risque SDSO	-PO q 6 h -Espacement graduel intervalle ad 24 h en fonction risque SDSO	↓ sur 3-24 jours en fonction risque SDSO	↓ significative durée de sevrage avec protocole (15 versus 24.7 jours). Incidence SDSO comparable

\* Jusqu'à 48 heures suivant l'arrêt de la perfusion de fentanyl.

Fent : fentanyl; h : heures; IV : intraveineux; MÉ : méthadone; MO : morphine; N : nombre de patients inclus; PO : voie entérale; SDSO : syndrome de sevrage aux opiacés.

## 1.5 RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES

En résumé, l'utilisation d'une analgésie-sédation adéquate chez les patients ventilés mécaniquement aux SIP est une nécessité, tant au point de vue physiologique que psychologique. Le développement d'une dépendance physique avec risque d'un SDSO est une réalité quotidienne chez la clientèle sous assistance ventilatoire mécanique aux SIP. La prévention du SDSO a le potentiel d'entraîner une extubation plus rapide et une diminution de la durée de séjour aux SIP ainsi que la durée d'hospitalisation, qui sont tous des facteurs pronostiques positifs indirects du devenir des enfants gravement malades. Encore aujourd'hui, il n'existe pas de consensus quant à l'approche pharmacologique idéale pour la prévention du SDSO, à savoir quel opiacé et quel régime posologique sont à préconiser (dose initiale, fréquence d'administration et vitesse de diminution de la dose). D'un point de vue pharmacologique, la méthadone présente plusieurs caractéristiques qui en font un agent de choix pour la prévention du SDSO (effet antagoniste au niveau des récepteurs NMDA, bonne biodisponibilité orale, longue demi-vie et absence de métabolisme au niveau rénal). Par ailleurs, il n'y a pas de schéma d'administration de la méthadone universellement reconnu pour prévenir le SDSO. De plus, il n'existe aucune étude prospective ayant comparé la méthadone avec un autre agent pour cette indication chez cette population. Pour combler ce vide de connaissances et optimiser la prise en charge des enfants hospitalisés aux SIP, nous avons conduit une étude prospective randomisée comparant l'efficacité et la sécurité de la méthadone et de la morphine administrées par voie entérale pour la prévention du SDSO.

## CHAPITRE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le projet de recherche qui fait l'objet de ce mémoire se nomme « essai clinique randomisé en double aveugle comparant la méthadone et la morphine par voie entérale pour la prévention du SDSO à l'unité des SIP ». Il a été réalisé sous la direction de Dre Catherine Litalien, pédiatre-intensiviste au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine et de Dre Macha Bourdages, pédiatre-intensiviste au Centre Mère-Enfant-Soleil, CHU de Québec, avec la collaboration de Bao Thuy Nguyen et Ariane Blanc, pharmaciens au CHU Sainte-Justine, ainsi que de Geneviève Laflamme, Ingrid Wagner et Karine Cloutier, pharmaciennes au Centre Mère-Enfant-Soleil, CHU de Québec.

### 2.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif de ce projet était de comparer, chez une clientèle pédiatrique à risque, l'efficacité et la sécurité d'un régime standardisé de sevrage des opiacés par de la méthadone par voie entérale par opposition à de la morphine par voie entérale, à prévenir la survenue d'un SDSO. Les objectifs secondaires de cette étude étaient de vérifier l'impact de ces deux stratégies de sevrage des opiacés sur les différentes durées de séjour hospitalier et sur la durée de VM.

### 2.2 DEVIS DE L'ÉTUDE

Cette étude consistait en un essai clinique prospectif randomisé, contrôlé, parallèle, à double-insu et à double-placebo (voir annexes 7 et 8, pages 98 et 99), étant donné la fréquence d'administration différente des deux médicaments à l'étude.

### 2.2.1 Population cible

Les patients éligibles étaient les enfants à risque de présenter un SDSO hospitalisés aux SIP du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine ou du Centre Mère-Enfant-Soleil, CHU de Québec, entre le 1<sup>er</sup> novembre 2003 et le 31 mai 2009. Ces deux unités de SIP sont des unités médico-chirurgicales au sein d'un Centre de soins tertiaires pédiatriques. Les enfants considérés à risque d'un SDSO étaient ceux ayant reçu une perfusion continue d'un opiacé totalisant une dose cumulative totale de 150 mg/kg ou plus d'équivalent morphine (voir annexe 3, page 93 pour les ratios de conversion utilisés) ou une durée de traitement de 5 jours ou plus. Selon leur niveau de risque, deux groupes ont été définis à priori :

#### *Risque modéré de SDSO :*

Exposition à une perfusion continue d'un opiacé menant à une dose cumulative totale  $\geq$  150 mg/kg mais  $<$  250 mg/kg d'équivalent morphine ou à une durée de traitement  $\geq$  5 jours, mais  $<$  9 jours.

#### *Risque élevé de SDSO :*

Exposition à une perfusion continue d'un opiacé menant à une dose cumulative totale  $\geq$  250 mg/kg d'équivalent morphine ou à une durée de traitement  $\geq$  9 jours.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Être à risque d'un SDSO, tel que défini ci-haut
- Être âgé de 18 ans ou moins
- Être ventilé mécaniquement
- Être capable de tolérer les médicaments par voie entérale
- Obtention d'un consentement écrit d'un parent ou répondant légal

Par ailleurs, les enfants présentant au moins un des critères suivants étaient exclus de l'étude :

- Prématurité
- Grossesse connue ou suspectée
- Allergie documentée aux opiacés
- Durée anticipée d'hospitalisation ne permettant pas d'appliquer le protocole de sevrage et le suivi s'y rattachant
- Administration régulière d'opiacés avant l'admission aux SIP
- Participation à un autre projet de recherche impliquant un médicament à l'exception des agents de chimiothérapie

Les pédiatres-intensivistes, les infirmières de recherche et les pharmaciens des SIP identifiaient les patients éligibles (si l'identification d'un patient avait lieu les jours de fin de semaine, un des membres de l'équipe de recherche était contacté par le biais d'un téléavertisseur). Le pharmacien ou l'infirmière de recherche s'assurait ensuite que le patient répondait aux critères d'inclusion et ne présentait aucun des critères d'exclusion. Une fois l'accord du médecin traitant obtenu, le patient et la famille étaient rencontrés par l'infirmière de recherche ou un des membres de l'équipe de recherche afin d'obtenir leur consentement. Le formulaire de consentement était signé par un parent ou un répondant légal.

Le comité d'éthique de chacun des deux centres hospitaliers universitaires a approuvé le protocole de l'étude.

### *2.2.2 Collecte des données*

Les données démographiques et cliniques des patients (voir annexe 4, page 94) ont été colligées sur un formulaire de saisie de données. Dans ce formulaire de saisie de données étaient aussi colligées les informations suivantes : date d'inclusion (date et heure du début du médicament à l'étude), date et heure de début et de fin des opiacés, date et heure d'intubation, date et heure d'extubation, date et heure d'admission et de congé des soins intensifs et de l'hôpital, ainsi que la présence ou non d'épisodes de dépression respiratoire et d'hypotension selon des critères préétablis (voir annexe 2, pages 92). D'autres agents sédatifs sont fréquemment utilisés concomitamment avec les opiacés aux SIP, les plus fréquents étant les benzodiazépines. Afin de pouvoir contrôler ces variables confondantes, nous avons procédé à la randomisation des patients. De plus, nous avons documenté toutes les données suivantes (à l'inclusion et pendant le sevrage des opiacés) : la posologie, la fréquence, la dose quotidienne, la dose cumulative et le mode d'administration de tout agent sédatif utilisé.

### *2.2.3 Déroulement de l'étude et interventions*

Après l'inclusion, les patients ont été stratifiés à priori en deux groupes selon leur risque de présenter un SDSO tel que décrit ci-haut. Par la suite, à l'intérieur de chacun des groupes, les patients ont été randomisés (par l'utilisation d'une liste aléatoire par bloc de 4 sujets générée à partir du site internet <http://www.randomization.com>) dans l'une des deux approches thérapeutiques à l'étude, soit la méthadone PO ou la morphine PO. Les médicaments ont été administrés selon des protocoles de sevrage préétablis (voir annexes 5 et 6, pages 95 et 96) et en double-aveugle (voir annexes 7 et 8, pages 98 et 99). La durée minimale de sevrage prévue

de la méthadone ou de la morphine était de trois jours pour les patients du groupe à risque modéré et de six jours pour les patients du groupe à risque élevé. Les benzodiazépines sont fréquemment utilisées concomitamment avec les opiacés aux SIP. Comme leur utilisation prolongée peut elle aussi être associée à un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brusque, il avait été prévu d'effectuer un sevrage des benzodiazépines selon un schéma préétabli en fonction du risque de développer un SDSO (voir annexes 5 et 6, pages 95 et 96).

La mise en application de cette étude a nécessité une participation active du département de pharmacie. Tout d'abord, des trousse contenant un des deux médicaments à l'étude et un placebo étaient préparées à l'avance. Ces trousse étaient identifiées par un numéro de patient correspondant à la séquence retrouvée sur la liste de randomisation. L'utilisation de deux substances pour le même patient (dose de médicament et dose de placebo) a permis de concrétiser l'aspect double-aveugle du devis (voir annexes 7 et 8, pages 98 et 99). Chaque substance était identifiée par une lettre, soit substance A, méthadone ou placebo, ou substance B, morphine ou placebo. Les infirmières ont administré les deux substances à un même patient selon un horaire préétabli par le protocole de sevrage (voire annexes 7 et 8, pages 98 et 99). La dose et la quantité correspondante à administrer pour chaque substance étaient indiquées sur la feuille de prescription standardisée. Une formulation liquide de méthadone 1 mg/ml a été utilisée (Méthadol<sup>®</sup>, Pharmascience), tout comme pour la morphine (formulation liquide de 1 mg/ml). Les formulations liquides de morphine, de méthadone et de placebo étaient limpides. Par ailleurs, la formulation liquide de méthadone et de placebo étant incolores et celle de la morphine étant jaune pâle, de l'essence de cerise rouge a été ajoutée aux trois formulations

liquides afin de les rendre de la même couleur. En ce qui concerne le goût de chacune de ces solutions, il est possible qu'une différence ait été perceptible par le patient.

La présence ou l'absence d'un SDSO était déterminée en effectuant le NAS. Pendant toute la durée de l'étude, soit de l'inclusion jusqu'à 72 heures après l'arrêt de l'opiacé utilisé pour le sevrage, les infirmières calculaient et documentaient le score de NAS du patient toutes les quatre heures (voir annexe 1, page 91). Un SDSO était donc défini par un  $NAS \geq 8$  lors d'une observation. Advenant la présence d'un SDSO, une dose de morphine de 0.1 mg/kg était administrée par voie intraveineuse (ou 0.3 mg/kg PO si absence d'accès veineux) et le palier immédiatement supérieur dans le protocole de sevrage était repris en entier. Si l'apparition du SDSO se produisait au palier 1, la dose quotidienne devait être augmentée de 50% et administrée aux intervalles du palier 1 (voir annexes 5 et 6, pages 95 et 96). Si la dose de morphine ne permettait pas le soulagement des symptômes de SDSO de l'enfant, une dose de 0.1 mg/kg de lorazépam IV (ou PO s'il n'y avait aucun accès veineux) devait être administrée. Si après l'administration du lorazépam, la symptomatologie du patient n'était toujours pas contrôlée, la gestion de la situation était laissée à la discrétion de l'équipe médicale qui devait documenter les interventions réalisées. Un enseignement adéquat des modalités de fonctionnement du NAS a été effectué préalablement au début de l'étude pour les infirmières des SIP et des autres départements de pédiatrie de l'hôpital.

#### *2.2.4 Critères de jugement*

L'objectif de ce projet était de comparer, chez une clientèle pédiatrique à risque, l'efficacité d'un régime standardisé de sevrage des opiacés par de la méthadone par voie entérale par opposition à de la morphine par voie entérale, à prévenir la survenue d'un SDSO. Pour ce faire, le critère de jugement principal était donc de comparer la durée totale de sevrage de l'opiacé chez les enfants recevant de la méthadone et chez ceux recevant de la morphine.

##### *Durée de sevrage :*

Le nombre d'heures comprises entre la première et la dernière dose du médicament à l'étude.

Les critères de jugement secondaires étaient d'évaluer dans ces deux groupes de patients l'incidence et la sévérité des signes et symptômes de SDSO.

##### *Présence de SDSO :*

Un SDSO était présent lorsque le score de NAS était  $\geq 8$  (54) (voir annexe 1, page 91).

##### *Sévérité de SDSO :*

Une valeur de NAS entre 8 et 11 indiquait un sevrage modéré alors qu'entre 12 et 15 les signes et symptômes étaient désignés sévères (voir annexe 1, page 91).

De même, nous avons voulu comparer les durées respectives de VM, de séjour aux soins intensifs et de séjour hospitalier des deux groupes étant donné que ces durées sont des facteurs pronostiques reconnus.

*Durée de ventilation mécanique :*

Le nombre de jours compris entre la première dose du médicament à l'étude et l'extubation du patient.

*Durée de séjour aux SIP :*

Le nombre de jours compris entre la première dose du médicament à l'étude et le congé des SIP.

*Durée d'hospitalisation :*

Le nombre de jours compris entre la première dose du médicament à l'étude et le congé de l'hôpital.

Finalement, les opiacés ayant des effets secondaires potentiels de dépression respiratoire et cardiovasculaires, nous avons voulu aussi évaluer l'incidence d'épisodes de dépression respiratoire et d'hypotension entre les groupes.

*Présence de dépression respiratoire :*

La survenue d'un ou plusieurs épisodes de dépression respiratoire (voir annexe 2, page 92).

*Présence d'hypotension :*

La survenue d'un ou plusieurs épisodes d'hypotension (voir annexe 2, page 92).

### 2.2.5 Taille de l'échantillon

Puisque les patients ont été soumis à des protocoles élaborés dans le cadre de cette étude, il n'existait aucune donnée dans la documentation scientifique sur des durées de sevrage déjà obtenues en les appliquant. Afin de palier à cette lacune, des simulations ont été effectuées pour chaque groupe de l'étude au moyen du logiciel informatique StatMate afin de trouver un écart-type plausible à appliquer pour le calcul de la taille de l'échantillon. L'erreur  $\alpha$  a été fixée à 5% et une valeur de 20% a été retenue pour l'erreur  $\beta$ . Pour le groupe à risque modéré, il a été trouvé, encore une fois à l'aide du logiciel StatMate, qu'en assumant un écart-type de 12 heures, 10 patients par groupe de traitement seraient nécessaires afin de détecter une différence de 15.95 heures dans la durée de sevrage. Pour le groupe à risque élevé, un écart-type de 24 heures a été considéré et la simulation a conclu que 10 patients par groupe de traitement seraient nécessaires afin de détecter une différence de 31.90 heures dans la durée de sevrage. De cette façon, le nombre total de patients se chiffre à 40.

### 2.2.6 Analyses statistiques

Comme la population des SIP est hétérogène, nous avons choisi la médiane comme mesure de tendance centrale. Les variables continues sont donc représentées par la médiane avec l'écart interquartile des 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. Les variables dichotomiques sont quant à elles illustrées par des fréquences et des proportions.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées par un statisticien indépendant à l'aide du logiciel SAS Statistical Software v.9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Étant donné la petite taille d'échantillon, nous avons eu recours aux statistiques non-paramétriques. Pour comparer les groupes entre eux, nous avons utilisé le Khi-deux de Pearson pour les variables dichotomiques et le test U de Mann-Withney pour les variables continues. Une valeur  $p \leq 0,05$  a été retenue pour déterminer une différence statistiquement significative entre les groupes.

## CHAPITRE 3 : RÉSULTATS

### 3.1 DÉROULEMENT GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE

Quarante-sept patients ont été inclus dans l'étude, soit 21 patients dans le groupe méthadone (11 patients avec risque modéré et 10 avec risque élevé de SDSO), 26 dans le groupe morphine (12 patients avec risque modéré et 14 avec risque élevé de SDSO) et un patient dont l'information sur le groupe à l'étude était manquante. De ces 47 patients, 30 ont complété le protocole de sevrage des opiacés, soit 16 (72.7%) dans le groupe méthadone et 14 (53.8%) dans le groupe morphine. Dix-sept patients ont été exclus pour les raisons suivantes : 3 patients ont été retirés de l'étude suite à la décision du médecin traitant (un seul patient a été retiré pour SDSO excessif; il était dans le groupe morphine), un patient a été mis en soins palliatifs, 5 ont nécessité une reprise ou une prolongation de la ventilation mécanique et 8 ont été retirés pour violation du protocole. De plus, le patient dont la donnée sur le groupe à l'étude était manquante a été exclu des analyses. Les résultats sont donc présentés uniquement pour les 30 patients qui ont complété le protocole, à l'exception des données démographiques et cliniques à l'inclusion qui sont présentées pour les 47 patients inclus.

### 3.2 COMPARAISON DES GROUPE À L'ÉTUDE

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui a trait aux données démographiques des patients et à la raison d'admission aux SIP à l'inclusion dans l'étude (voir tableau 4, page 53). On remarque cependant certaines tendances. Dans le groupe méthadone, les patients étaient plus vieux [1.2 an (0.4-3.0) versus 0.3 an (0.2-2.3)], il y

avait moins de garçons [8 (36.4%) versus 15 (57.7%)] et il y avait moins de patients admis pour surveillance post opératoire [4 (18.2%) versus 10 (38.5%)]. Enfin, il n’existait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la présence d’une dysfonction rénale ou hépatique, de même que pour l’utilisation d’un médicament inducteur ou inhibiteur du CYP3A4 à l’inclusion dans l’étude.

**Tableau 4: Données démographiques à l’inclusion**

Variable	Méthadone (n=21)	Morphine (n=26)
Âge (années)	1.2 (0.4-3.0)	0.3 (0.2-2.3)
Genre (M)	8 (36.4)	15 (57.7)
Poids (kg)	8.9 (5.3-19.0)	6.5 (3.8-13.0)
Raison d’admission SIP :		
Insuffisance respiratoire	8 (36.4)	9 (34.6)
Instabilité hémodynamique	1 (4.5)	3 (11.5)
Sepsis	4 (18.2)	1 (3.8)
Chirurgie cardiaque	2 (9.1)	1 (3.8)
Chirurgie autre	4 (18.2)	10 (38.5)
Instabilité neurologique	1 (4.5)	1 (3.8)
TCC	2 (9.1)	1 (3.8)
Durée séjour SIP (jours)	9.7 (7.4-16.0)	11.4 (7.0-17.1)
Durée de VM (jours)	8.9 (7.4-13.4)	10.7 (6.4-13.7)

Variabes continues exprimées par la médiane (écart interquartile), proportions exprimées par le nombre (%).  
M : masculin; SIP : soins intensifs pédiatriques; TCC : traumatisme crânio-cérébral; VM : ventilation mécanique.

Pour ce qui est des facteurs influençant le risque de développer un SDSO, les deux groupes étaient également comparables, sans différence statistiquement significative (voir tableau 5, page 55). Plus spécifiquement, la majorité des patients avaient reçu en perfusion la morphine [11 patients (50.0%) groupe méthadone versus 10 patients (38.5%) groupe morphine;  $p=0.42$ ]. Une proportion significative des patients avaient aussi été exposés à deux opiacés différents en perfusion [7 patients (31.8%) groupe méthadone et 8 patients (30.8%) groupe morphine;  $p=0.94$ ]. La durée moyenne de la perfusion d'opiacés à l'inclusion dans l'étude était de 9 jours (7.0-13.0) dans les deux groupes. La dose cumulative d'opiacés à l'inclusion était de 52.1 mg/kg d'équivalent morphine (31.2-78.6) dans le groupe méthadone et de 69.5 mg/kg (34.4-98.6) dans le groupe morphine;  $p=0.41$ . La majorité des patients avaient aussi reçu des benzodiazépines de façon régulière : 21 patients (95.5%) du groupe méthadone et 22 (84.6%) du groupe morphine;  $p=0.35$ . L'utilisation d'agents sédatifs autres que les opiacés et les benzodiazépines était également fréquente : 16 patients (72.7%) du groupe méthadone et 17 patients (65.4%) du groupe morphine;  $p=0.58$ , en avaient reçu au moins une dose au moment de l'inclusion.

**Tableau 5: Sédation-analgésie à l'inclusion**

Variable	Méthadone (n=21)	Morphine (n=26)	Valeur p
OPI en perfusion:			
Morphine	11 (50.0)	10 (38.5)	0.42
Fentanyl	4 (18.2)	8 (30.8)	0.32
Combinaison <sup>1</sup>	7 (31.8)	8 (30.8)	0.94
Exposition aux OPI (jours)	9.0 (7.0-13.0)	9.0 (7.0-13.0)	0.81
Dose cumulative OPI <sup>2</sup> (mg/kg équivalent morphine)	52.1 (31.2-78.6)	69.5 (34.4-98.6)	0.41
Dose OPI à l'inclusion (mg/kg/heure équivalent morphine)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.67
BDZ régulières	21 (95.5)	22 (84.6)	0.35
Exposition aux BDZ (jours) <sup>3</sup>	8.8 (6.7-13.3)	9.8 (7.5-13.5)	0.27
Agents sédatifs autres:			
Total	16 (72.7)	17 (65.4)	0.58
Kétamine	7 (31.8)	7 (26.9)	0.76
Hydrate de chloral	6 (27.3)	8 (30.8)	1.00
Halopéridol	4 (18.2)	5 (19.2)	1.00
Phénobarbital	2 (9.1)	2 (7.7)	1.00
Diphenhydramine	4 (18.2)	8 (30.8)	0.32
Clonidine	3 (13.6)	4 (15.4)	1.00

Variabiles continues exprimées par la médiane (écart interquartile), proportions exprimées par le nombre (%).

OPI : opiacé, BDZ : benzodiazépines.

1 Utilisation d'au moins deux opiacés différents en perfusion avant l'inclusion.

2: Donnée manquante pour 1 patient du groupe morphine.

3: Donnée manquante pour 1 patient du groupe méthadone.

### 3.3 EXPOSITION AUX OPIACÉS ET SDSO

Trente patients ont complété le protocole standardisé de sevrage des opiacés, soit 16 dans le groupe méthadone et 14 dans le groupe morphine (voir tableau 6, page 57). La durée totale de sevrage des opiacés s'est avérée équivalente dans les deux groupes, soit de 5.4 jours (2.8-7.7) dans le groupe méthadone et de 5.8 jours (2.8-6.2) dans le groupe morphine;  $p = 0.49$ . Comme la durée du protocole de sevrage variait en fonction du risque de développer un SDSO, nous avons également analysé la durée totale de sevrage en fonction du risque de SDSO. Dans le

groupe méthadone, la durée de sevrage des patients à risque modéré de SDSO était comparable à celle observée chez les patients dans le groupe morphine; [2.9 jours (2.8-4.7) et 2.8 jours (2.8-5.2) respectivement;  $p=0.76$ ]. Par ailleurs, pour les patients à risque élevé de SDSO, la durée de sevrage était significativement plus longue dans le groupe méthadone, soit 7.7 jours (6.2-8.7) par opposition à 5.8 jours (5.8-6.8) pour le groupe morphine;  $p=0.05$ . Dix patients (62.5%) du groupe méthadone et 6 (42.9%) du groupe morphine ont présenté au moins un épisode de SDSO;  $p=0.46$ .

En ce qui a trait à la sévérité des SDSO, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de sévérité des épisodes de SDSO. Les patients ayant fait un SDSO ont présenté en moyenne 2.5 épisodes, peu importe s'ils recevaient de la méthadone ou de la morphine (1.0-4.0 méthadone, 1.0-5.0 morphine,  $p=0.78$ ). Le traitement du SDSO a nécessité une moyenne de 2 doses (2.0-4.0) de médication pour le groupe méthadone, alors qu'en général aucune médication (0.0-1.0) n'était nécessaire dans le groupe morphine, sans que cette différence soit statistiquement significative;  $p=0.10$ . Les durées de ventilation mécanique, de séjour aux SIP et d'hospitalisation post randomisation étaient comparables entre les deux groupes, à l'exception d'une tendance non significative pour un séjour aux SIP plus long dans le groupe méthadone [37.8 jours (12.8-60.5) versus 31.8 jours (17.9-52.0);  $p=1.00$ ]. Par ailleurs, l'incidence d'hypotension artérielle était équivalente entre les groupes, mais l'incidence de dépression respiratoire était significativement supérieure dans le groupe morphine : dix-neuf des patients (73.1%) versus 10 des patients (45.5%);  $p=0.05$ . Finalement, comme l'utilisation d'agents sédatifs et/ou analgésiques autres que les opiacés pouvait potentiellement influencer la survenue d'un SDSO, nous avons également comparé l'exposition post randomisation à ces

agents entre les groupes : 14 patients (87.5%) dans le groupe méthadone versus 11 (78.6%) dans le groupe morphine ont reçu au moins une dose d'un agent autre sédatif et/ou analgésique;  $p=0.64$ .

**Tableau 6 : Exposition aux opiacés et syndrome de sevrage aux opiacés**

Variable	Inclus <sup>1</sup> (n=30)	Méthadone (n=16)	Morphine (n=14)	Valeur p
Durée totale administration OPI à l'étude (jours)	5.5 (2.8-7.3)	5.4 (2.8-7.7)	5.8 (2.8-6.2)	0.49
Risque modéré	N=15 2.8 (2.8-4.9)	N=9 2.9 (2.8-4.7)	N=6 2.8 (2.8-5.2)	0.76
Risque élevé	N=15 6.2 (5.8-7.8)	N=7 7.7 (6.2-8.7)	N=8 5.8 (5.8-6.8)	0.05
Nb pts SDSA	16 (51.6)	10 (62.5)	6 (42.9)	0.46
Nb épisodes SDSA <sup>2</sup>	2.5 (1.0–4.0)	2.5 (1.0–4.0)	2.5 (1.0–5.0)	0.78
Sévérité SDSA: <sup>2</sup>				
Modéré	12 (40.0)	8 (50.0)	4 (28.6)	0.62
Sévère	4 (13.3)	2 (12.5)	2 (14.3)	0.62
Durée de VM post randomisation (jours)	1.8 (1.5–4.3)	1.3 (0.0–4.7)	2.0 (0.8–3.9)	0.54
Durée séjour SIP post-randomisation (jours)	7.4 (4.0-11.0)	7.2 (4.0–10.9)	7.9 (2.9–12.8)	0.95
Durée hospitalisation post-randomisation (jours) <sup>3</sup>	34.5 (17.2-58.7)	37.8 (12.8–60.5)	31.8 (17.9–52.0)	1.00
Dépression respiratoire (nb pts) <sup>4</sup>	29 (60.4)	10 (45.5)	19 (73.1)	0.05
HypoTA (nb pts) <sup>5</sup>	9 (18.8)	6 (27.3)	3 (11.5)	0.27

Variables continues exprimées par la médiane (écart interquartile), proportions exprimées par le nombre (%).

OPI : opiacé; Nb : nombre, pts : patients; SDSA : syndrome de sevrage aux opiacés; VM : ventilation mécanique; SIP : soins intensifs pédiatriques; HypoTA : hypotension artérielle.

1. Les résultats sont présentés uniquement pour les patients qui ont complété le protocole à l'étude.

2. Chez ceux qui ont présenté un SDSA.

3. Données disponibles pour 12 patients du groupe méthadone et 12 patients du groupe morphine.

4. Dépression respiratoire telle que définie dans l'annexe 2, page 92.

5. Hypotension artérielle telle que définie dans l'annexe 2, page 92.

### 3.4 ANALYSE DES PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ UN SDSO

Nous avons voulu tester l'association potentielle entre certaines caractéristiques, soit cliniques soit en lien avec la médication utilisée, et le SDSO (voir tableau 7, page 59). Ainsi, le genre, l'origine ethnique, la présence de dysfonction hépatique et rénale et la prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 à l'inclusion étaient comparables entre les patients ayant présentés un SDSO et ceux qui n'ont pas eu d'épisodes de SDSO. On note toutefois une tendance vers un âge plus jeune ainsi qu'une tendance à l'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 chez ceux ayant fait un SDSO [0.6 an (0.2-4.6) versus 1.6 an (0.1-4.3);  $p=0.36$ ; 5 patients (31.3%) versus 1 patient (7.1%);  $p=0.18$ ] sans que cette tendance soit significative statistiquement. De même, il n'y avait aucune différence entre ces deux groupes de patients concernant l'utilisation d'agents sédatifs autres, tant pré que post randomisation. En ce qui concerne la médication utilisée, nous n'avons trouvé aucune association entre le type d'opiacé utilisé pré-randomisation et le risque de développer un SDSO. De même, nous n'avons pu mettre en évidence une association entre la présence de SDSO et la dose cumulative, la dose maximale et la durée totale d'exposition de l'opiacé en perfusion. L'exposition aux benzodiazépines (durée et dose cumulative) était elle aussi comparable entre les patients avec et sans SDSO. De plus, la stratification du risque de SDSO était distribuée de façon semblable entre ces deux groupes.

**Tableau 7: Caractéristiques des patients avec et sans SDSO**

	Patients avec SDSO (n= 16)	Patients sans SDSO (n= 14)	Valeur p
Âge (années)	0.6 (0.2-4.6)	1.6 (0.1-4.3)	0.36
Dysfonction hépatique (nb pts) <sup>1</sup>	0 (0.0)	3 (33.3)	0.21
Dysfonction rénale (nb pts) <sup>2</sup>	1 (7.1)	0 (0.0)	1.00
CYP3A4 (nb pts): Inducteurs Inhibiteurs	5 (31.3) 9 (56.3)	1 (7.1) 8 (57.1)	0.18 1.00
Risque de SDSO (nb pts) : Risque modéré Risque élevé	7 (43.8) 9 (56.3)	8 (57.1) 6 (42.9)	0.46 0.46
OPI en perfusion (nb pts) <sup>3</sup> : Morphine Fentanyl	8 (50.0) 3 (18.8)	6 (42.9) 4 (28.6)	0.73 0.66
Exposition aux OPI à l'inclusion (jours)	8.9 (7.6-13.8)	8.3 (6.5-13.5)	0.62
Dose cumulative OPI à l'inclusion (mg/kg équivalent morphine)	56.6 (32.9-108.7)	67.8 (39.4-82.7)	0.32
Dose OPI en perfusion à l'inclusion (mg/kg/heure équivalent morphine)	0.10 (0.06-0.14)	0.12 (0.07-0.29)	0.32
Dose maximale de l'OPI en perfusion (mg/kg/heure équivalent morphine)	0.20 (0.20-0.70)	0.30 (0.18-0.56)	0.71
Exposition aux BDZ à l'inclusion (jours)	8.6 (7.6-13.8)	9.5 (6.7-12.1)	0.59
Dose cumulative BDZ à l'inclusion (mg/kg équivalent midazolam)	20.7 (11.2-28.3)	14.9 (10.5-22.8)	0.39
Sédatifs post-randomisation (nb pts)	12 (75.0)	13 (92.9)	0.36

Variables continues exprimées par la médiane (écart interquartile), proportions exprimées par le nombre (%).

SDSO : syndrome de sevrage aux opiacés; Nb : nombre; OPI : opiacé; BDZ : benzodiazépines.

1. La dysfonction hépatique correspond à une valeur ALT > 90 UI/L ou une bilirubine de  $\geq 68 \mu\text{mol/L}$ . Ces données étaient évaluées dans les 24 heures précédant l'inclusion dans l'étude.

2. La dysfonction rénale correspond à une valeur de créatinine  $\geq 2$  fois la limite supérieure pour l'âge. La valeur de créatinine était évaluée dans les 24 heures précédant l'inclusion.

3. Tout patient ayant reçu un seul type d'opiacé en perfusion pré-randomisation.

### 3.5 ANALYSE DES IMPACTS CLINIQUES DU SDSA

Finalement, nous avons voulu évaluer l'impact clinique potentiel de faire un SDSA en comparant les durées de séjour et de ventilation mécanique entre les patients ayant présenté un SDSA et ceux n'ayant pas présenté une telle complication (tableau 8, page 60). Ainsi, la durée de sevrage était significativement plus élevée parmi les enfants ayant présenté un SDSA : 6.2 jours (5.0-7.7) versus 2.8 jours (2.8-5.8);  $p=0.02$ . De même, on note une tendance pour une durée de séjour aux SIP et une durée d'hospitalisation post-randomisation plus longues parmi ceux avec SDSA, soit 7.5 jours (4.3-10.1) versus 6.5 (2.9-32.2);  $p=0.22$  et 40.9 jours (19.8-58.7) versus 28.4 (13.1-62.2);  $p=0.75$  respectivement. Pour ce qui est de la durée de VM, les patients sans SDSA semblaient être ventilés plus longtemps sans que ce soit statistiquement significatif : 66.5 heures (38.4-141.0) versus 39.0 heures (20.0-112.3);  $p=0.36$ .

**Tableau 8: Impacts cliniques du SDSA**

Variable	Patients avec SDSA (n=16)	Patients sans SDSA (n=14)	Valeur p
Durée totale administration OPI à l'étude (jours)	6.2 (5.0-7.7)	2.8 (2.8-5.8)	0.02
Durée séjour SIP post randomisation (jours)	7.5 (4.3-10.1)	6.5 (2.9-32.2)	0.22
Durée hospitalisation post randomisation (jours)	40.9 (19.8-58.7)	28.4 (13.1-62.2)	0.75

Variabiles continues exprimées par la médiane (écart interquartile), proportions exprimées par le nombre (%). SDSA : syndrome de sevrage aux opiacés; OPI : opiacé; SIP : soins intensifs pédiatriques.

## CHAPITRE 4 : DISCUSSION

### 4.1 INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

#### 4.1.1 Exposition aux opiacés et SDSO

L'objectif de cette étude consistait à comparer l'efficacité et la sécurité de deux régimes standardisés de sevrage des opiacés, à savoir la morphine et la méthadone entérales, pour la prévention d'un SDSO chez une clientèle pédiatrique à risque. Les résultats de notre étude ont démontré une prévalence de SDSO de 51.6 % dans la population à l'étude. Cette prévalence est élevée, surtout compte tenu du fait que le sevrage des opiacés était standardisé et ajusté en fonction du risque de développer un SDSO. Cependant, elle concorde avec la prévalence rapportée du SDSO chez la clientèle des SIP, à savoir 35 à 64.6% des patients (6, 10, 25, 34, 42) et ce, même dans les études qui utilisaient une approche standardisée de sevrage des opiacés (SDSO chez 5 à 87% des patients) (40). Aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée entre les groupes à l'étude, tant dans la prévalence du SDSO (62.5% patients du groupe méthadone et 42.9% du groupe morphine;  $p=0.46$ ), que dans la durée totale d'administration de l'opiacé à l'étude (5.4 versus 5.8 jours;  $p=0.49$ ). La sévérité des épisodes de SDSO, de même que le nombre moyen d'épisodes de SDSO par patient étaient également comparables. Toutefois, lorsqu'on a stratifié les résultats en fonction du risque de développer un SDSO, pour les patients à risque élevé, la durée totale d'administration de l'opiacé à l'étude (durée totale de sevrage) s'est avérée significativement plus longue pour les patients dans le groupe méthadone, soit 7.7 jours (6.2-8.7) par opposition à 5.8 jours (5.8-6.8) pour le groupe morphine;  $p=0.05$ .

La présence d'une durée de sevrage plus élevée chez les enfants à risque élevé de SDSO ayant reçu de la méthadone, en comparaison avec ceux ayant reçu de la morphine, soulève plusieurs questions. À cette étape, il est important de mentionner qu'il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les groupes à l'étude en ce qui a trait au : nombre de jours d'exposition aux opiacés, à la dose totale cumulative d'opiacés reçue et à la vitesse de perfusion de l'opiacé à l'inclusion (voir tableau 5, page 55). Les groupes avaient donc a priori un risque équivalent de développer un SDSO.

#### *Administration de la méthadone (dose et intervalle)*

Est-ce que la dose de méthadone utilisée était adéquate? Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser une dose fixe de méthadone de 0.1 mg/kg. Dans la littérature, les chercheurs qui ont étudié la méthadone et le SDSO ont utilisé soit une dose fixe ou une dose proportionnelle aux doses d'opiacés utilisées (tables de conversion). On pourrait penser que d'utiliser une table de conversion avec des doses ajustées de méthadone diminuerait le risque de développer un SDSO, particulièrement chez les patients exposés à des doses plus élevées d'opiacés. En effet, dans une méta-analyse d'études utilisant la méthadone en pédiatrie (3 études), Dervan et al. ont rapporté un risque relatif (RR) plus faible de SDSO (RR 0.63) en utilisant des doses plus élevées de méthadone (2 des 3 études) (13). Cependant, dans la revue de la littérature publiée par Johnson et al., on rapporte une prévalence comparable de SDSO entre les études utilisant une table de conversion et celles utilisant une dose fixe (82). L'équivalence de la méthadone par rapport à la morphine est non linéaire. La conversion de la morphine en méthadone est donc un processus complexe. D'ailleurs, les approches utilisées pour faire cette conversion sont nombreuses et variables. Notons également que ces tables de conversions ont été établies

à partir d'une littérature adulte, chez des patients avec des problèmes de dépendance psychologique aux opiacés ou encore avec des douleurs cancéreuses (66, 83-86). Il est probable que la PK des opiacés chez les enfants sous VM aux SIP diffère de celle de cette clientèle. Il est donc possible que l'utilisation de telles tables de conversion soit inadaptée pour notre clientèle et qu'elle ne confère ainsi aucun bénéfice par rapport à l'utilisation de doses fixes de méthadone. Plus récemment, Amirnovin et al. et Steineck et al. ont démontré une diminution de la durée de sevrage des opiacés avec une diminution de l'incidence de SDSO en utilisant un protocole de sevrage standardisé avec la méthadone à dose fixe. Les doses initiales de méthadone que nous avons utilisées sont comparables à celles de ces deux études (0.05 à 0.2 mg/kg/dose chaque 6 ou 8 heures) (12, 81). Cependant, dans ces études, ils ont ajusté la dose de méthadone en fonction du risque de développer un SDSO, ce que nous n'avons pas fait. Peut-être que cela a pu contribuer à la prévalence plus grande de SDSO chez les patients à risque plus élevé de SDSO.

On peut également se demander si l'intervalle d'administration de la méthadone était adéquat. La longue demi-vie de la méthadone permet une administration unique quotidienne. Cependant, la méthadone étant très lipophile, nous avons choisi de l'administrer plus fréquemment à l'initiation du traitement, afin d'atteindre des concentrations thérapeutiques plus rapidement. Ainsi, nous avons administré la méthadone chaque 8 heures pour le premier 24 heures puis chaque 12 heures pour le deuxième 24 heures, tout en cessant progressivement la perfusion d'opiacé (8 heures après la première dose de l'agent à l'étude pour les patients à risque modéré de SDSO et 20 heures après pour les patients à risque élevé). La plupart des auteurs ont utilisé un intervalle initial d'administration de la méthadone de 6 ou 8 heures (12, 13, 81). Des

concentrations thérapeutiques adéquates de méthadone sont atteintes après 36 heures avec une dose de 0.2 mg/kg administrée aux 8 heures (69). Comme notre perfusion d'opiacé cessait dans le premier 24 heures d'administration de l'agent à l'étude, avant l'atteinte de l'état d'équilibre, il est possible que cela ait pu favoriser l'apparition d'un SDSO dans le groupe méthadone, particulièrement chez les patients à risque élevé. Par ailleurs, l'utilisation initiale d'une dose plus élevée et/ou d'une administration plus fréquente de méthadone auraient pu augmenter le risque d'un surdosage éventuel et la survenue d'effets secondaires, vu la longue demi-vie de la méthadone.

#### *Durée d'administration de l'opiacé*

La durée d'administration de l'opiacé à l'étude peut aussi faire l'objet d'un questionnement. Dans sa méta-analyse, Dervan et al. ont rapporté une durée moyenne d'administration de la méthadone de 10 jours, avec une réduction quotidienne de la dose de méthadone variant de 3 à 20 %.(13). Cependant, d'autres auteurs (Amirnovim, Steineick et Berens) ont démontré que l'on pouvait utiliser des durées de sevrage de la méthadone plus courtes (5-7 jours) sans augmenter l'incidence de SDSO et même diminuer la durée de séjour aux SIP et la durée d'hospitalisation. Cependant, dans ces études, la réduction quotidienne de la dose totale de méthadone ne dépassait pas 20% et souvent, la vitesse de sevrage était ajustée en fonction du risque de SDSO des patients (12, 57, 81). Notre protocole prévoyait une durée minimale d'administration de l'opiacé à l'étude de 3 ou 6 jours en fonction du risque de SDSO, ce qui correspond à une diminution de la dose quotidienne de 50 et 33% respectivement. Il est plausible que cette diminution ait été trop rapide et qu'elle ait favorisé la survenue de SDSO dans les deux groupes à l'étude, plus particulièrement dans le groupe à risque élevé.

### *Pharmacocinétique et développement de l'enfant*

L'influence potentielle de l'ontogénèse sur la PK des médicaments mérite elle aussi réflexion. Les patients recrutés dans l'étude étaient pour la plupart des nourrissons et des jeunes enfants (médiane de 1.2 an pour le groupe méthadone et 0.3 an pour le groupe morphine), avec une tendance non statistiquement significative vers un âge plus jeune pour le groupe morphine. Or, on sait que l'activité des UGTs, responsables du métabolisme de la morphine, et des enzymes du CYP450 (CYP3A4), responsables du métabolisme de la méthadone, est réduite à la naissance. Elles atteignent leur pleine capacité vers l'âge de 2 ans. (87). Dans le même ordre d'idée, les fonctions de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire sont diminuées à la naissance, avec risque d'accumulation des métabolites éliminés par excrétion rénale maximal chez les moins de 3 mois (87). Les métabolites de la morphine, contrairement à ceux de la méthadone, sont actifs. On peut donc se questionner si un métabolisme et une excrétion diminués de la morphine (résultant en une exposition systémique plus grande) auraient pu expliquer en partie une durée de sevrage plus courte dans le groupe à risque élevé recevant de la morphine, en comparaison avec la méthadone. Dans le même ordre d'idées, la présence d'une dysfonction hépatique et/ou rénale chez les patients pourrait influencer la PK du médicament à l'étude et par le fait même, influencer potentiellement le SDSO. Cependant, cette donnée à l'inclusion n'était pas disponible pour tous les patients.

Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle, aucune donnée sur la biodisponibilité orale de la méthadone chez la clientèle des SIP. On peut penser que la variabilité interindividuelle de cette biodisponibilité est probablement importante étant donné l'hétérogénéité de cette clientèle. Ceci pourrait donc avoir contribué à l'incidence importante de SDSO dans le groupe

méthadone, particulièrement chez les patients à risque élevé de SDSO. Cependant, étant donné qu'aucune donnée PK n'a été évaluée dans cette étude et chez cette clientèle, la contribution d'une potentielle variabilité interindividuelle dans la biodisponibilité de la méthadone sur l'incidence du SDSO demeure hypothétique et ne peut être évaluée objectivement.

#### *Pharmacodynamie et développement de l'enfant*

Par ailleurs, les études animales tendent à démontrer que chez les jeunes animaux, les récepteurs AMPA plutôt que les NMDA seraient impliqués dans la physiopathologie du SDSO. En effet, les antagonistes des récepteurs NMDA sont incapables de prévenir les manifestations du SDSO chez le rat de 7 jours, alors qu'ils y parviennent partiellement chez le rat de 14 jours et complètement chez le rat de 21 jours. De même, les antagonistes des récepteurs AMPA réussissent à bloquer la survenue du SDSO chez les jeunes rats de 7 jours (88). On sait que les récepteurs AMPA sont co-localisés avec les récepteurs NMDA dans plusieurs cellules. Ces deux types de récepteurs subissent une maturation qui change leur profil d'activité; les récepteurs AMPA immatures ont une perméabilité élevée au calcium contrairement à leur forme mature. C'est l'inverse qui se produit pour les récepteurs NMDA. On suppose donc qu'une portion de l'hyperexcitabilité neuronale du SDSO est induite non pas par l'activation des récepteurs NMDA, mais par l'activation des récepteurs AMPA chez le jeune animal (88). Si cette hypothèse s'avérait fondée chez l'humain, comme nos patients étaient pour la plupart des nourrissons et des jeunes enfants (médiane de 1.2 an (0.4–3.0) groupe méthadone et 0.3 an (0.2 – 2.3) groupe morphine), on peut se questionner quant à l'existence réelle d'un avantage pharmacologique potentiel de l'antagonisme des récepteurs

NMDA de la méthadone. Ceci pourrait en partie contribuer à l'absence de différence d'efficacité à prévenir le SDO entre la morphine et la méthadone.

### *Sédatifs autres que les opiacés*

Malgré le processus de randomisation, plusieurs variables confondantes auraient pu influencer nos résultats. C'est le cas pour l'utilisation d'une médication sédatrice ou analgésique autre que les opiacés, particulièrement les benzodiazépines qui peuvent elles aussi provoquer un syndrome de sevrage dont les manifestations cliniques recourent celles du SDO. Dans notre étude, les deux groupes étaient toutefois comparables quant à l'utilisation de ces agents sédatifs tant pré que post randomisation. Nous avons même comparé l'importance de l'exposition aux benzodiazépines en regardant la dose totale reçue en mg/kg entre les groupes; il n'y avait pas de différence. Nous avons également standardisé l'arrêt de cette médication chez nos patients afin d'éliminer cette variable confondante. Aussi, nous avons recensé l'utilisation de tout autre agent sédatif-analgésique chez nos patients. Cette collecte de données nous montre que l'usage et la dose totale cumulative utilisée étaient comparables entre les groupes (voir tableau 5, page 55). Il est donc peu probable que cette variable ait influencé nos résultats.

### *Score clinique pour identifier le SDO*

L'utilisation du score de NAS pour le diagnostic du SDO chez les patients âgés de plus de 3 mois a pu affecter la validité de nos résultats au sein de cette même tranche d'âge. En effet, ce score n'est pas adapté à une clientèle plus âgée, ni à une clientèle sous assistance ventilatoire mécanique. Le WAT-1 est le seul outil diagnostique du SDO validé chez les patients de plus

de 3 mois sous VM. Il n'était cependant pas encore disponible au moment de réaliser notre étude. Le score de NAS était alors le seul outil diagnostique validé disponible. D'ailleurs, le score de NAS est l'outil diagnostique le plus utilisé dans les études pédiatriques sur la méthadone et le SDSO (57, 61).

La description initiale du score de NAS par Finnegan et al. stipule que pour diagnostiquer un SDSO, il faut que le score de NAS soit de 8 ou plus à 3 reprises ou de 12 et plus à deux reprises (avec un intervalle de 2 heures entre les évaluations) (54). Dans notre étude, puisqu'il était jugé inacceptable par l'équipe médicale d'attendre deux heures avant de soulager un enfant qui présente un SDSO, il a été établi qu'un SDSO était défini par un score de 8 et plus lors d'une seule observation. Le fait d'avoir considéré l'obtention d'un seul score de NAS de 8 et plus comme diagnostique d'un SDSO dans notre étude peut avoir surestimé sa prévalence. Cependant, de nombreux auteurs ont utilisé comme outil diagnostique du SDSO une simple liste de signes et symptômes ou un outil non validé. La présence à une seule reprise de ces signes et/ou symptômes ou d'un score total prédéterminé était alors considérée comme témoignant de la présence d'un SDSO (26, 45, 46, 77). Ceci pourrait toutefois avoir contribué à la prévalence importante du SDSO chez nos patients.

#### *Particularités de la population des soins intensifs pédiatriques*

La population des SIP est par définition une population hétérogène. On y retrouve un large éventail de diagnostics d'admission, de sévérité de la maladie, d'âges et de statut développemental, des variations dans la fonction hépatique et rénale, la présence d'une polymédication et une variabilité dans les profils génétiques, qui sont autant de facteurs

pouvant avoir une influence directe sur la prise en charge de la sédation-analgésie et donc du SDO. De même, le syndrome de réponse inflammatoire systémique et les infections, ainsi que la défaillance multiviscérale, des conditions fréquemment rencontrées chez cette clientèle, peuvent influencer le métabolisme des opiacés (13, 14). Il devient alors difficile de faire ressortir une différence dans l'efficacité et la sécurité de deux approches cliniques pour la prévention du SDO chez une clientèle aussi disparate et ce, même si les groupes à l'étude sont comparables. Cette difficulté est d'autant plus grande lorsque la taille de l'échantillon est petite comme c'était le cas dans notre étude.

#### *4.1.2 Impacts cliniques du SDO*

Étant donné que la durée totale de sevrage des opiacés est similaire entre les groupes à l'étude, plus longue dans un sous-groupe de patients du groupe méthadone, les durées de VM et de séjour aux SIP et la durée d'hospitalisation sont sans surprise équivalentes.

Toutefois, lorsqu'on étudie les effets néfastes potentiels respiratoires et hémodynamiques de la morphine et de la méthadone, on constate une différence statistiquement significative entre les groupes pour la dépression respiratoire. En effet, les patients du groupe morphine ont présenté plus d'épisodes de dépression respiratoire que le groupe méthadone. Ce résultat nous surprend étant donné que la demi-vie de la méthadone est plus longue avec donc un risque potentiel plus élevé d'accumulation. Tel que discuté plus haut, on peut se demander si les effets néfastes de la morphine ont pu être majorés par une diminution du métabolisme et de l'excrétion du médicament dans ce groupe consécutivement à un âge plus jeune des patients. Il est important

de mentionner que les critères utilisés pour diagnostiquer un épisode de dépression respiratoire étaient sévères (fréquence respiratoire plus petite qu'une déviation standard sous la normale pour l'âge à au moins une reprise OU une saturation inférieure à 92% à au moins une reprise). On peut donc se questionner sur la signification clinique d'un seul épisode de cette dépression respiratoire. Pour ce faire, il aurait été intéressant d'évaluer la nécessité d'un support respiratoire chez ces patients. De plus, chez une clientèle de SIP dont la principale raison d'admission est l'insuffisance respiratoire, il devient difficile d'établir un lien de causalité direct entre l'utilisation de l'opiacé et un épisode de dépression respiratoire.

#### *4.1.3 Analyse des patients ayant présenté un SDSO*

Étant donné la prévalence importante de SDSO dans notre cohorte, nous avons voulu évaluer l'influence de certaines variables sur le risque de développer un SDSO. C'est pourquoi nous avons comparé entre eux les patients qui ont et n'ont pas présenté un SDSO. Nous avons d'abord testé les facteurs de risques reconnus du SDSO, soit l'âge, le nombre de jours d'exposition et la dose totale cumulative reçue d'opiacés et de benzodiazépines. Étonnamment, nous n'avons démontré aucune association entre celles-ci et la survenue d'un SDSO. Les articles de revue ayant évalué les facteurs de risques mentionnés ci-haut de développer un SDSO rapportent des rapports de cotes pour les différents facteurs de risque qui sont majoritairement inférieurs à 2 (48). De plus, comme nos patients qui n'ont pas présenté de SDSO présentaient quand même un risque au moins modéré de développer un SDSO, il est possible que la différence entre ceux qui ont fait ou non un SDSO ait été atténuée. Et surtout, notre cohorte de patients était petite, ce qui limite la puissance de ce test à démontrer

l'existence d'un lien potentiel avec le SDSO. Du même coup, nous avons voulu évaluer l'association potentielle de nouvelles variables, à savoir le type d'opiacé utilisé, la présence de dysfonction hépatique et rénale et l'utilisation d'agents inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, avec le SDSO. Pour les mêmes raisons que citées précédemment, aucun lien d'association n'a pu être démontré.

Finalement, nous avons voulu valider si la présence d'un SDSO chez les patients se traduisait par une prolongation de la durée de séjour aux SIP et de la durée d'hospitalisation. Malgré une augmentation significative de la durée d'administration de l'agent à l'étude chez les patients avec SDSO (2.8 jours versus 9.2 jours;  $p=0.02$ ), la durée de séjour aux SIP et la durée d'hospitalisation des patients avec SDSO étaient semblables à celles des patients sans SDSO, avec une tendance non significative vers une durée d'hospitalisation plus longue pour les patients avec SDSO. De nombreux facteurs peuvent influencer la durée de séjour aux SIP et la durée d'hospitalisation des patients, particulièrement chez une population hétérogène. De plus, la petite taille de l'échantillon de notre étude limite sa puissance à démontrer une différence entre les groupes. Il devient donc difficile de se prononcer sur la signification de ces résultats.

#### *4.2 FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE*

Cette étude comporte plusieurs forces. Premièrement, il s'agit d'un essai clinique randomisé réalisé en double aveugle, donc un devis d'étude ayant la plus haute valeur en terme de qualité méthodologique. À notre connaissance, il s'agit du premier essai clinique ayant comparé l'administration de la méthadone à l'administration de la morphine pour prévenir le SDSO

chez une clientèle pédiatrique à risque. De plus, tous les efforts ont été déployés pour limiter au maximum l'influence de potentiels facteurs confondants. En effet, toutes les données concernant l'utilisation des agents sédatifs-analgésiques ont été colligées et comparées, tant avant qu'après la randomisation. De même, le sevrage de l'opiacé en perfusion et des benzodiazépines a été standardisé et ajusté en fonction du niveau de risque de SDSO du patient. Enfin, nous avons analysé une multitude de conditions ayant pu avoir une incidence sur le développement du SDSO.

Cependant, notre étude présente certaines faiblesses, la principale étant la taille de notre échantillon. En effet, étant donné que certains patients n'ont pas complété le protocole à l'étude, nous n'avons pas atteint l'objectif initial de 20 patients par groupe pour détecter une différence de durée de sevrage d'au moins 16 heures. Ceci limite grandement la puissance statistique de l'étude à démontrer une différence entre les groupes, tout comme la capacité d'effectuer une association entre le SDSO et certaines variables. Notons cependant que dans une revue de la littérature existante sur la méthadone et le SDSO en pédiatrie, la majorité des études avaient des échantillons de moins de 40 patients (13). Ceci témoigne de la complexité de mener ce genre d'étude chez une population de SIP pour qui la durée moyenne de VM et donc potentiellement d'exposition aux opiacés, est de 48 heures (données locales). Également, plusieurs patients ont été exclus de l'étude pour non-respect du protocole (8 des 17 patients exclus). Une première hypothèse pour expliquer ceci est la complexité de cette étude. On peut se demander si le devis (double-placebo, sevrage des opiacés et des benzodiazépines contrôlé) était trop lourd pour la prise en charge quotidienne d'un patient complexe de SIP. Cependant, ce devis était essentiel pour contrôler les variables confondantes potentielles. De même, la

documentation des scores de NAS chaque 4 heures jusqu'à 72 heures après l'arrêt de l'opiacé à l'étude est susceptible de prolonger la durée d'hospitalisation chez certains patients et peut avoir contribué à retirer certains patients de l'étude. De plus, étant donné l'incidence élevée de SDSO chez les patients, on peut se demander si l'équipe traitante aurait pu exclure des patients dans le but de traiter rapidement et efficacement le SDSO. Enfin, l'évolution clinique d'un patient de SIP peut changer rapidement. Une détérioration clinique imprévisible du patient pourrait potentiellement expliquer un non-respect du protocole ou un retrait de l'étude. Un autre point négatif de notre étude est que le recrutement des patients s'est étalé sur une période de six ans (2003 à 2009) et ce, malgré l'inclusion de deux unités de soins intensifs pédiatriques tertiaires pour favoriser le recrutement. La prise en charge du SDSO elle-même et la prise en charge globale du patient de soins intensifs risquent d'avoir subi des changements sur une telle période de temps. Ceci est un autre élément qui limite et complexifie l'interprétation des résultats. De plus, l'utilisation du score de NAS pour le diagnostic du SDSO chez les patients âgés de plus de 3 mois a pu affecter la validité de nos résultats au sein de cette même tranche d'âge. Il faut cependant mentionner que le WAT-1, outil diagnostique du SDSO validé chez les patients de plus de 3 mois, n'était pas encore disponible au moment de réaliser notre étude. À ce moment, le score de NAS était le seul outil diagnostique validé disponible. Finalement, l'absence de données de PK limite l'interprétation qu'on peut faire de la relation entre la PK et la PD des médicaments à l'étude.

### 4.3 AVENUES FUTURES DE RECHERCHE SUR LE SDSO

Il est universellement admis qu'une méthode de sevrage optimale des opiacés a le potentiel de diminuer la durée de VM et les différentes durées de séjours hospitaliers chez l'enfant. De plus, l'inquiétude émise par Santé Canada (89) et de nombreux auteurs (12-14) sur l'association potentielle entre l'utilisation des agents sédatifs et la neuroapoptose chez l'enfant nous pousse davantage à tenter de trouver la méthode optimale de sevrage des opiacés, c'est-à-dire minimale, mais efficace. La découverte de cette méthode optimale repose sur un amalgame de plusieurs stratégies.

#### 4.3.1 Limiter l'exposition aux opiacés

Tout d'abord, il faut tenter de minimiser l'exposition aux opiacés. En effet, la tolérance et donc le SDSO, est directement proportionnelle à l'importance de l'exposition préalable aux opiacés. Une méthode pour y parvenir est l'utilisation de protocoles de sédation-analgésie. Chez la clientèle adulte des soins intensifs, il est bien établi que l'utilisation d'un protocole où la médication sédative-analgésique est ajustée en fonction d'une échelle, se traduit par une diminution des durées de VM et de séjour aux soins intensifs. D'ailleurs, les lignes directrices adultes de la Society of Critical Care Medicine sur la prise en charge de la douleur et de la sédation chez la clientèle des soins intensifs, recommandent l'utilisation systématique d'échelles de douleur/sédation avec ajustement en conséquence de la médication. Ces études n'ont cependant pas réussi à démontrer une différence significative quant à la dose cumulative d'opiacés reçue (mg/kg/jour de VM) (90) (91). Cette pratique chez la clientèle des SIP a été moins étudiée. Garcia Guerra et al. ont rapporté que 64% des unités de SIP canadiennes

sondées n'utilisaient aucun algorithme d'ajustement de la sédation/analésie basée sur une échelle (19). De plus, on sait que le niveau de sédation des enfants hospitalisés aux SIP est souvent sous optimal, la sédation trop profonde étant beaucoup plus fréquente que la sédation insuffisante (14). Il plaît donc à l'esprit de penser que l'évaluation systématique du niveau de sédation/analésie des patients avec ajustement de la médication selon des cibles déterminées pourraient potentiellement diminuer l'exposition aux opiacés chez ces enfants. Kongkiattikul et al. ont d'ailleurs démontré que la seule évaluation systématique de la douleur et de la sédation chez l'enfant (sans protocole d'ajustement de la médication) se traduisait par une diminution significative de la dose cumulative de benzodiazépines et par une baisse (non statistiquement significative;  $p=0.06$ ) de la dose totale cumulative d'opiacés. (92) Quant à eux, Curley et al. ont effectué un essai clinique randomisé comparant une telle approche, cumulée à un ajustement standardisé de la médication, avec les soins usuels. Même si la durée de VM et la dose totale cumulative d'opiacés (mg/kg/jour de VM) étaient identiques, le nombre de jours d'exposition aux opiacés était significativement plus bas dans le groupe avec ajustement standardisé de la médication (93).

Une autre tactique utilisée pour diminuer l'exposition aux opiacés est l'interruption quotidienne des perfusions des médicaments utilisés. En effet, les études adultes ont démontré que cette pratique se traduisait par une diminution du nombre de jours de VM, une diminution de la durée de séjour aux soins intensifs, une diminution de la dose totale cumulative d'opiacés et une diminution de la détresse psychologique des patients (94). Le contexte propre à la pédiatrie, entre autres la collaboration limitée des patients liée à l'âge et la prise en charge des voies aériennes plus difficile, génère une certaine réticence à l'application d'une telle pratique

parmi les praticiens. Les rares études effectuées auprès de la clientèle des SIP (95, 96) n'ont pas réussi à reproduire les mêmes résultats que chez la clientèle adulte, mais cette avenue se doit d'être explorée.

#### *4.3.2 Utilisation de protocoles de sevrage des opiacés*

L'utilisation de protocoles de sevrage des opiacés chez les patients à risque de développer un SDSO aurait le potentiel de limiter à la fois l'exposition aux opiacés et l'incidence de SDSO. En effet, dans une méta-analyse des études pédiatriques, Dervan et al. ont rapporté que l'utilisation d'un protocole de sevrage des opiacés utilisant la méthadone était associée à une incidence moindre de SDSO (13). Par contre, cette méta-analyse regroupait seulement 3 études. Plus récemment, Amirnovin et al. ont démontré que l'utilisation d'un protocole de sevrage des opiacés avec la méthadone entraînait une diminution significative du temps d'exposition aux opiacés et aux benzodiazépines associée à une baisse de l'incidence du SDSO et ultimement, de la durée d'hospitalisation (12). Il reste à voir si les futures études confirmeront une exposition moindre aux opiacés et si cette exposition réduite se traduira par une diminution de l'incidence du SDSO chez la clientèle pédiatrique.

#### *4.3.3 Choix de la molécule pharmacologique*

La méthadone présente un avantage pharmacologique certain dans la prévention du SDSO, mais la grande variabilité intra et interindividuelle de son métabolisme et l'effet potentiel de l'ontogénie sur son métabolisme sont un frein à son utilisation. En effet, les études sur la PK de la méthadone en pédiatrie sont peu nombreuses (56 patients) et effectuées majoritairement

chez des adolescents en récupération post opératoire (31 des 56 patients), donc avec des voies métaboliques hépatiques et rénales matures (69). Des études supplémentaires chez la clientèle des SIP, particulièrement chez les moins de 2 ans (qui représentent la majorité de nos enfants sous VM et qui ont un enjeu potentiel de maturation des différentes voies métaboliques), sont souhaitables avant de conclure à l'absence de variations de la PK de la méthadone en fonction de l'âge. Par ailleurs, l'hétérogénéité de la population des SIP ne permet pas d'imaginer qu'un seul agent pharmacologique réponde à toutes les situations de prévention ou de traitement du SDSO. Il y a un intérêt grandissant envers l'utilisation des agonistes adrénergiques centraux alpha-2 sélectifs (dexmédétomidine et clonidine) dans la prise en charge du sevrage des opiacés. Premièrement, ces agents ont des propriétés analgésiques. Ils possèdent donc le potentiel de réduire l'exposition aux opiacés et donc, l'incidence du SDSO si utilisés concomitamment avec les opiacés (37). De plus, la stimulation des récepteurs présynaptiques alpha-2 dans le SNC entraîne une inhibition du tonus sympathique avec diminution du relargage de noradrénaline. Or, la dépendance physique aux opiacés se caractérise par une hyperexcitabilité neuronale du LC, source principale de l'innervation noradrénergique du SNC. En bloquant directement la décharge noradrénergique, on bloque potentiellement la voie finale commune des mécanismes cellulaires sous-jacents à la physiopathologie du SDSO. Les données pédiatriques actuelles sur l'utilisation de la dexmédétomidine pour prévenir et/ou traiter le SDSO sont encore à l'état d'études de cas, mais sont encourageantes et l'utilisation de ces molécules dans les unités de SIP est en expansion (97).

#### 4.3.4 Individualisation du traitement

La personnalisation de la prise en charge du SDSO est un élément déterminant et possiblement prioritaire au choix de l'opiacé. La dose et la vitesse de sevrage de l'opiacé choisi devraient être ajustées en fonction du risque du patient de développer un SDSO. Amirnovin et al. et Steineck et al. ont tous deux utilisé une méthode de sevrage qui était ajustée en fonction du risque de SDSO du patient, ce qui s'est traduit par une diminution de la durée de sevrage de l'opiacé et de l'incidence du SDSO (12, 81). Ceci appuie l'idée qu'on pourrait sevrer plus rapidement les patients dont le risque de développer un SDSO est plus faible et ainsi diminuer potentiellement leur exposition aux opiacés. Pour le patient à risque élevé de SDSO, un sevrage plus prudent pourrait potentiellement réduire l'incidence du SDSO.

La PK des opiacés chez la population hétérogène des SIP est variable et imprévisible. Le volume de distribution est plus grand chez le jeune enfant (< 1 an) que chez l'adulte en raison d'un contenu corporel en eau plus élevé, de même que d'une concentration plus faible des protéines plasmatiques. Les circuits enzymatiques hépatiques de phase 1 et 2, tout comme la filtration glomérulaire, sont immatures à la naissance et atteignent leur pleine capacité vers l'âge de 2 ans, affectant ainsi l'élimination des opiacés (87). De même, le processus inflammatoire abondamment rencontré chez la clientèle des SIP, a beaucoup d'impacts sur la PK des médicaments. En effet, dans les états inflammatoires, la synthèse de la protéine plasmatique  $\alpha$ 1- acide glycoprotéine est augmentée. Comme la méthadone a une grande affinité pour cette protéine, la fraction libre et active de la méthadone s'en trouve réduite. De plus, l'inflammation augmenterait l'expression et l'activité du transporteur d'efflux transmembranaire P-glycoprotéine (P-gp) (37). Ce transporteur de la super famille des

adénosine-triphosphate (ATP) binding cassette est exprimé abondamment par les cellules épithéliales de l'intestin grêle, les hépatocytes, les cellules épithéliales du tubule proximal et par les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (87). Comme la méthadone et la morphine sont des substrats de la P-gp, l'élimination intestinale, hépatique et rénale de ces opiacés est accrue, tout comme leur pénétrance dans le SNC est réduite, ce qui peut contribuer à une baisse d'efficacité de ces médicaments (37). Ceci revient à dire que l'utilisation d'une dose fixe selon le poids est probablement inadéquate. Il faudrait développer des modèles posologiques basés sur l'allométrie ou encore développer des biomarqueurs nous permettant d'évaluer adéquatement la PK des opiacés chez nos patients. Pour ce faire, il faut multiplier les essais cliniques étudiant la PK et la pharmacodynamie (PD) des opiacés, spécifiquement chez la clientèle des SIP.

### *Pharmacogénétique*

Une proportion significative de la variabilité interindividuelle dans la réponse aux opiacés est probablement expliquée par des facteurs génétiques qui influencent la biodisponibilité, le métabolisme et le site d'action de ces médicaments, donc la PK et la PD des opiacés

La morphine et la méthadone sont des substrats de la P-gp, qui est encodée par le gène ABCB1(MDR1). Au moins 38 polymorphismes à nucléotide simple (SNP) ont été rapportés dans la région codante de ce gène (98). Un des SNP les plus étudiés est le 3435C >T. Chez les patients homozygotes pour le SNP 3435T, l'expression et l'activité de la P-gp intestinale seraient réduites de moitié, ce qui se traduirait par une augmentation de la biodisponibilité des

opiacés avec une réponse analgésique améliorée ainsi que par une diminution des doses quotidiennes nécessaires de l'opiacé (99).

Les opiacés sont métabolisés majoritairement par les enzymes du CYP450 et/ou par glucuroconjugaison au foie. Un des polymorphismes génétiques le plus étudiés est celui qui affecte le CYP2D6 et qui produit 4 phénotypes distincts d'activité enzymatique : les métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et ultrarapides. Comme la méthadone est un substrat du CYP2D6, la vitesse d'élimination et l'efficacité de celle-ci peuvent être grandement variables en fonction du phénotype impliqué. Quant à elle, la morphine est métabolisée par UGT2B7, une enzyme hépatique de phase 2. Le gène encodant pour UGT2B7 est porteur d'un SNP -840G >A dans le promoteur du gène. Les porteurs des allèles GG et GA auraient une réduction significative de la glucuroconjugaison de la morphine. Cependant, les résultats des études actuelles sont contradictoires en ce qui concerne l'impact de ces SNP sur la réponse analgésique et la clairance hépatique de la morphine (53, 99).

Finalement, le gène codant pour le récepteur MOR (OPRM1), principal récepteur impliqué dans la réponse analgésique et la tolérance aux opiacés, est le site de nombreux SNP (plus d'une centaine). Parmi ceux-ci, le plus significatif est probablement le SNP A118G. Il induit un changement d'asparagine pour un acide aspartique (mutation faux sens) dans le domaine extracellulaire du récepteur, ce qui se traduit par une diminution du nombre de sites de N-glycosylation du récepteur (100). Les patients porteurs des allèles GG ou GA présenteraient des scores de douleur plus élevés ainsi qu'une réponse analgésique réduite aux opiacés (53, 99, 100).

Globalement, avant d'implanter une analgésie personnalisée, il nous faut étudier et comprendre davantage la signification clinique et les interactions des différents SNP impliqués dans la PK et la PD des opiacés. Il est possible qu'une meilleure compréhension de ces variations génétiques permette une gestion plus efficiente de la médication analgésique et par conséquent, de ses effets secondaires.

## CHAPITRE 5 : CONCLUSION

La pertinence de l'utilisation d'une médication analgésique-sédative chez la clientèle sous support ventilatoire mécanique des SIP est bien démontrée. Pour ce faire, les opiacés sont la classe d'agents pharmacologiques la plus utilisée chez cette clientèle. Cependant, lorsque l'exposition aux opiacés se prolonge au-delà de 3 à 5 jours, ou lorsque la dose totale cumulative d'opiacés dépasse 150 mg/kg d'équivalent morphine, la tolérance aux opiacés est bien établie et les enfants présentent un risque d'au moins 50% de développer un SDSO à l'arrêt et/ou à la diminution des doses de l'opiacé utilisé. À ce jour, on ignore toujours la méthode optimale de sevrage des opiacés, qui permettrait de prévenir l'apparition du SDSO tout en minimisant la durée d'exposition aux opiacés et la durée d'hospitalisation. Malgré un algorithme de sevrage des opiacés standardisé et ajusté en fonction du risque de développer un SDSO, 51.6% de nos patients ont présenté un SDSO. Ceci témoigne de la complexité et de l'importance du SDSO, de même que de la pertinence de ce sujet de recherche.

Malgré les avantages pharmacologiques théoriques de la méthadone sur la physiopathologie du SDSO, nous n'avons pas démontré de bénéfices à l'utilisation de la méthadone comparativement à la morphine pour prévenir le SDSO. Cependant, comme il s'agissait d'une étude avec une petite taille d'échantillon, sa puissance était probablement insuffisante pour démontrer un tel bénéfice. Par contre, la méthadone a semblé démontrer un profil de sécurité intéressant avec moins de dépression respiratoire que l'utilisation de la morphine et des effets hémodynamiques similaires.

Les prochaines études sur la prévention du SDSO devraient évaluer l'impact de différentes stratégies de limitation de l'exposition aux opiacés (échelles analgésiques, protocoles d'administration et de sevrage des opiacés, interruption quotidienne des opiacés) sur l'incidence du SDSO. Ces stratégies auront de plus le potentiel de limiter les effets neurobiologiques néfastes potentiels des opiacés.

Compte tenu de la diversité et de la complexité des mécanismes impliqués dans la physiopathologie du SDSO, il est improbable de penser qu'une seule molécule puisse convenir pour prévenir et/ou traiter le SDSO pour tous nos patients. L'utilisation d'opiacés purs ou d'opiacés avec effet antagoniste des NMDA comme la méthadone pourrait possiblement se faire simultanément avec l'usage de d'autres molécules, telles que les agonistes adrénergiques centraux alpha-2 sélectifs qui ont eux aussi le potentiel de limiter l'exposition totale aux opiacés.

La variabilité interindividuelle dans la réponse aux opiacés est la conséquence de plusieurs facteurs, tels la maturation, la croissance (poids et taille), les variations génétiques (PK et PD), la forme galénique de la médication utilisée (commerciale versus préparation magistrale), la présence d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, les interactions médicamenteuses, la maladie sous-jacente, et potentiellement d'autres influences encore inconnues. Outre de parfaire nos connaissances sur les différents polymorphismes génétiques, le réel défi demeure dans le développement de modèles PK (ou PK-PD) qui soient capables d'intégrer tous ces facteurs pour un même patient afin de personnaliser son traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Tobias JD. Sedation and analgesia in paediatric intensive care units: a guide to drug selection and use. *Paediatr Drugs*. 1999;1(2):109-26.
2. Tobias JD. Monitoring the depth of sedation in the pediatric ICU patient: where are we, or more importantly, where are our patients? *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(6):715-8.
3. Marx CM, Rosenberg DI, Ambuel B, Hamlett KW, Blumer JL. Pediatric intensive care sedation: survey of fellowship training programs. *Pediatrics*. 1993;91(2):369-78.
4. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006;32(8):1125-36.
5. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(4):795-822.
6. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1990;73(4):661-70.
7. Carr DB, Todres ID. Fentanyl infusion and weaning in the pediatric intensive care unit: toward science-based practice. *Crit Care Med*. 1994;22(5):725-7.
8. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1992;326(1):1-9.
9. Quinn MW, Otoo F, Rushforth JA, Dean HG, Puntis JW, Wild J, et al. Effect of morphine and pancuronium on the stress response in ventilated preterm infants. *Early Hum Dev*. 1992;30(3):241-8.
10. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208-25.
11. Vet NJ, Kleiber N, Ista E, de Hoog M, de Wildt SN. Sedation in Critically Ill Children with Respiratory Failure. *Front Pediatr*. 2016;4:89.
12. Amirnovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, Lieu P, Koh JY, Rodgers JW, et al. Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(11):1024-32.
13. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(3):228-39.
14. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1524-34.
15. Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA, et al. Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med*. 2017;45(4):584-90.
16. Alvarez RV, Palmer C, Czaja AS, Peyton C, Silver G, Traube C, et al. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2018;195:206-12.

17. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA*. 2003;290(18):2464-9.
18. Zuppa AF, Curley MAQ. Sedation Analgesia and Neuromuscular Blockade in Pediatric Critical Care: Overview and Current Landscape. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(5):1103-16.
19. Garcia Guerra G, Joffe AR, Cave D, Duff J, Duncan S, Sheppard C, et al. Survey of Sedation and Analgesia Practice Among Canadian Pediatric Critical Care Physicians. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):823-30.
20. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):246-55.
21. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972-86.
22. Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR, Healy M, Howlett MM, Gallagher PJ, et al. Efficacy of alpha2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(2):e66-75.
23. Gilman's Ga. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Twelfth Edition ed. Shanahan J.F NC, editor: The McGraw-Hill Companies, ; 2011. 2084 p.
24. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain physician*. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
25. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med*. 1994;22(5):763-7.
26. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1(2):119-23.
27. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(6):2122-32.
28. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*. 1998;7(5):364-9.
29. Anand KJ, Arnold JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med*. 1994;22(2):334-42.
30. Yaster M, Kost-Byerly S, Berde C, Billet C. The management of opioid and benzodiazepine dependence in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 1996;98(1):135-40.
31. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1396-406.
32. Burma NE, Kwok CH, Trang T. Therapies and mechanisms of opioid withdrawal. *Pain management*. 2017;7(6):455-9.

33. Dang VC, Christie MJ. Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brain neurons. *British journal of pharmacology*. 2012;165(6):1704-16.
34. Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I, Zaglia F, Rossetti E, Vitale F, et al. Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU: A Multicenter Study on Iatrogenic Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):e86-e91.
35. Dang VC, Christie MJ. Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brain neurons. *British journal of pharmacology*. 2012;165(6):1704-16.
36. Nestler EJ. Molecular Mechanisms Underlying Opiate Addiction: Implications for Medications Development. *Seminars in Neuroscience*. 1997;9:84-93.
37. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2019;380(4):365-78.
38. Stoeber M, Jullie D, Lobingier BT, Laeremans T, Steyaert J, Schiller PW, et al. A Genetically Encoded Biosensor Reveals Location Bias of Opioid Drug Action. *Neuron*. 2018;98(5):963-76 e5.
39. Ouyang H, Liu S, Zeng W, Levitt RC, Candiotti KA, Hao S. An emerging new paradigm in opioid withdrawal: a critical role for glia-neuron signaling in the periaqueductal gray. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:940613.
40. Best KM, Boullata JI, Curley MA. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(2):175-83.
41. Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(4):293-8.
42. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med*. 1999;27(1):196-9.
43. French JP, Nocera M. Drug withdrawal symptoms in children after continuous infusions of fentanyl. *J Pediatr Nurs*. 1994;9(2):107-13.
44. Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr*. 1994;83(11):1194-9.
45. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy*. 2001;21(12):1566-73.
46. Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, Kielma D, Cimino M, Heard CM. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(9):805-10.
47. Harthan AA, Buckley KW, Heger ML, Fortuna RS, Mays K. Medication adsorption into contemporary extracorporeal membrane oxygenator circuits. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):288-95.
48. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A, et al. Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(2):148-56.

49. Cloutier K LV, Laflamme G, Samson ME, Wagner I, Morissette G. Evaluation of iatrogenic withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit (résumé). *Critical Care Medicine*. 2019;47:468
50. Chen CH, Wang SC, Tsou HH, Ho IK, Tian JN, Yu CJ, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients. *Pharmacogenomics*. 2011;12(10):1397-406.
51. Crowley JJ, Oslin DW, Patkar AA, Gottheil E, DeMaria PA, Jr., O'Brien CP, et al. A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence. *Psychiatr Genet*. 2003;13(3):169-73.
52. Jones JD, Luba RR, Vogelmann JL, Comer SD. Searching for evidence of genetic mediation of opioid withdrawal by opioid receptor gene polymorphisms. *Am J Addict*. 2016;25(1):41-8.
53. Vieira CMP, Fragoso RM, Pereira D, Medeiros R. Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review. *Mol Med Rep*. 2019;19(3):1423-34.
54. Finnegan LP, Connaughton JF, Jr., Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis*. 1975;2(1-2):141-58.
55. Franck L, Vilardi J. Assessment and management of opioid withdrawal in ill neonates. *Neonatal Netw*. 1995;14(2):39-48.
56. Ducharme C, Carnevale FA, Clermont MS, Shea S. A prospective study of adverse reactions to the weaning of opioids and benzodiazepines among critically ill children. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005;21(3):179-86.
57. Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA, Colpaert KD, Czarnecki ML, Ghanayem NS, et al. A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth Analg*. 2006;102(4):1045-50.
58. Jenkins IA, Playfor SD, Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(7):675-83.
59. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):573-80.
60. Cho HH, O'Connell JP, Cooney MF, Inchiosa MA, Jr. Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation: case report and review of the literature. *J Intensive Care Med*. 2007;22(3):173-9.
61. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(4):329-33.
62. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2009;43(9):1506-11.
63. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(4):13-24.
64. Plante. La méthadone (Metadol). *Québec Pharmacie*. 2001;48(9):7.
65. Berde CB, Beyer JE, Bournaki MC, Levin CR, Sethna NF. Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3- to 7-year-old children. *J Pediatr*. 1991;119(1 Pt 1):136-41.

66. Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65(1):12-8.
67. Gannon C. The use of methadone in the care of the dying. *European journal of palliative care.* 1997;4(5):152-8.
68. Berde CB SN, Hale RS. Pharmacokinetics of methadone in children and adolescents in the perioperative period. *Anesthesiology.* 1987;67(3A):1.
69. Ward RM, Drover DR, Hammer GB, Stemland CJ, Kern S, Tristani-Firouzi M, et al. The pharmacokinetics of methadone and its metabolites in neonates, infants, and children. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(6):591-601.
70. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical pharmacokinetics.* 2002;41(14):1153-93.
71. Owens DA. Methadone or Morphine? Comparison for Pain Management in Palliative Care. *Journal of hospice and palliative nursing.* 2008;10(6):334-7.
72. Sharma A, Tallchief D, Blood J, Kim T, London A, Kharasch ED. Perioperative pharmacokinetics of methadone in adolescents. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1153-61.
73. Stemland CJ, Witte J, Colquhoun DA, Durieux ME, Langman LJ, Balireddy R, et al. The pharmacokinetics of methadone in adolescents undergoing posterior spinal fusion. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(1):51-7.
74. Horst J, Frei-Jones M, Deych E, Shannon W, Kharasch ED. Pharmacokinetics and analgesic effects of methadone in children and adults with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(12):2123-30.
75. Gourlay GK, Willis RJ, Wilson PR. Postoperative pain control with methadone: influence of supplementary methadone doses and blood concentration--response relationships. *Anesthesiology.* 1984;61(1):19-26.
76. Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 1987;41(4):392-401.
77. Bowens CD, Thompson JA, Thompson MT, Breitzka RL, Thompson DG, Sheeran PW. A trial of methadone tapering schedules in pediatric intensive care unit patients exposed to prolonged sedative infusions. *Pediatr Crit Care Med.* 2010.
78. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 2005;100(8):1101-9.
79. Lainwala S, Brown ER, Weinschenk NP, Blackwell MT, Hagadorn JI. A retrospective study of length of hospital stay in infants treated for neonatal abstinence syndrome with methadone versus oral morphine preparations. *Adv Neonatal Care.* 2005;5(5):265-72.
80. Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2011.
81. Steineck KJ, Skoglund AK, Carlson MK, Gupta S. Evaluation of a pharmacist-managed methadone taper\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(3):206-10.
82. Johnson PN, Boyles KA, Miller JL. Selection of the initial methadone regimen for the management of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill children. *Pharmacotherapy.* 2012;32(2):148-57.

83. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3216-21.
84. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2898-904.
85. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain.* 2003;19(5):286-97.
86. Zimmermann C, Seccareccia D, Booth CM, Cottrell W. Rotation to methadone after opioid dose escalation: How should individualization of dosing occur? *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19(2):25-31.
87. Matalova P, Urbanek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metab Rev.* 2016;48(1):70-9.
88. Zhu H, Barr GA. Opiate withdrawal during development: are NMDA receptors indispensable? *Trends in pharmacological sciences.* 2001;22(8):404-8.
89. Canada S. Résumé de l'examen de l'innocuité - Benzodiazépines et barbituriques - Évaluation du risque potentiel d'effets néfastes sur le développement des cerveaux des enfants (troubles neurodéveloppementaux) <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/examens-innocuite/benzodiazepines-barbituriques-evaluation-risque-potentiel-effets-nefastes-developpement-cerveaux-enfants.html>2017-12-22 [
90. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9713):475-80.
91. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e73.
92. Kongkiattikul L, Dagenais M, Ruo N, Fontela P, Di Genova T, Zavalkoff S. The impact of a quality improvement project to standardize pain, agitation, and withdrawal assessments on the use of morphine and midazolam in the Pediatric Intensive Care Unit. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(4):322-30.
93. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant MJ, Asaro LA, Cheifetz IM, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(4):379-89.
94. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471-7.
95. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):131-5.
96. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaat CW, Knibbe CA, Mooij MG, van Woensel JB, et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):233-44.
97. Oschman A, McCabe T, Kuhn RJ. Dexmedetomidine for opioid and benzodiazepine withdrawal in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(13):1233-8.

98. Levran O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet.* 2008;17(14):2219-27.
99. Shi Q, Cleeland CS, Klepstad P, Miaskowski C, Pedersen NL, Gene QOLC. Biological pathways and genetic variables involved in pain. *Qual Life Res.* 2010;19(10):1407-17.
100. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K. Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11(2):115-23.
101. Morley CJ, Thornton AJ, Fowler MA, Cole TJ, Hewson PH. Respiratory rate and severity of illness in babies under 6 months old. *Arch Dis Child.* 1990;65(8):834-7.
102. Iliff A. LV. Pulse rate, respiratory rate, and body temperature of children between two months and eighteen years of age. *Child Development.* 1952;23(4):237-45.
103. Part 10: pediatric advanced life support. European Resuscitation Council. *Resuscitation.* 2000;46(1-3):343-99.

## ANNEXE 1: THE NEONATAL ABSTINENCE SCORE

**NAME :**

**DATE :**

**DAILY AVERAGE SCORE :**

SIGNS AND SYMPTOMS	SCORE	0h	4h	8h	12h	16h	20h
High-pitched Cry	2						
Continuous High-Pitched Cry	3						
Sleeps <1h after feeding	3						
Sleeps <2h after feeding	2						
Sleeps <3h after feeding	1						
Hyperactive Moro Reflex	2						
Markedly Hyperactive Moro Reflex	3						
Mild Tremors When Disturbed	1						
Marked Tremors When Disturbed	2						
Mild Tremors When Undisturbed	3						
Marked Tremors When Undisturbed	4						
Increased Muscle Tone	2						
Generalized Convulsions	5						
Frantic Sucking Fist	1						
Poor Feeding	2						
Regurgitation	2						
Projectile Vomiting	3						
Loose Stools	2						
Watery Stools	3						
Dehydration	2						
Frequent Yawning	1						
Sneezing	1						
Nasal Stuffiness	1						
Sweating	1						
Mottling	1						
Fever Less Than 101°F	1						
Fever Greater Than 101°F	2						
Respiratory Rate > 60 / min.	1						
Respiratory Rate > 60 / min. With Retractions	2						
Excoriation of Nose	1						
Excoriation of Knees	1						
Excoriation of Toes	1						
<b>TOTAL</b>							
<b>Initials</b>							

Tiré de (54)

## ANNEXE 2 : DÉFINITION DES PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES

- Un épisode de dépression respiratoire était défini par un et/ou l'autre des deux critères suivants:

1. Une diminution de la fréquence respiratoire définie comme étant une fréquence respiratoire inférieure à un écart-type de la moyenne pour l'âge soit (101, 102) :

Âge	Fréquence respiratoire
1-28 jours de vie	< 30 respirations/minute
1-6 mois	< 25 respirations/minute
6 mois à 6 ans	< 20 respirations/minute
6 ans à 12 ans	< 15 respirations/minute
> 12 ans	< 10 respirations/minute

2. Une diminution de la saturation en oxygène inférieure à 92 %.

L'infirmier(ère) du patient notait sur une feuille prévue à cet effet chacun de ces épisodes en y inscrivant la fréquence respiratoire du patient, sa saturation en oxygène, la quantité d'oxygène que le patient recevait au moment de l'épisode, les actions prises pour corriger la situation (par exemple, administration d'oxygène supplémentaire) et le niveau d'amplitude respiratoire (diminuée, normale ou augmentée).

- Un épisode d'hypotension était défini par la valeur de tension artérielle systolique (TAs) que présente l'enfant selon son âge. Les bornes de TAs utilisées étaient définies par le Pediatric Advanced Life Support(103) :

Âge	Tension artérielle systolique
1 à 28 jours	< 60 mmHg
1 à 12 mois	< 70 mmHg
1 à 10 ans	< 70 + (2 X âge en années) mmHg
> 10 ans	< 90 mmHg

### ANNEXE 3 : DOSES ÉQUIANALGÉSIQUES DE DIFFÉRENTS OPIACÉS

Agent	Puissance(1)	Doses cumulatives : Risque modéré	Doses cumulatives : Risque élevé
Morphine IV	1	≥ 150 mg/kg	≥ 250 mg/kg
Fentanyl IV	100	≥ 1.5 mg/kg	≥ 2.5 mg/kg
Sufentanil IV	1000	≥ 0.15 mg/kg	≥ 0.25 mg/kg
Hydromorphone IV	5	≥ 30 mg/kg	≥ 50 mg/kg

\*Les patients devaient avoir reçu une dose cumulative équivalente ou supérieure d'opiacés pour être à risque modéré (50%) ou élevé (100%) de présenter un SDSO.

Dans l'éventualité où un patient aurait reçu plus d'un opiacé (par exemple, 4 jours de fentanyl en perfusion continue puis 5 jours de morphine en perfusion continue par la suite), les durées de perfusion continue étaient additionnées et ainsi cela permettait d'obtenir la durée totale de traitement (4 + 5 = 9). Le même principe de sommation s'appliquait aux doses cumulatives. Les doses étaient additionnées suite à une conversion en équivalent morphine.

## ANNEXE 4 : ÉNUMÉRATION DES DONNÉES À COLLECTER

<b>Données démographiques</b>	Date de naissance Âge gestationnel à la naissance Sexe Poids Taille Origine ethnique
<b>Données cliniques</b>	Diagnostic primaire Diagnostics secondaires Date et heure d'admission à l'hôpital Date et heure d'admission à l'USIP Nom du médecin traitant et prescripteur Laboratoires ( <i>selon disponibilité</i> ) Électrolytes (Na, K, Ca, Mg, PO <sub>4</sub> ) Albumine Urée / Créatinine sérique AST / ALT / bilirubine
<b>Données concernant l'administration d'opiacé</b>	Dose cumulative d'opiacé à la randomisation Date et heure de début du traitement de l'opiacé Date et heure de la randomisation (début du sevrage) Vitesse de perfusion maximale de l'opiacé Vitesse de perfusion à la randomisation
<b>Données concernant la médication concomitante</b>	Nom du médicament Dose / Voie d'administration / Posologie Date de début du traitement Date de cessation du traitement <i>Concernant les sédatifs :</i> Date de début du sevrage Date de fin du sevrage Évolution de la dose quotidienne

Fréquence de collecte :

L'évolution des patients était évaluée quotidiennement par les résidents en pharmacie et toutes les données disponibles étaient collectées selon leur disponibilité grâce à une feuille de collecte standardisée.

## ANNEXE 5 : PROTOCOLE DE SEVRAGE PATIENTS À RISQUE MODÉRÉ SDSO

	Méthadone entérale	Morphine entérale	Si présence de SDSO
<b>Palier 1</b>	0.1 mg/kg/dose PO q8h X 3 doses. DOSE MAX : 5 mg/dose.	0.3 mg/kg/dose PO q4h X 6 doses. DOSE MAX : 15 mg/dose	<ul style="list-style-type: none"> <li>❶ Administrer 0.1mg/kg de morphine IV*.</li> <li>❷ Augmenter la dose quotidienne de 50% et administrer selon les intervalles du palier 1.</li> </ul>
			Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV**
<b>Palier 2</b>	Diminuer la dose quotidienne de 50% et administrer q12h X 2 doses.	Diminuer la dose quotidienne de 50% et administrer q4h X 6 doses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❶ Administrer 0.1mg/kg de morphine IV*.</li> <li>❷ Reprendre palier 1.</li> </ul>
			Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV**
<b>Palier 3</b>	Diminuer la dose quotidienne de 50% et administrer q24h X 1 dose puis cesser.	Diminuer la dose quotidienne de 50% et administrer q4h X 6 doses puis cesser.	<ul style="list-style-type: none"> <li>❶ Administrer 0.1mg/kg de morphine IV*.</li> <li>❷ Reprendre palier 2.</li> </ul>
			Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV**

\* Si aucun accès veineux n'était disponible lors de la survenue d'un SDSO, une dose de 0.3 mg/kg de morphine PO était administrée. Dans ce cas, si cette dose n'était pas efficace après 30 minutes pour soulager les symptômes de sevrage, une dose de 0.1mg/kg de lorazépam PO était administrée.

\*\*Si après l'administration du lorazépam, la symptomatologie du patient ne s'améliorait pas, la gestion de l'épisode était laissée à la discrétion de l'équipe médicale et les interventions faites par celle-ci étaient entièrement documentées.

### Gestion de l'opiacé en perfusion :

1. Diminuer la dose de 50% 4 heures après la première dose de l'agent de sevrage.
2. Cesser la perfusion 4 heures plus tard (soit 8 heures après la première dose de l'agent de sevrage).

### Sevrage des benzodiazépines :

1. Sevrage à débiter 4 heures après la première dose du médicament à l'étude.
2. Diminuer la benzodiazépine de **33% par jour** de la dose totale quotidienne au moment du début du sevrage.
3. Sevrage complété en 3 jours.

## ANNEXE 6 : PROTOCOLE DE SEVRAGE PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ SDSO

	<b>Méthadone entérale</b>	<b>Morphine entérale</b>	<b>Si présence de SDSO</b>
<b>Palier 1</b>	0.1 mg/kg/dose PO q8h X 3 doses DOSE MAX : 5 mg/dose	0.3 mg/kg/dose PO q4h X 6 doses DOSE MAX : 15 mg/dose	<p>❶ Administrer 0.1 mg/kg de morphine IV*.</p> <p>❷ Augmenter la dose quotidienne de 50% et administrer selon les intervalles du palier 1.</p> <p>Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV**</p>
<b>Palier 2</b>	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q12h X 2 doses.	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q4h X 6 doses.	<p>❶ Administrer 0.1 mg/kg de morphine IV*.</p> <p>❷ Reprendre palier 1.</p> <p>Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV **</p>
<b>Palier 3</b>	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q24h X 1 dose.	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q4h X 6 doses.	<p>❶ Administrer 0.1 mg/kg de morphine IV*</p> <p>❷ Reprendre palier 2.</p> <p>Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV**</p>
<b>Palier 4</b>	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q24h X 1 dose.	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q4h X 6 doses.	<p>❶ Administrer 0.1 mg/kg de morphine IV*.</p> <p>❷ Reprendre palier 3.</p> <p>Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV **</p>
<b>Palier 5</b>	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q24h X 1 dose.	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q4h X 6 doses.	<p>❶ Administrer 0.1 mg/kg de morphine IV*.</p> <p>❷ Reprendre palier 4.</p> <p>Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV**</p>
<b>Palier 6</b>	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q24h X 1 dose, puis cesser.	Diminuer la dose quotidienne de 33% et administrer q4h X 6 doses, puis cesser.	<p>❶ Administrer 0.1 mg/kg de morphine IV*.</p> <p>❷ Reprendre palier 5.</p> <p>Si la dose de morphine IV n'est pas efficace après 10 minutes, administrer 0.1mg/kg de lorazépam IV** et rester au même palier.</p>

\* Si aucun accès veineux n'était disponible lors de la survenue d'un SDSA, une dose de 0.3 mg/kg de morphine PO devait être administrée. Dans ce cas, si cette dose n'était pas efficace après 30 minutes pour soulager les symptômes de sevrage, une dose de 0.1mg/kg de lorazépam PO devait être administrée.

\*\*Si après l'administration du lorazépam, la symptomatologie du patient ne s'améliorait pas, la gestion de l'épisode était laissée à la discrétion de l'équipe médicale. Les interventions faites par celle-ci étaient entièrement documentées.

#### **Gestion de l'opiacé en perfusion :**

1. Diminuer la dose de 50% 4 heures après la première dose de l'agent de sevrage.
2. Rediminuer de 50% 8 heures plus tard (soit 12 heures après la première dose de l'agent de sevrage).
3. Cesser la perfusion 8 heures plus tard (soit 20 heures après la première dose de l'agent de sevrage).

#### **Sevrage des benzodiazépines :**

1. Sevrage à débiter 4 heures après la première dose du médicament à l'étude.
2. Diminuer la benzodiazépine de **20% par jour** de la dose totale quotidienne au moment du début du sevrage.
3. Sevrage complété en 5 jours.

## ANNEXE 7 : OPÉRATIONNALISATION DU DEVIS DOUBLE-AVEUGLE – BRAS RISQUE MODÉRÉ DE SDSO

### Groupe méthadone :

#### Palier 1 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
	50%	Cx			
MÉ		MÉ		MÉ	
P	P	P	P	P	P

#### Palier 2 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ			MÉ		
P	P	P	P	P	P

#### Palier 3 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ					
P	P	P	P	P	P

### Groupe morphine :

#### Palier 1 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
	50%	Cx			
P		P		P	
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 2 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P			P		
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 3 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P					
MO	MO	MO	MO	MO	MO

### Légende :

*Nature de l'agent à administrer :*

MÉ : Méthadone

MO : Morphine

P : Placebo

*Gestion de la perfusion de l'opiacé :*

50% : Diminution de 50% de la dose de perfusion de l'opiacé

Cx : Cessation de la perfusion de l'opiacé

### Explication du devis en double aveugle/double placebo :

Il est important de comprendre que le patient reçoit de la morphine ou de la méthadone comme agent de sevrage. Aucun patient ne reçoit un placebo seul. Cependant, étant donné que l'horaire d'administration des 2 agents de sevrage est différent (ex. au palier 1 : q8 heures pour la méthadone et q4 heures pour la morphine), le patient recevra aussi un placebo qui ne servira qu'à mimer l'agent de sevrage qu'il ne reçoit pas. Sans placebo, il serait facile de savoir quel agent reçoit un patient puisque l'horaire d'administration de l'agent nous le dirait.

Prenons un exemple : Un patient dans le groupe méthadone recevra au palier 1, 1 dose de méthadone aux 8 heures et 1 dose de placebo aux 4 heures afin de mimer la morphine. Un patient dans le groupe morphine recevra 1 dose de morphine aux 4 heures et une dose de placebo aux 8 heures afin de mimer la méthadone. Ainsi, personne ne peut savoir qu'elle substance de sevrage un patient reçoit et le double aveugle est préservé.

Cette explication est aussi applicable à l'annexe suivante qui aborde le double aveugle/double placebo dans le bras risque élevé.

## ANNEXE 8 : OPÉRATIONNALISATION DU DEVIS DOUBLE AVEUGLE – BRAS RISQUE ÉLEVÉ DE SDO

### Groupe méthadone :

#### Palier 1 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ	50%	MÉ	50%	MÉ	Cx
P	P	P	P	P	P

#### Palier 2 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ			MÉ		
P	P	P	P	P	P

#### Palier 3 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ					
P	P	P	P	P	P

#### Palier 4 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ					
P	P	P	P	P	P

#### Palier 5 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ					
P	P	P	P	P	P

#### Palier 6 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
MÉ					
P	P	P	P	P	P

### Groupe morphine :

#### Palier 1 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P	50%	P	50%	P	Cx
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 2 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P			P		
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 3 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P					
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 4 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P					
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 5 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P					
MO	MO	MO	MO	MO	MO

#### Palier 6 :

0h	4h	8h	12h	16h	20h
P					
MO	MO	MO	MO	MO	MO

### Légende :

*Nature de l'agent à administrer :*

MÉ : Méthadone

MO : Morphine

P : Placebo

*Gestion de la perfusion de l'opiacé :*

50% : Diminution de 50% de la dose de perfusion de l'opiacé

Cx : Cessation de la perfusion de l'opiacé