

Université de Montréal

**Revue rétrospective de l'utilisation de l'olanzapine dans l'unité de soins intensifs
pédiatriques**

Par
Manon Dambrun

Département de Médecine,
Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de MSc Sciences Biomédicales, option
Recherche clinique appliquée

Août 2023

© Manon Dambrun, 2023

Université de Montréal
Département de Médecine, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

**Revue rétrospective de l'utilisation de l'olanzapine dans l'unité de soins intensifs
pédiatriques**

Présenté par

Manon Dambrun

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Jocelyn Gravel

Président-rapporteur

Céline Thibault

Directeur de recherche

Philippe Jovet

Codirecteur

Miriam Santschi

Membre du jury

Résumé

Mise en contexte : Le délirium est une pathologie largement décrite dans la littérature scientifique chez les adultes, et elle est maintenant bien reconnue en pédiatrie. Les antipsychotiques sont fréquemment utilisés pour traiter le delirium, tant chez l'enfant que chez l'adulte, malgré le peu d'évidence supportant leur utilisation. L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation de l'olanzapine, un antipsychotique de deuxième génération, dans l'unité de soins intensifs pédiatrique au CHU Sainte-Justine, d'identifier les facteurs de risque prédisposants l'utilisation de cette médication, et son impact sur les doses de médicaments concomitantes, ainsi que sur les scores de delirium, de sédation et de douleur.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Une collecte de données a été réalisée sur l'ensemble des patients admis pendant une durée de 2,5 ans. Les caractéristiques des patients recevant de l'olanzapine ou non ont été comparées en utilisant les tests statistiques de Wilcoxon-Mann-Whitney, Khi-2, et de Student. Puis, une analyse multivariée par le biais de régression logistique a permis d'identifier les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine. Finalement, les épisodes de delirium ont été isolés et évalués de plus près. Afin de décrire l'impact de l'olanzapine sur la prise de médicaments analgésiques et sédatifs et sur les scores de delirium et d'agitation, les tests de Wilcoxon-Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les valeurs 24 heures avant la première dose d'olanzapine, et 24, 48 et 72 heures suivant cette dose.

Résultats : Environ 6% des admissions aux soins intensifs pédiatriques et 21% des épisodes de delirium ont été traités avec de l'olanzapine. Les facteurs de risque prédisposants l'administration de l'olanzapine inclus le sexe masculin, le delirium, la ventilation non-invasive ainsi que l'administration de benzodiazépines, de kétamine, de dexmédétomidine et de clonidine. Nous avons observé une diminution du score de delirium des patients (le *Cornell Assessment of Pediatric Delirium*, CAPD) à la suite de l'administration de l'olanzapine, mais également chez les patients non traités. Toutefois, les patients ayant reçu de l'olanzapine ont eu un épisode de delirium plus prolongé.

Conclusion : À la lumière des résultats obtenus, des études randomisées sont nécessaires afin de démontrer l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement du delirium pédiatrique.

Mots-clés : delirium, olanzapine, soins intensifs pédiatriques

Abstract

Context: Delirium is a pathology widely documented in the scientific literature in adults, and increasingly recognized in pediatrics. Despite few evidence supporting their use, antipsychotics are often used to treat delirium in adults and children. This study aims to describe the use of olanzapine, a second-generation antipsychotic, in a pediatric intensive care unit at CHU Sainte-Justine, to identify the factors associated with the use of this medication, and its impact on concomitant drug doses, as well as delirium, sedation and pain scores.

Method: This is a single-center retrospective study. Data were collected on all patients admitted to the CHU Sainte-Justine Pediatric Intensive Care Unit for a period of 2.5 years. Characteristics between patients receiving or not olanzapine were compared using the non-parametric statistical tests of Wilcoxon-Mann-Whitney, Chi-2 and Student test. Subsequently, a multivariate analysis using logistic regression made it possible to identify the factors associated with the administration of olanzapine. To describe the impact of olanzapine on analgesics and sedatives administration and delirium and agitation scores, Wilcoxon-Mann-Whitney tests were used comparing values prior to first dose and 24, 48, and 72 hours post-dose.

Results: Nearly 6% of admissions to the pediatric intensive care unit and 21% of delirium episodes were treated with olanzapine. The factors associated with its use included male sex, delirium, non-invasive ventilation and administration of benzodiazepines, ketamine, dexmedetomidine and clonidine. We demonstrated a decrease in delirium scores (Cornell Assessment of Pediatric Delirium; CAPD) following the administration of olanzapine, but also in untreated patients. However, the length of the delirium episode was longer in children receiving olanzapine.

Conclusion: In the light of the results obtained, randomized studies in children are needed to demonstrate olanzapine's efficacy in pediatric delirium.

Keywords: delirium, olanzapine, pediatric intensive care

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Résumé | 3 |
| Abstract | 4 |
| Table des matières | 5 |
| Liste des tableaux | 8 |
| Liste des figures | 10 |
| Liste des abréviations | 11 |
| Remerciements | 13 |
| Structure du mémoire | 14 |
| 1 Introduction | 15 |
| 2 Recension des écrits | 16 |
| 2.1 Delirium | 17 |
| 2.1.1 Définition et symptômes | 17 |
| 2.1.2 Physiopathologie | 18 |
| 2.1.3 Épidémiologie | 21 |
| 2.1.4 Facteurs de risque | 22 |
| 2.1.5 Diagnostic | 22 |
| 2.1.6 Impacts du delirium | 25 |
| 2.1.7 Prise en charge non-pharmacologique | 26 |
| 2.2 Les antipsychotiques | 27 |
| 2.2.1 Définitions | 27 |
| 2.2.2 Utilisation des antipsychotiques chez l'adulte atteint de delirium | 28 |
| 2.2.3 Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant atteint de delirium | 33 |
| 2.3 L'Olanzapine | 38 |
| 2.3.1 Caractéristiques générales | 38 |
| 2.3.2 Posologie et pharmacocinétique | 38 |
| 2.3.2.1 Posologie | 38 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 2.3.2.2 | Pharmacocinétique | 38 |
| 2.3.3 | Effets indésirables potentiels | 39 |
| 2.3.4 | Interactions médicamenteuses | 40 |
| 2.3.5 | Utilisation de l'olanzapine en pédiatrie | 41 |
| 3 | Étude rétrospective observationnelle | 42 |
| 3.1 | Introduction | 42 |
| 3.2 | Méthodologie | 43 |
| 3.2.1 | Devis de l'étude | 43 |
| 3.2.2 | De la récupération à l'analyse des données | 44 |
| 3.2.2.1 | Récupération et nettoyage des données | 44 |
| 3.2.2.2 | Analyse des données | 45 |
| 3.2.2.2.1 | Description de la population recevant de l'olanzapine | 45 |
| 3.2.2.2.2 | Description des modalités d'administration de l'olanzapine | 47 |
| 3.2.2.2.3 | Impact de l'olanzapine | 47 |
| 3.3 | Résultats | 49 |
| 3.3.1 | Description de la population à l'étude | 49 |
| 3.3.2 | Facteurs de risques prédisposants l'administration d'olanzapine | 53 |
| 3.3.3 | Description des modalités d'administration de l'olanzapine | 60 |
| 3.3.4 | Impact de l'olanzapine sur le delirium | 62 |
| 3.3.5 | Résumé des résultats | 71 |
| 4 | Discussion | 73 |
| 4.1 | Interprétation de nos résultats | 73 |
| 4.2 | Limites | 76 |
| 5 | Conclusion | 78 |
| 6 | Références bibliographiques | 80 |
| 7 | Annexes | 90 |
| | Annexe I. Tableau explicatif de l'échelle d'évaluation pCAM-ICU. | 90 |
| | Annexe II. Échelle RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) | 92 |

| | |
|--|-----------|
| Annexe III. Échelle COMFORT-Behavior | 93 |
| Annexe IV. Échelle FLACC (Face Legs Activity Cry Consolability) | 95 |
| Annexe V. Échelle WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool) | 96 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Caractéristiques du delirium selon le DSM-V (5). _____ | 17 |
| Tableau 2. Échelle d'évaluation du delirium pédiatrique de Cornell (CAPD). _____ | 23 |
| Tableau 3. Différents outils d'évaluation de la douleur, de l'agitation et du sevrage couramment utilisés. _____ | 25 |
| Tableau 4. Récapitulatif d'études existantes à propos de l'utilisation d'antipsychotiques pour traiter le delirium chez les adultes. _____ | 31 |
| Tableau 5. Récapitulatif des études existantes à propos de l'utilisation d'antipsychotique pour traiter le delirium pédiatrique. _____ | 35 |
| Tableau 6. Liste non-exhaustive des effets secondaires de l'olanzapine. _____ | 40 |
| Tableau 7. Démographique de la population ¹ . _____ | 50 |
| Tableau 8. Médicaments analgésiques et sédatifs concomitants. _____ | 52 |
| Tableau 9. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine par analyse multivariée de la population totale (N=2570). _____ | 55 |
| Tableau 10. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine par analyse multivariée de la population totale (N=2570). _____ | 56 |
| Tableau 11. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de 2 ans et moins (N=1159). _____ | 57 |
| Tableau 12. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de 2 ans et moins (N=1159). _____ | 58 |
| Tableau 13. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de plus de 2 ans (N=1411). _____ | 59 |
| Tableau 14. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de plus de 2 ans (N=1411). _____ | 60 |
| Tableau 15. Caractéristiques d'administration de l'olanzapine ¹ . _____ | 61 |
| Tableau 16. Caractéristiques de l'épisode de delirium en fonction de l'administration ou non d'olanzapine. _____ | 62 |
| Tableau 17. Analyse univariée des facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine lors d'un épisode de delirium. _____ | 63 |

| | |
|---|----|
| Tableau 18. Analyse multivariée des facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine lors d'un épisode de delirium. _____ | 64 |
| Tableau 19. Scores de delirium et d'agitation avant et après la première dose d'olanzapine (N=102). _____ | 68 |
| Tableau 20. Doses de médicaments concomitantes administrées avant et après la première dose d'olanzapine dans un contexte de delirium (N=102). _____ | 69 |
| Tableau 21. Doses de médicaments concomitantes administrées avant et après la première dose d'olanzapine dans un épisode de delirium, en excluant les patients qui ne recevaient pas le médicament d'intérêt avant la première dose d'olanzapine. _____ | 70 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1. Physiopathologie du delirium..... | 19 |
| Figure 2. Nombre d'admission représentant les patients atteints ou non d'un délirium... | 51 |
| Figure 3. Matrice de corrélation..... | 54 |
| Figure 4. Scores CAPD des patients avant et après la première dose d'olanzapine, en fonction du temps..... | 65 |
| Figure 5. Scores CAPD des patients en fonction du temps, et selon leur médication. | 66 |
| Figure 6. Scores CAPD des patients toujours présents aux jours 15-20, en fonction du temps, et selon leur médication..... | 67 |

Liste des abréviations

| | |
|---------|--|
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CAPD | Cornell Assessment of Pediatric Delirium |
| DRS-R98 | Delirium Rating Scale-Revised-98 |
| DSM-V | Manuel de Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux |
| FLACC | Face Legs Activity Cry Consolability |
| IC95% | Intervalle de Confiance à 95% |
| ICCA | IntelliSpace Critical Care and Anesthesia |
| OR | Odds Ratio |
| PELOD-2 | Pediatric Logistic Organ Dysfunction |
| RASS | Richmond Agitation and Sedation Scale |

*À Frédérique, ma maman, décédée prématurément.
Je t'aime jusqu'aux étoiles, dont tu fais partie à présent.*

Remerciements

Je tiens à remercier les membres de ma famille qui m'ont soutenu pendant toutes ces années, et plus particulièrement ma mère, Frédérique Margaux, et mon père, Pascal Dambrun, qui m'ont sans cesse poussé à réaliser mes rêves, et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Un grand merci à eux, pour avoir été des parents extraordinaires, et pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté durant toutes ces années.

Je tiens également à remercier mon conjoint, Dorian Debatisse, qui m'a suivi au bout du monde afin que je puisse venir vivre dans la ville de mes rêves, Montréal. Il a été mon pilier pendant ces deux années de travail, et je tiens à le remercier comme il se doit, pour tout l'amour, le soutien et la force qu'il m'a apporté.

Mes pensées vont également à mes amis de longue date, à savoir, Chloé, Sandra, Aurélien, Madora et Isidore, qui ont été plus que présents durant toutes ces années. Leur amitié a été un réel soutien pour moi, et pour cela, je tiens à les remercier.

Je remercie mon codirecteur de recherche, le docteur Philippe Juvet pour m'avoir fait confiance, en me donnant l'opportunité de venir travailler au sein de son équipe. Un grand merci, à ma directrice, le docteur Céline Thibault, qui m'a guidé pendant ces deux années, et qui m'a apporté toute l'aide nécessaire à la réalisation de mon projet, et à l'écriture de ce mémoire.

Pour terminer, je tiens à remercier ma statisticienne Carla Saïd, qui m'a apporté une aide précieuse, ainsi que son savoir-faire scientifique. Elle a été présente pour moi, tant sur le plan scientifique que sur le plan émotionnel. Un grand merci à elle.

Structure du mémoire

Cet ouvrage est un mémoire sous forme classique. Il aborde différents aspects qui seront présentés sous plusieurs parties. Tout d'abord, une introduction sur le delirium et les antipsychotiques est présentée afin d'exposer le sujet de ce mémoire, puis une recension des écrits, pour détailler de manière plus précise certains points importants de notre étude. Ensuite, une étude rétrospective observationnelle y est présentée, puis une discussion, avant de conclure le sujet.

1 Introduction

Depuis de nombreuses années, le delirium est largement décrit dans la littérature scientifique chez les adultes et les personnes âgées (1). De multiples études ont été réalisées afin de mieux comprendre cette pathologie complexe longtemps considérée propre à la médecine adulte (1). Toutefois, contrairement à ce qui a longtemps été véhiculé dans la littérature médicale, des études plus récentes identifient le delirium pédiatrique comme un problème majeur aux soins intensifs pédiatriques.

Les enfants hospitalisés en unités de soins intensifs pédiatriques sont souvent confrontés à des situations stressantes, douloureuses, voire traumatisantes pouvant contribuer à l'apparition d'un delirium. Le delirium pédiatrique demeure toutefois peu compris, et probablement sous-étudié considérant son importance clinique et les graves conséquences qu'il peut avoir sur les enfants si on se fie aux données récentes (2-4).

Les possibilités thérapeutiques sont limitées pour le delirium, et l'approche non-pharmacologique demeure la base du traitement (5). En effet, l'utilisation d'antipsychotiques dans le traitement du delirium demeure une question controversée et leurs bénéfices n'ont pas été démontrés de façon claire et soutenue dans la littérature (6). Toutefois, ils demeurent fréquemment utilisés pour soulager les symptômes de delirium, chez l'enfant comme chez l'adulte (1). L'olanzapine est l'un des antipsychotiques les plus utilisés aux soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine, mais peu d'études supportent son utilisation (2,7,8).

L'étude dont il est question dans ce mémoire a pour objectif principal de décrire l'utilisation de l'olanzapine dans l'unité de soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine. Ainsi, nous voulons décrire 1) les posologies et durées d'administration utilisées et 2) identifier les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine dans cette unité de soins. Notre objectif secondaire est de décrire l'impact de l'olanzapine sur 1) les quantités de médicaments analgésiques et sédatifs nécessaires et 2) les scores de confort et d'agitation.

2 Recension des écrits

La recension des écrits suivante permet de faire un tour d'horizon de la littérature disponible concernant le delirium, ainsi que sa prise en charge médicamenteuse.

Dans un premier temps, le delirium est traité dans son ensemble, et ses caractéristiques de base sont abordées, telles que ses symptômes, sa physiopathologie, son épidémiologie, ses facteurs de risque et son diagnostic.

Dans un second temps, l'évidence soutenant l'utilisation des antipsychotiques chez l'adulte et chez l'enfant est présentée.

Dans un dernier temps, l'expérience en lien avec l'olanzapine en pédiatrie, incluant sa posologie, sa pharmacocinétique et ses effets indésirables, sont mis en évidence, dans le but d'introduire l'étude dont il est question dans ce mémoire.

2.1 Delirium

2.1.1 Définition et symptômes

Le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, dont la plus récente édition est le DSM-V, est un ouvrage de référence proposant une classification et une description des maladies psychiatriques depuis 1952 (9). Ce manuel, écrit par un collectif de psychiatres reconnus internationalement, définit le delirium comme étant une perturbation de la conscience et de la cognition se développant de manière aiguë, chez l'adulte comme chez l'enfant (9). Il s'agit d'une manifestation comportementale d'un dysfonctionnement neurologique survenant à la suite d'une maladie grave (10,11). Il est caractérisé par des perturbations de l'attention, de l'éveil, du sommeil, de la perception et de la cognition du patient (5,12).

Selon le DSM-V, le delirium se définit selon cinq caractéristiques que l'on retrouve dans le **Tableau 1** ci-dessous (9) :

Tableau 1. Caractéristiques du delirium selon le DSM-V (9).

- 1 Une perturbation de l'attention et de l'état de vigilance ;
- 2 Les changements cognitifs s'installent et se développent rapidement (habituellement en quelques heures/jours), représentant un changement *aigu* de l'état de base de la personne, qui tendent à fluctuer tout au long de la journée au niveau de leur sévérité ;
- 3 On observe obligatoirement une autre perturbation cognitive (par exemple : un déficit de la mémoire, une atteinte du langage, une atteinte des habilités visuo-spatiales, une désorientation ou une perception erronée) ;
- 4 Les déficits ne sont pas expliqués par un trouble neurocognitif préexistant, évolutif ou bien stabilisé, et ne résultent pas d'une altération de l'état de conscience, comme dans un coma ;
- 5 L'histoire, l'examen physique et/ou les tests de laboratoire témoignent de l'existence d'une condition médicale sous-jacente, d'un abus de substance, soit une intoxication ou un sevrage, ou de la présence d'une toxine expliquant de façon directe le tableau clinique.

Dans cet ouvrage, il est nécessaire de préciser que le delirium qui nous intéresse est celui associé à une maladie grave, qui se différencie du delirium associé à l'intoxication par une substance ou du delirium dû au sevrage d'une substance, dont la forme la plus connue est le *delirium tremens* associé au sevrage d'alcool (9).

Les symptômes du delirium fluctuent classiquement dans le temps, et sont d'intensité variable (13). Le delirium peut se manifester sous trois formes : hyperactive, hypoactive ou mixte (13–19). Lors d'un épisode de delirium hyperactif, le patient peut souffrir d'anxiété, d'agitation, d'irritabilité ou bien même de colère, tandis qu'un delirium hypoactif est caractérisé par de la somnolence et un ralentissement généralisé (13,14,16–19). La forme mixte présente quant à elle des caractéristiques des deux formes précédentes, en alternance (14,16–19). Peu importe la forme en question, les patients atteints de delirium présenteront une grande confusion marquée par des difficultés à se concentrer, des troubles de la mémoire, une certaine désorientation, des propos relativement incohérents, des difficultés à s'exprimer clairement et des problèmes du cycle de sommeil (13,19). Chez les jeunes patients, ces symptômes sont difficiles à mettre en évidence, contribuant aux difficultés de poser un diagnostic en pédiatrie (20). C'est pourquoi le delirium a longtemps été sous-estimé et parfois même ignoré dans cette population (21).

2.1.2 Physiopathologie

La physiopathologie du delirium est complexe et demeure mal comprise (13). En effet, de nombreux phénomènes s'avèrent être impliqués (**Figure 1**) (13). Néanmoins, trois processus principaux semblent jouer un rôle prépondérant dans l'apparition et le développement du delirium pédiatrique (13) : l'hypothèse de la modulation des neurotransmetteurs, l'hypothèse du stress oxydatif et l'hypothèse pro-inflammatoire.

Figure 1. Physiopathologie du delirium.

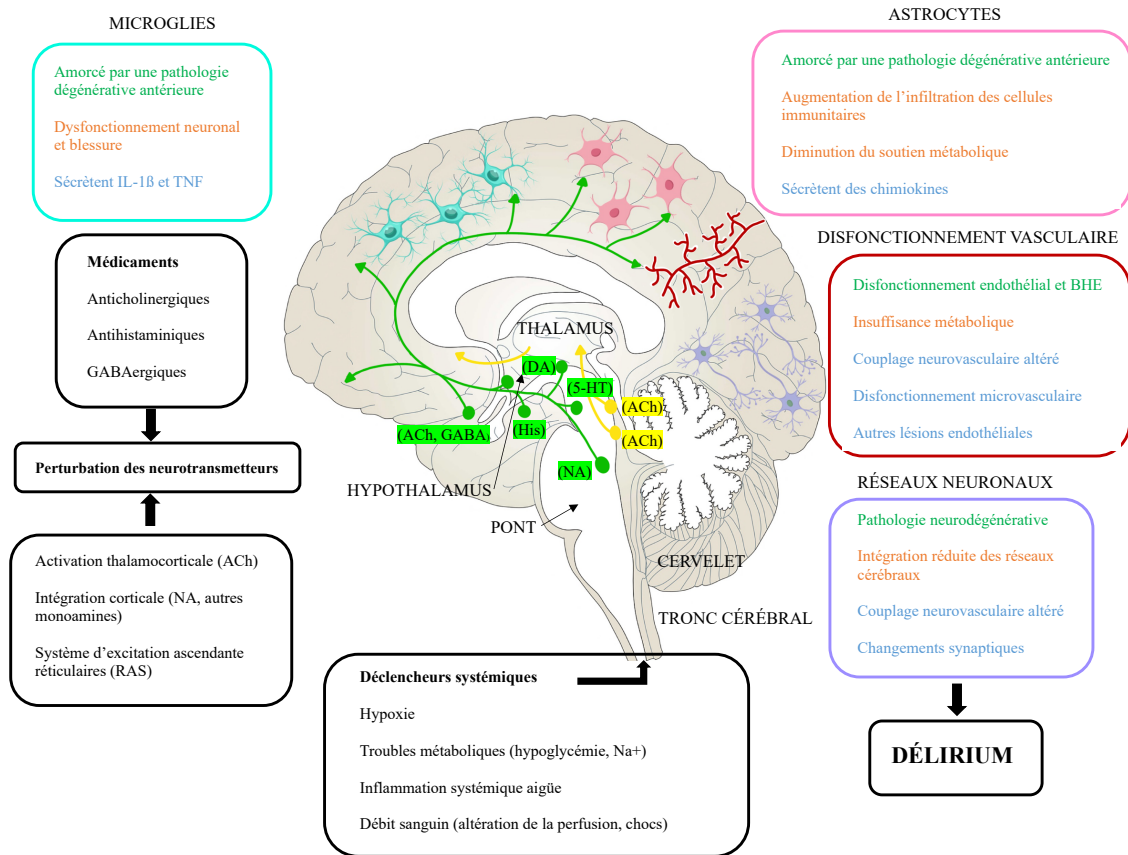


Figure adaptée librement et inspirée du concept de J.E. Wilson et al., (22).

Légende: Vulnérabilités, Changements cellulaires aigus, Conséquences fonctionnelles.

ACh : Acétylcholine ; BHE : Barrière Hémato-Encéphalique ; DA : Dopamine ; GABA : Acide γ -aminobutyrique ; His : Histamine ; IL-1 β : Interleukine-1 β ; NA : Noradrénaline ; TNF : Facteur de Nécrose Tumoral ; 5-HT : Sérotonine

La première hypothèse implique la modulation de neurotransmetteurs, notamment secondaire à des médicaments (13). L'équilibre de la synthèse cholinergique est possible grâce à la bonne activité de certaines monoamines, comme la dopamine (23). Un dérèglement de l'activité dopaminergique entraîne un déséquilibre de la synthèse cholinergique et l'apparition de certaines pathologies (23). Dans le cas du delirium, un excès de transmission dopaminergique associé à une diminution de l'acétylcholine semblent être associés à son apparition (23–25). Certaines études ont démontré l'association entre les traitements anticholinergiques et la survenue de delirium, supportant

cette hypothèse (26,27). Plusieurs autres neurotransmetteurs et hormones, comme la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique, la noradrénaline, le glutamate, l'histamine et la mélatonine, semblent également avoir un lien avec le delirium (28).

La seconde hypothèse concerne le stress oxydatif provoqué par la diminution de l'apport en oxygène (hypoxie) aux tissus chez les patients atteints de graves maladies (13,29,30). Cette hypothèse rejoint en partie celle de la modulation des neurotransmetteurs, car il a été démontré que l'hypoxie entraîne également un excès de dopamine (28). Comme expliqué précédemment, l'excès dopaminergique semble jouer un rôle important dans le développement du delirium (23–25). L'excès de dopamine serait, entre autres, dû à un échec dans la conversion de la dopamine en noradrénaline, qui est médiée par une enzyme nommée catéchol-o-méthyl transférase (29). Lors d'un épisode de stress oxydatif, des métabolites toxiques sont formés, et vont inhiber l'action de cette enzyme (29). Cette hypothèse a notamment souvent été mise en avant comme étant la base physiopathologique du delirium hyperactif (28).

La dernière hypothèse concerne la quantité importante de cytokines pro-inflammatoires présentes chez les enfants atteints de maladies graves (13,31–33). En effet, il est bien démontré que l'inflammation systémique observable chez les patients sévèrement malades provoque une production importante de cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), et de cytokines anti-inflammatoires dans le cerveau, ce qui compromet la barrière hémato-encéphalique (13,31–33). Le cerveau est ainsi plus vulnérable aux effets des molécules inflammatoires circulantes (13,22,31–33). Certaines études supportant cette théorie démontrent une augmentation de la quantité de cytokines pro-inflammatoires chez les patients souffrant de delirium en comparaison avec des patients qui n'en souffrent pas (31–33).

2.1.3 Épidémiologie

Nous savons maintenant que le delirium est une pathologie fréquente aussi bien chez les adultes que chez les enfants (9). Néanmoins, il s'agit d'une pathologie initialement décrite chez l'adulte. Selon la revue systématique de Krewulak et al., regroupant 48 études et incluant 27 342 patients, la prévalence globale du delirium chez l'adulte admis aux soins intensifs est de 31 %, incluant 4 % pour la forme hyperactive, 17 % pour la forme hypoactive, et 10 % pour la forme mixte (34). Dans la population adulte, les personnes âgées de 65 ans et plus semblent davantage sujettes au delirium par rapport aux personnes plus jeunes (34). En effet, selon l'étude une revue systématique regroupant 81 études, la prévalence du delirium chez les personnes de 65 ans et plus en soins intensifs peut atteindre 50% (35).

Bien que le delirium pédiatrique soit moins bien étudié, quelques études ont émergé au cours des dernières années, faisant du delirium pédiatrique une entité mieux connue et reconnue. Selon la revue systématique de Daoud et al., parut en 2014 et qui inclut 5 études pour un total de 1250 patients, le delirium pédiatrique est présent chez 5 à 28% des enfants en soins intensifs pédiatriques (36). L'étude de prévalence (*point prevalence study*) menée par Traube et al., en 2017, considérée comme une étude-phare dans le domaine du delirium pédiatrique, a relevé une prévalence atteignant 38% chez un total de 994 patients admis dans 25 unités de soins intensifs pédiatriques à travers le monde (11). Le même devis d'étude a été utilisé en 2021, dans une étude de Staveski et al., chez une population incluant uniquement des enfants avec une cardiopathie acquise ou congénitale (181 enfants provenant de 27 unités de soins intensifs cardiaques pédiatriques), et a conclu à une prévalence similaire (40%) dans cette population (37).

L'étude de cohorte longitudinale prospective de Traube et al., incluant 1547 patients, détaille chaque forme de delirium, avec 8% des épisodes se présentant sous la forme hyperactive, 46% sous la forme hypoactive et 45% sous la forme mixte (15). La revue systématique de Semple et al., parut en 2022, rapporte qu'une majorité d'études

(8/11) décrivent la forme hypoactive comme étant la plus fréquente avec une prévalence de 46 à 81% (38).

2.1.4 Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ont été associés au delirium chez les enfants, tant des facteurs prédisposants que des facteurs précipitants (39–41).

Les facteurs prédisposants fréquemment identifiés incluent le jeune âge (<2 ans), un mauvais état nutritionnel, les déficiences cognitives ou neurologiques, un retard de développement, les maladies sous-jacentes graves et les maladies chroniques préexistantes (39–41). À noter que les groupes d'âges à risque sont, chez les adultes, les personnes âgées et, en pédiatrie, les jeunes enfants. Ainsi, il s'agit de populations ayant des cerveaux peut-être un peu plus fragiles que les autres. Outre cela, les enfants ayant souffert d'épisode de delirium auparavant sont plus à risque de développer à nouveau cette pathologie (39–41).

Plusieurs facteurs précipitants ont également été identifiés, tels que la ventilation mécanique invasive, les interventions chirurgicales, l'utilisation de benzodiazépines ou de médicaments anticholinergiques et une durée de séjour en soins intensifs de 48 heures et plus (39–41).

2.1.5 Diagnostic

Tel que brièvement mentionné, l'une des raisons pouvant expliquer le fait que le delirium ait longtemps été ignoré en pédiatrie provient de la difficulté à poser un diagnostic, principalement chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants (21). En effet, il s'avère souvent complexe de différencier la douleur, l'agitation et l'anxiété du delirium dans cette population (21). De plus, la confusion est difficile à évaluer chez le jeune enfant non-verbal. Cependant, des outils ont été développés au cours des dernières années afin de faciliter le diagnostic, tels que, l'échelle d'évaluation de Cornell (*Cornell Assessment of Pediatric Delirium*, CAPD) et le *Pediatric Confusion Assessment Method for Intensive*

Care Unit (pCAM-ICU), qui sont les deux outils les plus fréquemment utilisés (42,43). Ils ont tous les deux été validés prospectivement dans la population pédiatrique (42,43).

Le CAPD est un outil de dépistage simple et rapide, utilisé et validé chez les enfants, de la naissance à 21 ans (44). Il est composé de huit questions, qui donne chacune un pointage de 0 à 4, comme décrit dans le **Tableau 2** (44). Un score CAPD ≥ 9 est associé à un diagnostic de delirium (44). Le score devrait être effectué à chaque quart de travail (aux 8 à 12 heures) et refléter une période globale d'observation plutôt qu'un moment précis. La traduction française de l'outil a été validée prospectivement au CHU Sainte-Justine, et il s'agit de l'outil le plus souvent utilisé en Amérique du Nord (44). Il est important de noter que le CAPD est un outil de dépistage. Idéalement, celui-ci devrait s'accompagner d'une évaluation clinique par une personne compétente, pour confirmer le diagnostic de delirium.

Tableau 2. Échelle d'évaluation du delirium pédiatrique de Cornell (CAPD).

| Questions | Jamais 4 | Rarement 3 | Parfois 2 | Souvent 1 | Toujours 0 |
|--|-------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| L'enfant établit-il un contact visuel avec le soignant ? | | | | | |
| Les mouvements de l'enfant sont-ils organisés et volontaires ? | | | | | |
| L'enfant est-il conscient de son environnement ? | | | | | |
| L'enfant communique-t-il ses désirs et ses besoins ? | | | | | |
| L'enfant est-il agité ? | | | | | |
| L'enfant est-il inconsolable ? | | | | | |
| L'enfant est-il hypoactif ? Très peu de mouvements quand il est éveillé. | | | | | |
| L'enfant est-il lent à réagir aux interactions ? | | | | | |

Tableau adapté librement et inspiré du concept de De Cloedt et al. (44)

Le pCAM-ICU est un outil d'évaluation du delirium pédiatrique tout aussi valable, mais un peu plus complexe à administrer (43). Il est composé de 4 caractéristiques décrites dans **l'Annexe I** : 1) Changement aigu ou évolution fluctuante de l'état mental, 2) Inattention, 3) Niveau de conscience modifié, 4) Pensée désorganisée (43). Il est utilisé chez les enfants de 5 ans et plus seulement, et nécessite une collaboration plus grande de l'enfant par rapport au CAPD, qui est une échelle observationnelle uniquement basée sur les observations du soignant au chevet du malade (43).

Peu importe l'échelle utilisée, le delirium ne peut pas être évalué chez un patient qui présente une altération de l'état de conscience trop importante, que ce soit la cause de la maladie sous-jacente ou de médicaments administrés. L'altération de l'état de conscience est d'ailleurs un critère d'exclusion du delirium comme défini par le DSM-V (**Tableau 1**) (9).

De plus, comme mentionné brièvement précédemment, il est parfois difficile de différencier la douleur et l'agitation du delirium (21). Afin de s'y retrouver, des échelles d'évaluation et de dépistage de la douleur (par exemple, le *Face Legs Activity Cry Consolability* [FLACC] et les échelles numériques ou analogues), de l'agitation (par exemple, le *Richmond Agitation and Sedation Scale* [RASS] et le *COMFORT Behavior scale* [COMFORT-B]), et de sevrage (par exemple, le *Withdrawal Assessment Tool* [WAT-1]) sont validées et couramment utilisées aux soins intensifs pédiatriques (**Tableau 3 et Annexes 2 à 5**) (45).

Tableau 3. Différents outils d'évaluation de la douleur, de l'agitation et du sevrage couramment utilisés.

| Échelles d'évaluation | Utilisation | Interprétation |
|--|--|---|
| <i>Face Legs Activity Cry Consolability</i> – FLACC (45) | Évaluation de la douleur | Score de 0 suggérant un patient détendu et confortable, entre 1 et 3 un léger inconfort, entre 4 et 6 une douleur modérée et entre 7 et 10 une douleur sévère et un inconfort majeur. |
| Échelles numériques et échelles analogues (46) | Évaluation de la douleur chez l'enfant pouvant collaborer | Varie selon l'échelle utilisée. |
| <i>Richmond Agitation and Sedation Scale</i> – RASS (47) | Évaluation de l'agitation | Score entre -1 et -5 représentant les niveaux de sédation, entre 1 et 4 les niveaux d'agitation, avec un score de 0 pour un patient calme et éveillé. |
| <i>COMFORT-Behavioral</i> COMFORT-B (48,49) | – Évaluation de l'agitation et de la douleur chez les patients sous ventilation mécanique invasive | Score entre 6 et 12 suggérant une sédation importante, entre 12 et 17 un confort adéquat, ≥ 17 une agitation et un inconfort. |
| <i>Sedation Behavioral Scale</i> – SBS (50) | – Évaluation de l'agitation chez les patients sous ventilation mécanique invasive | Score entre -3 (aucune réponse) et +2 (agité). avec un score de 0 correspondant à un patient calme et éveillé. |
| <i>Withdrawal Assessment Tool</i> – WAT-1 (51) | – Évaluation du sevrage médicamenteux | Score ≥ 3 suggérant un sevrage. |

2.1.6 Impacts du delirium

Bien qu'auto-résolutif, le delirium est associé à des conséquences à court, moyen et long terme (9). En effet, il est notamment associé à une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour aux soins intensifs (9,15). Dans certaines études, la présence de delirium lors du séjour aux soins intensifs a même été associée à une augmentation de la mortalité (10,15,52). À moyen et long terme, des troubles cognitifs peuvent se manifester, ainsi qu'une diminution de la qualité de vie suivant la sortie de l'hôpital (9,15,53–55). De plus, tel que mentionné précédemment, un enfant ayant déjà

présenté un épisode de delirium lors d'une première hospitalisation, présente un risque plus élevé de récurrence lors d'une hospitalisation subséquente (39–41).

2.1.7 Prise en charge non-pharmacologique

La base du traitement du delirium est la prise en charge non-pharmacologique (5). Il est nécessaire de « normaliser » les soins et l'environnement de l'enfant autant que possible afin de lui permettre de retrouver ses repères. L'encouragement de l'autonomie et de la mobilité de l'enfant est essentiel (56). Une amélioration de l'environnement de l'enfant peut également favoriser sa guérison (57). Il est primordial de créer un endroit calme et rassurant pour le patient, en encourageant la présence des parents et en fournissant des objets et jouets familiers (57,58). D'autres mesures simples peuvent être prises telles qu'éteindre le téléviseur dans la chambre et diminuer le volume des alarmes des différents moniteurs (58). De plus, il est important de limiter les médicaments qui pourraient prédisposer le delirium, tels que les opiacés, les sédatifs (notamment les benzodiazépines) et les anticholinergiques (57).

2.2 Les antipsychotiques

2.2.1 Définitions

Chez les enfants souffrant de delirium, la prise en charge médicamenteuse des symptômes associés est possible par deux voies principales : 1) la diminution des médications incriminantes, et 2) les antipsychotiques. L'importance de réévaluer la pertinence des médicaments en cours et de cesser les agents pouvant contribuer au delirium a déjà été soulevée dans le chapitre précédent.

Les antipsychotiques sont des médicaments classiquement utilisés pour traiter la psychose chez les patients atteints de différentes maladies psychiatriques, notamment la schizophrénie (59). Toutefois, ils peuvent être utilisés pour traiter les symptômes associés au delirium, principalement au delirium hyperactif (6). L'association est logique, considérant que ces derniers s'apparentent aux symptômes positifs rencontrés chez les patients atteints de schizophrénie. Les antipsychotiques sont séparés en deux groupes : les antipsychotiques typiques, de première génération, et les antipsychotiques atypiques, de deuxième génération (60).

Les antipsychotiques typiques, tels que l'halopéridol et la chlorpromazine, agissent principalement en bloquant la dopamine au niveau des récepteurs dopaminergiques D2, D3 et D4 (60). Les antipsychotiques atypiques, tels que l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine, permettent non seulement de bloquer la dopamine, mais agissent également sur de nombreux autres neurotransmetteurs (60). De façon générale, les antipsychotiques atypiques semblent avoir des effets indésirables moins importants, et remplacent fréquemment les antipsychotiques typiques, peu importe l'indication clinique (60).

2.2.2 Utilisation des antipsychotiques chez l'adulte atteint de delirium

L'utilisation d'antipsychotiques chez les adultes atteints de delirium demeure controversée (14). En effet, plusieurs études soutiennent son utilisation, tandis que d'autres démontrent leurs effets négatifs sur les patients, ou bien simplement l'absence d'effet dans le traitement du delirium.

Dans la grande majorité des études référencées chez l'adulte, on évalue l'utilisation de l'halopéridol comme traitement du delirium. Cet antipsychotique typique est souvent étudié seul, ou bien en comparaison avec des antipsychotiques atypiques (61). Bien qu'il s'agisse d'un antipsychotique typique, son utilisation est souvent favorisée aux soins intensifs à cause de son mode d'administration par voie intraveineuse, qui facilite l'administration du médicament dans un contexte de soins intensifs (62).

Ici, nous allons voir certaines études importantes publiées dans la littérature scientifique par ordre chronologique, concernant le delirium chez les adultes dans un premier temps, puis chez les enfants dans un second temps.

En 2004, l'étude randomisée prospective de Skrobik et al., comprenant 1009 patients dont 214 atteints de delirium, étudiait l'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine comme alternative à l'halopéridol pour traiter le delirium. Ici, les deux antipsychotiques ont été efficaces pour réduire les symptômes du delirium. Néanmoins, 13,33% des patients ayant reçu de l'halopéridol (6/45 patients) ont développé des symptômes extrapyramidaux, alors qu'aucun des patients recevant de l'olanzapine n'a souffert d'effet secondaire lié au médicament (63).

En 2007, Lonergan et al., ont également comparé l'efficacité de l'halopéridol aux autres antipsychotiques atypiques tels que l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine, dans la prise en charge du delirium. Dans cette revue systématique, incluant 3 études, aucun résultat n'a démontré une différence d'efficacité entre l'halopéridol à faible dose, et les

antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine et la rispéridone, et par conséquent sur la diminution des scores de delirium (rapport de cotes (RC) = 0,63 ; IC95% [1,38 ; 10,29]¹ ; p = 0,25). Néanmoins, l'halopéridol a faible dose (< 3 mg/jour) semble efficace pour diminuer l'intensité et la durée du delirium chez les patients post-opératoires. Cependant, à forte dose, on observe une incidence accrue d'effets indésirables extrapyramidaux, par rapport à l'olanzapine (64).

En 2018, l'essai randomisé contrôlé multicentrique de Girard et al., réalisé sur 561 patients visait à comparer l'effet des antipsychotiques typiques comme halopéridol, et des antipsychotiques atypiques comme la ziprasidone dans le traitement du delirium, par rapport à un placebo (187 patients par groupe), chez des patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë et de delirium hypo ou hyperactif. Les résultats de cet essai ont démontré que l'utilisation de l'halopéridol ou de la ziprasidone, par rapport au placebo, n'a pas modifié de façon significative la durée du delirium (RC = 0,88 ; IC95% [0,64 ; 1,21] et RC = 1,04 ; IC95% [0,73 ; 1,48], respectivement) (65).

La revue systématique de Burry et al., parut en 2018 également, qui inclut 9 essais, dont 727 patients, étudiait l'efficacité des médicaments antipsychotiques en comparaison avec les médicaments qui ne sont pas des antipsychotiques, mais également l'efficacité des antipsychotiques typiques en comparaison avec les antipsychotiques atypiques. Ici, aucune différence n'a été rapportée, que ce soit entre les antipsychotiques et les non antipsychotiques (différence moyenne standard (SMD) = -0,08 ; IC95 % [-2,55 ; 0,39] ; 4 études avec 494 participants, preuves de très mauvaise qualité) ou bien les antipsychotiques typiques et atypiques (SMD = -0,17 ; IC95 % [-0,37 ; 0,02] ; 7 études avec 542 participants, preuves de mauvaise qualité) (66).

En 2019, la revue systématique de Nikooie et al., incluant 16 études randomisées contrôlées et 10 études observationnelles, incluant 5607 patients (1768 patients d'études randomisées contrôlées ; 3839 patients d'études observationnelles), a rapporté les

¹ Il semble y avoir une erreur mathématique dans cet intervalle de confiance. La valeur 0,38 et non 1,38 semble plus appropriée.

avantages et les inconvénients de l'utilisation d'antipsychotiques pour traiter le delirium chez les adultes. Ici, les résultats ne démontrent aucune différence entre l'halopéridol et les antipsychotiques de deuxième génération, par rapport au placebo, que ce soit sur la durée du delirium ou du séjour hospitalier, sur la mortalité, ou sur l'état de sédation. Cette étude conclut que l'évidence actuelle dans la littérature ne soutient pas l'utilisation systématique d'antipsychotiques dans le traitement du delirium chez l'adulte, devant l'absence de bénéfice démontrée au niveau de l'intensité ou de la durée de la maladie. Cependant, selon eux, il n'y a que peu de preuves démontrant les effets secondaires d'ordre neurologique associés à l'utilisation à court terme d'antipsychotiques. Toutefois, ceux-ci semblent associés à davantage d'effets cardiaques nocifs (67).

En 2022, l'essai multicentrique randomisé contrôlé d'Andersen-Ranberg et al., incluant 1000 patients, visait à démontrer les effets de l'halopéridol (510/1000) par rapport au placebo (490/1000), dans le traitement du delirium aux soins intensifs. Ici, l'utilisation de l'halopéridol chez les adultes atteints de delirium n'a pas conduit à un nombre significativement plus élevé de jours de vie hors de l'hôpital à 90 jours (35.8 vs. 32.9 jours avec une différence moyenne ajustée de 2.9 jours (IC 95% [-1,2 – 7.0])). En revanche, l'halopéridol était associé à une diminution de la mortalité à 90 jours (36.3% vs. 43.3%, différence absolue ajustée de -6.9% (IC 95% [-13.0, -0.6]) (68).

Tableau 4. Récapitulatif d'études existantes à propos de l'utilisation d'antipsychotiques pour traiter le delirium chez les adultes.

| Premier auteur | Type d'étude | Années | Pays | Nombre de patients | Molécule(s) utilisée(s) | Issue(s) observée(s) |
|----------------|---|--------|------------|--|---|---|
| Skrobik (63) | Étude randomisée prospective | 2004 | Canada | 1009 | Halopéridol vs. Olanzapine | Les deux antipsychotiques ont été efficaces pour réduire les symptômes de delirium. Halopéridol : 13,33% patients ont développé des symptômes extrapyramidaux. Olanzapine : pas d'effet secondaire, pas de toxicité cardiaque. |
| Lonergan (64) | Revue systématique | 2007 | | 3 études incluant un total de 629 patients | Halopéridol vs. Olanzapine Risperidone Quétiapine | Les résultats n'ont pas démontré de différence d'efficacité entre l'halopéridol à faible dose, et les antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine et la rispéridone, et par conséquent sur la diminution des scores de delirium (RC = 0,63 ; IC95% [10,29 ; 1,38] ; P = 0,25). Halopéridol : à faible dose (< 3,0 mg par jour) semble efficace pour diminuer l'intensité et la durée du delirium, mais on observe une incidence accrue d'effets indésirables extrapyramidaux, par rapport à l'olanzapine. |
| Girard (65) | Étude multicentrique randomisée contrôlée | 2018 | États-Unis | 566 | Halopéridol Ziprasidone vs. Placebo | Les résultats de cet essai ont démontré que l'utilisation de l'halopéridol ou de la ziprasidone, par rapport au placebo, n'a pas modifié de façon significative la durée du delirium. Pas de différence au niveau du nombre de jours vivants sans delirium ni coma à 14 jours (RC = 0,88 ; IC95% [0,64 ; 1,21] et RC = 1,04 ; IC95% [0,73 ; 1,48], respectivement) |
| Burry (66) | Revue systématique | 2018 | | 9 études incluant | Antipsychotiques vs. | Aucune différence n'a été rapporté entre les antipsychotiques et les non antipsychotiques |

| | | | | | | |
|-----------------------|---|------|----------|----------------------------------|--|---|
| | | | | 727 patients | Non antipsychotiques | (différence moyenne standard (SMD) = -0,08 ; IC95 % [-2,55 ; 0,39] ; 4 études dont 494 participants, preuves de très mauvaise qualité) |
| | | | | | Antipsychotiques typiques vs. Antipsychotiques atypiques | Aucune différence n'a été rapporté entre les antipsychotiques typiques et atypiques (SMD = -0,17 ; IC95 % [-0,37 ; 0,02] ; 7 études dont 542 participants, preuves de mauvaise qualité) |
| Nikooie (67) | Revue systématique | 2019 | | 26 études incluant 5607 patients | Halopéridol Olanzapine Rispéridone Quétiapine vs. Placebo | Aucune différence entre l'halopéridol et les antipsychotiques de deuxième génération, par rapport au placebo, que ce soit sur la durée du délirium ou du séjour hospitalier, sur la mortalité, ou sur l'état de sédation. |
| Andersen-Ranberg (68) | Étude multicentrique randomisée contrôlée | 2022 | Danemark | 1000 | Halopéridol vs. Placebo | L'halopéridol n'a pas conduit à un nombre significativement plus élevé de jours de vie à 90 jours (différence moyenne ajustée de 2.9 jours [IC 95% -1,2 – 7.0]. Diminution de la mortalité associée à halopéridol (différence absolue ajustée de -6.9% (IC 95% [-13.0, -0.6])). 9 patients sur 510 (1,76%) ont souffert d'effets indésirables graves. |

2.2.3 Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant atteint de delirium

En 2012, l'étude descriptive rétrospective de Turkel et al., incluant 110 patients, étudiait l'utilisation des antipsychotiques atypiques, tels que l'olanzapine (78/110), la rispéridone (13/110), et la quétiapine (19/110), dans le contrôle des symptômes du delirium chez les enfants et les adolescents. Cette étude ayant été réalisée sans groupe contrôle. Bien que cette étude soutienne que les antipsychotiques atypiques peuvent être utiles dans la prise en charge du delirium pédiatrique, aux vues de la diminution des scores de delirium (Échelle d'Évaluation du Délirium R-98 (Delirium Rating Scale-R-98 ; DRS-R98), suite à l'administration de ces médicaments, il est important de noter qu'il n'est pas possible de conclure que cette diminution est uniquement due à l'action de l'antipsychotique (2).

En 2013, l'étude rétrospective longitudinale de Sassano et al., incluant 59 patients, visait à examiner l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement du delirium pédiatrique en soins intensifs, par rapport à un groupe contrôle n'ayant reçu aucun médicament. Les résultats ont démontré une grande amélioration des symptômes du delirium chez les patients ayant reçu de l'olanzapine (N=31). En effet, il semblerait que l'olanzapine ait permis une réduction de la gravité des symptômes de la pathologie. De plus, aucun effet indésirable significatif, comme des symptômes extrapyramidaux, associé à l'administration d'olanzapine n'a été observé dans cette étude (7).

En 2013, l'étude rétrospective de Turkel et al., incluant 19 patients, visait à décrire l'utilisation d'antipsychotiques atypiques (olanzapine : 16/19 et rispéridone : 3/19) dans le contrôle des symptômes de delirium chez les nourrissons. Les résultats ont démontré une diminution significative des scores de delirium pour les deux groupes par rapport au départ (diminution moyenne significative de $10,6 \pm 2,4$ dans le DSR-R98, $p < 0,0001$). De plus, aucun effet secondaire n'a été rapporté pour les deux groupes (8).

En 2015, l'étude rétrospective de Joyce et al., incluant 50 patients, a évalué l'innocuité de la quétiapine dans le traitement du delirium pédiatrique. Les résultats ont

démontré que l'utilisation à court terme de la quétiapine comme traitement du delirium semble être sans danger et surtout sans effet indésirable grave chez les enfants. En effet, on n'a dénombré aucun épisode de symptômes extrapyramidaux ou de syndrome malin des neuroleptiques. En revanche, 3 épisodes d'allongement de l'intervalle QTc non cliniquement significatifs furent identifiés. Cependant, cette étude n'a pas pu prouver l'efficacité de cet antipsychotique étant donné son aspect rétrospectif (69).

En 2019, l'étude de cohorte appariée rétrospective de Kishk et al., incluant 30 patients, a étudié l'utilisation du traitement pharmacologique chez les enfants gravement malades traités selon un protocole de delirium. Ils ont comparé ceux traités avec des antipsychotiques de ceux non traités pharmacologiquement. Dans cette cohorte, 15 patients ont été traités avec des antipsychotiques (9/15 avec de l'halopéridol, 6/15 avec de la rispéridone, et 2/15 avec de la quétiapine, sachant que deux patients ont été traités avec plus d'un antipsychotique) et 15 sans antipsychotiques. Les résultats n'ont démontré aucun effet indésirable significatif, et aucune différence significative dans l'exposition à la sédation, entre les deux groupes. Néanmoins, 66% (10/15) des patients qui ont reçu des antipsychotiques ont vu leur score CAPD diminuer au bout de seulement 48 heures de traitement. Ces résultats permettent d'affirmer que les enfants présentant un épisode de delirium d'apparition précoce, réfractaires à un traitement non pharmacologique, peuvent avoir une réponse plus efficace au traitement antipsychotique, que chez les patients souffrant d'un delirium tardif. (70).

Tableau 5. Récapitulatif des études existantes à propos de l'utilisation d'antipsychotique pour traiter le delirium pédiatrique.

| Premier auteur | Type d'étude | Années | Pays | Nombre de patients | Molécule(s) utilisée(s) | Issue(s) observée(s) |
|---------------------|-----------------------------------|--------|------------|--------------------|--|---|
| Turkel (2) | Étude descriptive rétrospective | 2012 | États-Unis | 110 | Olanzapine Risperidone Quétiapine | Olanzapine (78/110), rispéridone (13/110), quétiapine (19/110). Diminution des scores de delirium (DRS-R98) à la suite de l'administration de ces médicaments. Il n'est pas possible de conclure que cette diminution est uniquement due à l'action de l'antipsychotique. |
| Sassano-Higgins (7) | Étude rétrospective longitudinale | 2013 | États-Unis | 59 | Olanzapine vs. Groupe contrôle (aucune médication) | Grande amélioration des symptômes de delirium dans le groupe olanzapine (N=31). Aucun effet indésirable rapporté. |
| Turkel (8) | Étude rétrospective | 2013 | États-Unis | 19 | Olanzapine Risperidone | Olanzapine (16/19), rispéridone (3/19). Pour les deux groupes, les scores de delirium sont significativement inférieurs ($p < 0,0001$) aux scores de départ (diminution moyenne significative de $10,6 \pm 2,4$ dans le DSR-R98). Pas d'effet secondaire rapporté pour les deux groupes. |
| Joyce (69) | Étude rétrospective | 2015 | États-Unis | 50 | Quétiapine | L'utilisation à court terme de la quétiapine comme traitement du delirium semble être sans danger et surtout sans effets indésirables grave chez les enfants. Aucun épisode de symptômes extrapyramidaux ou de syndrome malin des neuroleptiques ; 3 épisodes d'allongement |

| | | | | | | |
|------------|---------------------|------|------------|----|---|---|
| Kishk (70) | Étude rétrospective | 2019 | États-Unis | 30 | Halopéridol Risperidone Quétiapine vs. Traitement non pharmacologique | <p>de l'intervalle QTc cliniquement non significatifs.</p> <p>Cette étude n'a pas pu prouver l'efficacité de cet antipsychotique étant donné son aspect rétrospectif.</p> <p>15 patients traités avec des antipsychotiques (9/15 avec de l'halopéridol, 6/15 avec de la rispéridone, et 2/15 avec de la quétiapine) et 15 patients non traités avec des antipsychotiques.</p> <p>Aucun effet indésirable significatif, et aucune différence significative dans l'exposition à la sédation, entre les deux groupes de la cohorte.</p> <p>66,67% (10/15) des patients qui ont reçu des antipsychotiques ont vu leur score CAPD diminuer au bout de seulement 48 heures de traitement.</p> |
|------------|---------------------|------|------------|----|---|---|

Lorsque l'on observe ces quelques études pédiatriques, on remarque que l'utilisation d'antipsychotiques dans le traitement du delirium s'appuie sur peu d'évidence. Toutefois, elle demeure monnaie courante. Cette utilisation persistante, malgré un manque d'évidence solide dans la littérature, permet aux cliniciens de croire aux bénéfices potentiels des antipsychotiques, basées également sur leurs expériences cliniques personnelles. Il est donc légitime de croire que les antipsychotiques pourraient avoir un effet bénéfique sur les symptômes du delirium.

Au cours des dernières années, l'olanzapine a été favorisée comme agent pharmacologique pour traiter le delirium aux soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine.

2.3 L'Olanzapine

2.3.1 Caractéristiques générales

L'olanzapine, connue sous le nom commercial de Zyprexa® au Canada, est un agent antipsychotique atypique (71,72). En pédiatrie comme chez l'adulte, l'olanzapine est principalement utilisée afin de traiter des troubles psychiatriques primaires, tels que les troubles bipolaires, les épisodes maniaques et la schizophrénie (71,72). Son utilisation pour traiter le delirium demeure hors des recommandations de Santé Canada (*off-label*).

L'olanzapine a une grande affinité avec de nombreux récepteurs neuronaux, incluant les récepteurs dopaminergiques (D₁-D₄), les récepteurs histaminiques (H₁), les récepteurs sérotoninergiques (5HT_{2A/2B/2C}, 5HT₆), les récepteurs alpha₁-adrénergiques, et les récepteurs muscariniques cholinergiques (M₁-M₄) (71–73). Elle empêche la liaison des différents neurotransmetteurs avec leurs récepteurs, et agit donc comme un inhibiteur compétitif (71–73).

2.3.2 Posologie et pharmacocinétique

2.3.2.1 Posologie

L'olanzapine est administrée par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. Lorsque administrée sous forme orale, des comprimés de 2,5 à 20 mg sont disponibles, en comprimés standards ou à dissolution rapide (71). Aucune formulation n'a été développée spécifiquement pour l'administration intraveineuse. Toutefois, des études dans la population adulte et pédiatrique ont démontré la faisabilité et l'innocuité de l'utilisation de la formulation intramusculaire par voie intraveineuse (74–76). La possibilité d'administrer l'olanzapine par voie intraveineuse est un énorme atout dans un contexte de soins intensifs.

2.3.2.2 Pharmacocinétique

La plupart des données pharmacocinétiques de l'olanzapine proviennent d'études adultes, avec une seule étude pharmacocinétique de population en pédiatrie (72).

Le volume de distribution de l'olanzapine est élevé, et estimé à 1000 litres chez un adulte (71,72). L'olanzapine subit un effet de premier passage hépatique important, avec environ 40% de la dose métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique (71,72). Le médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques (93% de liaison avec l'albumine et l' α_1 -glycoprotéine) (71,72). Le temps pour atteindre sa concentration maximale (T_{max}) dépend de son mode d'administration (71,72). Ainsi, le T_{max} est de 15 à 45 minutes pour une administration par voie intramusculaire, et d'environ 6 heures pour une administration par voie orale (71,72). L'olanzapine est majoritairement métabolisée par le foie, via la glucuronidation (majoritairement UGT1A4) et le cytochrome P450 (majoritairement CYP1A2) (71,72). L'olanzapine subit un métabolisme extensif, formant ainsi de nombreux métabolites inactifs, le principal étant le 10-N-glucuronide (77). La clairance de l'olanzapine varie grandement d'un individu à l'autre, avec une demi-vie rapportée entre 21 et 54 heures, pour une moyenne d'environ 30 heures (71,72,78). Par conséquent, les concentrations plasmatiques à l'équilibre peuvent être atteintes en environ une semaine (71,72). Enfin, l'excrétion de l'olanzapine se fait principalement par voie rénale (57%), mais également par les fèces (30%) (71,72).

2.3.3 Effets indésirables potentiels

L'olanzapine agit sur de nombreuses cibles, et est donc sujette à de nombreux effets secondaires. L'effet indésirable le plus fréquemment répertorié dans la littérature est la prise de poids (71). En effet, l'olanzapine déclenche une augmentation de l'appétit conduisant à une hyperphagie (79). La prise d'olanzapine peut également induire un risque accru de syndrome métabolique (71). En effet, ce médicament s'associe à un risque élevé de développer une sensibilité réduite à l'insuline, qui mène à une altération de la tolérance au glucose et un diabète, en plus d'une hyperlipidémie secondaire à une dysrégulation du métabolisme du cholestérol (80). Ici, ces effets secondaires sont fréquents, mais peu applicables dans le cadre de notre étude, puisqu'ils sont surtout importants dans un contexte de prise chronique sur une longue période.

Tableau 6. Liste non-exhaustive des effets secondaires de l'olanzapine.

| Effets secondaires communs | Effets secondaires rares |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Prise de poids | Hypotension orthostatique |
| Somnolence | Rallongement de l'intervalle QTc |
| | Syndrome métabolique |
| | Symptômes extrapyramidaux |
| | Syndrome malin des neuroleptiques |

À cause de son effet anti-dopaminergique, l'olanzapine peut provoquer des symptômes extrapyramidaux, tels que de la dyskinésie tardive ou une akathisie (71). Le syndrome malin des neuroleptiques est toutefois l'effet secondaire d'ordre neurologique le plus redouté (71). Ce syndrome est une urgence médicale associée à un haut taux de mortalité, et nécessite l'arrêt immédiat des antipsychotiques (71). La physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques demeure mal comprise, mais comme ce dernier est associé à la prise de tous les antipsychotiques, leur mode d'action commun, soit le blocage des récepteurs dopaminergiques, y joue probablement un rôle important (81,82). Le risque de développer un syndrome malin des neuroleptiques est toutefois moindre avec les antipsychotiques de deuxième génération, comme l'olanzapine, par rapport aux antipsychotiques de première génération, comme l'halopéridol (83).

2.3.4 Interactions médicamenteuses

Plusieurs interactions médicamenteuses sont possibles avec l'olanzapine. Les médicaments antagonistes des récepteurs histaminergiques peuvent accentuer la prise de poids induite par l'olanzapine (84). Les inhibiteurs (tel que la fluvoxamine) et inducteurs (tel que la carbamazépine) du CYP1A2 peuvent également interagir avec l'olanzapine, et augmenter ou diminuer ses concentrations (85). Les médicaments entraînant un déséquilibre des électrolytes peuvent également potentialiser l'effet d'allongement de l'intervalle QTc de l'olanzapine, pouvant mener à des troubles du rythme ventriculaire (86).

2.3.5 Utilisation de l'olanzapine en pédiatrie

L'olanzapine semble être un choix fréquent dans le traitement du delirium pédiatrique. Comme vu précédemment, quelques études décrivent son efficacité ainsi que sa sécurité (2,7,8,69,70). Néanmoins, son utilisation dans le traitement du delirium pédiatrique reste relativement controversée, et les avis divergent quant à sa réelle efficacité.

3 Étude rétrospective observationnelle

3.1 Introduction

Le delirium est une pathologie fréquente en unité de soins intensifs pédiatriques. Il est possible de le diagnostiquer par le biais de l'utilisation de scores, calculés au chevet du patient (42,43). Bien que le traitement de base du delirium reste le traitement non-pharmacologique, les antipsychotiques typiques et atypiques pourraient aider à soulager les symptômes qui y sont associés (5). Cependant, les études présentes dans la littérature scientifique démontrent que les avis et les résultats divergents (5).

Au CHU Sainte-Justine, l'olanzapine est souvent l'antipsychotique atypique de premier choix dans le traitement du delirium pédiatrique. Le chapitre suivant porte donc sur l'étude observationnelle de l'utilisation de l'olanzapine en unité de soins intensifs pédiatriques.

3.2 Méthodologie

3.2.1 Devis de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective sur l'utilisation de l'olanzapine en soins intensifs pédiatriques. Cette étude a été réalisée sur un seul site d'investigation au Canada, le CHU Sainte-Justine, qui est un centre quaternaire pédiatrique. Le projet a été accepté par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine (projet numéro 2022-3490).

Tous les enfants de moins de 18 ans admis aux soins intensifs pédiatriques entre le 1^{er} décembre 2018 et le 1^{er} juin 2021 ont été inclus dans l'étude. La période d'inclusion de cette étude est donc de 2,5 ans. Les adultes de 18 ans et plus au moment de l'admission ont été exclus et représentent le seul critère d'exclusion.

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle avec examen des dossiers médicaux de tous les patients inclus dans l'étude.

L'objectif de cette étude était d'effectuer une comparaison entre les patients ayant reçu de l'olanzapine et ceux qui n'en ont pas reçu. Les mesures de l'étude furent 1) la description de l'utilisation de l'olanzapine aux soins intensifs pédiatriques (les doses, les voies d'administration, les indications, la durée du traitement), 2) l'identification de facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine dans notre population, et 3) l'impact de l'administration d'olanzapine sur les doses de médicaments concomitants, ainsi que sur les scores de delirium, de sédation et de douleur.

3.2.2 De la récupération à l'analyse des données

3.2.2.1 Récupération et nettoyage des données

Les données de cette étude ont été récupérées à partir du système de dossiers médicaux électroniques du CHU Sainte-Justine : IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips, Amsterdam, Pays-Bas). Les données collectées incluent les données démographiques des patients (dates de naissance, , sexes, poids); des données cliniques (diagnostics à l'admission, les durées de ventilation invasive mécanique et de ventilation non invasive); et dates d'admission aux soins intensifs pédiatriques et de transfert dans un autre service ou de retour à la maison. Tous les scores de delirium (CAPD), de sédation (COMFORT-B) et de douleur (RASS) qui ont été effectués lors du séjour aux soins intensifs pédiatriques ont également été recueillis. Les données relatives aux traitements pharmacologiques qui ont été collectées incluent les doses, dates et heures d'administration, ainsi que les voies d'administration de tous les agents analgésiques et sédatifs prescrits lors du séjour aux soins intensifs. En plus de l'olanzapine, ceux-ci incluent la morphine, l'hydromorphone, le fentanyl, le midazolam, le lorazépam, la dexmédétomidine, la clonidine, la kétamine, le propofol, la gabapentine, et la quétiapine.

Pour chaque patient, la sévérité de la maladie a été estimée en utilisant le score Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2). Il s'agit d'une mesure qui permet d'évaluer la sévérité de la maladie, basée sur la présence de dysfonctionnement d'organes chez les enfants en unité de soins intensifs, qui est corrélée avec le taux de mortalité (87). Le PELOD-2 quotidien peut être calculé de façon automatique à partir du dossier médical du patient pendant toute la durée de séjour des patients (88). Dans cette étude, le score PELOD-2 à l'admission, ainsi que le pire score PELOD-2 pendant le séjour ont été collectés.

La collecte des diagnostics s'est faite de façon manuelle. En revanche, les autres données ont été collectées de façon automatique par des informaticiens d'expérience, en interrogeant la base de données à haute-fidélité des soins intensifs pédiatriques qui collige les informations contenues dans le dossier médical ICCA de façon continue, en plus de

données provenant des instruments médicaux qui entourent le patient (comme le ventilateur et le pousse-seringue, par exemple) (89,90). À la suite de cette étape, un nettoyage et une vérification manuelle des données ont été réalisés afin de s'assurer de la validité des données. Une vérification manuelle de 10% des données a été complétée.

3.2.2.2 Analyse des données

Dans cette étude, toutes les variables quantitatives ont été décrites en utilisant les médianes ainsi que leurs écarts interquartiles. Quant aux variables catégorielles, elles ont été décrites en utilisant les mesures de leurs fréquences, en pourcentage.

3.2.2.2.1 Description de la population recevant de l'olanzapine

Nous avons d'abord créé deux groupes distincts, basés sur l'exposition à l'olanzapine ou non, lors du séjour aux soins intensifs pédiatriques. Pour cette analyse, dès qu'une dose d'olanzapine a été reçue au cours du séjour aux soins intensifs pédiatriques, ce séjour était classé dans le groupe « olanzapine ». Les doses prescrites, mais non-reçues, ont toutefois été exclues. Nous nous sommes intéressés aux différentes admissions et non aux différents patients. Ainsi, un patient peut être inclus plus d'une fois dans l'analyse, s'il a été admis à différentes reprises aux soins intensifs pédiatriques lors de la période de l'étude.

La première étape a été d'examiner les caractéristiques des patients ayant reçu de l'olanzapine ou non. Pour entamer cette analyse univariée, de nombreux graphiques ont été réalisés afin de comparer visuellement toutes les données démographiques. Ainsi, plusieurs boîtes à moustaches ont été réalisées entre les deux groupes d'étude, afin de pouvoir visualiser les différences entre la population olanzapine, et la population non-olanzapine.

Par la suite, des tests statistiques non-paramétriques ont été effectués pour comparer les deux groupes. L'utilisation de tests non-paramétriques a été privilégiée étant donné que nous avons prévu que nos données ne seraient pas distribuées de façon normale. Ceci fut

confirmé visuellement lors de l'étude, ainsi que statistiquement par le biais du test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Le test non-paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison de variables quantitatives. Le test d'indépendance du Khi-2 a été utilisé pour la comparaison de variables qualitatives. De plus, la variable « Pire score PELOD-2 » étant distribuée de façon normale, un test paramétrique de Student a été réalisé. Un seuil de significativité de $p < 0,05$ a été utilisé.

Par la suite, nous avons effectué une analyse multivariée visant à déterminer les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine lors du séjour. Pour ce faire, un modèle de régression logistique a été développé. Nous avons d'abord évalué la colinéarité des variables quantitatives de l'étude. Ceci a été possible grâce à la création d'une matrice de corrélation. Puis, les variables étant statistiquement significatives lors de l'analyse univariée, ont été exploitées pour créer le modèle multivarié le plus représentatif possible, en excluant les variables qui présentaient une colinéarité trop élevée entre elles (coefficients de corrélation de Spearman $> 0,6$). Un seuil de significativité de $p < 0,2$ dans l'analyse univariée a été utilisé pour identifier les variables à inclure dans l'analyse multivariée, dans l'idée d'obtenir le modèle le plus complet possible.

Comme analyse de sensibilité, nous avons par la suite répétée l'analyse multivariée (c.-à-d. la régression logistique) en séparant la population en sous-groupe d'âge : les patients de 0 mois à 2 ans inclus, et les patients de plus de deux ans.

Les variables qui ont été évaluées dans les analyses univariées et multivariées de cette étape incluent les variables démographiques de nos patients (le sexe, l'âge, le diagnostic à l'admission), les scores PELOD, la présence de ventilation mécanique invasive ou non-invasive, et la présence de médicaments concomitants (analysée sous forme de variables dichotomiques [oui/non] et sous forme de variable continue [dose totale reçue lors du séjour]). Les variables survenant après l'issue observée (administration d'olanzapine) n'ont pas été incluses dans les modèles, puisque l'objectif est de déterminer les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine. Ces variables sont, la variable « décès » ou non, et la variable du pire score PELOD pendant le séjour.

3.2.2.2.2 Description des modalités d'administration de l'olanzapine

Cette étape inclut des analyses descriptives pour résumer les modalités d'administration de l'olanzapine dans notre cohorte. Plusieurs variables concernant l'olanzapine ont été décrites, incluant les différentes voies d'administration (orale vs. intraveineuse), la dose d'olanzapine reçue (en mg/kg), l'intervalle de dosage utilisé, et la durée d'administration. La durée d'administration a été définie comme le nombre total de jours où le patient a reçu de l'olanzapine lors de son séjour. Nous avons choisi de procéder ainsi au lieu de simplement soustraire la date de la première dose de la date de la dernière dose reçue, étant donné notre impression clinique, que plusieurs patients recevaient des doses de façon épisodique et non un traitement continu.

3.2.2.2.3 Impact de l'olanzapine

Afin d'évaluer l'impact de l'olanzapine sur la prise de médicaments analgésiques et sédatifs et sur les scores de delirium et d'agitation chez les patients atteints de delirium, nous avons identifié des « épisodes » de delirium au sein des séjours aux soins intensifs pédiatriques. Ainsi, pour chaque épisode de delirium, nous désirions comparer les patients ayant reçu de l'olanzapine de ceux qui n'en ont pas reçu. Nous avons identifié les épisodes de delirium basés sur le score CAPD, avec un score ≥ 9 confirmant le diagnostic (70). De façon arbitraire, nous avons considéré que deux scores positifs séparés par au moins sept jours, constituaient deux épisodes distincts. Ainsi, deux scores ≥ 9 séparés par < 7 jours ont été inclus dans le même épisode de delirium.

À la suite de cela, des évaluations visuelles des scores CAPD en fonction du temps, axées (temps 0) sur le moment correspondant au diagnostic du delirium (premier score CAPD positif) et sur le moment correspondant à la première dose d'olanzapine, ont été réalisées.

Chez les patients ayant reçu de l'olanzapine, les scores CAPD, RASS et COMFORT-B, ainsi que les doses des médicaments analgésiques et sédatifs administrées,

ont été comparés dans les 24 heures précédant et à 24, 48, et 72 heures post-administration de la première dose d'olanzapine lors de l'épisode. Pour ces analyses, les patients qui étaient déjà sous olanzapine avant le diagnostic positif de delirium ont été exclus. Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé pour ces analyses.

Les durées de l'épisodes de delirium ont été comparées entre les groupes n'ayant pas reçu de l'olanzapine, ayant reçu de l'olanzapine avant le diagnostic de delirium, et ayant reçu de l'olanzapine suivant le diagnostic de delirium. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour cette analyse.

Finalement, une analyse post-hoc a été effectuée suivant l'évaluation visuelle des scores CAPD en fonction du temps. En effet, nous avons remarqué que les patients ayant reçu de l'olanzapine semblaient avoir des scores CAPD plus élevés lors de l'épisode de delirium. Ainsi, une analyse univariée, puis un modèle de régression logistique ajusté en fonction de caractéristiques prédéfinies (l'âge, le diagnostic, le sexe et l'administration concomitante d'autres analgésiques et sédatifs) ont été développés pour évaluer l'association entre un score CAPD plus élevé et l'initiation d'un traitement à base d'olanzapine. Dans le cadre de cette analyse, les scores CAPD ont été évalués de façon continue ainsi que dichotomique (pire CAPD lors de l'épisode <13 vs. ≥ 13). Le seuil de 13 a été choisi, car il s'agissait de la médiane des scores CAPD positifs dans notre population.

3.3 Résultats

3.3.1 Description de la population à l'étude

Dans cette étude, la population est relativement conséquente. En effet, on dénombre 2570 admissions au total, ayant été admis entre le 1^{er} décembre 2018 et le 1^{er} juin 2021 inclusivement. Cette population comprend 156 admissions ayant reçu de l'olanzapine et 2414 admissions n'ayant pas reçu l'olanzapine. Tout au long de la première partie des analyses, la population sera séparée en deux groupes bien distincts, basées sur cette exposition : le groupe olanzapine et le groupe non-olanzapine.

Le **Tableau 7** résume les caractéristiques démographiques de notre population. Les patients ayant reçu de l'olanzapine représentaient une population différente de celle n'ayant pas reçu de l'olanzapine. De façon attendue, ils souffraient plus fréquemment de delirium (80,13% vs. 19,87%, $p<0,001$). Ils avaient aussi des durées de séjour plus longues (10,29 jours vs. 1,89 jours, $p<0,001$). De plus, une différence significative a été relevée concernant le sexe, mais pas concernant l'âge. Parmi les 156 patients ayant reçu de l'olanzapine, 121 (77,56%) ont été ventilées de façon invasive mécanique en comparaison à 766 (31,73%) pour le groupe non olanzapine ($p<0,001$) et 79 (50.64%) admissions ont été ventilées de manière non invasive vs 543/2414 (22,49%) pour le groupe non olanzapine($p<0,001$) et pour des durées de ventilation plus prolongées. Leurs scores de sévérité de la maladie (PELOD-2) étaient également plus élevés, tant celui à l'admission (6,00 vs. 3,00, $p<0,001$), que le score le plus élevé lors du séjour (10,00 vs. 4,00, $p<0,001$). De plus, le taux de mortalité était également plus élevé dans le groupe olanzapine (6,41% vs. 1,82% ; $p<0,001$).

Tableau 7. Démographique de la population¹.

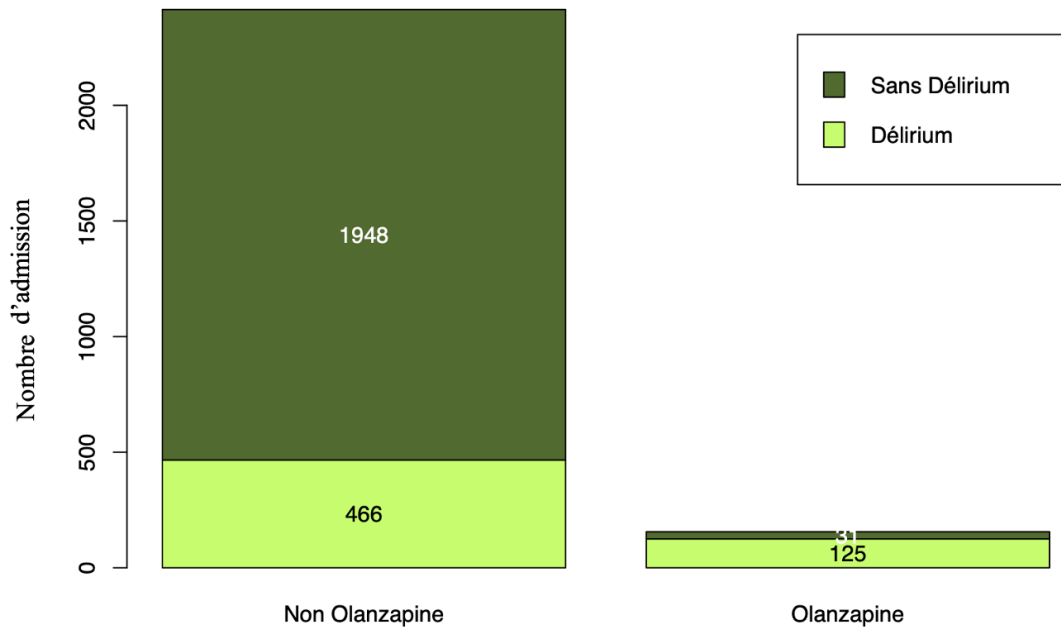
| Caractéristiques | Total (N=2570) | Olanzapine (N= 156) | Non-olanzapine (N= 2414) | Valeur p ² |
|--|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Sexe féminin, n (%) | 1094 (42,57%) | 52 (33,33%) | 1042 (43,16%) | 0,02 |
| Âge (mois) | 31,00 (6,00 – 113,00) | 30,00 (6,00 – 109,25) | 31,50 (6,00 – 113,00) | 0,86 |
| Poids (kg)³ | 13,00 (6,80 – 29,10) ³ | 12,80 (6,50 – 28,32) | 13,00 (6,80 – 29,10) ³ | 0,84 |
| Delirium, n (%) | 591 (23,00%) | 125 (80,13%) | 466 (19,30%) | < 0,001 |
| Diagnostic, n (%) | | | | |
| Chirurgical cardiaque | 347 (13,50%) | 34 (21,80%) | 313 (12,97%) | |
| Chirurgical non-cardiaque | 603 (23,46%) | 23 (14,74%) | 580 (24,03%) | < 0,001 |
| Médical cardiaque | 165 (6,42%) | 13 (8,33%) | 152 (6,30%) | |
| Médical non-cardiaque | 1378 (53,62%) | 76 (48,72%) | 1302 (53,93%) | |
| Trauma | 77 (3,00%) | 10 (6,41%) | 67 (2,77%) | |
| Durée de séjour (jours) | 2,00 (0,97 – 4,20) | 10,29 (4,86 – 29,10) | 1,89 (0,95 – 3,82) | < 0,001 |
| Score PELOD-2 à l'admission | 3,00 (2,00 – 6,00) | 6,00 (3,00 – 9,00) | 3,00 (2,00 – 6,00) | < 0,001 |
| Pire score PELOD-2 lors du séjour aux soins intensifs | 4,00 (2,00 – 8,00) | 10,00 (7,00 – 13,00) | 4,00 (2,00 – 7,00) | < 0,001 |
| Ventilation mécanique invasive, n (%) | 887 (34,51%) | 121 (77,56%) | 766 (31,73%) | < 0,001 |
| Ventilation non-invasive, n (%) | 622 (24,20%) | 79 (50,64%) | 543 (22,49%) | < 0,001 |
| Durée de ventilation mécanique invasive (jours)⁴ | 2,00 (1,00 – 4,00) | 6,00 (3,00 – 17,00) | 2,00 (1,00 – 3,00) | < 0,001 |
| Durée de ventilation mécanique non-invasive (jours)⁴ | 3,00 (2,00 – 5,00) | 5,00 (2,00 – 12,50) | 3,00 (2,00 – 4,00) | < 0,001 |
| Décès, n (%) | 54 (2,10%) | 10 (6,41%) | 44 (1,82%) | < 0,001 |

¹Excluant les patients qui n'ont pas reçu le médicament d'intérêt. Les données représentent les médianes et leurs écarts interquartiles. ²Test du Khi2 d'indépendance ou test de Wilcoxon-Mann-Whitney ou de Student.

³Une valeur manquante, N_{total} = 2569, N_{non-olanzapine} = 2413. ⁴Excluant les durées de ventilation nulles.

Tel que démontré dans la **Figure 2**, bien qu’une majorité des patients ayant reçu de l’olanzapine ont également eu un délirium, basé sur le score CAPD, 31 (19.9%) admissions ont reçu de l’olanzapine sans score CAPD élevé. Dans le groupe non-olanzapine, 466 (19.3%) admissions ont souffert de cette pathologie sans recevoir d’antipsychotiques.

Figure 2. Nombre d’admission représentant les patients atteints ou non d’un délirium.



Le **Tableau 8** résume les médications concomitantes reçues par les patients ayant reçu ou non de l’olanzapine, pendant leurs séjours. Les médicaments les plus fréquemment administrés pendant l’étude furent les opiacés, suivi de la dexmédétomidine. En effet, 51,98% des admissions ont reçu des opiacés (olanzapine [n=134/156 ; 85,90%], non-olanzapine [n=1202/2414 ; 49,79%]) alors que 37,2% de notre cohorte complète ont reçu de la dexmédétomidine (olanzapine [n=136/156 ; 87,18%], non-olanzapine [n=823/2414 ; 34,09%]). Au contraire, le médicament le moins fréquemment utilisé fut le propofol avec seulement 7,55% d’utilisation dans notre cohorte, soit 194/2570 admissions au total (olanzapine [n=52/156 ; 33,33%], non-olanzapine [n=142/2414 ; 5,88%]).

En général, les patients qui ont reçu de l’olanzapine ont été davantage exposés à tous les autres analgésiques et sédatifs (table 8). De plus, ils ont reçu des doses cumulatives plus élevées lors du séjour. Les benzodiazépines sont la seule exception avec des doses cumulatives similaires entre les groupes, quoique relativement faibles dans les deux cas.

Tableau 8. Médicaments analgésiques et sédatifs concomitants.

| Caractéristiques | Total (N=2570) | Olanzapine (N=156) | Non-olanzapine (N=2414) | Valeur p ¹ |
|---|------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Exposition lors du séjour | | | | |
| Opiacés, n (%) | 1336 (51,98%) | 134 (85,90%) | 1202 (49,79%) | < 0,001 |
| Benzodiazépines, n (%) | 475 (18,48%) | 113 (72,44%) | 362 (15,00%) | < 0,001 |
| Kétamine, n (%) | 797 (31,01%) | 119 (76,28%) | 678 (28,09%) | < 0,001 |
| Dexmédétomidine, n (%) | 959 (37,32%) | 136 (87,18%) | 823 (34,09%) | < 0,001 |
| Clonidine, n (%) | 342 (13,31%) | 93 (59,62%) | 249 (10,31%) | < 0,001 |
| Propofol, n (%) | 194 (7,55%) | 52 (33,33%) | 142 (5,88%) | < 0,001 |
| Doses quotidiennes reçues lors du séjour² | | | | |
| Équivalent morphinique³ (mg/kg/jour) | 0,41 (0,15 – 0,91) | 0,87 (0,33 – 2,32) | 0,37 (0,14 – 0,83) | < 0,001 |
| Équivalent lorazepam⁴ (mg/kg/jour) | 0,03 (0,01 – 0,08) | 0,03 (0,01 – 0,10) | 0,03 (0,01 – 0,07) | 0,37 |
| Kétamine (mg/kg/jour) | 0,69 (0,27 – 2,52) | 2,65 (0,40 – 7,38) | 0,61 (0,27 – 2,06) | < 0,001 |
| Dexmédétomidine (mcg/kg/jour) | 5,30 (2,30 – 10,04) | 7,38 (2,87 – 16,85) | 5,14 (2,21 – 9,34) | < 0,001 |
| Clonidine (mcg/kg/jour) | 1,77 (0,73 – 3,86) | 2,55 (1,28 – 5,11) | 1,48 (0,66 – 3,33) | < 0,001 |
| Propofol (mg/kg/jour) | 4,34 (0,81 – 13,88) | 2,21 (0,21 – 8,54) | 4,47 (1,22 – 17,81) | 0,01 |

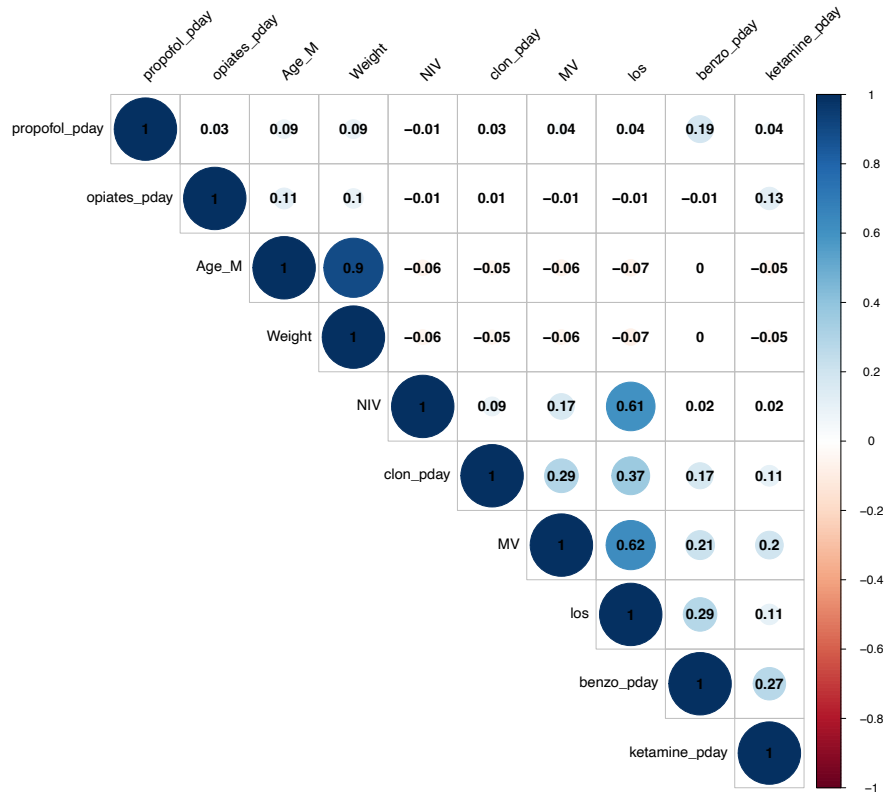
¹Test du Khi2 d’indépendance ou test de Wilcoxon-Mann-Whitney. ²Excluant les patients qui n’ont pas reçu le médicament d’intérêt. Les données représentent les médianes et leurs écarts interquartiles. ³Rapporté en équivalent de morphine IV. ⁴Rapporté en équivalent de lorazepam IV

3.3.2 Facteurs de risques prédisposants l'administration d'olanzapine

Afin de mieux identifier les différents facteurs de risques prédisposants l'administration d'olanzapine, nous avons effectué une analyse multivariée à l'aide d'une régression logistique. Pour ce faire, une matrice de colinéarité a d'abord été générée afin de déterminer la possible colinéarité existant entre certaines variables de l'étude. Ainsi, nous avons pu exclure les variables explicatives qui étaient corrélées entre elles.

La **Figure 3** représente la matrice de corrélation des variables étudiées. Grâce à celle-ci, on remarque que quelques-unes de nos variables sont corrélées entre elles. En effet, le poids et l'âge sont fortement corrélés ($r=0,9$). De plus, on peut voir que la durée de ventilation invasive mécanique est modérément corrélée avec la durée de séjour en unité de soins intensifs pédiatriques ($r=0,62$). La durée de ventilation non-invasive est également modérément corrélée avec la durée de séjour des patients ($r = 0,61$).

Figure 3. Matrice de corrélation.



Légende : Age_M : âge des patients en mois ; benzo_pday : quantité de benzodiazépines administrée ; clon_pday : quantité de clonidine administrée ; ketamine_pday : quantité de kétamine administrée ; los : durée de séjour ; MV : durée de ventilation mécanique invasive ; NIV : durée de ventilation non invasive ; opiates_pday : quantité d’opiacés administrée ; propofol_pday : quantité de propofol administrée ; Weight : poids des patients en kilogramme.

Les analyses multivariées ci-dessous ont permis d’identifier les différents facteurs de risques prédisposants l’administration d’olanzapine. La première analyse a été réalisée sur la population totale, puis les autres analyses ont été réalisées en fonction de deux groupes d’âge : les jeunes enfants de 2 ans et moins, et ceux de plus de 2 ans. Les modèles retenus et décrit ci-bas incluent la ventilation (invasive ou non-invasive) et les médicaments concomitants sous forme de variables dichotomiques.

Le **Tableau 9** présente l’analyse multivariée de l’ensemble de la cohorte. Dans ce modèle, les variables statistiquement significatives incluent la présence de delirium avec

un rapport de cotes (OR) de 4,62 (IC 95 % [2,78 ; 7,85]), suivi par l'administration de benzodiazépines (OR=3,79, IC 95% [2,43 ; 5,97]) et de clonidine (OR = 3,68, IC 95% [2,40 ; 5,67]).

Tableau 9. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine par analyse multivariée de la population totale (N=2570).

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---|--------|-----------------|------|----------------|
| Sexe (masculin) | 0,51 | 0,21 | 1,66 | [1,10 ; 2,55] |
| Diagnostic | | | | |
| Chirurgical cardiaque | | | 1 | |
| Chirurgical non-cardiaque | -0,31 | 0,36 | 0,74 | [0,36 ; 1,49] |
| Médical cardiaque | -0,30 | 0,43 | 0,74 | [0,31 ; 1,70] |
| Médical non cardiaque | -0,34 | 0,30 | 0,71 | [0,39 ; 1,28] |
| Trauma | -0,31 | 0,53 | 0,73 | [0,25 ; 2,03] |
| Delirium (oui) | 1,53 | 0,26 | 4,62 | [2,78 ; 7,85] |
| Âge (mois) | 0,01 | 0,01 | 1,01 | [1,00 ; 1,01] |
| Score PELOD à l'admission | 0,01 | 0,03 | 1,01 | [0,96 ; 1,07] |
| Ventilation invasive mécanique (oui) | -0,21 | 0,35 | 0,81 | [0,41 ; 1,61] |
| Ventilation non-invasive (oui) | 0,44 | 0,22 | 1,56 | [1,01 ; 2,40] |
| Opiacés (oui) | -0,41 | 0,38 | 0,66 | [0,31 ; 1,39] |
| Benzodiazépines (oui) | 1,33 | 0,23 | 3,79 | [2,43 ; 5,97] |
| Kétamine (oui) | 0,70 | 0,26 | 2,02 | [1,21 ; 3,41] |
| Dexmédétomidine (oui) | 1,29 | 0,32 | 3,64 | [1,98 ; 6,90] |
| Clonidine (oui) | 1,30 | 0,22 | 3,68 | [2,40 ; 5,67] |
| Propofol (oui) | 0,43 | 0,27 | 1,54 | [0,90 ; 2,62] |

Le **Tableau 10** représente l'analyse multivariée de l'ensemble des variables de l'étude, après exclusion des variables non-significatives (analyse de sensibilité). La présence de delirium demeure la variable qui a le rapport de cotes le plus élevé (OR=4,52, IC 95% [2,81 ; 7,42]), suivi par l'administration de benzodiazépines (OR=3,73, IC 95% [2,44 ; 5,76]), de clonidine (OR = 3,67, IC 95% [2,43 ; 5,56]) et de dexmédétomidine (OR = 3,44, IC 95% [1,93 ; 6,34]).

Tableau 10. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine par analyse multivariée de la population totale (N=2570).

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---------------------------------|--------|-----------------|------|---------------|
| Sexe (masculin) | 0,56 | 0,21 | 1,75 | [1,16 ; 2,67] |
| Delirium | 1,51 | 0,25 | 4,52 | [2,81 ; 7,42] |
| Âge (mois) | 0,01 | 0,01 | 1,01 | [1,00 ; 1,01] |
| Ventilation non-invasive | 0,44 | 0,21 | 1,55 | [1,03 ; 2,34] |
| Benzodiazépines | 1,32 | 0,22 | 3,73 | [2,44 ; 5,76] |
| Kétamine | 0,62 | 0,24 | 1,86 | [1,15 ; 3,02] |
| Dexmédétomidine | 1,24 | 0,30 | 3,44 | [1,93 ; 6,34] |
| Clonidine | 1,30 | 0,21 | 3,67 | [2,43 ; 5,56] |

Le **Tableau 11** présente l'analyse multivariée incluant uniquement les enfants de 2 ans et moins. On peut observer, dans ce tableau, que la présence de delirium (OR=7,86, IC 95% [2,65 ; 29,93]), suivi de l'administration de benzodiazépines (OR=6,97, IC 95% [3,38 ; 15,15]), de dexmédétomidine (OR=5,21, IC 95% [1,29 ; 35,59]) et de clonidine (OR=4,11, IC 95% [2,09 ; 8,31]) ont le plus d'impact sur l'administration d'olanzapine.

Tableau 11. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de 2 ans et moins (N=1159).

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---|--------|-----------------|------|----------------|
| Sexe (masculin) | -0,10 | 0,34 | 0,90 | [0,46 ; 1,77] |
| Diagnostic | | | | |
| Chirurgical cardiaque | | | 1 | |
| Chirurgical non cardiaque | 0,22 | 0,63 | 1,24 | [0,35 ; 4,14] |
| Médical cardiaque | -0,17 | 0,58 | 0,84 | [0,26 ; 2,58] |
| Médical non cardiaque | -0,25 | 0,41 | 0,78 | [0,34 ; 1,74] |
| Trauma | -0,92 | 1,25 | 0,40 | [0,02 ; 3,57] |
| Delirium | 2,06 | 0,61 | 7,86 | [2,65 ; 29,93] |
| Score PELOD à l'admission | 0,01 | 0,04 | 1,01 | [0,92 ; 1,10] |
| Ventilation invasive mécanique (oui) | | | | |
| Ventilation non invasive (oui) | -0,09 | 0,77 | 0,91 | [0,21 ; 4,32] |
| Ventilation non invasive (oui) | 1,08 | 0,34 | 2,96 | [1,52 ; 5,85] |
| Opiacés (oui) | -0,17 | 0,95 | 0,84 | [0,13 ; 5,80] |
| Benzodiazépines (oui) | 1,94 | 0,38 | 6,97 | [3,38 ; 15,15] |
| Kétamine (oui) | 0,77 | 0,56 | 2,16 | [0,76 ; 7,01] |
| Dexmédétomidine (oui) | 1,65 | 0,81 | 5,21 | [1,29 ; 35,59] |
| Clonidine (oui) | 1,41 | 0,35 | 4,11 | [2,09 ; 8,31] |
| Propofol (oui) | 0,08 | 0,46 | 1,08 | [0,43 ; 2,67] |

Le **Tableau 12** représente l'analyse multivariée chez les enfants de 2 ans et moins, après exclusion des variables non-significatives. Comme pour l'analyse multivariée du **Tableau 11**, ici, le delirium est la variable avec le rapport de cotes le plus élevé (OR=9,47, IC 95% [3,51 ; 33,14]), suivi de l'administration de benzodiazépines (OR=7,09, IC 95% [3,58 ; 14,84]), puis de l'administration de dexmédétomidine (OR=6,18, IC 95% [1,72 ; 39,71]).

Tableau 12. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de 2 ans et moins (N=1159).

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---------------------------------------|--------|-----------------|------|----------------|
| Delirium | 2,25 | 0,56 | 9,47 | [3,51 ; 33,14] |
| Ventilation non invasive (oui) | 1,05 | 0,32 | 2,85 | [1,53 ; 5,43] |
| Benzodiazépines (oui) | 1,96 | 0,36 | 7,09 | [3,58 ; 14,84] |
| Dexmédétomidine (oui) | 1,82 | 0,76 | 6,18 | [1,72 ; 39,71] |
| Clonidine (oui) | 1,52 | 0,32 | 4,56 | [2,44 ; 8,70] |

Le **Tableau 13** présente l'analyse multivariée chez les enfants de plus de 2 ans. Ici, l'administration de dexmédétomidine est celle avec le rapport de cotes le plus élevé (OR=4,78, IC 95% [2,34 ; 10,01]), supplantant même la présence de delirium (OR=3,51, IC 95% [1,91 ; 6,52]), et suivi par l'administration de clonidine (OR=3,62, IC 95% [1,96 ; 6,67]).

Tableau 13. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de plus de 2 ans (N=1411).

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---|--------|-----------------|------|----------------|
| Sexe (masculin) | 0,91 | 0,29 | 2,49 | [1,43 ; 4,47] |
| Diagnostic | | | | |
| Chirurgical cardiaque | | | 1 | |
| Chirurgical non cardiaque | -0,61 | 0,53 | 0,55 | [0,19 ; 1,57] |
| Médical cardiaque | -0,40 | 0,70 | 0,67 | [0,16 ; 2,57] |
| Médical non cardiaque | -0,30 | 0,49 | 0,74 | [0,29 ; 1,99] |
| Trauma | -0,10 | 0,66 | 0,91 | [0,25 ; 3,26] |
| Delirium (oui) | 1,26 | 0,31 | 3,51 | [1,91 ; 6,52] |
| Score PELOD à l'admission | 0,03 | 0,03 | 1,03 | [0,97 ; 1,10] |
| Ventilation invasive mécanique (oui) | -0,39 | 0,41 | 0,68 | [0,31 ; 1,52] |
| Ventilation non invasive (oui) | -0,03 | 0,32 | 0,97 | [0,51 ; 1,81] |
| Opiacés (oui) | -0,55 | 0,43 | 0,57 | [0,25 ; 1,31] |
| Benzodiazépines (oui) | 1,03 | 0,30 | 2,80 | [1,55 ; 5,09] |
| Kétamine (oui) | 0,43 | 0,31 | 1,54 | [0,84 ; 2,84] |
| Dexmédétomidine (oui) | 1,56 | 0,37 | 4,78 | [2,34 ; 10,01] |
| Clonidine (oui) | 1,29 | 0,31 | 3,62 | [1,96 ; 6,67] |
| Propofol (oui) | 0,74 | 0,34 | 2,09 | [1,07 ; 4,04] |

Le **Tableau 14** représente l'analyse multivariée chez les enfants de plus de 2 ans, en excluant les variables non-significatives (analyse de sensibilité). Ici, comme pour le **Tableau 13**, l'administration de dexmédétomidine est celle avec le rapport de cotes le plus élevé (OR=5,35, IC 95% [2,86 ; 10,31] supplantant même la présence de delirium (OR=3,51, IC 95% [1,93 ; 6,46]), et suivi par l'administration de clonidine (OR=3,21, IC 95% [1,81 ; 5,67]).

Tableau 14. Facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine, analyse multivariée de la population de patients âgés de plus de 2 ans (N=1411).

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---|--------|-----------------|------|----------------|
| Sexe (masculin) | 0,91 | 0,29 | 2,49 | [1,44 ; 4,46] |
| Delirium (oui) | 1,26 | 0,31 | 3,51 | [1,93 ; 6,46] |
| Ventilation invasive mécanique (oui) | -0,33 | 0,33 | 0,72 | [0,37 ; 1,37] |
| Benzodiazépines (oui) | 1,02 | 0,29 | 2,76 | [1,56 ; 4,91] |
| Dexmédétomidine (oui) | 1,68 | 0,33 | 5,35 | [2,86 ; 10,31] |
| Clonidine (oui) | 1,17 | 0,29 | 3,21 | [1,81 ; 5,67] |
| Propofol (oui) | 0,67 | 0,32 | 1,96 | [1,03 ; 3,70] |

3.3.3 Description des modalités d'administration de l'olanzapine

Le **Tableau 15** résume les caractéristiques d'administration de l'olanzapine, par admissions (N=156), mais également en fonction des doses d'olanzapine administrées (N=1904). Dans ce groupe de patients, la durée de traitement médiane était de 3,00 jours (1,00 – 9,00) et la plupart des patients ont reçu l'olanzapine par voie intraveineuse seulement, soit 112(71,8%) admissions, contre 27(17,3%) admissions ayant reçu l'olanzapine par voie orale) et 17 (10.9%) patients ayant reçu une combinaison des deux.

La plupart des doses d'olanzapine ont été administrées soient aux 12 heures d'intervalle (N=1002/1904 ; 52,63%) soient aux 24 heures (N=821/1904 ; 43,12%).

Tableau 15. Caractéristiques d'administration de l'olanzapine¹.

| Admissions représentant les patients ayant reçu de l'olanzapine (N=156) | |
|--|---------------------|
| Durée de traitement (jours) | 3,00 (1,00 – 9,00) |
| Voie d'administration, n (%) | |
| PO seulement | 27 (17,31%) |
| IV seulement | 112 (71,79%) |
| PO et IV | 17 (10,90%) |
| Nombre total de doses d'olanzapine reçues par patient lors du séjour | 4,00 (1,00 – 13,25) |
| Nombre total de doses d'olanzapine PO reçues par patient lors du séjour² | 4,00 (1,00 – 12,25) |
| Nombre total de doses d'olanzapine IV reçues par patient lors du séjour³ | 4,00 (2,00 – 11,00) |
| Doses administrées (N=1904) | |
| Intervalles de dosage, n (%) | |
| Aux 8 heures ³ | 7 (0,37%) |
| Aux 12 heures ³ | 1002 (52,63%) |
| Aux 24 heures ³ | 821 (43,12%) |
| Aux 48 heures ³ | 13 (0,68%) |
| Aux 72 heures ³ | 1 (0,05%) |
| Prescription au besoin seulement | 60 (3,15%) |
| Voies d'administration, n (%) | |
| PO | 460 (24,16%) |
| IV | 1444 (75,84%) |
| Doses administrées par voie PO (mg/kg/dose) | 0,10 (0,08 – 0,10) |
| Doses administrées par voie IV (mg/kg/dose) | 0,10 (0,08 – 0,13) |

¹Médiane (Écarts interquartiles), sauf si spécifié autrement. ²Chez les patients ayant reçu au moins une dose PO. ³Chez les patients ayant reçu au moins une dose IV. IV : intraveineux, PO : *Per os*

3.3.4 Impact de l'olanzapine sur le delirium

Dans cette section, nous nous concentrons seulement sur les patients ayant eu un score CAPD positif, et donc un diagnostic de delirium. Il est important de rappeler que les épisodes de delirium ont été identifiés et analysés individuellement. En revanche, nous avons considéré, de façon arbitraire, que deux scores positifs séparés par au moins sept jours constituaient deux épisodes distincts. Ainsi, deux scores ≥ 9 séparés par < 7 jours ont été inclus dans le même épisode de delirium.

Le **Tableau 16** représente les caractéristiques de l'épisode de delirium en fonction de l'administration ou non d'olanzapine. On remarque que 541 patients n'ont pas reçu d'olanzapine lors de leur épisode de delirium, par rapport à 102 patients qui en ont reçu à la suite de leur premier épisode de delirium (CAPD positif). On dénombre également 40 patients qui étaient déjà sous olanzapine avant leur premier CAPD positif.

Tableau 16. Caractéristiques de l'épisode de delirium en fonction de l'administration ou non d'olanzapine.

| Caractéristiques de l'épisode de delirium | Pas d'olanzapine lors de l'épisode de delirium (N=541) | Olanzapine reçu à la suite du premier CAPD positif (N=102) | Déjà sous olanzapine avant le premier CAPD positif (N=40) | Valeur p |
|--|--|--|---|----------|
| Durée de l'épisode de delirium (jours) | 0,37 (0 – 2,29) | 4,02 (1,21 – 10,04) | 2,34 (0 – 7,00) | < 0,001 |
| Jour du delirium correspondant au début de l'olanzapine ¹ | NA | 2,65 (0,93 – 4,21) | NA | NA |

¹ Ici, il s'agit du jour 0, correspondant au premier jour avec un score CAPD élevé (≥ 9)

Afin d'évaluer l'association entre un score CAPD plus élevé et l'initiation d'un traitement à base d'olanzapine lors d'un épisode de delirium, des analyses univariées et multivariées ont été réalisées (**Tableaux 17 et 18**). La présence d'un score CAPD maximal supérieur à 13 lors de l'épisode était associé à l'administration d'olanzapine tant en analyse univariée (OR = 1,96, IC 95% [1,28 ; 2,98]) qu'en analyse multivariée (OR = 2,20, IC 95% [1,38 ; 3,50]). L'administration de clonidine (univariée : OR = 1,91, IC 95% [1,06 ; 3,46] ; multivariée : OR = 3,84, IC 95% [1,89 ; 7,78]) et de dexmédétomidine (univariée : OR = 3,11, IC 95% [1,99 ; 4,85] ; multivariée : OR = 3,35, IC 95% [2,00 ; 5,62]), en plus d'un diagnostic de trauma (l'analyse multivariée (OR = 3,68, IC 95% [1,29 ; 10,45]), étaient également associés à l'administration d'olanzapine.

Tableau 17. Analyse univariée des facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine lors d'un épisode de delirium.

| Modèles univariées | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---|--------|-----------------|------|---------------|
| Sévérité du delirium (score CAPD maximal >13) | 0,67 | 0,21 | 1,96 | [1,28 ; 2,98] |
| Sexe (masculin) | 0,55 | 0,21 | 1,73 | [1,15 ; 2,60] |
| Diagnostic | | | | |
| Chirurgical cardiaque | | | 1 | |
| Chirurgical non-cardiaque | 0,52 | 0,33 | 1,68 | [0,89 ; 3,19] |
| Médical cardiaque | 0,31 | 0,46 | 1,37 | [0,55 ; 3,38] |
| Médical non cardiaque | 0,03 | 0,27 | 1,03 | [0,61 ; 1,74] |
| Trauma | 0,82 | 0,47 | 2,27 | [0,91 ; 5,63] |
| Âge (mois) | -0,02 | 0,002 | 1,00 | [0,99 ; 1,00] |
| Opiacés | 0,69 | 0,25 | 2,00 | [1,24 ; 3,24] |
| Benzodiazépines | 0,16 | 0,22 | 1,17 | [0,76 ; 1,80] |
| Kétamine | 0,54 | 0,20 | 1,72 | [1,16 ; 2,54] |
| Dexmédétomidine | 1,13 | 0,23 | 3,11 | [1,99 ; 4,85] |
| Clonidine | 0,65 | 0,30 | 1,91 | [1,06 ; 3,46] |
| Propofol | -0,06 | 0,31 | 0,95 | [0,52 ; 1,72] |

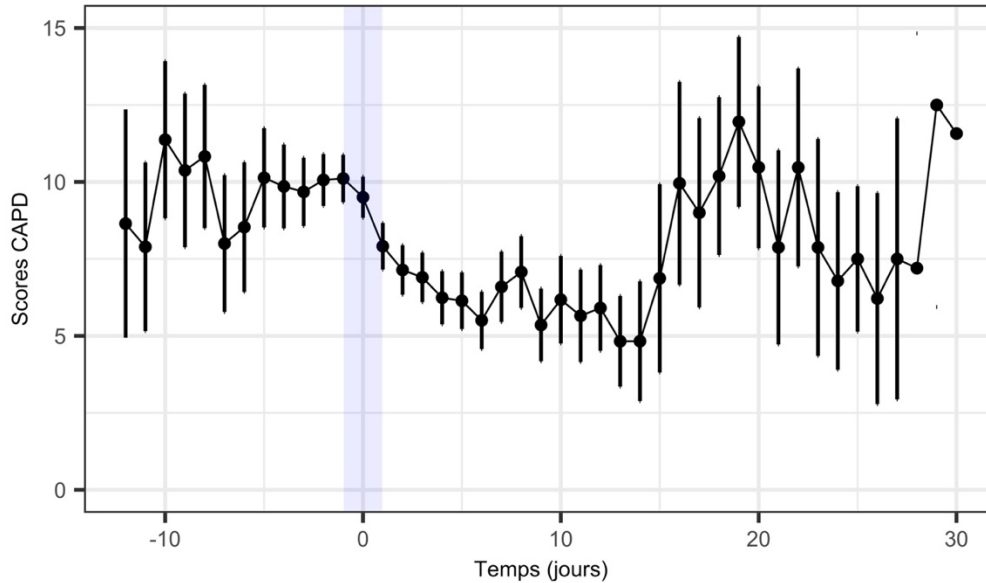
Tableau 18. Analyse multivariée des facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine lors d'un épisode de delirium.

| Modèle multivarié | Estimé | Erreur standard | OR | IC95% |
|---|--------|-----------------|------|----------------|
| Sévérité du delirium (score CAPD maximal >13) | 0,79 | 0,24 | 2,20 | [1,38 ; 3,50] |
| Sexe (masculin) | 0,52 | 0,23 | 1,69 | [1,08 ; 2,62] |
| Diagnostic | | | | |
| Chirurgical cardiaque | | | 1 | |
| Chirurgical non-cardiaque | 0,74 | 0,36 | 2,11 | [1,05 ; 4,24] |
| Médical cardiaque | 0,50 | 0,48 | 1,66 | [0,64 ; 4,28] |
| Médical non cardiaque | 0,36 | 0,31 | 1,43 | [0,77 ; 2,64] |
| Trauma | 1,30 | 0,53 | 3,68 | [1,29 ; 10,45] |
| Âge (mois) | 0,001 | 0,002 | 1,00 | [0,997 ; 1,00] |
| Opiacés | 0,23 | 0,31 | 1,26 | [0,69 ; 2,31] |
| Benzodiazépines | -0,16 | 0,25 | 0,85 | [0,52 ; 1,40] |
| Kétamine | 0,29 | 0,24 | 1,33 | [0,84 ; 2,12] |
| Dexmédétomidine | 1,21 | 0,26 | 3,35 | [2,00 ; 5,62] |
| Clonidine | 1,34 | 0,36 | 3,84 | [1,89 ; 7,78] |
| Propofol | -0,58 | 0,35 | 0,56 | [0,28 ; 1,12] |

La **Figure 4** ci-dessous représente le score CAPD des patients avant et après la première dose d'olanzapine, représenté par une bande verticale, en fonction du temps. Il représente seulement les épisodes au cours desquelles l'olanzapine a été débutée à la suite du premier CAPD positif (c.-à-d., excluant les épisodes pendant lesquels les patients recevaient déjà de l'olanzapine avant le premier score positif). On peut apercevoir que, à la suite de la prise d'olanzapine, les scores CAPD des patients ont tendance à diminuer jusqu'au jour 20 environ. L'effet est toutefois moins prédictible après une vingtaine de

jours, et est marqué par davantage d'imprécision (marges d'erreurs beaucoup plus importantes causées par un plus petit nombre de patients).

Figure 4. Scores CAPD des patients avant et après la première dose d'olanzapine, en fonction du temps.

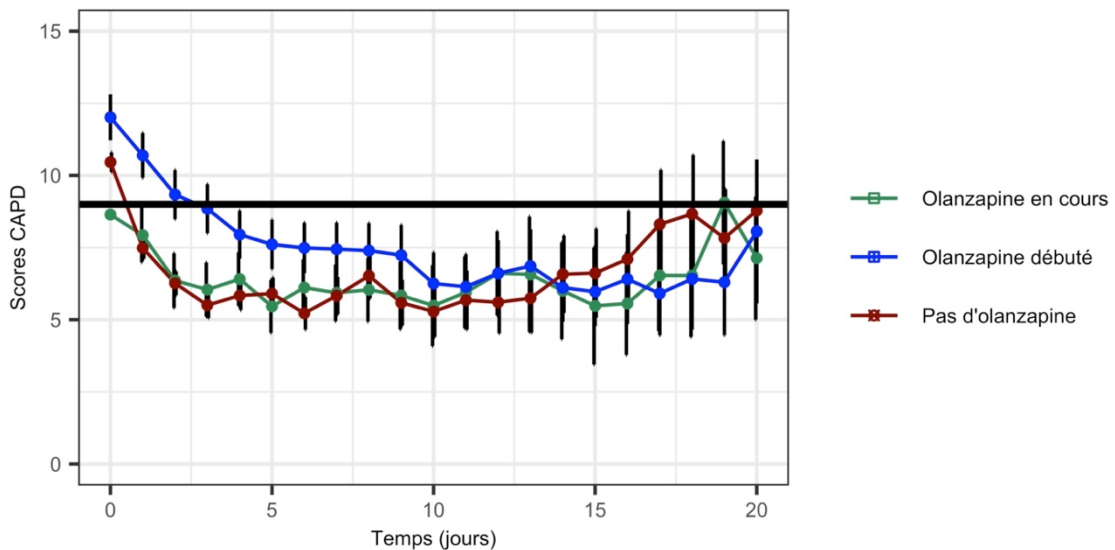


La **Figure 5** ci-dessous représente les scores CAPD des patients en fonction du temps, et selon leur médication. En effet, on retrouve trois courbes différentes : les patients n'ayant pas reçu d'olanzapine (ligne rouge), ceux qui en ont reçu à la suite du début de l'épisode de delirium (ligne bleue), et ceux qui recevaient déjà de l'olanzapine avant l'épisode de delirium enregistré (ligne verte).

Lorsque l'on regarde le graphique de façon général, on peut remarquer que les trois courbes ont tendance à diminuer plus ou moins rapidement entre 0 et 10 jours, surtout lors des premiers jours, peu importe le traitement reçu. Néanmoins, il existe une différence significative entre les médianes des scores parmi ces trois groupes ($p=0,02$). Nous remarquons également que la cinétique des scores est très semblable entre les patients qui recevaient déjà de l'olanzapine avant le premier score CAPD positif (début de l'épisode) et ceux qui n'ont pas reçu d'olanzapine. En revanche, les scores CAPD initiaux semblent

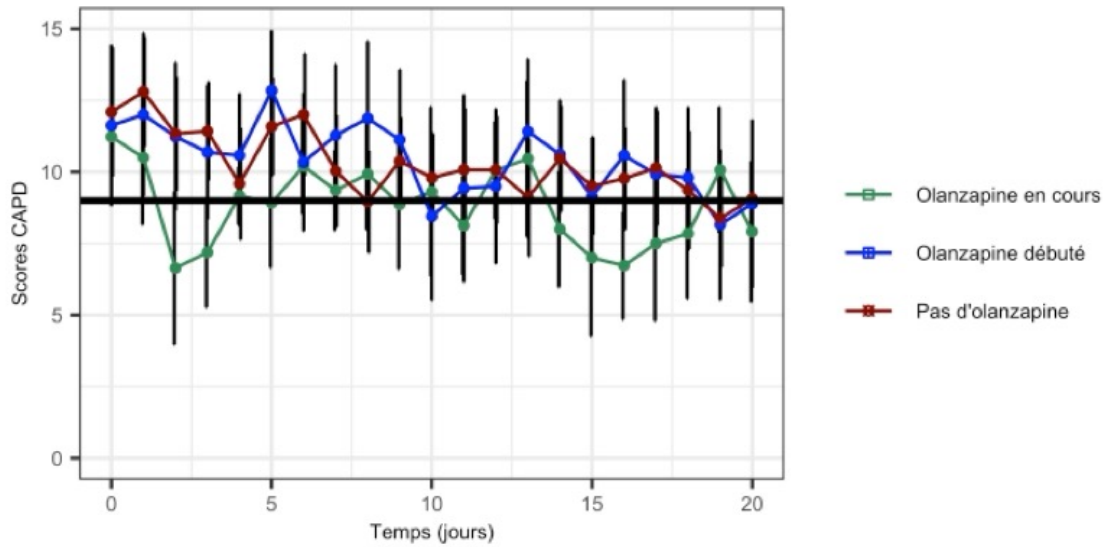
plus élevés dans le groupe ayant reçu de l’olanzapine à la suite du premier score CAPD positif. La descente initiale semble également un peu plus lente dans ce groupe. Encore une fois, nous remarquons que l’évolution des scores est plus imprédictible suivant les 20 premiers jours. Aux jours 15-20, on retrouve uniquement les patients ayant été atteints d’un épisode de delirium prolongé, et potentiellement plus sévère. La **Figure 6** représente ainsi, uniquement l’évolution des scores CAPD chez les patients toujours présents aux jours 15-20. Ici, on peut observer une ré-augmentation des scores CAPD aux jours 15-20 chez les patients ayant reçu l’olanzapine, mais également chez les personnes n’ayant pas reçu le traitement.

Figure 5. Scores CAPD des patients en fonction du temps, et selon leur médication.



Légende : 1) Jour 0 : premier jour avec un score CAPD élevé (≥ 9). 2) Chaque point représente une moyenne d'évaluations quotidiennes. 3) Seuls les patients toujours aux soins intensifs sont inclus dans les données des jours subséquents.

Figure 6. Scores CAPD des patients toujours présents aux jours 15-20, en fonction du temps, et selon leur médication.



Légende : 1) Jour 0 : premier jour avec un score CAPD élevé (≥ 9). 2) Chaque point représente une moyenne d'évaluations quotidiennes.

Le **Tableau 19** représente les différents scores de delirium (CAPD) et d'agitation (RASS et COMFORT-B) avant et après la première dose d'olanzapine. Avant la première dose de médicament, 100 patients avaient un CAPD positif de 10,5 (7 – 15). Au bout de 24 heures post-dose, ces patients avaient un score CAPD de 7,5 (4,3 – 12 ; $p < 0,001$). Puis au bout de 72 heures post-dose, leur CAPD était de 6,75 (3 – 12 ; $p < 0,001$). On dénombre également 102 patients, qui, avant leur première dose d'olanzapine, avaient un score RASS de -0,5 (-1 – 0). Cependant, au bout de 24, 48 et 72 heures, ce score est inchangé (N=101 ; $p = 0,63$ [24h post-dose] vs $p = 0,28$ [72h post-dose]). Concernant le score COMFORT-B, 67 patients pré-dose avaient un score de 12,5 (12 – 14). Au bout de 24 heures post-dose, 53 patients avaient un score de 13 (11 – 13,5 ; $p = 0,11$). Ce score est resté inchangé 48 et 72 heures post-dose.

Tableau 19. Scores de delirium et d'agitation avant et après la première dose d'olanzapine (N=102).

| | Pré-dose | 24 heures post-dose | Valeur p | 48 heures post-dose | Valeur p | 72 heures post-dose | Valeur p |
|------------------------------|-------------------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| CAPD | 10,5 (7 - 15) | 7,5 (4,3 - 12) | <0,001 | 7 (3,25 - 12) | <0,001 | 6,75 (3 - 12) | <0,001 |
| N_{CAPD} | 100 | 100 | | 100 | | 100 | |
| RASS | -0,5 (-1 - 0) | -0,5 (-1 - 0) | 0,63 | -1 (-1 - 0) | 0,32 | -0,5 (-1 - 0) | 0,28 |
| N_{RASS} | 102 | 101 | | 101 | | 101 | |
| COMFORT-B | 12,5 (12 - 14) | 13 (11 - 13,5) | 0,11 | 13 (12 - 14) | 0,16 | 13 (11,5 - 13) | 0,1 |
| N_{COMFORT-B} | 67 | 53 | | 54 | | 54 | |

Légende : **CAPD** : échelle d'évaluation du delirium pédiatrique ; **N_{CAPD}** : nombre de patients pour lesquels les scores CAPD étaient disponibles ; **COMFORT-B** : outil d'évaluation de l'agitation et de la douleur chez les patients sous ventilation mécanique ; **N_{COMFORT-B}** : nombre de patients pour lesquels les scores COMFORT-B étaient disponibles ; **RASS** : outil d'évaluation de l'agitation ; **N_{RASS}** : nombre de patients pour lesquels les scores RASS étaient disponibles.

Le **Tableau 20** représente les doses de médicaments concomitantes administrées avant et après la première dose d'olanzapine dans un contexte de délirium (N=102), alors que le **Tableau 21** représente les mêmes données en excluant les patients qui ne recevaient pas le médicament d'intérêt avant la première dose d'olanzapine. En effectuant ces dernières analyses, nous observons que l'ensemble des doses des médicaments analgésiques et sédatifs concomitants ont tendance à diminuer à la suite de la première dose d'olanzapine, à l'exception de la clonidine. Après 24 heures suivant la première dose, une diminution significative et soutenue des doses de benzodiazépines et de propofol est observée. Ces diminutions se maintiennent dans le temps, et une diminution significative des doses d'opiacés s'ajoute à 48 heures, suivie d'une diminution significative des doses de kétamine et de dexmédétomidine à 72 heures.

Tableau 20. Doses de médicaments concomitantes administrées avant et après la première dose d'olanzapine dans un contexte de delirium (N=102).

| | Pré-dose | 24 heures post-dose | p | 48 heures post-dose | p | 72 heures post-dose | p |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| Équivalent morphinique (mg/kg/jour) | 2,16 (0,25 – 4,42) | 1,73 (0,13 – 4,63) | 0,16 | 1,52 (0,09 – 3,81) | 0,00 3 | 1,24 (0,07 – 3,54) | 0,00 1 |
| Équivalent lorazépam (mg/kg/jour) | 0,003 (0 – 0,10) | 0 (0 – 0,13) | 0,57 | 0,004 (0 – 0,11) | 0,22 | 0,005 (0 – 0,10) | 0,28 |
| Kétamine (mg/kg/jour) | 4,02 (0 – 15,6) | 1,51 (0 – 13,39) | 0,37 | 1,17 (0 – 11,43) | 0,11 | 1,22 (0 – 10,87) | 0,06 |
| Dexmédétomidine (mcg/kg/jour) | 15,47 (2,69 – 28,27) | 15,88 (0,79 – 30,65) | 0,83 | 13,93 (0,39 – 27,33) | 0,43 | 12,48 (0,47 – 26,07) | 0,07 |
| Clonidine (mcg/kg/jour) | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 0) | 0,25 | 0 (0 – 0,75) | 0,08 | 0 (0 – 1,10) | 0,03 |
| Propofol (mg/kg/jour) | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 0) | 0,08 | 0 (0 – 0) | 0,04 | 0 (0 – 0) | 0,16 |

Tableau 21. Doses de médicaments concomitantes administrées avant et après la première dose d’olanzapine dans un épisode de delirium, en excluant les patients qui ne recevaient pas le médicament d’intérêt avant la première dose d’olanzapine.

| | N | Pré-dose | 24 heures post-dose | Valeur p | 48 heures post-dose | Valeur p | 72 heures post-dose | Valeur p |
|-------------------------------------|----|--------------------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
| Équivalent morphinique (mg/kg/jour) | 87 | 2,85 (0,78 – 4,65) | 2,37 (0,35 – 5,11) | 0,16 | 1,81 (0,35 – 4,05) | 0,003 | 1,83 (0,28 – 3,97) | 0,002 |
| Équivalent lorazépam (mg/kg/jour) | 51 | 0,1 (0,05 – 0,34) | 0,1 (0 – 0,27) | 0,03 | 0,09 (0 – 0,25) | 0,007 | 0,07 (0 – 0,23) | 0,02 |
| Kétamine (mg/kg/jour) | 64 | 10,95 (4,78 – 21,02) | 7,97 (2,51 – 24,22) | 0,31 | 7,68 (1,92 – 21,09) | 0,07 | 6,11 (1,58 – 20,18) | 0,03 |
| Dexmédétomidine (mcg/kg/jour) | 81 | 20,12 (10,67 – 33,12) | 20,46 (9,91 – 35,41) | 0,97 | 18,64 (6,79 – 36,57) | 0,29 | 17,53 (4,79 – 34,98) | 0,04 |
| Clonidine (mcg/kg/jour) | 16 | 2,85 (1,81 – 8,82) | 4,65 (3,12 – 8,94) | 0,60 | 4,98 (1,81 – 9,09) | 0,74 | 5,58 (1,32 – 10,57) | 0,68 |
| Propofol (mg/kg/jour) | 12 | 16,27 (6,96 – 34,22) | 2,91 (0 – 9,33) | 0,003 | 2,57 (0 – 5,14) | 0,006 | 1,77 (0 – 8,41) | 0,01 |

3.3.5 Résumé des résultats

Pour rappel, l'objectif principal de cette étude était de décrire l'utilisation de l'olanzapine dans l'unité de soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine. Nous désirions ainsi décrire la population qui reçoit de l'olanzapine et les modalités d'administration de ce médicament. Dans notre cohorte, sur un total de 2570 admissions, au moins une dose d'olanzapine a été administrée dans 156 d'entre elles (6,07% des admissions). De façon un peu surprenante, la présence de delirium a été identifiée rétrospectivement dans seulement 125 (125/156, 80,13%) de celles-ci. Les patients ayant reçu de l'olanzapine semblaient représenter une population plus sévèrement malade, ayant des durées de séjours plus longues (10,29 vs. 1,89 jours), des scores PELOD-2 à l'admission (6,00 vs. 3,00) et scores maximaux lors du séjour (10,00 vs. 4,00) plus élevés. Ils étaient également plus souvent sous ventilation mécanique invasive (6,00 vs. 2,00) ou non-invasive (5,00 vs. 3,00) et avaient un taux de mortalité plus élevé (6,41% vs. 1,82%).

Les patients recevaient de l'olanzapine pour une médiane de 3,00 jours au cours de leur séjour aux soins intensifs, représentant une médiane de 4,00 doses/patient. L'olanzapine était majoritairement administrée par voie intraveineuse (112/156 ; 71,79%), mais pouvait également être administrée par voie orale (27/156 ; 17,31%) ou bien par voie orale et intraveineuse (17/156 ; 10,90%).

Plusieurs facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine ont été identifiés selon l'âge des patients. Dans l'ensemble de notre cohorte, les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine inclus le sexe masculin, la présence de delirium, la ventilation non-invasive et l'administration de médicaments concomitants, tels que les benzodiazépines, la clonidine, la dexmédétomidine et la kétamine. Chez les jeunes enfants de 2 ans et moins, le delirium, la ventilation non-invasive, et l'administration concomitante de benzodiazépines, de dexmédétomidine et de clonidine étaient tous des facteurs de risque prédisposants l'administration l'olanzapine. Chez les plus de 2 ans, la présence de delirium, le sexe masculin, et l'administration concomitante de

benzodiazépines, de dexmédétomidine, de clonidine et de propofol étaient tous associés à l'administration d'olanzapine.

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer l'impact de l'olanzapine dans le traitement du delirium pédiatrique. Ainsi, nous voulions décrire l'impact de l'olanzapine sur les durées de delirium, sur les scores CAPD et autres scores de confort et d'agitation, et sur les doses de médicaments analgésiques et sédatifs reçues. Nous avons remarqué que les patients ayant reçu de l'olanzapine avaient en fait, une durée de delirium plus longue (4,02 jours (1,21 – 10,04) ; N=102) par rapport aux patients n'ayant pas reçu d'olanzapine (0,37 jours (0 – 2,29) ; N=541) ou à ceux qui recevaient déjà de l'olanzapine avant le début de l'épisode de delirium (2,34 jours (0 – 7,00) ; N=40). Lors d'un épisode de delirium, la sévérité du delirium, soit un score CAPD maximal supérieur à 13 (OR= 2,20 ; IC95% [1,38 ; 3,50]), le sexe masculin (OR= 1,69 ; IC95% [1,08 ; 2,62]), un diagnostic chirurgical non-cardiaque (OR=2,11 ; IC95% [1,05 ; 4,24]), un diagnostic de traumatisme (OR=3,68 ; IC95% [1,29 ; 10,45]), et l'administration concomitante de dexmédétomidine (OR=3,35 ; IC95% [2,00 ; 5,62]), et clonidine (OR=3,84 ; IC95% [1,89 ; 7,78]), étaient associés à l'administration d'olanzapine.

À la suite de l'administration de l'olanzapine, nous avons observé une diminution significative des scores CAPD dans les 24 heures suivant la dose, qui demeurait au cours des 72 heures suivantes. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence une diminution des scores d'agitation ou de confort. Concernant les doses de médicaments concomitants administrées avant et après la première dose d'olanzapine dans un contexte de delirium, en excluant les patients qui ne recevaient pas du médicament d'intérêt avant la première dose d'olanzapine, nous avons observé que les doses d'équivalent de lorazépam (0,1 mg/kg/jour (0,05 – 0,34)) et de propofol (2,91 mg/kg/jour (0 – 9,33)) étaient statistiquement significatives dès les 24 heures post-dose. Les doses de kétamine (7,68 mg/kg/jour (1,92 – 21,09)) et d'équivalent morphinique (2,37 mg/kg/jour (0,35 – 5,11)) étaient significatives 48 heures post-dose d'olanzapine, tandis que les doses de dexmédétomidine (17,53 mcg/kg/jour (4,79 – 34,98)) étaient significatives au bout de 72 heures.

4 Discussion

Cette étude observationnelle sur l'utilisation de l'olanzapine aux soins intensifs pédiatriques a mis en évidence que l'olanzapine était utilisée chez 6,07% des admissions. Les principaux facteurs de risque prédisposants son administration étaient le délirium, la ventilation non-invasive, les benzodiazépines, la dexmédétomidine et la clonidine chez les enfants de 2 ans et moins, et le sexe masculin, le délirium, les benzodiazépines, la dexmédétomidine, la clonidine et le propofol chez les enfants de plus de 2 ans. L'administration de l'olanzapine était essentiellement par voie intraveineuse (71,79% des cas) et était associée à une diminution des scores CAPD dans les 24 heures suivant l'administration, sans qu'une relation de cause à effet puisse être prouvée.

4.1 Interprétation de nos résultats

Lors de l'analyse des caractéristiques démographiques de notre population à l'étude, nous avons pu constater que l'olanzapine avait été administrée lors de 156 admissions aux soins intensifs pédiatriques. On dénombre 125 admissions incluant au moins un score CAPD positif parmi ceux-ci, et 31 admissions sans score positif, comme illustré dans la **Figure 2**. Ceci indique un nombre considérable d'administration d'olanzapine malgré un score CAPD inférieur à 9 (c.-à-d., non suggestif d'un delirium). Cependant, l'olanzapine est habituellement utilisée dans le but de traiter un delirium dans un contexte de soins intensifs pédiatriques, à l'exception de rares occasions où elle peut être utilisée pour diminuer les nausées. Ainsi, cela peut remettre en question notre façon de diagnostiquer le delirium pédiatrique dans le cadre de cette étude. En effet, le devis rétrospectif de l'étude nous empêchait d'identifier avec précision la présence de delirium. Bien que les scores CAPD soient habituellement réalisés régulièrement par les soignants au chevet et colligés au dossier, il est possible que certains scores aient été non-réalisés ou non-documentés dans le dossier médical. De plus, bien que le CAPD soit un outil de dépistage reconnu et bien étudié, le diagnostic de delirium devrait idéalement être confirmé par la suite, par le biais d'une évaluation faite par un professionnel. Cette étape n'est pas documentée de routine

dans les dossiers du CHU Sainte-Justine, et nous avons dû nous limiter aux scores CAPD documentés malgré ses limites.

Les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine ont pu être identifiés dans les deux groupes d'âge que nous avons choisi d'étudier. Pour rappel, chez les patients de 2 ans et moins, les facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine sont le delirium, la ventilation non-invasive, et l'administration concomitante de benzodiazépines, de dexmédétomidine et de clonidine. Chez les patients de plus de 2 ans, les facteurs identifiés sont le sexe masculin, le delirium, la ventilation invasive mécanique, et l'administration concomitante de benzodiazépines, de dexmédétomidine, de clonidine et de propofol. On remarque donc que peu importe l'âge du patient, plusieurs facteurs, incluant le delirium et l'administration de benzodiazépines, de dexmédétomidine et de clonidine sont associés à l'administration de l'olanzapine. Il est difficile de comparer nos résultats avec la littérature, car, à notre connaissance, les facteurs de risque prédisposants l'administration d'antipsychotiques dans une cohorte d'enfants admis aux soins intensifs pédiatriques n'ont pas été décrits. Aucune étude n'a étudié cet aspect, néanmoins, nous savons que l'olanzapine est habituellement administrée pour traiter le delirium, et que les facteurs de risque de développer un delirium pédiatrique incluent le jeune âge, la présence d'un retard mental ou d'un dysfonctionnement métabolique, l'hypoxie, le besoin de ventilation mécanique et de sédation, et la durée de séjour en soins intensifs (10,91,92). L'hypoxie et la ventilation mécanique, de même que la sédation, sont des facteurs qui rejoignent nos résultats. Ces facteurs sont similaires à ceux associés à la prescription d'olanzapine dans notre étude, ce qui renforce le fait que la prescription est motivée par un delirium. En revanche, nous n'avons pas identifié le jeune âge comme un facteur de risque de recevoir de l'olanzapine dans notre étude.

Les durées de l'épisode de delirium étaient plus longues lorsque l'olanzapine été administrée à la suite d'un diagnostic de delirium par rapport aux épisodes où l'olanzapine n'avait pas été administrée ou bien, si elle était déjà en cours d'administration avant le premier score CAPD positif. Toutefois, il est important de rappeler que les groupes sont difficilement comparables. En effet, comme illustré à la **Figure 4**, le score CAPD initial

semble plus élevé chez les patients ayant reçu de l'olanzapine, suggérant un delirium plus sévère. Le fait d'avoir un score maximal supérieur à 13 était d'ailleurs associé de façon significative à l'administration d'olanzapine lors d'un épisode de delirium. De plus, le délai entre le début d'un delirium et l'administration d'olanzapine était de 2,65 jours. Cette durée est supérieure à la durée médiane de delirium chez les patients qui n'ont pas reçu d'olanzapine lors de l'épisode (0,37 jour). Ceci illustre bien la différence entre les groupes et le fait qu'il est difficile de voir une diminution de la durée de delirium avec un devis d'étude rétrospectif.

En revanche, certains indices supportent un certain effet bénéfique de l'olanzapine sur les symptômes de delirium. Premièrement, comme noté au **Tableau 19**, les scores CAPD des patients ayant reçu de l'olanzapine ont rapidement diminués de façon significative à la suite de la première dose. En effet, au moment de l'administration, le score médian était de 10,5, puis au bout de 24 heures, il est passé à 7,5. Néanmoins, on observe également une diminution rapide des scores CAPD chez les patients n'ayant pas reçu d'olanzapine, ce qui démontre bien qu'aux soins intensifs, le delirium est une maladie de courte durée. Ainsi, il est probable que la diminution observée à la suite de l'administration d'olanzapine ne soit pas due à son utilisation.

Néanmoins, on observe une possible remontée des scores CAPD vers le jour 20 dans les **Figures 4 et 5**. Il est important de noter qu'à ce moment, les patients ayant été atteints d'un épisode de delirium moins sévère et plus court ne font plus partie du graphique, puisque l'épisode est considéré comme terminé (fin de l'épisode après 7 jours consécutifs de score <9 selon notre définition). Ainsi, aux jours 15-20, on retrouve uniquement les patients ayant été atteints d'un épisode de delirium prolongé, et potentiellement plus sévère. Cet aspect d'une ré-augmentation des scores reflète donc des épisodes de delirium sévères où les scores demeurent élevés au cours des premiers jours et non une réelle remontée chez tous les patients (**Figure 5**). Après observation de cette population de patients toujours présents aux jours 15-20, on remarque que ces patients ont peu répondu à l'administration d'olanzapine, et que leurs scores CAPD sont demeurés hauts de façon plus soutenue (**Figure 6**). Ainsi, il est possible que l'effet de l'olanzapine

ne perdure pas dans le temps. En effet, les doses n'ont pas tendance à être ajustées avec le temps, et un certain manque d'effet avec le temps est possible. On remarque également que l'évolution des scores lors des séjours n'ayant pas reçu d'olanzapine par rapport à ceux où le médicament été administré avant même l'épisode de delirium enregistré sont relativement identiques.

L'analyse des doses de médicaments analgésiques et sédatifs nécessaires est également une façon indirecte d'évaluer l'effet de l'olanzapine sur les symptômes, principalement hyperactifs, du delirium. Lorsque l'on observe le **Tableau 20** décrivant les doses de ces médicaments concomitants administrées avant et après la première dose d'olanzapine dans un contexte de delirium, on remarque que plus le temps passe et plus les doses nécessaires diminuent. En effet, les quantités d'opiacés, de kétamine et de clonidine sont statistiquement moindres après 48 heures suivant la première dose d'olanzapine. Cette diminution pourrait suggérer la bonne efficacité de l'olanzapine. Cependant, le delirium est une pathologie auto-résolutive, et on s'attend donc à ce que l'agitation du patient soit moins importante avec le temps. Ainsi, ces données peuvent également simplement représenter l'évolution naturelle de la maladie.

4.2 Limites

Cette étude possède de nombreuses forces et limitations. Tout d'abord, elle inclut un nombre considérable de séjours admis aux soins intensifs pédiatriques, soit 2750 admissions sur une période de 2,5 ans. L'unité de soins intensifs du CHU Sainte-Justine est également une unité où les cliniciens utilisent l'olanzapine régulièrement, ainsi nous avons pu répertorier 156 admissions où au moins une dose d'olanzapine avait été administrée. La taille de notre échantillon nous permet donc d'avoir une puissance statistique satisfaisante lors de nos analyses.

Le diagnostic du delirium est complexe à établir de façon rétrospective. Dans l'étude actuelle, nous avons utilisé les scores CAPD pour effectuer le diagnostic du delirium, comme dans d'autres études rétrospectives (11,36,38,42). Nous avons pu le faire car dans

l'unité de soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine, les mesures de CAPD sont fréquentes et bien instituées, et le dépistage du delirium fait partie de la pratique clinique de l'unité. Néanmoins, la méthode n'est pas parfaite. Idéalement, il aurait fallu une évaluation par un clinicien de l'hôpital afin de confirmer le diagnostic. Cette étape n'est toutefois pas documentée systématiquement en clinique.

Le devis de notre étude a des limitations considérables, telles que les biais d'indication qui sont majeurs et qui empêchent des conclusions solides. En effet, dans cette étude, l'olanzapine est administrée préférentiellement chez les patients atteints d'un delirium plus sévère, selon le jugement du clinicien. Étant une étude rétrospective, ce devis ne nous permet pas de démontrer une relation de cause à effet quant à l'utilisation de l'olanzapine dans un contexte de delirium. En effet, ce type d'étude nous permet simplement de faire des associations quant aux résultats que nous avons obtenus. Afin de démontrer un réel effet de l'olanzapine sur les patients atteints de delirium, il serait nécessaire de réaliser une étude randomisée contrôlée.

Une autre limitation du devis rétrospectif de l'étude est la possibilité de données manquantes. En effet, dans cette étude, nous avons été dépendants d'une collecte de données, de façon informatisée, pouvant ainsi être la cause de données manquantes et d'erreurs dans la collecte de données. De plus, étant rétrospectif, il reste tout de même des données manquantes, qui n'ont pas été prélevées, comme certains scores CAPD et scores d'agitation qui pourraient ne pas avoir été réalisés par les soignants au chevet des patients. Afin de s'assurer de la validité de nos données, nous avons tout de même vérifié à la main une grande partie (10%) des données de l'étude avec l'absence d'erreur notée, mais nous avons également bénéficié de l'expertise d'un informaticien d'expérience pour interroger la base de données informatique et sortir les données disponibles dans le dossier médical.

5 Conclusion

Le delirium est une perturbation de la conscience et de la cognition se développant de manière aiguë, chez l'adulte comme chez l'enfant (9). Il peut se manifester sous trois formes : hyperactive, hypoactive et mixte (13–19). Le delirium fluctue classiquement dans le temps, et est une pathologie auto-résolutive (13). Au CHU Sainte-Justine, le delirium pédiatrique est diagnostiqué grâce à l'échelle d'évaluation de Cornell (CAPD) (13). Cette pathologie est avant tout traitée de façon non-pharmacologique, mais est parfois traitée de façon pharmacologique, par le biais de l'utilisation d'antipsychotiques typiques et atypiques, malgré le peu d'évidence soutenant leur utilisation (5).

Dans cette étude rétrospective observationnelle, nous avons décrit l'utilisation de l'olanzapine, qui est un antipsychotique atypique de premier choix au CHU Sainte-Justine, en analysant les posologies et les durées d'administration utilisées. À la suite de cela, les différents facteurs de risque prédisposants l'administration d'olanzapine aux soins intensifs ont été décrits comme étant pour l'ensemble de notre cohorte, le sexe masculin, la présence de delirium, la ventilation non-invasive et l'administration de médicaments concomitants tels que les benzodiazépines, la clonidine, la dexmédétomidine et la kétamine.

Ensuite, nous avons examiné les différentes doses de médicaments analgésiques et sédatifs administrées, ainsi que les scores de confort et d'agitation de nos jeunes patients, précédant et suivant la première dose d'olanzapine. Nous avons remarqué une diminution des quantités de benzodiazépines et de propofol nécessaires dans les 24 heures suivant la première dose d'olanzapine, d'opiacés dans les 48 heures, de kétamine et de dexmédétomidine dans les 72 heures, sans changement des scores d'agitation.

Puis, nous avons analysé l'impact de l'olanzapine sur le score CAPD des patients. Nous avons pu identifier une association entre la prescription de l'olanzapine et la diminution du score CAPD, sans pouvoir établir une relation de cause à effet. Par ailleurs, cette étude ne s'est pas intéressée aux effets de ce médicament d'intérêt sur le long terme.

En l'absence de données scientifiques plus solides, le principe de « *primum non nocere* » s'applique, étant donné le manque d'argument favorable dans notre étude, quant à une utilisation systématique d'olanzapine dans le traitement du delirium aux soins intensifs pédiatriques. Ainsi, des études randomisées contrôlées sont donc nécessaires pour mieux évaluer l'effet de l'olanzapine sur le delirium en pédiatrie.

6 Références bibliographiques

1. Thom RP. Pediatric Delirium. American Journal of Psychiatry Residents' Journal. févr 2017;12(2):6-8.
2. Turkel SB, Jacobson J, Munzig E, Tavaré CJ. Atypical Antipsychotic Medications to Control Symptoms of Delirium in Children and Adolescents. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. avr 2012;22(2):126-30.
3. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, et al. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. Intensive Care Med. sept 2017;43(9):1329-39.
4. Liviskie C, McPherson C, Luecke C. Assessment and Management of Delirium in the Pediatric Intensive Care Unit: A Review. J Pediatr Intensive Care. juin 2023;12(02):094-105.
5. Sassano-Higgins S, Freudenberg N, Jacobson J, Turkel S. Olanzapine reduces delirium symptoms in the critically ill pediatric patient. J Pediatr Intensive Care. juin 2013;2(2):49-54.
6. Meagher D, Agar MR, Teodorczuk A. Debate article: Antipsychotic medications are clinically useful for the treatment of delirium: Antipsychotic prescribing in delirium. Int J Geriatr Psychiatry. nov 2018;33(11):1420-7.
7. Sassano-Higgins S, Freudenberg N, Jacobson J, Turkel S. Olanzapine reduces delirium symptoms in the critically ill pediatric patient. J Pediatr Intensive Care. 28 juill 2015;02(02):049-54.
8. Turkel SB, Jacobson JR, Tavaré CJ. The Diagnosis and Management of Delirium in Infancy. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. juin 2013;23(5):352-6.
9. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
10. Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun X, Kearney J, Patel A, et al. Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. Pediatr Crit Care Med. mai 2015;16(4):303-9.

11. 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.* avr 2017;45(4):584-90.
12. Dervan LA, Di Gennaro JL, Farris RWD, Watson RS. Delirium in a Tertiary PICU: Risk Factors and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* janv 2020;21(1):21-32.
13. Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in Pediatric Critical Care. *Pediatric Clinics of North America.* oct 2017;64(5):1117-32.
14. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *AJP.* 1 oct 2019;176(10):785-93.
15. Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med.* mai 2017;45(5):891-8.
16. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatric Clinics of North America.* mars 2018;41(1):1-17.
17. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med.* oct 2021;47(10):1089-103.
18. Mart MF, Williams Roberson S, Salas B, Pandharipande PP, Ely EW. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med.* févr 2021;42(01):112-26.
19. Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol.* 1 févr 2019;72(1):4-12.
20. Thom RP. Pediatric Delirium. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal.* févr 2017;12(2):6-8.
21. Lamoureux AA, Ducharme-Crevier L, Lacelle-Webster F, Jouvét P, Boivin J, Lavoie A, et al. Pediatric Delirium: An Overlooked Diagnosis? *Pediatric Neurology.* août 2023;145:48-53.
22. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers.* 12 nov 2020;6(1):90.

23. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juill 2008;63(7):764-72.
24. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry.* avr 2000;5(2):132-48.
25. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* oct 2008;24(4):789-856, ix.
26. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998;6(1):31-41.
27. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry.* avr 2000;5(2):149-53.
28. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* déc 2013;21(12):1190-222.
29. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics.* 2006;47(1):56-61.
30. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care.* 2011;15(5):R218.
31. Van Munster BC, Korevaar JC, Korse CM, Bonfrer JM, Zwinderman AH, De Rooij SE. Serum S100B in elderly patients with and without delirium. *Int J Geriatr Psychiatry.* mars 2010;25(3):234-9.
32. De Rooij SE, Van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of Psychosomatic Research.* mai 2007;62(5):521-5.
33. McGrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely EW, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(2):R78.

34. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Critical Care Medicine*. déc 2018;46(12):2029-35.
35. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. mars 2014;383(9920):911-22.
36. for the Alberta Sepsis Network, Daoud A, Duff JP, Joffe AR. Diagnostic accuracy of delirium diagnosis in pediatric intensive care: a systematic review. *Crit Care*. oct 2014;18(5):489.
37. Staveski SL, Pickler RH, Khoury PR, Ollberding NJ, Donnellan AL, Mauney JA, et al. Prevalence of ICU Delirium in Postoperative Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. janv 2021;22(1):68-78.
38. Semple D, Howlett MM, Strawbridge JD, Breatnach CV, Hayden JC. A Systematic Review and Pooled Prevalence of Delirium in Critically Ill Children*. *Critical Care Medicine*. févr 2022;50(2):317-28.
39. Dechnik A, Traube C. Delirium in hospitalised children. *The Lancet Child & Adolescent Health*. avr 2020;4(4):312-21.
40. Zhu X, Feng X, Lin J, Ding Y. Risk factors of delirium in paediatric intensive care units: A meta-analysis. Silva MT, éditeur. *PLoS ONE*. 8 juill 2022;17(7):e0270639.
41. Dervan LA, Di Gennaro JL, Farris RWD, Watson RS. Delirium in a Tertiary PICU: Risk Factors and Outcomes*. *Pediatric Critical Care Medicine*. janv 2020;21(1):21-32.
42. Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: A Valid, Rapid, Observational Tool for Screening Delirium in the PICU*. *Critical Care Medicine*. mars 2014;42(3):656-63.
43. Smith HAB, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*: *Critical Care Medicine*. janv 2011;39(1):150-7.
44. De Cloedt L, Harrington K, Du Pont-Thibodeau G, Ducharme-Crevier L. Traduction et validation de l'échelle d'évaluation du delirium pédiatrique de Cornell en version française. Charles PE, Ritzenthaler T, éditeurs. *Méd Intensive Réa*. sept 2019;28(5):418-23.

45. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. 1997;23(3):293-7.
46. Mohan H, Ryan J, Whelan B, Wakai A. The end of the line? The Visual Analogue Scale and Verbal Numerical Rating Scale as pain assessment tools in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 1 mai 2010;27(5):372-5.
47. Imai K, Morita T, Yokomichi N, Mori M, Naito AS, Yamauchi T, et al. Association of the RASS Score with Intensity of Symptoms, Discomfort, and Communication Capacity in Terminally Ill Cancer Patients Receiving Palliative Sedation: Is RASS an Appropriate Outcome Measure? *Palliative Medicine Reports*. 1 avr 2022;3(1):47-54.
48. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, De Wildt SN, Tibboel D, Van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment: Sensitivity to change of the COMFORT-B scale. *EJP*. avr 2015;19(4):473-9.
49. Ista E, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT ???behavior??? scale*: *Pediatric Critical Care Medicine*. janv 2005;6(1):58-63.
50. Curley MAQ, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, Arnold JH. State Behavioral Scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation*: *Pediatric Critical Care Medicine*. mars 2006;7(2):107-14.
51. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients*: *Pediatric Critical Care Medicine*. nov 2008;9(6):573-80.
52. Meyburg J, Ries M, Zielonka M, Koch K, Sander A, Von Haken R, et al. Cognitive and Behavioral Consequences of Pediatric Delirium: A Pilot Study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. oct 2018;19(10):e531-7.
53. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness: *Critical Care Medicine*. juill 2010;38(7):1513-20.

54. Royer ASM, Busari JO. A systematic review of the impact of intensive care admissions on post discharge cognition in children. *Eur J Pediatr.* déc 2021;180(12):3443-54.
55. Dervan LA, Killien EY, Smith MB, Watson RS. Health-Related Quality of Life Following Delirium in the PICU*. *Pediatric Critical Care Medicine.* févr 2022;23(2):118-28.
56. Agar MR, Amgarth-Duff I. The Dilemma of Treating Delirium: the Conundrum of Drug Management. *Curr Treat Options in Oncol.* juill 2022;23(7):951-60.
57. Turkel SB. Pediatric Delirium: Recognition, Management, and Outcome. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2017;19(12):101.
58. Stenkjaer RL, Herling SF, Egerod I, Weis J, Van Dijk M, Kudchadkar SR, et al. Development of a non-pharmacologic delirium management bundle in paediatric intensive care units. *Nursing in Critical Care.* nov 2022;27(6):867-76.
59. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Intramuscular Olanzapine and Intramuscular Haloperidol in the Treatment of Acute Agitation in Schizophrenia. *AJP.* juill 2001;158(7):1149-51.
60. Guillin O. Les antipsychotiques de la future décade. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* déc 2020;204(9):1043-6.
61. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep.* juin 2002;4(3):209-12.
62. Seneff MG, Mathews RA. Use of Haloperidol Infusions to Control Delirium in Critically Ill Adults. *Ann Pharmacother.* juill 1995;29(7-8):690-3.
63. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* mars 2004;30(3):444-9.
64. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 29 mai 2023]. p. CD005594.pub2. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005594.pub2>

65. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med*. 27 déc 2018;379(26):2506-16.
66. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 18 juin 2018 [cité 30 juill 2023];2018(6). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005594.pub3>
67. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 1 oct 2019;171(7):485.
68. Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, Wetterslev J, Estrup S, Hästbacka J, et al. Haloperidol for the Treatment of Delirium in ICU Patients. *N Engl J Med*. 29 déc 2022;387(26):2425-35.
69. Joyce C, Witcher R, Herrup E, Kaur S, Mendez-Rico E, Silver G, et al. Evaluation of the Safety of Quetiapine in Treating Delirium in Critically Ill Children: A Retrospective Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. nov 2015;25(9):666-70.
70. Kishk OA, Simone S, Lardieri AB, Graciano AL, Tumulty J, Edwards S. Antipsychotic Treatment of Delirium in Critically Ill Children: A Retrospective Matched Cohort Study. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 1 mai 2019;24(3):204-13.
71. Thomas K, Saadabadi A. Olanzapine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532903/>
72. Maharaj AR, Wu H, Zimmerman KO, Autmizguine J, Kalra R, Al-Uzri A, et al. Population pharmacokinetics of olanzapine in children. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2021;87(2):542-54.
73. Trifu S, Trifu AD. RECEPTOR PROFILES OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MOLECULES.
74. Cole JB, Moore JC, Dolan BJ, O'Brien-Lambert A, Fryza BJ, Miner JR, et al. A Prospective Observational Study of Patients Receiving Intravenous and Intramuscular

Olanzapine in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*. mars 2017;69(3):327-336.e2.

75. Martel ML, Klein LR, Rivard RL, Cole JB. A Large Retrospective Cohort of Patients Receiving Intravenous Olanzapine in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. janv 2016;23(1):29-35.

76. Prekker ME, Klein LR, Veazey HA, Vipond JA, Carlson LL, Cole JB. Intravenous Olanzapine for Acute Agitation in the Intensive Care Unit. *ATS Journals*. 2017;

77. Söderberg MM, Dahl ML. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*. août 2013;14(11):1319-36.

78. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 sept 2020;177(9):868-72.

79. Hou PH, Chang GR, Chen CP, Lin YL, Chao IS, Shen TT, et al. Long-term administration of olanzapine induces adiposity and increases hepatic fatty acid desaturation protein in female C57BL/6J mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences [Internet]*. mai 2018 [cité 11 mai 2023];21(5). Disponible sur: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.22759.5780>

80. Nicol GE, Yingling MD, Flavin KS, Schweiger JA, Patterson BW, Schechtman KB, et al. Metabolic Effects of Antipsychotics on Adiposity and Insulin Sensitivity in Youths: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 août 2018;75(8):788-96.

81. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *AJP*. juin 2007;164(6):870-6.

82. Seitz DP, Gill SS. Neuroleptic Malignant Syndrome Complicating Antipsychotic Treatment of Delirium or Agitation in Medical and Surgical Patients: Case Reports and A Review of the Literature. *Psychosomatics*. janv 2009;50(1):8-15.

83. Tollens F, Gass N, Becker R, Schwarz AJ, Risterucci C, Künnecke B, et al. The affinity of antipsychotic drugs to dopamine and serotonin 5-HT₂ receptors determines their effects on prefrontal-striatal functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. sept 2018;28(9):1035-46.

84. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-Histamine Receptor Affinity Predicts Short-Term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Neuropsychopharmacol.* mars 2003;28(3):519-26.
85. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile. *Clinical Pharmacokinetics.* 1999;37(3):177-93.
86. Letsas KP, Sideris A, Kounas SP, Efremidis M, Korantzopoulos P, Kardaras F. Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine. *International Journal of Cardiology.* mai 2006;109(2):273-4.
87. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Critical Care Medicine.* juill 2013;41(7):1761-73.
88. Sauthier M, Landry-Hould F, Leteurtre S, Kawaguchi A, Emeriaud G, Jouvét P. Comparison of the Automated Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Versus Manual Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score for Critically Ill Children*: *Pediatric Critical Care Medicine.* avr 2020;21(4):e160-9.
89. Brossier D, El Taani R, Sauthier M, Roumeliotis N, Emeriaud G, Jouvét P. Creating a High-Frequency Electronic Database in the PICU: The Perpetual Patient*. *Pediatric Critical Care Medicine.* avr 2018;19(4):e189-98.
90. Mathieu A, Sauthier M, Jouvét P, Emeriaud G, Brossier D. Validation process of a HIGH-RESOLUTION database in a paediatric intensive care unit—Describing the perpetual patient’s validation. *J Eval Clin Pract.* avr 2021;27(2):316-24.
91. Ge XH, Wei WR, Feng TN, Xu LL, Hu YQ, Yuan CR. Analysis of risk factor for pediatric intensive care unit delirium in children: a case-control study. *Am J Transl Res.* 2021;13(8):9143-51.
92. Bryant KJ. Pediatric Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit: Identification and Intervention. *Critical Care Nurse.* 1 août 2018;38(4):e1-7.
93. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant JY, et al. Validation de l’échelle de vigilance–agitation de Richmond traduite en langue française. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation.* juill 2006;25(7):696-701.

94. Van Dijk M, Peters JWB, Van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: A tool for assessing pain and sedation in infants. *AJN, American Journal of Nursing*. janv 2005;105(1):33-6.
95. Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Babl FE. Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? *Pain*. nov 2015;156(11):2132-51.

7 Annexes

Annexe I. Tableau explicatif de l'échelle d'évaluation pCAM-ICU.

| | | |
|---|--|--|
| Caractéristique 1 : Changement aigu ou évolution fluctuante de l'état mentale | | |
| 1.Est-ce qu'il y a un changement marqué par rapport à l'état mental de base ? | Oui | Non – STOP |
| 2. L'état mental du patient a-t-il fluctué au courant des dernières 24 heures ? | | Delirium absent |
| Si « Oui » à l'une ou l'autre question, la Caractéristique 1 est présente, alors passez à la Caractéristique 2. | | |
| Caractéristique 2 : Inattention | | |
| Dites « Serrez-moi la main lorsque je dis « A ». Pratiquez : A, B, C. Pressez uniquement sur A ». | Oui – La | Non – STOP |
| Le patient a-t-il commis 3 erreurs ou plus ? Une erreur étant définie comme « Pas de compression à « A » ou compression sur d'autres lettres. | Caractéristique 2 est présente, passez à la Caractéristique 3. | Delirium absent |
| Caractéristique 3 : Niveau de conscience modifié | | |
| Le patient a-t-il actuellement un niveau de conscience modifié (un niveau qui n'est pas alerte ni calme) ? | Oui – STOP Delirium présent | Non – La Caractéristique 3 n'est pas présente, passez à la Caractéristique 4. |
| Caractéristique 4 : Pensée désorganisée | | |
| Dites : « Je vais vous poser quelques questions, vous devez répondre par oui ou non, en hochant la tête » | Oui – Delirium présent | Non – Delirium absent |
| 1.Le sucre est-il sucré ? | | |

2.La glace est-elle chaude ?

3.Les oiseaux volent-ils ?

4.Une fourmi est-elle plus grosse qu'un éléphant ?

Dites « Levez autant de doigts que moi ». Faites la démonstration en levant 2 doigts.

Dites « Maintenant, fait-le avec l'autre main. » Ne faites pas de démonstration pour cette commande.

Le patient a-t-il commis 2 erreurs ou plus ? Une erreur étant définit comme une réponse incorrect ou une commande mal exécutée.

Tableau adapté librement et inspiré du concept de Smith et al. (39)

Annexe II. Échelle RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)

| Niveau | Description |
|--------|--|
| +4 | Combatif (danger immédiat envers les soignants) |
| +3 | Très agité (tire, arrache les cathéters ou les tuyaux et/ou agressif envers les soignants) |
| +2 | Agité (mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur) |
| +1 | Ne tient pas en place (craintif ou anxieux, mais avec des mouvements orientés, non vigoureux, non agressifs, peu fréquents) |
| 0 | Calme et éveillé |
| -1 | Somnolent (pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec un contact visuel à l'appel (>10 secondes)) |
| -2 | Diminution légère de la vigilance (reste éveillé brièvement avec un contact visuel à l'appel (<10 secondes)) |
| -3 | Diminution modérée de la vigilance (n'importe quel mouvement à l'appel, mais pas de contact visuel) |
| -4 | Diminution profonde de la vigilance (aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique) |
| -5 | Non réveillable (aucun mouvement, ni à la stimulation physique, ni à l'appel) |

Tableau adaptée librement et inspiré du concept de G. Chanques et al. (93)

Annexe III. Échelle COMFORT-Behavior

| ITEM | PROPOSITIONS | SCORE | SCORE | SCORE |
|---------------------------|--|-------|-------|-------|
| ÉVEIL | 1 Profondément endormi | | | |
| | 2 Légèrement endormi | | | |
| | 3 Somnolent | | | |
| | 4 Éveillé et vigilant | | | |
| | 5 Hyper attentif | | | |
| CALME OU AGITATION | 1 Calme | | | |
| | 2 Légèrement anxieux | | | |
| | 3 Anxieux | | | |
| | 4 Très anxieux | | | |
| | 5 Paniqué | | | |
| VENTILATION | 1 Pas de ventilation spontanée et pas de toux | | | |
| | 2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur | | | |
| | 3 Lutte contre le respirateur ou touse occasionnellement | | | |
| | 4 Lutte activement contre le respirateur ou touse légèrement | | | |
| | 5 S'oppose au respirateur, touse ou suffoque | | | |
| PLEURS | 1 Pas de pleurs, respiration calme | | | |
| | 2 Gémissements ou sanglots occasionnels | | | |
| | 3 Gémissements monotones | | | |
| | 4 Pleurs | | | |
| | 5 Hurlements ou crie | | | |
| MOUVEMENTS | 1 Absence de mouvement | | | |
| | 2 Mouvements légers et/ou occasionnels | | | |
| | 3 Mouvements légers et/ou fréquents | | | |
| | 4 Mouvements énergiques uniquement aux extrémités | | | |
| | 5 Mouvements énergiques incluant la tête et le torse | | | |
| TONUS MUSCULAIRE | 1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire | | | |
| | 2 Tonus musculaire diminué | | | |
| | 3 Tonus musculaire normal | | | |
| | 4 Tonus musculaire augmenté avec une flexion des orteils et des doigts | | | |
| | 5 Rigidité musculaire extrême avec une flexion des orteils et des doigts | | | |

TENSION DU VISAGE

- 1 Muscles du visage totalement décontractés
- 2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible
- 3 Contracture évidente de quelques muscles du visage
- 4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage
- 5 Muscles du visage grimaçants et contracturés

Tableau adapté librement et inspiré du concept de M. Van Dijk et al. (94)

Annexe IV. Échelle FLACC (Face Legs Activity Cry Consolability)

| ITEM | PROPOSITIONS | SCORE | SCORE | SCORE |
|----------------------|--|--------------------|-------|-------|
| VISAGE | <p>0 Pas d'expression particulière ou sourire</p> <p>1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé</p> <p>2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton</p> | | | |
| JAMBES | <p>0 Position habituelle ou détendue</p> <p>1 Gêné, agité, tendu</p> <p>2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées</p> | | | |
| ACTIVITÉ | <p>0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement</p> <p>1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu</p> <p>2 Arc-bouté, figé, ou sursaute</p> | | | |
| CRIS | <p>0 Pas de cris (éveillé ou endormi)</p> <p>1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle</p> <p>2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes</p> | | | |
| CONSOLABILITÉ | <p>0 Content, détendu</p> <p>1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait</p> <p>2 Difficile à consoler ou à reconforter</p> | | | |
| | | SCORE TOTAL | | |

Tableau adapté librement et inspiré du concept de D.J. Crellin et al. (95)

Annexe V. Échelle WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool)

| Données inscrites dans le dossier du patients, dernières 12 heures | | SCORE | SCORE | SCORE |
|--|--|--|---------|-------|
| Selles moles ou liquides | | Non = 0 | Oui = 1 | |
| Haut-le-cœur, vomissements ou étouffement | | Non = 0 | Oui = 1 | |
| Température supérieure à 37,8°C | | Non = 0 | Oui = 1 | |
| Observation pendant 2 minutes avant la stimulation | | | | |
| État | | State Behavioral Scale ≤0 ou calme, endormi, éveillé = 0 | | |
| | | State Behavioral Scale ≥1 ou éveillé, en détresse = 1 | | |
| Tremblements | | Aucun, légers = 0 | | |
| | | Modérés, sévères = 1 | | |
| Sueurs | | Non = 0 | Oui = 1 | |
| Mouvements répétitifs/non coordonnées | | Aucun, légers = 0 | | |
| | | Modérés, sévères = 1 | | |
| Éternuements ou bâillements | | Aucun ou 1 = 0 | | |
| | | >2 = 1 | | |
| Observation de 1 minute pendant la stimulation | | | | |
| Sursaut au toucher | | Aucun, légers = 0 | | |
| | | Modérés, sévères = 1 | | |

Tonus musculaire

Normal = 0
Augmenté = 1

Récupération après la stimulation

Délai avec le retour à l'état normal du patient (State Behavioral Scale ≤ 0)

<2 minutes = 0
Entre 2 et 5 minutes = 1
>5 minutes = 2

Score Total (entre 0 et 12)

Tableau adapté librement et inspiré du concept de L.S Franck et al. (51)