

Les opiacés chez l'enfant

Geneviève Laflamme, Annie Lavoie

Résumé

Objectif : Discuter de l'usage des opiacés en néonatalogie et en pédiatrie et des particularités de cette population afin de réduire le risque d'effets indésirables, particulièrement la dépression respiratoire.

Source des données : Les protocoles et outils provenant de nos milieux de travail ont été consultés, de même que les références qui ont été utilisées pour les créer. La recherche de documentation scientifique s'est effectuée par le biais de Pubmed à l'aide des mots-clés suivants : neonates, pediatrics, pain, analgesia, opioids, morphine, fentanyl, respiratory depression, adverse reactions.

Analyse des données : Dans les dernières décennies, le traitement de la douleur chez les enfants a été décrit comme inadéquat et sous optimal¹. Aujourd'hui, on connaît mieux les effets de cette classe pharmacologique sur les enfants, et le soulagement de la douleur, dans un contexte de soins de plus en plus spécialisés, est devenu une priorité. On sait aussi que les nouveau-nés et les enfants sont vulnérables à la dépression respiratoire liée aux opiacés. Le rôle des opiacés de même que la façon de les utiliser seront discutés, dans une perspective de sécurité.

Conclusion : La population néonatale et pédiatrique nécessite une attention particulière lors de l'administration de tout médicament et le risque d'erreur est grand. Les opiacés sont une classe de médicaments qui comportent un risque d'erreur dont les conséquences sont parfois fatales. Une bonne connaissance des agents employés et de leurs particularités s'avère essentielle.

Mots-clés : Nouveau-nés, pédiatrie, opiacés, douleur, dépression respiratoire.

L'utilisation des opiacés chez les enfants

Les nouveau-nés prématurés et nés à terme sont différents les uns des autres et différents aussi des enfants plus âgés à plusieurs égards. Mais avant tout, l'une des grandes différences qui existent entre la population pédiatrique et la population adulte, lorsque l'on désire amorcer un traitement, réside dans le calcul des doses selon le poids, en ce qui a trait aux opiacés, notamment. Plutôt que de prescrire une même dose pour un enfant et un adulte, le professionnel soignant doit calculer une dose individualisée pour un patient donné. Des erreurs de doses d'un facteur de 10 surviennent régulièrement en pédiatrie¹⁻³. Miller et coll.⁴, dans une revue systématique récente, mentionnent que des moyens simples et peu coûteux de prévenir

les erreurs médicamenteuses en pédiatrie doivent être mis en place. Par exemple, la présence d'un personnel pharmaceutique compétent et travaillant dans un environnement adéquat, la création de politiques de prescription, l'étiquetage clair et précis des médicaments sont des mesures énumérées par les auteurs. La double vérification est un exemple de mesure souvent exercée dans les hôpitaux pédiatriques, autant à la pharmacie (interprétation de la prescription, validation contenant contenu) qu'au chevet du patient (volume prélevé, calcul de la dose administrée en mg/kg).

1. L'utilisation des opiacés en néonatalogie

Dans les dernières décennies, le traitement de la douleur chez les enfants a été décrit comme inadéquat et sous-optimal⁵. La population néonatale a été elle aussi victime d'une méconnaissance du développement nerveux du fœtus et du nouveau-né. On sait maintenant que le fœtus, dès sa vingtième semaine de gestation, possède un système sensoriel hautement fonctionnel⁶. Qui plus est, il est susceptible de ressentir la douleur plus intensément qu'un adulte, étant donné le nombre élevé de terminaisons nerveuses et de neurotransmetteurs excitateurs dont il dispose et le déficit qu'il accuse en neurotransmetteurs médiateurs⁶. Les conséquences à long terme d'un soulagement médiocre de la douleur à l'aube de la vie sont encore méconnues mais peuvent s'avérer significatives, à divers degrés⁷.

Les besoins en analgésie d'un nouveau-né sont nombreux. L'amélioration des soins prodigués aux grands prématurés et aux enfants atteints de maladies congénitales variées nécessite leur hospitalisation prolongée et leur fait subir des procédures douloureuses répétées. Les prélèvements capillaires sur le talon, l'installation de cathéters, de sondes naso-gastriques ou urinaires, les intubations et les interventions chirurgicales sont au chapitre des interventions douloureuses subies par un nouveau-né.

Un obstacle majeur au soulagement optimal de la douleur du nouveau-né est la difficulté d'évaluer son degré de malaise. En effet, bien qu'il existe quelques outils validés, leur utilisation appropriée requiert une formation

Geneviève Laflamme, B. Pharm, M.Sc., est pharmacienne au Centre Mère-Enfant du Centre hospitalier universitaire de Québec

Annie Lavoie, B. Pharm, M.Sc., est pharmacienne au CHU-Sainte-Justine et professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

adéquate de la part du personnel soignant. Néanmoins, l'utilisation d'un outil d'évaluation doit faire partie intégrante de la prise en charge du traitement d'un nouveau-né. Étonnamment, les pleurs sont l'indicateur le moins fiable de la douleur tandis que l'expression faciale (sourcils froncés, yeux plissés, lèvres tendues, bouche ouverte) s'avère la plus fiable^{6,8,9}.

1.1 Le soulagement de la douleur chez le nouveau-né

Le soulagement optimal de la douleur du nourrisson comprend des interventions non pharmacologiques et pharmacologiques. Avant toute chose, tout doit être mis en œuvre pour limiter toute stimulation sensorielle violente, angoissante et stressante. Il importe, entre autres, de viser à minimiser le nombre d'interventions douloureuses et de choisir le moment optimal pour réaliser ces interventions. Parmi les mesures non pharmacologiques proposées, on note l'affaiblissement de l'intensité de la lumière, celle-ci doit être tamisée, la réduction du bruit, par la manipulation délicate des portes de l'incubateur et la douceur de la voix des personnes au chevet du bébé, le regroupement des soins et le respect des périodes de repos de l'enfant. L'utilisation d'une sucette imprégnée de sucrose, l'emballotement et le bon positionnement des enfants sont aussi des mesures à utiliser^{6, 10, 11}.

Parmi les options pharmacologiques, mentionnons l'acétaminophène, les anesthésiants locaux et les opiacés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, à cause du risque important de néphrotoxicité, de leur effet potentiellement délétère sur la circulation mésentérique et le manque de données chez cette population, ne sont pas recommandés pour le soulagement de la douleur en néonatalogie¹¹.

1.2 Particularités de l'utilisation des opiacés chez les nouveau-nés

Les particularités discutées ici seront celles relatives aux nouveau-nés prématurés, dont l'âge gestationnel est inférieur à 37 semaines, et des nouveau-nés à terme jusqu'à 44 semaines d'âge postconceptionnel (âge gestationnel ajouté à l'âge postnatal).

1.2.1 La morphine

La morphine est l'analgésique le plus étudié et le mieux connu en pédiatrie comme en néonatalogie¹².

a) Absorption

Les principales voies d'administration utilisées en néonatalogie sont les voies intraveineuse, orale et rectale. Les voies intramusculaire et sous-cutanée ne sont généralement pas utilisées pour plusieurs raisons : absorption erratique, injection douloureuse, faible masse musculaire et manque de tissu adipeux^{12, 13}.

b) Distribution

Les nouveau-nés ayant moins d'albumine et d'alpha-glycoprotéines, des concentrations plus importantes de mor-

phine libre peuvent gagner le cerveau⁶. Le débit sanguin cérébral plus important du nouveau-né permet aussi un meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique¹².

c) Métabolisme

Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, la morphine est métabolisée au foie par glucuronidation par l'enzyme UGT2B7 en morphine-6-glucuronide (M6G) et en morphine-3-glucuronide (M3G), notamment¹³⁻¹⁶. La glucuronidation est quasi absente avant l'âge corrigé de 2 ou 3 mois (âge postconceptionnel moins 40 semaines)^{6, 12, 17}. La production de la M6G, métabolite plus puissant que la morphine, est donc très faible. L'élimination de la morphine s'en trouve ralentie. On privilégiera l'administration de plus petites doses à de plus longs intervalles, aux nourrissons de moins de 44 semaines d'âge postconceptionnel. Toutefois, la morphine semble soulager trop faiblement certains nouveau-nés, qui requièrent une augmentation de la dose ou le remplacement du produit par le fentanyl. Quelques auteurs relatent un effet analgésique négligeable de la morphine sur les douleurs aiguës^{11, 18, 19, 20}. L'immaturité des récepteurs opiacés des prématurés et la prédominance du métabolite antagoniste M3G jumelée à la faible quantité de la M6G pourraient expliquer l'absence ou le manque d'effet analgésique de la morphine chez les nouveau-nés de zéro à deux ou trois mois²⁰.

d) Élimination rénale

La demi-vie d'élimination des opiacés diminue (l'élimination s'accélère) avec l'âge postconceptionnel. Dans une étude regroupant 48 enfants prématurés, Scott et coll. ont observé une demi-vie de la morphine de $13,5 \pm 8,1$ heures dans le groupe de bébés ayant entre 24 et 27 semaines d'âge postconceptionnel, de $9,2 \pm 2,2$ heures dans le groupe âgé de 28 à 31 semaines, de $7 \pm 2,3$ heures dans le groupe âgé de 32 à 35 semaines et de $7,7 \pm 4,8$ heures dans le groupe âgé de 36 à 39 semaines²¹. Cette variation s'explique par la clairance rénale immature des nouveau-nés^{5, 13}. En effet, le taux de filtration glomérulaire est environ de 2 à 4 ml par minute chez le nouveau-né à terme et peut aller jusqu'à 0,6 ml par minute chez l'enfant prématuré. Il augmente rapidement dans les deux premières semaines de vie et atteint des valeurs adultes vers l'âge d'un an¹³.

1.2.2 Le fentanyl

a) Absorption

Le fentanyl est utilisé par voie intraveineuse, la voie transdermique offrant peu de souplesse quant aux doses disponibles.

b) Distribution

Le fentanyl est très lipophile. Puisque les enfants prématurés ont moins de tissu adipeux que les enfants plus âgés et que les adultes, on peut penser que le volume de distribution du fentanyl est moindre. Cependant, les taux

moindres d'alpha-glycoprotéines peuvent contrebalancer l'équation. La principale étude publiée sur le sujet fait état d'un volume de distribution très variable²².

c) Métabolisme

Le fentanyl est métabolisé de façon importante par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) en norfentanyl, métabolite inactif²³. Le CYP3A4 apparaît durant la première semaine de vie et atteint une activité égale, voire supérieure, à celle de l'adulte chez un enfant âgé entre un et dix ans¹³.

d) Élimination

La demi-vie d'élimination du fentanyl dure environ 18 heures (entre 6 et 32 heures) chez le nouveau-né prématuré tandis qu'elle est de deux ou trois heures chez les enfants plus âgés^{24, 25}.

1.2.3 La codéine

La codéine est peu utilisée pour le soulagement de la douleur du nouveau-né. La voie d'administration la plus susceptible d'être utilisée est la voie orale. Pour exercer son action analgésique, la codéine a besoin d'être transformée en morphine par l'entremise du CYP2D6. Or, bien que ce cytochrome apparaisse dès la naissance, il ne possède que 20 % d'activité chez un bébé âgé de 1 mois et atteint un degré de fonctionnement de 75 à 100 % de celui de l'adulte vers l'âge de 5 ans^{12, 17}.

1.3 Recommandations de l'Académie américaine de pédiatrie au sujet des perfusions continues d'opiacés en néonatalogie

Comme l'on craint les effets indésirables à court terme de la perfusion continue d'opiacés (morphine ou fentanyl) et que l'on ne dispose pas encore de preuves suffisantes quant à ses bienfaits à long terme, l'American Academy of Pediatrics (AAP), dans sa plus récente publication¹¹, ne recommande pas son usage régulier pour des patients placés sous respirateur pendant une période prolongée. À

ce chapitre, elle cite deux études ayant observé des effets analgésiques modestes de la morphine administrée en perfusion continue ou encore un prolongement des besoins de ventilation mécanique. La perfusion continue de fentanyl pourrait elle aussi prolonger les besoins de ventilation mécanique^{11, 26}. En pratique, on choisit généralement d'administrer la morphine comme analgésique ou lorsque les patients placés sous aide respiratoire sont extrêmement agités.

1.4 Risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né

La dépression respiratoire est probablement l'effet secondaire des opiacés qui est le plus craint par le personnel soignant. Historiquement, cette population était considérée comme plus vulnérable, comparativement aux adultes. L'immaturité du réflexe respiratoire en cas d'hypercapnie et d'hypoxémie rend les nouveau-nés prématurés plus vulnérables à la dépression respiratoire liée aux opiacés. Cette vulnérabilité accrue peut persister jusqu'à l'âge postnatal de deux ou trois mois⁵.

Une étude a démontré qu'à concentration égale, les effets de la morphine ou du fentanyl sur la respiration ne dépendaient pas de l'âge de l'enfant. Ce sont plutôt les différences pharmacocinétiques qui rendraient les plus jeunes enfants davantage susceptibles de connaître une dépression respiratoire que l'opiacé lui-même²⁷. Cependant, ces études, réalisées sur des patients intubés, peuvent sous-estimer le risque d'hypoventilation⁵.

Il est recommandé que les nouveau-nés, recevant des opiacés, bénéficient d'un monitoring cardiaque et respiratoire continu de même que d'une oxymétrie^{5, 28}.

La naloxone, antagoniste des opiacés, doit faire partie de toute ordonnance d'opiacés. La dose est de 0,1 mg/kg/dose. L'usage de même que la dose de naloxone sont discutés plus loin dans l'article.

Le fentanyl, lorsqu'il est administré trop rapidement, peut causer une rigidité thoracique, décrite chez 4 % des

Tableau 1. Doses d'opiacés recommandées pour les nouveau-nés prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge postconceptionnel¹⁻³

Médicament		Dose	Commentaire
Morphine	Intermittent	Non ventilé : 0,03 mg/kg IV Ventilé : 0,05-0,1 mg/kg IV	Vitesse d'administration : 10-20 minutes Intervalle : q 4-6 heures
	Continu	0,01-0,04 mg/kg/heure IV	
Fentanyl	Intermittent	0,5-4 microgrammes/kg IV	Vitesse d'administration : 3-5 minutes Intervalle : q 1-2 heures L'administration rapide peut causer une rigidité thoracique
	Continu	0,5-4 microgrammes/kg/heure IV	
Antidote Naloxone	Intermittent	0,1 mg/kg/dose IV	Voir section 2.2

Tableau II. Doses pédiatriques pour l'enfant n'ayant jamais reçu d'opiacés^{5,29}

Médicament	Voie d'administration	Dose pt < 50 kg	Dose pt ≥ 50 kg	Ratio parentéral : PO
Codeine	PO SC	0,5-1 mg/kg q 3-4 h	30-60 mg q 3-4 h	1 : 2
Morphine	PO	0,3 mg/kg q 3-4 h	15-20 mg q 3-4 h	1 : 3
	PO libération prolongée	0,25-0,5 mg/kg q 8-12 h		
	SC/IV	0,05-0,1 mg/kg q 2-4 h	5-8 mg q 2-4 h	
Oxycodone	PO	0,1-0,2 mg/kg q 3-4 h	5-10 mg q 3-4 h	NA
Hydrocodone	PO	0,1-0,2 mg/kg q 4 h	5-10 mg q 4 h	
Méthadone	PO	0,1-0,2 mg/kg q 4-12 h	5-10 mg q 4-8 h	1 : 2
Fentanyl	transmuqueux	10-15 mcg/kg	400-640 mcg	NA
	Intranasal	1-2 mcg/kg		
	IV	0,5-1 mcg/kg q 1-2 h	25-50 mcg q 1-2 h	
Hydromorphone	PO	0,04-0,08 mg/kg q 3-4h	2-4 mg q 3-4 h	1 : 4
	SC/IV	0,01-0,02 mg/kg q 2-4 h	1 mg q 2-4 h	
Mépéridine	PO	2-3 mg/kg q 3-4h	100-150 mg q 3-4 h	1 : 4
	SC/IV	0,8-1 mg/kg q 2-3 h	50-75 mg q 2-3 h	
Tramadol	PO	1-2 mg/kg q 4-6 h	50-100 mg q 4-6 h	N/A

Légende : NA = non applicable

nouveau-nés. Cette réaction a motivé le retrait du fentanyl pour l'intubation dans certains centres spécialisés.

L'accumulation du M3G peut accroître le risque de convulsions²⁰. C'est souvent la crainte de cet effet indésirable qui fait que l'on dépasse rarement la dose maximale recommandée de morphine administrée en continu à raison de 0,04 mg/kg/heure.

2. Utilisation des opiacés en pédiatrie

La littérature scientifique récente est beaucoup moins abondante sur la pharmacocinétique des opiacés chez l'enfant que chez le nouveau-né. Comme pour tout médicament, la dose pédiatrique des opiacés doit être calculée en fonction du poids, les enfants de plus de 40 à 50 kilogrammes recevant généralement la dose adulte. L'objectif de cet article n'étant pas de réviser la pharmacologie des opiacés en général, seules les particularités pédiatriques feront l'objet de la discussion.

La morphine est l'agent de comparaison dans la population pédiatrique²⁹. Sa clairance est réduite chez l'enfant âgé d'un à trois mois. Les doses de départ dans cette population doivent être diminuées de 25 % par rapport à celles administrées à un enfant plus âgé³⁰. La morphine administrée à l'enfant âgé d'au moins 6 mois possède les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que celle destinée à l'adulte³¹. Toutefois, les enfants âgés de 2 à 6 ans ont une masse hépatique augmentée par rapport à leur poids, ce qui peut amener une augmentation de la clairance résultant en une augmentation des vitesses de perfusion et en un raccourcissement des intervalles d'administration. Par exemple, une formulation longue action pourrait être donnée trois fois par jour au lieu de deux fois par jour^{5,32}. Cette

diminution de l'intervalle requis n'a toutefois pas été démontrée avec les formulations courte action³².

La codéine est un promédicament de la morphine. Elle a été beaucoup utilisée en dépit du fait que son action sur l'enfant ait été peu étudiée³³. Cinq à quinze pourcent de la codéine se transforme en morphine à l'aide du CYP 2D6^{12,29,33}. Une forte proportion d'enfants de moins de 12 ans (47%) ne peut métaboliser la codéine en morphine parce que leur CYP 2D6 est immature. ce qui entraîne un effet analgésique souvent insuffisant³⁴. Les nausées et vomissements associés à la codéine sont fréquents et peu prédictibles²⁹. La codéine intraveineuse cause un effet hypotensif dangereux par une libération d'histamine, son administration n'est donc pas recommandée³³. Elle est toutefois intéressante par voie intrarectale en raison de sa biodisponibilité s'élevant à 90 %³³.

L'hydromorphone a une durée d'action légèrement plus longue que la morphine et est plus lipophile²⁹. Son efficacité à dose équianalgésique est similaire à celle de la morphine mais elle peut être mieux tolérée⁵. Son utilisation demeure une solution de remplacement pour le patient intolérant à la morphine ou à la codéine³⁵.

La mépéridine, un opiacé synthétique, est un agent que l'on ne devrait pas utiliser pour l'enfant si d'autres options thérapeutiques sont disponibles, car son principal métabolite, la normépéridine, peut causer des convulsions en cas d'accumulation^{5,36}. Cet effet est particulièrement fréquent si elle est administrée par perfusion continue, c'est pourquoi ce mode d'administration est contre-indiqué³¹. Son principal avantage réside dans le traitement des frissons postopératoires ou secondaires à l'amphotéricine B5 ou pour le patient allergique aux opiacés naturels ou semi-synthétiques.

Le fentanyl est une molécule très lipophile, qui traverse la barrière hémato-encéphalique rapidement, ce qui lui confère une courte durée d'action. Ses caractéristiques pharmacocinétiques en font un agent idéal à administrer avant les procédés invasifs. L'utilisation prolongée du fentanyl allonge sa demi-vie en raison de la saturation de la distribution dans les tissus^{5, 29}. L'effet analgésique du fentanyl et de la morphine et la fréquence de la dépression respiratoire sont similaires pour l'enfant âgé de 3 à 6 mois et pour l'adulte⁵.

L'oxycodone n'est pas utilisée chez le jeune enfant, car il n'existe aucune formulation en solution orale, pouvant faciliter son administration à ce type de population. Pour la même raison, le tramadol, en plus de ne pas être indiqué pour l'enfant de moins de dix-huit ans, est peu utilisé malgré le fait que la littérature scientifique en parle de plus en plus.

2.1 Voies d'administration

Les voies orale et intraveineuse sont les plus utilisées en pédiatrie pour l'administration des opiacés. La voie intramusculaire est peu employée en pédiatrie puisqu'elle est douloureuse^{12, 37}. La voie sous-cutanée est une solution intéressante pour remplacer la voie intraveineuse, particulièrement pour les patients recevant des soins ambulatoire, qui requièrent une analgésie durant 72 heures^{38, 39}. L'utilisation d'un cathéter sous-cutané peut en faciliter l'administration. Une rougeur ou du prurit au site d'injection sont fréquents lors de l'administration des premières doses³⁹. La voie sous-cutanée est contre-indiquée si le patient présente une hypovolémie ou un important troisième espace, puisqu'en cas de mauvaise perfusion, un dépôt de médicament peut se former, et l'enfant reçoit un bolus de médicament lorsque la perfusion revient à la normale.^{38, 39}

Le fentanyl transdermique est une voie d'administration intéressante mais peu pratique en pédiatrie compte tenu des dosages disponibles qui sont difficiles à individualiser. Il est toutefois possible, en appliquant un pansement occlusif sur la peau, de ne permettre qu'à une fraction du timbre d'entrer en contact avec la peau. La voie transdermique n'est pas recommandée pour les patients inaccoutumés aux opiacés^{5, 29}. Le fentanyl administré par voie transmuqueuse buccale ou nasale évite le premier passage hépatique^{5, 32}. Pour ce faire, la formulation parentérale est administrée au patient entre la gencive et la joue ou sur la muqueuse nasale. Huit-cents microgrammes de fentanyl transmuqueux sont équivalents à 10 mg de morphine administrée en intraveineuse⁵. Son action débute en environ vingt minutes et dure deux heures²⁹. La morphine peut aussi être administrée par cette voie intéressante surtout dans un contexte de soins palliatifs³².

2.2 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus grave et le plus redouté des opiacés est la dépression respiratoire. Les décès se-

condaires aux opiacés surviennent à la suite d'une diminution de la sensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie qui causent la dépression respiratoire³⁶. Si un enfant a un rythme respiratoire inférieur à douze respirations par minute ou une saturation inférieure à 94 %, il présente probablement une dépression respiratoire, et on doit interrompre temporairement l'administration de l'opiacé³⁹. Le traitement consiste alors en l'administration d'un antidote, la naloxone. La dose à employer varie selon les références consultées, pour trois raisons. Premièrement, la dose de naloxone requise dépend de la dose d'opiacés à antagoniser. Deuxièmement, la naloxone peut précipiter un syndrome de sevrage chez le patient ayant reçu des opiacés pendant une longue période. Troisièmement, la durée d'action de la naloxone est plus courte que celle de la majorité des opiacés, il est donc probable que la dose doive être répétée⁴⁰.

Certains auteurs recommandent une dose de 2 à 4 mcg/kg en intraveineuse, répétée jusqu'à une dose totale de 10 à 20 mcg/kg^{29, 39}. D'autres auteurs sont d'avis qu'on devrait administrer à l'enfant 100 mcg/kg comme première dose, puisque la naloxone est très peu toxique et que l'administration d'une dose trop faible est problématique⁴¹. À l'enfant pesant plus de 20 kg, on administrera la dose adulte, soit 2 mg⁴¹. Au patient ayant reçu des opiacés durant une longue période, on propose plutôt la dose de 2 mcg/kg toutes les trente secondes jusqu'à la fin des symptômes, pour éviter le sevrage¹. Finalement, si le patient ne répond pas à une dose de 10 mcg/kg mais répond à une dose de 100 mcg/kg, qu'il montre une dépression respiratoire récurrente ou qu'il a ingéré une forme d'opiacé longue action, il est préférable de lui administrer une perfusion continue⁴¹. La dose nécessaire est variable, la dose de départ se situant autour de 4 mcg/kg/h. La perfusion sera ensuite titrée selon l'effet, le débit pouvant varier entre 2,5 et 160 mcg/kg/h d'après une étude pédiatrique⁴¹. S'il n'y a pas de voie veineuse accessible, la naloxone peut être donnée en injection intraosseuse ou par voie intramusculaire. La voie intramusculaire nécessite des doses situées entre 10 et 100 mcg/kg³⁹.

L'effet indésirable le plus fréquent demeure les nausées et vomissements³¹. Ils seraient produits par la stimulation de la zone chémoréceptrice dans le cerveau³⁹. L'effet est lié à la dose, et de nombreuses options de traitement sont possibles, notamment les antagonistes sérotoninergiques et le métoclopramide³⁹. Le prurit est un autre effet indésirable commun des opiacés, qui survient plus fréquemment lors de l'administration épidurale. Bien que les antihistaminiques soient souvent employés pour contrer cet effet indésirable, ce dernier n'est pas produit par l'histamine, et une faible dose de naloxone (1-2 mcg/kg) semble être le meilleur choix^{29, 39}. D'autres effets indésirables, comme la constipation et la rétention urinaire, sont aussi fréquemment rapportés^{5, 31}. Le fentanyl est connu pour engendrer une rigidité thoracique causée par un spasme musculaire

qui peut répondre à la naloxone ou aux bloquants neuro-musculaires⁵. Lorsque les opiacés sont utilisés sur une courte période, le risque de tolérance et de dépendance est faible³¹.

Les principales indications des opiacés pour l'enfant sont la douleur postopératoire, la sédation, la douleur chez le patient cancéreux et les soins palliatifs. Seule la première indication fera l'objet d'une discussion ici.

2.3 Douleur postopératoire

Les opiacés sont la base du traitement de la douleur modérée à intense lorsque le patient est en situation postopératoire, la douleur légère étant généralement traitée par de l'acétaminophène administré régulièrement ou un anti-inflammatoire^{35, 37}. Traditionnellement administrés en injections intraveineuses intermittentes, les opiacés sont aussi très utiles en perfusion continue intraveineuse ou épidurale pour les patients ayant une douleur plus intense³⁷. On recommande, pour les patients ayant subi une chirurgie majeure abdominale, thoracique, urologique ou orthopédique, un opiacé ou une analgésie régionale. L'opiacé devrait être administré par analgésie contrôlée par le patient (ACP) à l'enfant âgé d'au moins 6 ans ou par perfusion continue à l'enfant plus jeune^{29, 31}. Le traitement devrait durer deux à trois jours puis être remplacé par un opiacé intermittent ou de l'acétaminophène ou un anti-inflammatoire non stéroïdien ou encore par une combinaison des deux³¹.

La morphine est l'agent le plus utilisé en raison de l'expérience que la plupart des cliniciens ont avec cet agent. La codéine et le tramadol sont des opiacés faibles, qui sont généralement insuffisants pour traiter la douleur postopératoire³¹.

2.4 Analgésie contrôlée par le patient

L'ACP est une méthode d'administration efficace et sûre, où le patient doit appuyer sur un bouton pour obtenir une dose de médicament prédéfinie. Dans les études, l'ACP a été utilisée pour des enfants à partir de l'âge de cinq ou six ans^{29, 37}. Avec la popularité des jeux vidéo, les enfants sont familiers avec les appareils électroniques dès leur jeune âge, et il est possible d'utiliser l'ACP aussitôt que l'enfant comprend le concept. Des rapports de cas relatent l'utilisation de l'ACP chez des enfants de trois ans^{35, 42}. Chez l'enfant plus jeune ou le patient ayant un retard intellectuel, l'ACP peut être gérée par l'infirmière, ce qui réduit le délai d'administration de la dose une fois l'évaluation du patient faite. Le risque d'erreur est aussi diminué, puisque la dose à administrer est programmée dans la pompe et que le nombre d'inscriptions au registre des narcotiques est beaucoup moindre³⁵. Un parent peut aussi administrer les doses dans un contexte de soins palliatifs, mais on craint un risque potentiel de sous-dosage ou de surdosage lorsque cette technique est utilisée pour des patients en situation

postopératoire⁵. Puisque le patient s'administre l'opiacé lui-même, il cessera lorsqu'il devient somnolent. Il est donc peu probable que ce procédé induise une trop grande somnolence ou une dépression respiratoire. Les doses usuelles pour l'administration des opiacés par ACP sont présentées au tableau III.

Tableau III. Doses des opiacés dans l'analgésie contrôlée par le patient²⁹

Agent	Dose sur demande (mcg/kg)	Temps de bloquage (minutes)	Perfusion basale (mcg/kg/h)	Dose par heure (mcg/kg)
Morphine	20	8-10	0-20	100
Hydromorphone	4	8-10	0-4	20
Fentanyl	0,5	6-8	0-0,5	2,5-4

La morphine est l'agent le plus utilisé lors d'ACP en raison de sa longue durée d'action^{5, 29, 31, 35}. Comme substances de remplacement, on pourrait utiliser de l'hydromorphone ou du fentanyl^{29, 35}. Compte tenu de la courte durée d'action du fentanyl, il est préférable de lui joindre une perfusion continue à l'ACP³⁵. Lorsqu'on envisage l'interruption de l'opiacé, généralement quand le patient tolère l'administration par la voie orale, on commence par arrêter la perfusion continue s'il y a lieu^{31, 39}, puis on complète le traitement en convertissant la dose d'opiacé en agent par voie orale³¹.

2.5 Perfusions continues

L'administration de perfusions continues gagne en popularité. Elle est recommandée pour les enfants ne pouvant utiliser l'ACP en raison de leur âge ou de leur niveau cognitif^{29, 31}. Le principal avantage est l'atteinte de niveaux sanguins stables. Une fois le personnel soignant adéquatement formé à son usage, il est possible de l'utiliser dans les unités de soins courants³¹. On commence les perfusions aux doses indiquées dans le tableau IV et titrées selon l'effet.

Tableau IV. Doses des perfusions continues^{5, 29}

Médicament	Dose de départ usuelles	Dose « adulte »
Morphine	0,015-0,03 mg/kg/h	1,5 mg/h
Fentanyl	0,5-2 mcg/kg/h	25-100 mcg/h
Hydromorphone	3-5 mcg/kg/h	0,3 mg/h

Les vitesses de perfusion sont diminuées de 25 à 50 % chez les patients courant le plus de risque de dépression respiratoire, comme les patients recevant d'autres dépresseurs du système nerveux ou ceux souffrant d'une maladie neurologique sous-jacente²⁹. Le temps requis pour que le patient ressente l'effet d'une modification de la vitesse de perfusion est le principal désavantage de ce mode d'administration. Dépendamment de la durée et du débit de la perfusion, entre plusieurs heures et cinq demies peuvent s'écouler avant que le patient ne soit soulagé. Il appert donc de première nécessité que des doses intermittentes soient prévues pour soulager le patient pendant ce temps³⁹. Une perfusion de fentanyl est un des premiers choix de traitement pour les patients ayant subi une

chirurgie cardiaque. Son débit est diminué lentement et elle est remplacée, par la suite, après 24 à 48 heures, par des injections intermittentes de fentanyl ou de morphine⁴³. La perfusion épidurale gagne toutefois en popularité pour ce type de chirurgie⁴³.

2.6 Voie épidurale

Le cathéter épidural peut être placé en position caudale, lombaire (L3-L4) ou thoracique (T7-T11). Sa position dépend du site de l'intervention, le but étant d'obtenir le maximum d'effet avec la plus petite dose nécessaire. Il permet l'administration de doses intermittentes ainsi que de perfusions continues. On préférera souvent les positions thoracique et lombaire, car un cathéter caudal peut facilement être contaminé par les matières fécales. Les médicaments de première intention pour cette voie d'administration sont les anesthésiques locaux, tels que la bupivacaïne et la ropivacaïne. Les opiacés y sont plutôt administrés comme adjuvants³⁵. Ils permettent une analgésie sans le bloc moteur accompagnant les anesthésiques locaux ainsi que l'administration de doses plus faibles des deux agents²⁹. Les études sur l'adulte ont montré une meilleure analgésie des patients recevant une combinaison des deux agents comparativement au traitement par un opiacé systémique seul³¹. Les paramètres pharmacocinétiques des agents utilisés dépendent de leur liposolubilité. Plus un agent est liposoluble, plus il traverse la dure-mère rapidement et plus son début d'action est rapide mais plus il est vite éliminé. Par contre, un agent moins liposoluble demeure plus longtemps dans le liquide céphalo-rachidien et peut donc être transporté jusqu'au cerveau et causer plus d'effets indésirables. La morphine est moins liposoluble que le fentanyl.

Contrairement aux injections intermittentes, la dépression respiratoire peut prendre jusqu'à 24 heures avant de se manifester lors de l'administration d'une perfusion épidurale²⁹.

Les études pédiatriques existantes varient beaucoup sur le plan des agents utilisés (opiacés seuls ou en association avec un anesthésique local), de l'opiacé utilisé (morphine, fentanyl ou hydromorphone), des doses employées, du mode d'administration utilisé (dose unique, doses intermittentes ou perfusion continue) et du nombre de cathéters (un ou deux). Les groupes contrôle sont aussi différents, voire inexistantes. Il est donc difficile de conclure quant au choix de la méthode la plus appropriée⁴⁴. L'analgésie épidurale contrôlée par le patient (AACP) est aussi une option de traitement intéressante, qui combine les avantages de l'ACP et de l'épidurale²⁹. Dans la seule étude pédiatrique existante⁴², 65 % des patients étaient soulagés par l'AACP prescrite originalement et 90,1 % des patients l'étaient après une modification de la prescription de départ. Seuls 3,8 % des patients ont dû être mis sous ACP IV en raison d'un soulagement insuffisant. En raison du début d'action plus lent du bolus épidural comparé aux bolus intraveineux, le temps de blocage doit être d'environ

15 minutes³¹. L'AACP est particulièrement intéressante pour les douleurs prévisibles, comme les changements de pansements ou les séances de physiothérapie²⁹.

Conclusion

La population néonatale et pédiatrique nécessite une attention particulière lors de l'administration de tout médicament, particulièrement ceux qui peuvent induire des effets indésirables importants. Les opiacés sont une classe de médicaments qui comportent un risque d'erreur dont les conséquences sont immédiates et parfois fatales. Une bonne connaissance des agents employés et de leurs particularités s'avère essentielle.

Pour toute correspondance :

Annie Lavoie

CHU-Sainte-Justine

3175 Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : annie.lavoie.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. *Ann Pharmacother* 2002;36:1833-9.
2. Rowe C, Koren T, Koren G. Errors by paediatric residents in calculating drug doses. *Arch Dis Child* 1998;79:56-8.
3. Sullivan JE, Buchino JJ. Medication errors in pediatrics—the octopus evading defeat. *J Surg Oncol* 2004;88:182-8.
4. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care* 2007;16:116-26.
5. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-1103.
6. Di Maggio TJ, Gibbons MAE. Neonatal Pain Management in the 21st Century. Dans: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier; 2005:438-45.
7. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:268-75.
8. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Beside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998;76:277-86.
9. Larsson BA. Pain management in neonates. *Acta Paediatr* 1999;88:1301-10.
10. Pilon C. Soulager la douleur de l'enfant: Guide d'intervention à l'intention des infirmières et des autres professionnels de la santé. 1^{re} éd. Montréal: Hôpital Sainte-Justine; 1999:101.
11. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2006;118:2231-41.
12. Murat I, Gall O. Particularités pharmacologiques de la prise en charge de la douleur aiguë chez l'enfant. Dans: Beaulieu P, éd. *Pharmacologie de la douleur*. 1^{re} éd. Montréal: Presses de l'Université de Montréal; 2005:507-35.
13. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.
14. Jaffe JH, Martin WR. Opioids analgesics and antagonists. Dans: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics*. 8^e éd. St-Louis: McGraw-Hill Inc.; 1990:485-521.
15. Kraus DM, Pham JT. Neonatal Therapy. Dans: Troy D, éd. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8^e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:94.1-53.
16. Simons SH, Anand KJ. Pain control: opioid dosing, population kinetics and side-effects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:260-7.
17. Kraus DM, Pham JT. Neonatal Therapy. Dans: Troy D, éd. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8^e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:94.1-53.
18. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N et coll. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2419-27.
19. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJ. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 2005;115:1494-500.

20. Anand KJ. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007;27 Suppl 1:S4-S11.
21. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RV et coll. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999;135:423-9.
22. Koehtop DE, Rodman JH, Brundage DM, Hegland MG, Buckley JJ. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg* 1986;65:227-32.
23. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS drug information : essentials 2005-06. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2005;2012.
24. Yaster D, Deshpande JK. Management of pediatric pain with opioid analgesics. *The journal of pediatrics* 1988;113:421-9.
25. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr* 1999;134:144-50.
26. Stevens BJ, Franck LS. Assessment and management of pain in neonates. *Paediatr Drugs* 2001;3:539-58.
27. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993;77:695-701.
28. Service de néonatalogie CHUSJ. Protocole d'analgésie et sédation pour interventions courantes en néonatalogie. CHU-Sainte-Justine; 2006: 16.
29. Brislin RP, Rose JB. Pediatric acute pain management. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23:789-814.
30. Collins JJ. Cancer pain management in children. *Eur J Pain* 2001;5 Suppl A:37-41.
31. Kokinsky E, Thornberg E. Postoperative pain control in children: a guide to drug choice. *Paediatr Drugs* 2003;5:751-62.
32. Hain RD, Miser A, Devins M, Wallace WH. Strong opioids in pediatric palliative medicine. *Paediatr Drugs* 2005;7:1-9.
33. William DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001;86:413-21.
34. Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:285-92.
35. Verghese ST, Hannallah RS. Postoperative pain management in children. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23:163-84.
36. Sachdeva DK, Stadnyk JM. Are one or two dangerous? Opioid exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2005;29:77-84.
37. Ivani G, Tonetti F, Mossetti V. Update on postoperative analgesia in children. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:501-5.
38. Lonnqvist PA, Morton NS. Postoperative analgesia in infants and children. *Br J Anaesth* 2005;95:59-68.
39. Morton NS. Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth* 1999;83:118-29.
40. Clarke SF, Dargan PI, Jones AL. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J* 2005;22:612-6.
41. Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. *Am J Emerg Med* 1994;12:650-60.
42. Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, Dsida RM, Rae BR, Obrecht J et coll. Patient-controlled epidural analgesia in children: can they do it? *Anesth Analg* 2003;96:686-91.
43. Diaz LK. Anesthesia and postoperative analgesia in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Paediatr Drugs* 2006;8:223-33.
44. Tobias JD. A review of intrathecal and epidural analgesia after spinal surgery in children. *Anesth Analg* 2004;98:956-65.