HAL
open science

L'enfant prématuré traité par doxapram en période néonatale : évaluation du développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé

Ombeline Roignot

To cite this version:

Ombeline Roignot. L'enfant prématuré traité par doxapram en période néonatale : évaluation du développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01731928

HAL Id: hal-01731928

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731928v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Ombeline ROIGNOT

le 28 avril 2014

L'ENFANT PRÉMATURÉ TRAITÉ PAR DOXAPRAM EN PÉRIODE NÉONATALE : ÉVALUATION DU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE À 17 MOIS D'ÂGE CORRIGÉ

Examinateurs de la thèse :

M. Jean-Michel Hascoët	Professeur	Président
M. Cyril Schweitzer	Professeur	Juge
Mme Rachel Vieux	Professeure	Juge
M. Benoît Colomb	Docteur en médecine	Juge
Mme Hélène Deforge	Docteur en psychologie	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

-1er Cycle et délégué FMN Paces :	**Docteur Mathias POUSSEL**
- 2ème Cycle :	**Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER**
- 3ème Cycle : « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* » « *DES Spécialité Médecine Générale* » « Gestion DU – DIU »	**Professeur Marc DEBOUVERIE** **Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO** **Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE**
- Plan campus :	**Professeur Bruno LEHEUP**
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	**Professeur Laurent BRESLER**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	**Docteur Christophe NEMOS**
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Réingénierie professions paramédicales :	**Mme la Professeure Annick BARBAUD**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
3ème sous-section : *(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)*
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteure Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

0ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Président et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT,

Professeur de Pédiatrie,

Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir confié ce sujet de thèse.

Nous vous remercions pour votre patience, vos conseils et votre disponibilité tout au long de l'élaboration de ce travail.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous sommes reconnaissante pour votre implication dans notre avenir.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Á notre Juge,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer,

Professeur de pédiatrie,

Nous vous remercions d'avoir accepter de juger notre thèse.

Veuillez recevoir l'expression de notre respect cordial.

Á notre Juge,

Madame la Professeure Rachel Vieux,

Professeure de pédiatrie,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Votre rigueur, votre force de travail, votre énergie en toute chose, votre disponibilité, votre écoute et votre douceur auprès des enfants et leur famille sont un exemple pour nous.

Avec notre profond respect.

Á notre Juge,

Monsieur le Docteur Benoît Colomb,

Docteur en médecine, Praticien Hospitalier de Pédiatrie,

Nous sommes honorée de votre présence dans notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'énergique et efficace impulsion que vous avez donnée à ce projet.

L'étendue de vos connaissances et votre humour sans faille nous servent de référence.

Avec toute mon admiration.

Á notre Juge,

Madame Hélène Deforge,

Psychologue, Docteur en psychologie,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre thèse.

Nous savons votre attachement au sujet choisi et espérons ce travail digne de votre intérêt.

Veuillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre respect sincère.

Á tous les Professeurs, Praticiens hospitaliers, Assistants Chefs de clinique rencontrés au cours de ces années de formation.
Merci de m’avoir transmis votre amour de la médecine.

Á tous mes collègues et amis d’internat.
Merci pour ces beaux moments partagés.

Á toutes les équipes paramédicales.
Á votre professionnalisme, votre disponibilité, votre soutien.
Merci de m’avoir transmis votre écoute et votre approche toute particulière des patients.

Á toutes les belles rencontres engendrées par ces années de formation.
Merci.

Á Guillaume,

La vie est faite de rencontres, et la nôtre est ce qui m’est arrivé de plus beau.
Je t’aime.

Á mes parents, pour veiller sur moi depuis toujours.
Je vous dois ce que je suis devenue. Au-delà des mots, merci.
Je vous aime.

Á mes sœurs, Anouck et Ophélia, pour cette si belle complicité qui nous unit.
Je vous aime tellement fort.
Á la mémoire de Léa.

Á mes grands-mères, avec toute ma tendresse.
Á la mémoire de mes grands-pères.

Á ma marraine, Ismérie.
Á ta merveilleuse façon de voir la vie. Merci d'être là.

Á toute ma famille.

Á tous mes amis,

Á mes amis d’enfance, à mes amis de médecine,

Rien ne saurait vous remplacer, votre délicieuse présence est une chance pour moi.

Aux enfants, pour leur innocence.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES PROFESSEURS……....2
REMERCIEMENTS……8
SERMENT……18
TABLE DES MATIÈRES……..19
LISTE DES ABRÉVIATIONS……...21
INTRODUCTION……22
1. Apnées du prématuré……..……22
1.1 Définitions……22
1.2 Conséquences pathologiques des apnées……24
1.3 Prise en charge des apnées du prématuré……24
1.3.1 Méthylxanthines ……24
1.3.2 Ventilation spontanée en pression expiratoire positive……..25
1.3.3 Doxapram……..26
2. Pharmacologie du Doxapram……..27
2.1 Historique……..27
2.2 Métabolisme……28
2.3 Mécanismes d'action……..29
2.4 Effets secondaires……..30
2.4.1 Effets cardiaques et vasculaires……30
2.4.2 Effets digestifs……..31
2.4.3 Effets métaboliques……31
2.4.4 Effets neurologiques aigüs……31
2.5 Doxapram et développement neurologique à long terme……...33
3. Brunet-Lézine révisé ……33
3.1 Origine du Brunet-Lézine……...33
3.2 Test de Brunet et Lézine Révisé……...34
3.2.1 Passation de l'examen……35
3.2.2 Items à 17 mois d'âge corrigé……36
3.3 Calcul du quotient de développement et de l'âge de développement……36
3.3.1 Expression des résultats……36

3.3.2 Cotation……..36
3.3.3 Profil……37
3.3.4 Calcul des âges de développement……..37
3.3.5 Calcul des quotients de développement……38
3.4 Interprétation des résultats……38
4. Objectifs de l'étude ……..39
MATÉRIEL ET MÉTHODES……40
1. Design de l'étude……...40
2. Collecte des données……...41
3. Évaluation du développement neurologique……42
4. Démarche éthique et réglementaire……...43
5. Analyse statistique……43
RÉSULTATS……..44
1. Analyse descriptive des groupes d'enfants traités ou non par doxapram……44
2. Analyse descriptive du groupe d'enfants traités par doxapram en fonction du succès ou de l'échec du traitement……47
3. Échelle Brunet-Lézine des enfants du groupe doxapram en fonction de la réponse au traitement et des enfants du groupe témoin……51
DISCUSSION……53
1. Résultat principal et implication majeure……...53
2. Hypothèses et interprétations des résultats secondaires……...55
3. Analyse de la littérature ……...56
4. Forces et faiblesses de ce travail……58
5. Conclusion……..59
BIBLIOGRAPHIE……..60
ANNEXES……..64

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AG : Âge Gestationnel

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

CGR : Culot Globulaire Rouge

CPAP : Continued Positive Airway Pressure

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

ECUN : Entérocolite Ulcéro-nécrosante

EEG : Électroencéphalogramme

ETF : Échographie Trans-Fontanellaire

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

HSHC : Hémisuccinate d'hydrocortisone

IMF : Infection Materno-foetale

MAP : Menace d'accouchement Prématuré

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

NIRS : Near InFrared Spectroscopy

PAs : Pression Artérielle systolique

PCA : Persistance du Canal

PN : Poids de Naissance

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaine d'Aménorrhée

SNC : Système nerveux central

VB : Voie Basse

VM : Ventilation Mécanique

VS : Ventilation Spontanée

VS-PEP : Ventilation Spontanée - Pression expiratoire Positive

INTRODUCTION

L'augmentation de la survie des extrêmes prématurés ces dernières années est associée à une augmentation du nombre d'enfants immatures pris en charge. Il existe une relation inverse entre l'âge post-conceptionnel et l'incidence et la sévérité des apnées, qui restent ainsi une problématique fréquente des unités de réanimation néonatales.

Le doxapram est un traitement de seconde intention utilisé en association dans le traitement des apnées du prématuré résistantes aux méthylxanthines et à la ventilation en pression positive continue.

De nombreux effets secondaires indésirables neurologiques, cardiaques, métaboliques et gastro-intestinaux ont été rapportés chez des nourrissons traités par doxapram. Plusieurs études évoquent la possibilité d'un effet délétère de l'utilisation d'un traitement par doxapram sur le développement neurologique d'enfants prématurés.[35,36] Il est cependant difficile de faire la part entre ce qui revient au doxapram et ce qui est dû aux apnées prolongées ou à la pathologie ayant nécessité sa prescription. De plus, il n'existe pas d'étude évaluant le développement neurologique à long terme des enfants prématurés traités par doxapram en fonction de la réponse au traitement.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer le développement neurologique à long terme d'enfants prématurés traités par doxapram, en fonction de la réponse au traitement. L'objectif secondaire était de recueillir les éventuels effets secondaires liés au traitement.

1. Apnées du prématuré

1.1 Définitions

L'instabilité des rythmes cardiaque et respiratoire est une des caractéristiques du prématuré. Elle reflète l'immaturité de la commande respiratoire et de la balance entre les tonus sympathique et parasympathique.

Il existe une relation inverse entre l'âge post-conceptionnel et l'incidence et la sévérité des apnées. L'augmentation de la survie des extrêmes prématurés ces dernières années est associée à une augmentation du nombre d'enfants immatures pris en charge. Les apnées restent ainsi une problématique fréquente des unités de réanimation néonatales.

Les apnées significatives du prématuré sont définies par un arrêt transitoire >20sec de la respiration, associé ou non à des bradycardies inférieures à 80 battements par minute et/ou une désaturation avec une $SaO_2 \leq 85\%$, survenant plus d'une fois par heure sur une période de 8 heures.[1] Elles peuvent résulter d'une multitude de causes et nécessitent une évaluation étiologique minutieuse avant l'instauration d'un traitement adapté afin de faire la part entre les apnées symptomatiques pour lesquels il faut déjà traiter la cause, et les apnées idiopathiques. Un monitorage continu des enfants prématurés est nécessaire afin de déterminer le type et la physiopathologie des apnées. Le choix du traitement se fait en fonction de l'étiologie des apnées, de l'efficacité et de la tolérance des traitements.

Les apnées du prématuré sont généralement divisées en trois groupes d'expression clinique. On distingue les apnées « centrales » qui affectent la commande respiratoire, et les apnées « mixtes » ou « obstructives » qui correspondent à une obstruction fonctionnelle des voies aériennes supérieures.
Les apnées centrales sont caractérisées par un arrêt net des mouvements respiratoires que l'on peut observer sur l'enregistrement cardiorespirographique. Les apnées mixtes ou obstructives sont quant à elles évoquées si des mouvements respiratoires, rapprochés et de grande amplitude, persistent et qu'une bradycardie semblant isolée survient accompagnant une désaturation. Cependant plusieurs mécanismes sont souvent intriqués. La différence d'expression entre les types d'apnées est beaucoup moins tranchée au plan physiopathologique. On peut ainsi plutôt les considérer comme un continuum que comme des entités à part entière. Lors des apnées centrales, l'interruption de débit provient de l'interruption de l'activité neurologique respiratoire centrale. Ces apnées peuvent être considérées comme liées à la seule immaturité et se résolvent avec la maturation a priori. Cependant les conséquences directes sur les échanges gazeux et les retentissements hémodynamiques peuvent entraîner une morbidité non négligeable. L'objectif des

traitements est de prévenir les effets délétères des apnées. La prise en charge de ces apnées implique des thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques.

1.2 Conséquences pathologiques des apnées

Malgré les progrès de la réanimation néonatale, l'instabilité respiratoire avec la nécessité de maintenir une oxygénation satisfaisante est reconnue comme un problème clinique majeur.
Les épisodes hypoxiques intermittents sont une conséquence typique de l'immaturité du contrôle respiratoire et des apnées subséquentes. Leur fréquence et leur amplitude sont sous-estimées par les oxymètres de pouls et, chez les prématurés de très faibles poids de naissance, ils augmentent au cours des quatre premières semaines de vie, pour décroître à partir de six à huit semaines de vie. De tels épisodes d'hypoxie/réoxygénation ont le potentiel de déclencher une cascade proinflammatoire et être source de morbidités systémiques. Cette co-morbidité comprend la rétinopathie du prématuré et les troubles de la croissance, mais aussi à moyen et long terme une instabilité cardio-respiratoire persistante et des troubles neuro-développementaux.[2]

Une étude canadienne portant sur 175 enfants prématurés de moins de 32SA et de poids de naissance inférieur à 1250g, a étudié le pronostic neurologique de ces enfants en fonction du nombre cumulé de « jour total avec apnées ». Un développement neurologique péjoratif, à 3 ans d'âge corrigé, était corrélé à un nombre élevé de « jour total avec apnées ».[3]

1.3 Prise en charge des apnées du prématuré

1.3.1 Méthylxanthines

Depuis les années 1970, le traitement de première intention des apnées du prématuré reste les méthylxanthines (théophylline et caféine) dont l'efficacité dans la prévention de ces apnées a été bien documentée.

Une revue de la littérature parue en 2001 dans la Cochrane Database évaluait l'efficacité des méthyxanthines dans le traitement des apnées du prématuré. Elle mettait en évidence une diminution significative de ces apnées ainsi que du recours à la ventilation mécanique dans les 7 premiers jours de vie.[37]
En 2010 une autre revue de la littérature de la Cochrane Database comparait l'efficacité de la caféine et de la théophylline dans le traitement des apnées du prématuré. Aucune différence significative entre ces deux traitements n'était mise en évidence. La caféine présentait cependant certains avantages thérapeutiques faisant préférer son utilisation : une efficacité prouvée associée à une moindre toxicité (tachycardies et intolérance digestive), y compris à doses élevées, et une plus grande stabilité interindividuelle des taux plasmatiques.[38]

En 2006, une étude multicentrique randomisée contrôlée contre placebo évaluait l'efficacité de la caféine dans la prise en charge des apnées des enfants prématurés de très petit poids de naissance. Deux mille six enfants dont le poids de naissance était compris entre 500g et 1250g étaient randomisés dans les 10 premiers jours de vie. Etait observée dans le groupe caféine, une réduction significative de la durée de ventilation en pression positive et de la dysplasie broncho-pulmonaire à 36SA d'âge corrigé.[19] En 2007 et 2012, deux études basées sur la même population évaluaient le développement neurologique de ces enfants de très petit poids de naissance. Le taux de survie sans troubles neuro-développementaux à 18-21 mois d'âge corrigé ainsi qu'à l'âge de 5 ans était significativement plus important dans le groupe caféine.[39,40]

1.3.2 Ventilation spontanée en pression expiratoire positive

L'application d'une pression expiratoire positive permet de s'opposer au collapsus des voies aériennes supérieures et d'obtenir une stabilité thoracique. Cette technique agit principalement sur les apnées mixtes ou obstructives, et sur les apnées par hypoventilation du prématuré.
En cas d'échec du traitement pharmacologique de première intention, la ventilation spontanée en pression expiratoire positive peut être utilisée seule ou en association avec les méthylxanthines.[43]

1.3.3 Doxapram

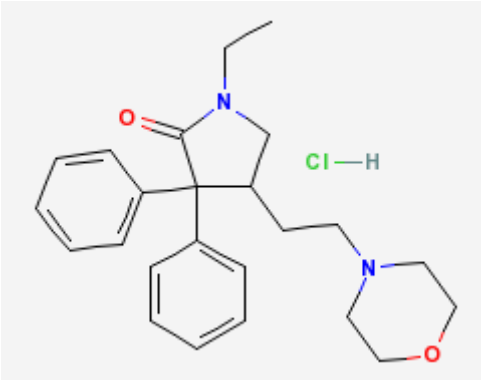
A partir de 1984, le doxapram est un traitement de seconde intention utilisé en association dans le traitement des apnées du prématuré résistantes aux méthylxanthines et à la ventilation en pression positive continue, ainsi que dans le sevrage de la ventilation mécanique du nouveau-né.[20,21]
Une revue de la littérature de la Cochrane Database publiée en 2000 comparant plusieurs essais de petits effectifs, randomisés, contrôlés contre placebo, n'objectivait aucune différence significative entre l'efficacité du doxapram et celle des méthylxanthines.[22]

Une étude nationale transversale portant sur 236 services hospitaliers de niveau III, IIb et IIa évaluait l'utilisation du doxapram en France : 159 chefs d'unité ont répondu (67,4 %), 102 unités étaient utilisatrices de doxapram (64,1 %). Le doxapram était avant tout utilisé en deuxième intention dans le traitement des apnées du prématuré résistant aux méthylxanthines (102/159 unités, 64,1 %). L'administration initiale se faisait essentiellement par voie parentérale (91/102 unités, 89,2 %). Les unités non utilisatrices estimaient que les effets indésirables étaient trop nombreux ou ne connaissaient pas le produit.[23] Le travail récent sur une plus grande efficacité et sécurité du traitement lorsque l'on prend en compte le sexe et l'âge post conceptionnel pour la posologie devrait permettre une plus large utilisation du produit.[41]

2. Pharmacologie du Doxapram

2.1 Historique

Le doxapram, dérivé pyrrolidinone et connu chimiquement comme le 1-éthyl-4-(2-morpholinoéthyl)-3,3-diphényl-2-pyrrolidinone, a été synthétisé pour la première fois en 1962.



Les premières études cliniques et utilisations thérapeutiques ont été réalisées dans les années 80. Initialement remarqué pour sa forte action stimulante respiratoire dose-dépendante chez les mammifères, une réponse hypertensive après administration de doxapram avait également été notée. Ces deux effets étant imputés à la stimulation du SNC, le doxapram a été classé comme un « agent analeptique respiratoire », avec une plus grande marge de sécurité que les autres stimulants du SNC disponibles à cette période-là. Il est présent dans la pharmacopée européenne sous forme de chlorhydrate de doxapram avec pour excipient et conservateur le chlorobutanol.

Une des premières études cliniques chez l'homme est celle de Stephen et Talton en 1964 : chez des patients anesthésiés par des anesthésiques inhalés, le doxapram permettait une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant et induisait une alcalose respiratoire.[4] Un effet vasopresseur modéré (augmentation de 10-20 mmHg de la PAs) avait été noté ainsi qu'une augmentation de l'excitation cérébrale avec un réveil plus rapide lors de l'anesthésie.

Winnie et Collins ont inventé le terme en 1966 de « ventilateur pharmacologique » pour décrire l'action du doxapram.[5] Ils ont comparé le doxapram à d'autres stimulants respiratoires chez des femmes en bonne santé ayant reçu une anesthésie

aux barbituriques : le doxapram produisait une augmentation significativement plus importante de la ventilation minute par rapport aux autres agents analeptiques. Cette étude a montré un intérêt accru du doxapram comme un «antagoniste» aux anesthésiques généraux et a conduit à des études menées par les pneumologues et les néonatologistes dans d'autres groupes de patients.

2.2 Métabolisme

Le doxapram est métabolisé par le foie en plusieurs métabolites, dont le cétodoxapram qui possède de puissants effets stimulants respiratoires. L'élimination du doxapram et du cétodoxapram, plus lente chez le nouveau-né et chez l'enfant que chez l'adulte, est rénale. Sa demi-vie d'élimination chez le nouveau-né prématuré (âge moyen : 30 SA et poids moyen 1250g) est de 6,6 heures ± 5,7 (7). Des paramètres pharmacocinétiques équivalents ont été rapportés chez 18 prématurés présentant des apnées résistantes à la théophylline et traités par doxapram à la dose de 0,5 à 2,5 mg/kg/h en association à la théophylline.[7]

Le doxapram est métabolisé très rapidement lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Les études pharmacocinétiques ont démontré que les niveaux sanguins diminuaient rapidement après une dose intraveineuse unique, conformément à la courte durée d'action rapportés chez l'homme (8-10 min). Environ 40-50% de la dose de bolus peut être récupéré sous forme de métabolites dans les urines après 24-48 h.

Le doxapram est disponible en solution aqueuse pour administration IV (le chlorhydrate de doxapram en Europe, alors que l'alcool benzylique est utilisé comme excipient aux USA, ce qui a conduit à craindre des effets secondaires liés à cet excipient (cf. ci-dessous)), cette présentation étant parfois utilisée par voie orale. Après administration orale, sa biodisponibilité est de 50 à 60%.[8]

Les posologies publiées dans la littérature sont très variables, allant de 0,25 à 2,5 mg/kg par heure[9,10,11] comme le sont les concentrations jugées efficaces (0,47–5 mg/L).[12] L'index thérapeutique est étroit et les effets indésirables peuvent être sévères, d'autant plus fréquents que la variabilité interindividuelle des concentrations

plasmatiques est grande.[13] L'étude POSODOP, thèse d'exercice française réalisée en 2013, évaluait l'intérêt de la prise en compte de l'âge post-conceptionnel et du sexe, en plus du poids, pour la prescription initiale du doxapram chez les nouveau-nés prématurés, comparé à la posologie classique ne prenant en compte que le poids (0,5mg/kg/heure). Les résultats confirment que la prise en compte de l'âge post-conceptionnel et du sexe, en plus du poids, améliore significativement la stabilité des taux plasmatiques de doxapram autorisant une posologie plus élevée chez les petites filles et chez les enfants les plus matures avec une meilleure efficacité, sans augmenter les effets secondaires précoces.[41]

2.3 Mécanismes d'action

Le doxapram a été reconnu comme un analeptique respiratoire peu de temps après sa découverte. Cependant il existe une controverse quant à son principal site d'action : central, sur les centres respiratoires du tronc cérébral ou périphérique, sur les chémorécepteurs aortiques et carotidiens. Dans une étude menée chez l'homme en 1983 sur des patients traités par doxapram, Calverly et al. ont mis en évidence une sensibilisation centrale à l'hypercapnie ainsi qu'une sensibilisation périphérique à l'hypoxémie.[14]

Dans une étude chez le chien, l'effet du doxapram comme un stimulant respiratoire n'a pas été aboli par la section du nerf vague mais par celle de la moelle épinière au niveau de C2.[15] Ceci suggère que la stimulation par le doxapram passerait plutôt par les centres respiratoires du tronc cérébral et pas seulement par les chémorécepteurs périphériques. Dans une autre étude sur les effets du doxapram sur le tronc cérébral des chiens et des félins, une forte augmentation de l'activité respiratoire d'origine centrale suivant un bolus de 0,2 à 1 mg/kg a été confirmée, sans aucun effet détectable sur d'autres régions cérébrales.[16] A doses plus élevées, non thérapeutiques, jusqu'à 40-60 mg/kg, le doxapram entraînait une excitation cérébrale et des convulsions.

Kato et Buckley ont constaté une stimulation respiratoire d'origine centrale mais également périphérique par un effet stimulant sur chémorécepteurs du glomus carotidien.[17] Ces résultats confirment les travaux antérieurs de Hirsh et Wang qui ont mis en évidence un effet biphasique du doxapram : une action périphérique sélective sur les chémorécepteurs du glomus carotidien sensibles à l'hypoxie à faibles doses

(0,05-0,25 mg/kg) et centrale non sélective sur le système nerveux central et médullaire sensibles à l'hypercapnie à doses élevées.[18] Les effets du doxapram dans le contrôle de la respiration semblent être dépendants de la concentration.

2.4 Effets secondaires

Plusieurs effets secondaires indésirables neurologiques, cardiaques, métaboliques et gastro-intestinaux ont été rapportés chez des nourrissons traités par doxapram.

Chez les prématurés, l'alcool benzylique (agent de conservation du doxapram aux USA) a été incriminé dans des syndromes de défaillances multiviscérales suivi de décès dus à une intoxication à l'alcool benzylique. Le seuil de toxicité a été établi à 130 mg/kg/jour.[24] La plus grande source d'alcool benzylique provenait de la solution de conservation utilisée pour l'accès intraveineux et l'éradication de cette source en France a éliminé le problème. Aux Etats-Unis, un contrôle d'une faible quantité d'alcool benzylique accumulée, calculée sur la base de la concentration de l'alcool benzylique et du volume administrés, peut permettre une utilisation raisonnée du doxapram car les doses utilisées sont très inférieures aux doses ayant été décrites avec des effets toxiques.[25]

2.4.1 Effets cardiaques et vasculaires

Un effet hypertenseur modéré plus marqué en cas d'hypovolémie, ainsi qu'une augmentation de 25% du débit cardiaque a été observé chez des patients de Réanimation Médicale traités par doxapram, pouvant s'expliquer par un effet vasopresseur et inotrope positif.[31] Chez l'enfant prématuré, un effet secondaire important du doxapram est une augmentation de la pression artérielle, pouvant augmenter le risque d'hémorragie cérébrale.
Une étude française publiée en 1998 comparait l'utilisation de caféine et de faibles posologies de doxapram administré en continu pour le sevrage ventilatoire chez des enfants prématurés de très faible poids de naissance âgés de moins de 5 jours de vie.[42] Une élévation de la pression artérielle systolique plus importante était objectivée dans le groupe doxapram. Ceci suggère que le doxapram, même à faibles

doses, ne doit être qu'en seconde intention après la première semaine de vie chez l'enfant prématuré de faible poids de naissance.
Des troubles du rythme cardiaque, telles qu'une fibrillation ventriculaire, ont parfois été observés chez les patients recevant du doxapram lors d'une anesthésie générale. Chez le nourrisson, des troubles du rythme graves ont été observés. Un BAV du deuxième degré lié à un allongement de l'intervalle QT a été décrit chez 3 nouveau-nés lors de l'administration de doxapram à doses élevées.[32] Une étude de suivi a constaté que l'administration de doxapram en continu provoquait un allongement modéré de l'intervalle QT. Cependant six des quarante nourrissons étudiés ont présenté un intervalle QT corrigé > 440 ms, à risque significatif de présenter une arythmie mortelle. En conséquence, la surveillance électrocardiographique est recommandée avant et lors de l'administration de doxapram à des enfants prématurés.[33]

2.4.2 Effets digestifs

Les effets secondaires les plus fréquents du doxapram en néonatalogie sont d'ordre digestif : vomissements, distension abdominale et plus rarement entérocolite nécrosante.[44] Toutefois, il est le plus souvent difficile de faire la part d'imputabilité entre le traitement et les perturbations hémodynamiques liées aux apnées elles-mêmes.

2.4.3 Effets métaboliques

Une étude publiée en 2013 portant sur 105 enfants prématurés <32SA objectivait chez 41% des enfants traités par doxapram et furosémide une hypokaliémie sévère <3mmol/l (RR 8,2 IC 3,1-21,7).[34] Il est donc important de surveiller soigneusement la kaliémie en cas d'association des 2 traitements.

2.4.4 Effets neurologiques aigüs

Il existe une controverse sur l'action proconvulsivante du doxapram. Dans des études chez l'animal, une excitation électrique engendrée par le doxapram chez le

chien anesthésié a été établie.[26] Le doxapram ne semble cependant pas amplifier des crises convulsives provoquées chez le rat.[27]

Chez l'homme, le doxapram a été associé à une action excitatrice du SNC, en particulier en cas d'insuffisance hépatique. Le laboratoire Baxter a signalé quatre cas d'agitation soutenue après l'administration de doxapram chez les patients insuffisants hépatiques en Réanimation Médicale.[28] Le doxapram est contre-indiqué chez les patients présentant un traumatisme crânien grave ou un accident vasculaire cérébral en raison de son effet stimulant cardiovasculaire pouvant aggraver l'état neurologique. Cependant, le doxapram a été utilisé comme stimulant respiratoire chez des nourrissons traumatisés crâniens sans provoquer une variation de la pression intracrânienne.[29]

Chez l'enfant, agitation, irritabilité, tremblements, excès de pleurs et augmentation du temps de veille sont possibles. Une étude américaine a été menée en 2007 chez l'adulte sur l'effet de l'administration du doxapram et l'apparition de troubles paniques : une diminution de l'activation des centres frontaux inhibiteurs à l'origine d'un seuil de contrôle de la panique abaissé a été mise en évidence.[30]

Une étude allemande publiée en 2004 objectivait, chez des enfants grands prématurés de très petit poids de naissance, une diminution significative transitoire de la vélocité maximale systolique cérébrale (Vmax) après l'administration d'une dose de charge de doxapram. Le retour dans les valeurs normales de la Vmax se faisait 120 minutes après cette dose de charge.[45] En 2006, une évaluation des effets du doxapram sur l'hémodynamique cérébrale était réalisée chez 20 enfants prématurés par une équipe italienne. Cette étude ne retrouvait pas de modification de la Vmax cérébrale mais une diminution significative de la concentration intravasculaire cérébrale en oxygène.[46]

Dans une étude japonaise publiée en 2000, menée chez des rats nouveau-nés en condition d'ischémie cérébrale et recevant du doxapram, une occlusion bilatérale des artères carotides ainsi que de graves lésions de la substance blanche sous-corticale et de la capsule interne étaient mises en évidence.[47]

2.5 Doxapram et développement neurologique à long terme

Plusieurs études évoquent la possibilité d'un effet délétère de l'utilisation d'un traitement par doxapram sur le développement neurologique d'enfants prématurés même si, ici encore, il est difficile de faire la part entre ce qui revient au doxapram et ce qui est dû aux apnées prolongées ou à la pathologie ayant nécessité la prescription de doxapram.

Un retard de développement isolé, évalué par le score Bayley Scales of Infant Development II à 18 mois d'âge corrigé, était associé à la dose cumulée et la durée totale du traitement par doxapram dans une étude canadienne menée en 2001 chez 40 prématurés de poids de naissance inférieur à 1250g.[35]

Une étude danoise publiée en 2005 portant sur 88 prématurés de moins de 28SA ayant reçu du doxapram, étudiait la relation entre la durée d'administration du doxapram et le développement neurologique entre 9 et 15 mois d'âge corrigé de ces enfants, à partir d'un score de développement réalisé par entretien téléphonique avec les parents. Cette étude objectivait un retard neuro-développemental chez les enfants anciens prématurés ayant reçu du doxapram en fonction de la durée du traitement.[36]

3. Brunet-Lézine révisé [48]

3.1 Origine du Brunet-Lézine

L'échelle Brunet-Lézine dont les normes ont été établies par Odette Brunet et Irène Lézine en 1951, a longtemps été le seul instrument de mesure du développement psychomoteur de la première enfance disponible en France. Cette échelle permet d'évaluer le niveau de développement d'un nourrisson et de repérer son décalage éventuel par rapport à la moyenne des nourrissons de son âge.

Le baby-test de Brunet et Lézine est une échelle de tests rigoureuse, cependant facile à appliquer malgré des conditions d'examen souvent difficiles. Il est caractérisé par des épreuves très nettes, d'une technique facile, demandant un matériel le plus

simple possible et suscitant un comportement de l'enfant immédiat et non équivoque. Le test fournit également des questions destinées aux parents sur des comportements d'une grande importance pour juger du développement mais impossible à provoquer artificiellement.

Par souci de clarté et de simplicité, l'échelle propose un repérage rapide, précis et fiable des principales possibilités d'un enfant à chaque âge. Elle met l'accent sur le rôle du milieu sur le développement : d'une part en comparant les normes de développement dans des milieux très variés, d'autre part en accédant aux pratiques éducatives des familles grâce à un certain nombre d'items et de questions intégrées à la situation du testing. Enfin, elle tient compte des variations interindividuelles et de la créativité propre à chaque enfant.

Les quotients de développement partiels donnent une approche fine de l'enfant. De plus le testing répété à intervalles réguliers permet de suivre l'évolution d'un enfant dans le temps : il devient ainsi la norme de son propre développement.

Il faut noter que le Brunet-Lézine est encore aujourd'hui un des seuls outils, en langue française, capable de saisir l'enfant dans sa globalité.

3.2 Test de Brunet et Lézine Révisé

La nécessité de réétalonner le baby-test Brunet-Lézine est apparue dans les années 90. En effet, de nombreuses différences entre certaines acquisitions des enfants et l'âge auquel elles figurent dans cette échelle sont apparues. Ceci rappelle que toute norme établie n'est validée que par rapport à une époque et une culture données. Il est évident que depuis 1951, de nombreux changements sont apparus dans le domaine de la petite enfance, tant au niveau de la connaissance de l'enfant que celui des pratiques éducatives. La large diffusion des connaissances sur la petite enfance par les médias, les vêtements et le matériel de puériculture, mieux adaptés, l'autonomie favorisée de manière précoce ainsi que le suivi du rythme de l'enfant pour les apprentissages, ont mis en évidence la nécessité de revoir les normes des échelles de développement. La forme révisée a donc été effectuée en 1997, à partir de l'échelle de 1951, mais avec certaines adaptations techniques. Le matériel a été

amélioré et réactualisé de manière à le rendre plus proche des objets de l'environnement actuel et plus attractif pour les enfants. Certains items ont été revus, modifiés ou éliminés et de nouveaux items ont été élaborés.
La nouvelle version couvre les âges de 2 à 30 mois.

3.2.1 Passation de l'examen

L'enfant ne doit être examiné que s'il est en bonne forme physique, s'il n'a ni faim ni sommeil au moment de la passation des épreuves.
L'examen se déroule en présence des parents. L'examinateur dispose d'une surface lisse pour les épreuves posturales, vide et présentant un contraste avec les objets présentés pour les épreuves de manipulation.
L'attention du jeune enfant est très labile : pour les enfants de moins de 15 mois, le temps de passation se situe entre 25 et 35 minutes. Pour les enfants plus âgés, la passation peut durer jusqu'à 60 minutes. Il n'y a pas de limite de temps pour la passation des items.
De 1 à 6 mois, le test commencera par les épreuves où l'enfant est couché sur le dos, et continuera par les épreuves de visualisation et de préhension. Après 6 mois, lorsque la préhension à vue est bien établie, la passation commencera par les épreuves de manipulation pour finir par les épreuves posturales. Suivant l'âge de l'enfant ou son niveau supposé, la série d'épreuves (dix items) du niveau correspondant sera appliquée, en remontant aux niveaux inférieurs en cas d'échec (même à un seul item) et en poursuivant dans le cas contraire jusqu'à un échec complet à un niveau d'âge (dix items).
Le matériel choisi doit être attirant, sans danger et résistant.
Pour les enfants prématurés nés avant 37SA, il est nécessaire de corriger l'âge chronologique en fonction du terme de naissance : la passation de l'examen pour les enfants de moins de 2 ans doit de faire en commençant par les items appropriés à l'âge corrigé.

3.2.2 Items à 17 mois d'âge corrigé

La passation des items de l'examen à 17 mois est répartie en 4 sous-échelles comme suit :

- contrôle postural : marche à reculons, pousse du pied le ballon
- coordination oculo-visuelle : fait une tour de trois cubes, tourne les pages du livre, retire une pastille du flacon, s'adapte au retournement de la planchette pour le rond
- langage : dit 5 mots, identifie 3 objets sur 10
- sociabilité : boit seul à la timbale et mange seul à la cuiller, fait boire manger ou coiffe l'adulte.

3.3 Calcul du quotient de développement et de l'âge de développement

3.3.1 Expression des résultats

Sur la première page du cahier sont recueillis tous les renseignements concernant l'enfant : ses antécédents, sa fratrie, ses parents. Elle doit être complétée en début d'examen lors de l'entretien avec ceux-ci. Cela permet à l'examinateur de laisser l'enfant s'habituer à la situation et d'observer les relations parents-enfant dans ce contexte. Les autres pages du cahier d'examen sont utilisées au cours de la passation pour noter de façon détaillée le comportement et les réactions de l'enfant.
La feuille de niveau sert à reporter les résultats de l'enfant en terme de réussite (+) ou d'échec (-). Elle sert également à calculer les scores en points, les âges de développement, les quotients de développement et à dessiner le profil.

3.3.2 Cotation

Pour chacun des items, la cotation en termes de réussite ou d'échec est donnée avec les techniques de passation.
Après avoir noté sur le cahier d'examen les résultats de l'enfant, ceux-ci sont reportés sur la feuille de niveau par tranche d'âge. La distribution des réussites suivant les différents secteurs de développement apparaît sur le profil. Ceci permet

ensuite le calcul du quotient et de l'âge de développement pour chacune des quatre sous-échelles (contrôle postural, coordination oculo-manuelle, langage, sociabilité).

3.3.3 Profil

Sur la feuille de niveau se trouve le profil. Les subdivisions indiquent le nombre d'items à chaque niveau pour chacun des secteurs (contrôle postural, coordination oculo-manuelle, langage, sociabilité). Ce nombre varie d'un âge à l'autre et d'un secteur à l'autre. Ces différences de sensibilité sont essentiellement liées aux différences de rapidité de croissance d'un âge à l'autre suivant le type de comportement considéré (la plupart des acquisitions motrices a lieu au cours de la première année, alors que les progrès du langage s'affirment surtout dans la deuxième année).

Les résultats reportés sur la feuille de niveau sont ensuite enregistrés sur le profil, chaque item y étant positionné à l'âge auquel il est réussi, et ceci pour chacun des domaines. La lecture du profil permet d'apprécier rapidement la dispersion des résultats de l'enfant.

3.3.4 Calcul des âges de développement

- Ages de développement partiels

A l'aide du profil, est obtenu le score de l'enfant en points pour chacun des secteurs de développement. Le crédit en jours de chaque item est exprimé en points, un point ayant une valeur de trois jours. Chaque niveau d'âge reçoit un crédit de 10 points (on obtient par exemple 170 points à 17 mois ou 240 points à 24 mois).

Les niveaux s'espaçant de plus en plus au fur et à mesure que l'âge augmente, les dix items de chaque niveau reçoivent respectivement 10, 20, 30, 40 ou 60 points suivant qu'il y a 1, 2, 3, 4 ou 6 mois d'intervalle entre deux niveaux successifs.

On a donc 1 point ou 3 jours par items de 2 à 10 mois, puis 2 points ou 6 jours par items de 12 à 14 mois, 3 points ou 9 jours par items de 17 à 20 mois, 4 points ou 12 jours par items de 24 mois, et 6 points ou 18 jours par items de 30 mois. Le crédit d'un item s'accroît rapidement du fait que l'intervalle entre deux niveaux passe de 2 à 3, 4 ou surtout 6 mois.

Il faut donc dans le cas de réussites dispersées, utiliser d'abord les items des âges supérieurs afin de combiner les lacunes des âges inférieurs, avant de leur accorder leur plus fort crédit.
La conversion des points en âges de développement partiels donne pour chacune des sous-échelles la correspondance entre points et âges de développement.

- Age de développement global

La somme des points obtenus aux quatre sous-échelles donne le nombre total de points directement exprimable en âge global de développement. Pour ce calcul, le tableau permettant la conversion du nombre total des points en âge de développement global est nécessaire.

3.3.5 Calcul des quotients de développement

Après avoir obtenu les âges de développement partiels et global, on peut calculer les quotients de développement en rapportant l'âge de développement à l'âge chronologique de l'enfant multiplié par cent. Pour ce calcul, il faut transformer l'âge chronologique ainsi que l'âge de développement en jours, en considérant, de façon arbitraire, que tous les mois ont trente jours.

3.4 Interprétation des résultats

En ce qui concerne la portée diagnostique et prédictive de l'échelle, Brunet et Lézine n'ont jamais cessé de recommander la plus grande prudence : un quotient de développement global ne peut être donné sans interprétation et le développement d'un enfant ne peut se définir sur l'évaluation d'un seul et unique quotient de développement. Il faut en effet tenir compte du fait que le développement ne se déroule pas selon un axe linéaire et que cela influe sur les performances de l'enfant tant au niveau de ses compétences que de la façon dont le contact s'établit avec lui. Enfin la qualité du milieu est un élément important dans l'appréciation des possibilités de récupération d'un éventuel retard chez certains enfants. Le milieu éducatif ne modifie pas à proprement parler l'intelligence d'un enfant mais les moyens qu'il peut trouver pour répondre à certaines sollicitations.

A partir de recherches longitudinales concernant des enfants suivis de la naissance à quatre ans, Brunet et Lézine ont montré que la valeur prédictive du baby-test n'apparaissait qu'à partir de la deuxième année. En outre, il est apparu que les items qui avaient la plus grande valeur pronostique étaient ceux qui concernaient certaines épreuves de motricité fine et de langage.
L'échelle de Brunet-Lézine estime un degré de maturité et fournit un cadre clinique permettant, à partir d'observations précises dans des situations standardisées, de donner des repères de développement. L'objectif étant de signaler le plus tôt possible d'éventuels problèmes de développement de manière à pouvoir instaurer une action éducative ou rééducative immédiate.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé d'enfants prématurés traités ou non par doxapram, en fonction de la réponse au traitement, en utilisant le test de Brunet-Lezine révisé.

L'objectif secondaire de cette étude était de recueillir les éventuels effets secondaires liés au traitement.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Design de l'étude

Cette étude est une étude cas-témoins, rétrospective, unicentrique menée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy entre 2006 et 2010.

La population d'enfants prématurés traités par doxapram est issue de l'étude POSODOP.[41]

L'étude POSODOP évaluait l'intérêt de la prise en compte de l'âge post-conceptionnel et du sexe, en plus du poids, selon des abaques spécifiques, pour la prescription initiale du doxapram chez les nouveau-nés prématurés, comparé à la posologie classique ne prenant en compte que le poids (0,5mg/kg/heure). Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique (2 centres français : CHU de Toulouse et Maternité Régionale Universitaire de Nancy), randomisée, comparative des deux modes de prescription de posologie du doxapram, menée entre le 1er novembre 2006 et le 31 décembre 2010.

Elle concernait 85 enfants répartis en 2 groupes : 39 dans le groupe « abaques » prenant en compte âge gestationnel et sexe, et 46 dans le groupe «classique » ne prenant en compte que le poids. Les critères d'inclusion des enfants regroupaient une hospitalisation en réanimation néonatale ou en soins intensifs néonatals, un âge gestationnel < 37 SA, un âge post-natal ≥ 7 jours, la présence de plus d'une apnée/h en moyenne sur une période de 8h, d'une durée ≥ 20 secondes ou < 20 secondes avec bradycardie ou désaturation, un traitement par caféine à dose réputée efficace, un accès veineux central ou périphérique et le recueil du consentement parental.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : un enfant intubé-ventilé, une pathologie malformative significative, des apnées secondaires dont l'étiologie n'était pas traitée et l'inclusion du patient dans un autre protocole.

Le suivi clinico-biologique comprenait une surveillance cardio-respiratoire, un contrôle de la concentration plasmatique du médicament à 48h de la dose et 48 h après un ajustement de dose.

Les résultats confirment que la prise en compte de l'âge gestationnel et du sexe, en plus du poids, améliore significativement la stabilité des taux plasmatiques de Doxapram autorisant une posologie plus élevée chez les petites filles et chez les enfants les plus matures avec une meilleure efficacité sans augmenter les effets secondaires précoces.[41]

Les 53 enfants de la cohorte nancéenne composaient le groupe « cas », traité par doxapram, de cette étude de suivi. Ces enfants étaient répartis en 2 sous-groupes en fonction du succès ou de l'échec du traitement : 28 enfants dans le groupe « succès », 25 enfants dans le groupe « échec ».
Le succès du traitement par doxapram était défini, dans les 8 jours suivant l'initiation du traitement, par la diminution significative du nombre et de la sévérité d'apnées significatives permettant l'absence d'escalade thérapeutique à visée respiratoire (CPAP ou ventilation mécanique) et par l'absence d'apparition d'un effet indésirable grave nécessitant l'arrêt du doxapram. A l'inverse, l'échec du traitement par doxapram était défini dans les 8 jours après le début du traitement, par la nécessité d'une escalade thérapeutique à visée respiratoire (CPAP ou ventilation mécanique) ou par l'apparition d'un effet indésirable grave nécessitant l'arrêt du doxapram.

Le groupe témoin était constitué de 51 enfants prématurés <37SA, ayant présenté des apnées centrales traitées par bases xanthiques, sans nécessité de recourir au doxapram, appariés au groupe d'enfants prématurés traités par doxapram sur l'âge gestationnel, le poids et le mois de naissance.

2. Collecte des données

Une collecte prospective des données anténatales et périnatales était déjà réalisée pour les enfants du protocole POSODOP. Une collecte rétrospective standardisée, correspondant aux données disponibles, pour les enfants du groupe traité et recueillie à partir des dossiers obstétrico-pédiatriques des enfants du groupe témoin a été réalisée.

Les données sociodémographiques (date de naissance, sexe, âge gestationnel, poids de naissance, grossesse multiple), l'administration anténatale de corticoïdes

pour la maturation fœtale, le mode d'accouchement, le score d'Apgar, les données respiratoires (MMH et administration de surfactant, durée de ventilation mécanique, utilisation de corticoïdes pour le sevrage de la ventilation mécanique prolongée, modalités de l'oxygénothérapie post extubation, date d'arrêt de la caféine), les complications liées à la prématurité (dysplasie broncho-pulmonaire à J28 et S36, persistance du canal artériel, anomalies électrophysiologiques et HIV >grade I, rétinopathie du prématuré, ECUN, hypothyroxinémie du prématuré), les infections materno-fœtales avérées et les infections liées aux soins, le type d'alimentation, les transfusions, la photothérapie pour ictère du prématuré ainsi que la durée de séjour étaient ainsi recueillis.

3. Évaluation du développement neurologique

Le développement neurologique était évalué chez tous les enfants à 17 mois d'âge corrigé par le quotient de développement et l'âge de développement de l'échelle Brunet-Lézine révisée.

Parmi les 53 enfants du groupe traité par doxapram, la psychologue du service a évalué 35 enfants par l'échelle Brunet-Lézine révisée. Quinze enfants n'ont pas été évalués directement par la psychologue du service (8 enfants dans le groupe « succès », 6 enfants dans le groupe « échec »), le calcul du quotient et de l'âge de développement a été réalisé a posteriori à partir des dossiers de ces enfants, sachant que le test de Brunet-Lezine sert de base à l'examen clinique de routine de suivi de ces enfants vulnérables. Trois enfants sont décédés avant la sortie de réanimation et n'ont pas été évalués.

Tous les enfants du groupe témoin ont été évalués par l'échelle Brunet-Lézine révisée, réalisée par la psychologue du service.

L'évaluation du développement neurologique par l'échelle Brunet-Lézine révisée n'étant pas forcément précisément réalisée à 17 mois d'âge corrigé chez tous les enfants, le paramètre Delta correspondant à l'âge de développement duquel est soustrait l'âge actuel a été calculé individuellement pour chaque enfant.

4. Démarche éthique et réglementaire

Cette étude s'inscrit dans le cadre du suivi de l'étude POSODOP dans laquelle elle est incluse. Nous avons reçu l'avis favorable du Comité Protection des Personnes EST III, ainsi que celui de la Commission de Recherche et d'Ethique d'Etablissement de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. L'essai a également été déclaré à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et enregistré sous le numéro 060384. L'étude a été déclarée sur la base d'enregistrement des projets de recherche clinique clinicaltrial.gov sous le numéro NCT00389909.

5. Analyse statistique

Il n'y a pas eu de calcul d'effectifs pour cette étude car l'ensemble de la cohorte disponible a été prise en considération.

L'analyse descriptive des données démographiques de l'étude est exprimée en moyenne, écart-type, médiane, percentile, quartile. Les comparaisons entre le groupe témoin et le groupe d'enfants traités par doxapram, ainsi qu'à l'intérieur du groupe doxapram entre les sous-groupes « succès » et « échec » ont été réalisées avec le test de Chi2 de Pearson pour les données qualitatives, confirmé ou non par un test de Fisher quand indiqué; et pour les données quantitatives avec le test *t* de Student.

L'analyse comparative entre le groupe témoin et les 2 sous-groupes d'enfants traités par doxapram selon la réponse au traitement a été effectuée par ANOVA. Les différences ont été considérées significatives pour $p < 0,05$.

RÉSULTATS

1. Analyse descriptive des groupes d'enfants traités ou non par doxapram

(tableaux 1 et 2)

Les tableaux 1 et 2 présentent la comparaison des données démographiques des enfants selon le groupe étudié.

Les deux groupes étaient statistiquement comparables pour les données démographiques (date de naissance, sexe, âge gestationnel, poids de naissance, grossesse multiple), l'administration anténatale de corticoïdes pour la maturation fœtale, le mode d'accouchement, le score d'Apgar, les données respiratoires (MMH et administration de surfactant, durée de ventilation mécanique, utilisation de corticoïdes pour l'extubation, modalités de l'oxygénothérapie post extubation), les complications liées à la prématurité (dysplasie broncho-pulmonaire à J28 et S36, persistance du canal artériel, anomalies électrophysiologiques et HIV>grade I, rétinopathie du prématuré, ECUN, hypothyroxinémie du prématuré), les infections materno-fœtales avérées et les infections liées aux soins, les transfusions, la photothérapie pour ictère du prématuré, le lieu de sortie d'hospitalisation, les décès ainsi que la durée de séjour.

L'arrêt de la caféine était significativement plus précoce dans le groupe d'enfants non traités par doxapram que dans celui des enfants traités par doxapram (respectivement 35SA et 36SA).

Le pourcentage d'enfants nourris par du lait maternel était significativement plus important dans le groupe des enfants traités par doxapram que dans celui des enfants non traités par doxapram (respectivement 49% et 25%).

Tableau 1. Analyse descriptive des groupes d'enfants traités ou non par doxapram (données anténatales et pernatales)

	DOXAPRAM n = 53	**non DOXAPRAM** n = 51	**p**
Sexe masculin n (%)	30 (57)	25 (49)	0.556
Poids naissance (grammes)			0,139
Moyenne ±écart-type	1116 ±253	1049 ±201	
Médiane [mini-maxi]	1115 [634-1870]	1070 [650-1510]	
AG (SA)			0,153
Médiane [mini-maxi]	28 [25-30]	28 [25-31]	
RCIU n (%)	3 (6)	5 (10)	0.376
Grossesse multiple n (%)	21 (40)	11 (22)	0.057
Maturation fœtale n (%)	36 (68)	39 (76)	0.385
Motif prématurité n (%)			0.295
MAP	42 (79)	41 (80)	
HRP	6 (11)	2 (4)	
Préclampsie	5 (10)	8 (16)	
Accouchement n (%)			0.440
Voie basse	27 (51)	22 (43)	
Césarienne	26 (49)	29 (57)	
APGAR 1min			0,124
Médiane [mini-maxi]	6 [0-9]	4 [0-9]	
APGAR 5 min			0,132
Médiane [mini-maxi]	8 [1-9]	7 [1-9]	

RCIU : <-3DS ; * p<0,05.

Tableau 2. Analyse descriptive des groupes d'enfants traités ou non par doxapram (données postnatales)

	DOXAPRAM n = 53	non DOXAPRAM n = 51	p
VM n (%)	51 (96)	46 (90)	0.265
Surfactant n (%)	42 (79)	32 (63)	0.084
Durée VM (jours)			0,185
Moyenne ±écart-type	5 ±6	7 ±9	
1er quartile	2	2	
Médiane [mini-maxi]	4 [0-31]	4 [0-37]	
3ème quartile	6	6	
Corticoïdes (sevrage VM prolongée) n (%)	7 (13)	8 (16)	0.785
Interface relais n (%)			0.130
VS-PEP	48 (91)	51 (100)	
VS	5 (9)	0	
DBP n (%)			0.471
J28	38 (75)	42 (82)	
36SA	16 (31)	24 (47)	
Arrêt caféine (âge corrigé SA)			**0,001***
Moyenne ±écart-type	**36 ±3**	**35 ±2**	
Médiane [mini-maxi]	**36 [33-49]**	**35 [33-44]**	
PCA n (%)			0.356
Ibuprofène	10 (19)	14 (27)	
Ligature chirurgicale	2 (4)	5 (10)	
ECUN n (%)	13 (25)	12 (24)	0.545
Anomalies ETF n (%)	14 (26)	21 (42)	0.660
Anomalies EEG n (%)	13 (25)	18 (36)	0.418
L-thyroxine n (%)	12 (23)	16 (31)	0.379
HSHC n (%)	6 (11)	5 (10)	0.801
IMF n (%)	0	4 (8)	0.319
Infections liées aux soins n (%)	41 (77)	39 (76)	0.914
Lait maternel n (%)	**26 (49)**	**13 (25)**	**0.016***
CGR n (%)	46 (87)	42 (82)	0.594
Photothérapie n (%)	43 (81)	46 (90)	0.266
Lieu sortie n (%)			0.373
Domicile	20 (37)	25 (48)	
Maternité niveau III	1 (2)	0	
Maternité niveau IIb	25 (47)	19 (38)	
Maternité niveau IIa	4 (8)	7 (14)	
Décès	3 (6)	0	
Durée hospitalisation (jours)			0,349
Moyenne ±écart-type	64 ±27	68 ±22	
Médiane [mini-maxi]	64 [10-131]	64 [11-125]	

ECUN : grade I-II-III de la classification de Bell ; Anomalies ETF : HIV > grade I, asymétrie ou dilatation ventriculaire, hyperéchogénicité de la substance blanche ; Anomalies EEG : tracé dysmature, présence de pointes-ondes positives, surcharge de pointes ; IMF : hémocultures positives.* p<0,05.

2. Analyse descriptive du groupe d'enfants traités par doxapram en fonction du succès ou de l'échec du traitement (tableaux 3 et 4)

Les tableaux 3 et 4 présentent la comparaison des données démographiques des enfants du groupe doxapram en fonction de la réponse au traitement.

Les deux groupes étaient statistiquement comparables pour les données socio-démographiques (date de naissance, sexe, grossesse multiple), l'administration anténatale de corticoïdes pour la maturation fœtale, le mode d'accouchement, le score d'Apgar, les données respiratoires (MMH et administration de surfactant, durée de ventilation mécanique, modalités de l'oxygénothérapie post extubation), les données relatives au traitement par doxapram (posologie, taux sanguins de doxapram et cétodoxapram à 48h du début du traitement), les complications liées à la prématurité (dysplasie broncho-pulmonaire à J28, persistance du canal artériel, anomalies électrophysiologiques et HIV>grade I, rétinopathie du prématuré, ECUN, hypothyroxinémie du prématuré), les infections materno-fœtales avérées, la photothérapie pour ictère du prématuré, les décès ainsi que la durée de séjour.

Il n'y avait aucun effet secondaire lié à l'utilisation du doxapram objectivé dans chacun des deux groupes.

Le poids de naissance et l'âge gestationnel des enfants du groupe doxapram traités avec succès étaient significativement plus élevés que les enfants du groupe doxapram en échec de traitement (respectivement 1198g pour 28SA et 1023g pour 27SA).

L'utilisation de corticoïdes pour le sevrage de la ventilation mécanique prolongée était significativement plus fréquente chez les enfants du groupe doxapram en échec de traitement que pour les enfants du groupe doxapram traités avec succès (respectivement 24% et 4%).

La durée de traitement par doxapram était significativement plus longue dans le groupe des enfants traités avec succès par doxapram que dans celui des enfants du groupe doxapram en échec de traitement (respectivement 21jours et 11jours).

Le pourcentage d’intubation secondaire, au-delà des 8 jours suivants l’initiation du traitement par doxapram, était significativement plus élevé dans le groupe des enfants en échec de traitement par doxapram que dans celui des enfants traités avec succès par doxapram (respectivement 88% et 14%).

Le pourcentage d’enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire à 36SA était significativement plus élevé dans le groupe des enfants en échec de traitement par doxapram que dans celui des enfants traités par doxapram avec succès (respectivement 48% et 18%).

Le pourcentage d’infections liées aux soins était significativement plus élevé dans le groupe des enfants en échec de traitement par doxapram que dans celui des enfants traités par doxapram avec succès (respectivement 100% et 57%).

Tableau 3. Analyse descriptive du groupe d'enfants traités par doxapram en fonction du succès ou non du traitement (données anténatales et pernatales)

	Echec DOXAPRAM n = 25	**Succès DOXAPRAM** n = 28	**p**
Sexe masculin n (%)	13 (52)	17 (61)	0,586
Poids naissance (grammes)			**0,011***
Moyenne ±écart-type	**1023 ±237**	**1198 ±242**	
AG (SA)			**0,018***
Moyenne ±écart-type	**27 ±1**	**28 ±1**	
RCIU n (%)	2 (8)	1 (4)	0,767
Grossesse gémellaire n (%)	10 (40)	11 (39)	0,958
Maturation fœtale n (%)	19 (76)	17 (64)	0,257
Motif prématurité n (%)			0,120
MAP	17 (68)	25 (89)	
HRP	5 (20)	1 (4)	
Préclampsie	3 (12)	2 (7)	
Accouchement n (%)			0,173
VB	10 (40)	17 (61)	
Césarienne	15 (60)	11 (39)	
APGAR 1min			0,970
Médiane [mini-maxi]	5 [0-9]	5 [0-9]	
APGAR 5 min			0,786
Médiane [mini-maxi]	7 [5-9]	7 [1-9]	

RCIU : <-3DS ; * p<0,05.

Tableau 4. Analyse descriptive du groupe d'enfants traités par doxapram en fonction du succès ou non du traitement (données postnatales)

	Echec DOXAPRAM n = 25	**Succès DOXAPRAM** n = 28	**p**
VM n (%)	25 (100)	26 (93)	0,492
Surfactant n (%)	19 (76)	23 (82)	0,737
Durée VM (jours)			0,435
Moyenne ±écart-type	6 ±6	5 ±6	
Corticoïdes (sevrage VM prolongée) n (%)	**6 (24)**	**1 (4)**	**0,043***
Interface relais n (%)			0,347
VS-PEP	22 (88)	26 (97)	
VS	3 (12)	1 (4)	
Posologie doxapram (mg/kg/h)			0,354
Moyenne ±écart-type	0,6 ±0,2	0,7 ±0,2	
Doxapramémie H48 (mg/L)			0,989
Moyenne ±écart-type	1,5 ±0,7	1,5 ±0,5	
Cétodoxapramémie H48 (mg/L)			0,196
Moyenne ±écart-type	0,7 ±0,4	0,8 ±0,4	
Durée traitement doxapram (jours)			**0,002***
Moyenne ±écart-type	**11 ±12**	**21 ±10**	
Effets secondaires doxapram	0	0	
Intubation secondaire n (%)	**22 (88)**	**4 (14)**	**<10-4***
DBP n (%)			
J28	20 (87)	18 (64)	0,065
36SA	**11 (48)**	**5 (18)**	**0,034***
Arrêt caféine (âge corrigé SA)			0,052
Moyenne ±écart-type	38 ±4	36 ±2	
PCA n (%)			0,842
Ibuprofène	5 (20)	5 (18)	
Ligature chirurgicale	2 (8)	0	
ECUN n (%)	7 (28)	6 (21)	0,443
Anomalies ETF n (%)	8 (32)	6 (21)	0,832
Anomalies EEG n (%)	7 (28)	6 (21)	0,629
L-thyroxine n (%)	7 (28)	5 (18)	0,514
HSHC n (%)	4 (16)	2 (7)	0,404
IMF n (%)	0	0	
Infections liées aux soins n (%)	**25 (100)**	**16 (57)**	**<10-4***
Lait maternel n (%)	13 (52)	13 (46)	0,786
Photothérapie n (%)	19 (76)	24 (86)	0,488
Décès n (%)	3 (6)	0	0,098
Durée hospitalisation (jours)			
Moyenne ±écart-type	67 ±30	61 ±24	0,368

Doxapramémie H48 : taux sanguin de doxapram à 48h du début du traitement ; Cétodoxapramémie H48 : taux sanguin de cétodoxapram à 48h du début du traitement ; Effets secondaires doxapram : neurologiques, cardiaques, métaboliques et gastro-intestinaux ; Intubation secondaire : réintubation > 8jours du début du traitement par doxapram ; ECUN : grade I-II-III de la classification de Bell ; Anomalies ETF : HIV > grade I, asymétrie ou dilatation ventriculaire, hyperéchogénicité de la substance blanche ; Anomalies EEG : tracé dysmature, présence de pointes-ondes positives, surcharge de pointes ; IMF et infections liées aux soins : hémocultures positives.* p<0,05.

3. Échelle Brunet-Lézine des enfants du groupe doxapram en fonction de la réponse au traitement et des enfants du groupe témoin (tableau 5)

Le tableau 5 présente la comparaison de l'échelle Brunet-Lézine des enfants du groupe doxapram en fonction de la réponse au traitement et des enfants du groupe témoin.

Le quotient de développement et l'âge de développement à 17 mois d'âge corrigé des enfants du groupe traités par doxapram avec succès étaient significativement plus élevés que ceux des enfants en échec de traitement par doxapram.

Il n'y avait pas de différence significative pour les quotients et âge de développement à 17 mois d'âge corrigé entre les enfants des groupes traités ou non par doxapram.

Tableau 5. Quotients et âges de développement des enfants des groupes doxapram traités ou non avec succès et des enfants du groupe témoin

	Echec DOXAPRAM n = 22	**Succès DOXAPRAM** n = 28	**non DOXAPRAM** n = 51
Age postnatal à l'examen (mois)			
Moyenne ±écart-type	20 ±0,5	20 ±0,6	20 ±1,7
Médiane [mini-maxi)	20 [19-21]	20 [19-22]	20 [18-22]
Age corrigé à l'examen (mois)			
Moyenne ±écart-type	17 ±0,2	17 ±0,2	17 ±0,3
Médiane [mini-maxi]	17 [16-18]	17 [17-18]	17 [16-18]
DELTA			
Moyenne ±écart-type	-0,14 ±0,4	-0,43 ±1,4	-0,47 ±1
Médiane [mini-maxi]	-0,2 [-1-1]	-0,57 [-1,9-6,4]	-0,28 [-3,2-1,7]
Quotient de développement			
Moyenne ±écart-type	**101 ±2,5***	**104 ±1,5***	104 ±7
Médiane [mini-maxi]	**101 [97-108]***	**105 [61-113]***	102 [88-121]
Age de développement (mois)			
Moyenne ±écart-type	**17 ±0,4***	**18 ±1,5***	18 ±0,2
Médiane [mini-maxi]	**17 [16-18]***	**18 [10-19]***	18 [15-21]

Delta = âge de développement - âge à l'examen. *p<0,05.

DISCUSSION

1. Résultat principal et implication majeure

Nous avons évalué par l'échelle de Brunet-Lézine révisée le développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé d'enfants prématurés traités ou non par doxapram en fonction de la réponse au traitement, et recueilli les éventuels effets secondaires liés à ce traitement.
Le quotient de développement et l'âge de développement à 17 mois d'âge corrigé des enfants du groupe traités par doxapram avec succès étaient modérément mais significativement plus élevés que ceux des enfants en échec de traitement par doxapram. Il n'y avait pas de différence significative pour les quotients et âge de développement à 17 mois d'âge corrigé entre les enfants des groupes traités ou non par doxapram. Il n'y avait aucun effet secondaire lié à l'utilisation du doxapram objectivé dans chacun des groupes.

Ces résultats confirment l'absence d'association entre un moindre développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé et un traitement par doxapram chez des groupes d'enfants comparables.
Cette association était mise en évidence uniquement pour les enfants du groupe doxapram en échec de traitement par rapport à ceux du groupe succès, vraisemblablement en raison de leur état pathologique sous-jacent. A noter que, contrairement aux publications de Sreenan[35] et de Lando,[36] aucune association avec la durée du traitement n'a été mise en évidence. Au contraire, dans notre étude la durée de traitement est largement et significativement plus longue chez les enfants ayant bien répondu au doxapram, alors que celui-ci a été interrompu chez les enfants pour lesquels une escalade thérapeutique était nécessaire. Ainsi, les enfants ayant été traités le plus longtemps sont ceux qui ont les meilleurs scores aux tests utilisés. Dans l'étude cas-témoins de Sreenan,[35] les auteurs ont en fait étudié 40 enfants à faible index de développement (< 70 au test de Bayley II) qui représentaient les cas par rapport à ceux qui avaient un bon score de développement ($\geq$ 85) et représentaient les témoins. Une association entre un

mauvais développement neurologique, la dose cumulative et la durée du traitement par doxapram était mise en évidence. Toutefois, dans cette étude, les enfants avec un index entre 70 et 85 n'ont pas été évalués; on ne connaît pas le nombre réel d'enfants traités dans chaque groupe, ni la réponse au traitement.

Les populations étudiées dans ces deux études regroupaient des enfants extrême-prématurés, pris en charge à partir de 23SA (contre 25SA pour notre étude) et de très faibles poids de naissance (médianes de poids de naissance respectivement de 824 et 858 grammes contre 1115 grammes pour notre étude). Ces populations ne correspondent pas à la population rencontrée habituellement dans les centres de néonatalogie français. Ensuite, les posologies utilisées dans ces études étaient significativement plus élevées (2,5 mg/kg/h contre 0,7 mg/kg/h pour notre étude), avec des durées de traitement plus longues (respectivement 45 et 35 jours de traitement, contre 21 jours en moyenne pour notre étude dans le groupe succès). Par ailleurs, il n'y avait pas de témoins non traités par doxapram. Ces éléments expliquent probablement la différence de conclusion entre les 2 études qui ne sont finalement pas contradictoires au plan des résultats observés. Enfin, dans l'étude de Lando,[36] les auteurs concluaient à un effet possiblement délétère sur le développement neurologique du traitement par doxapram, mais il s'agissait d'une association simple retrouvée à partir d'une enquête téléphonique auprès des parents de 88 enfants nés extrêmes prématurés, sans que les facteurs confondants et en particulier la notion d'échec au traitement n'ait été évaluée.

Une revue de la littérature de la Cochrane Database parue en 2004 étudiait l'efficacité du doxapram et ne retrouvait pas d'effets secondaires majeurs. Aucune étude n'évaluait l'apparition d'effets secondaires en fonction de la réponse au traitement. Une seule étude de très faible effectif (11 enfants) randomisée contre placebo était relevée et mettait en évidence une efficacité du doxapram dans les 48h suivant l'introduction du traitement. L'effectif était trop faible et les perdus de vue trop nombreux pour évaluer les effets secondaires neurologiques à long terme.[50]

La population de notre étude était représentative de la population d'enfants prématurés hospitalisés dans les services français de néonatalogie de niveau III. L'indication de l'introduction du traitement par doxapram et ses modalités de

surveillance correspondaient aux recommandations françaises pour la prise en charge des apnées du prématuré. Les résultats de cette étude sont donc applicables à l'ensemble des centres français de néonatalogie.

2. Hypothèses et interprétations des résultats secondaires

L'absence de différence significative des quotients et âges de développement entre les enfants des groupes traité ou non par doxapram objective une absence d'implication du traitement dans le développement neurologique de ces enfants.

La différence significative des quotients et âges de développement entre les enfants des groupes traités par doxapram avec succès ou non suggère une imputabilité des apnées du prématuré et de la pathologie sous-jacente conduisant à introduire le traitement. En effet, la comparaison des populations des groupes « échec » et « succès » objectivait deux populations d'enfants prématurés différentes. Les enfants du groupe doxapram en échec de traitement présentaient un âge gestationnel ainsi qu'un poids de naissance plus faibles, suggérant de fait une immaturité plus importante de ce groupe d'enfants. Ces enfants présentaient également un taux plus élevé de complications respiratoires liées à la réanimation (utilisation de corticoïdes pour le sevrage de la ventilation mécanique prolongée, intubations secondaires liées à une défaillance autre que respiratoire) et à la prématurité (DBP à S36). L'utilisation de corticoïdes en post-natal ainsi qu'une ventilation mécanique prolongée et donc un taux de dysplasie broncho-pulmonaire plus élevé sont corrélés dans la littérature à un moindre développement neurologique.[52,53] Les résultats de cette étude sont ainsi tout à fait compatibles avec les données de la littérature.

L'arrêt de la caféine, significativement plus précoce dans le groupe d'enfants non traités par doxapram par rapport à ceux du groupe traité, s'explique par une probable immaturité plus importante sur le plan respiratoire des enfants du groupe traité. De même, le pourcentage d'enfants ayant reçu du surfactant était plus important dans le groupe des enfants traités par doxapram que dans celui des enfants non traités par doxapram (respectivement 79% et 63%).

Le taux plus important d'enfants nourris avec du lait maternel dans le groupe traité par doxapram par rapport au groupe non traité ne présente pas d'explication rationnelle. Cependant, ces enfants probablement plus immatures bénéficient peut-être d'un effet protecteur du lait maternel comme le suggèrent de nombreuses études.[49]

3. Analyse de la littérature

Analeptique respiratoire, le doxapram a été introduit il y a plus de 25 ans dans les unités de Néonatalogie pour le traitement des apnées du prématuré. Sa pharmacocinétique et ses voies d'administration ont été explorées. Certaines études randomisées contrôlées ont étudié les effets secondaires du doxapram mais aucune contre placebo.

Un certain nombre d'études observationnelles suggèrent des effets secondaires neurologiques à court terme tels que agitation, irritabilité voire convulsions. Les effets secondaires neurologiques du doxapram décrits les plus graves ont été une diminution significative de la concentration intravasculaire cérébrale en oxygène ainsi qu'une anomalie du développement neurologique à long terme.

Une étude hollandaise publiée en 2013 étudiait la réponse au traitement par doxapram et ses effets secondaires sur une période de 5 ans.[51] Cent vingt-deux enfants prématurés de moins de 32SA recevaient un traitement par doxapram pour des apnées du prématuré résistantes aux méthyxanthines. Contrairement à notre étude il n'existait pas de groupe témoin. Les enfants étaient randomisés en 2 groupes en fonction de la réponse au traitement par doxapram. Le succès était défini par une absence de nouvelle intubation avec ventilation mécanique. Comme dans notre étude, le nombre de nouvelle intubation et d'enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire à long terme était significativement moins important dans le groupe des enfants traités par doxapram avec succès. Cependant, ni le délai ni le motif de réintubation n'étaient précisés, les enfants pouvant être à nouveau intubés pour une autre raison qu'un échec de traitement, telle qu'une infection par exemple. L'atteinte pulmonaire initiale était également moins importante dans le groupe

succès, expliquant possiblement une meilleure réponse au traitement par doxapram. Il n'y avait pas de suivi du développement neurologique à long terme de ces enfants. Le taux d'effets secondaires à court terme dans le groupe succès n'était significativement pas plus élevé que dans le groupe échec de traitement.

Deux études allemande et italienne objectivaient, respectivement chez 15 et 20 enfants prématurés, une diminution transitoire de la Vmax cérébrale et de la concentration intravasculaire cérébrale en oxygène après administration de doxapram.[45,46] Il s'agissait de deux études de très faibles effectifs, la significativité des résultats est donc à interpréter avec réserve. La population étudiée dans l'étude allemande regroupait des enfants prématurés d'AG et de PN plus faibles que celle de notre étude (médiane à 740 grammes pour 26SA contre 1115 grammes et 28SA). Les données démographiques de la population italienne n'étaient pas détaillées précisément (PN <1500 grammes et AG <32SA). De plus la posologie du doxapram, plus élevée dans ces deux études que dans la nôtre (2,5 mg/kg/h contre 0,7 mg/kg/h) et non adaptée au sexe et l'AG, suggérait une augmentation des effets secondaires mis en évidence dans l'étude POSODOP.[41] Enfin, il existait un biais lié à la méthodologie dans ces deux études. L'échographie-doppler et la NIRS restent deux techniques dont les résultats dépendent de la qualité des mesures réalisées et donc du technicien réalisant ces mesures.

Les résultats de ces études diffèrent effectivement des nôtres. Tout d'abord, comme le suggère l'étude POSODOP, des posologies de doxapram adaptées au sexe et à l'AG en plus du poids permettent la diminution de la survenue d'effets secondaires à court et moyen terme.[41] Enfin, la réponse au traitement par doxapram et l'évaluation du développement neurologique en fonction de la réponse au traitement n'étaient évaluées dans aucune des études, ne permettant pas ainsi de faire la part entre ce qui pourrait revenir à un effet secondaire à long terme du traitement et ce qui revient à la très grande prématurité et ses complications. Dans notre étude, le groupe d'enfants en échec de traitement présente un AG et un PN plus faible que celui traité avec succès. Ceci suggère que les populations d'enfants extrême-prématurés des études rapportées seraient plus à risque de présenter un échec de traitement par doxapram et par conséquent un score plus faible au test de développement neurologique.

4. Forces et faiblesses de ce travail

Une revue de la littérature de la Cochrane Database a démontré l'efficacité, équivalente à celle des méthylxanthines, du traitement par doxapram dans la prise en charge des apnées du prématuré.[22] Son utilisation française reste prudente car le doxapram est un médicament encore mal connu chez le nouveau-né malgré l'ancienneté de son utilisation. Il persiste une crainte de ses effets secondaires à court terme. Ces derniers surviennent en cas de mauvaise utilisation du médicament, comme le suggérait l'étude POSODOP qui préconisait une utilisation raisonnée avec des posologies adaptées au sexe et à l'AG en plus du poids.[41]
Cette étude objective une absence d'effets secondaires à long terme du doxapram. En effet, elle met en évidence une absence de différence significative du développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé des enfants des groupes traité ou non par doxapram. Elle suggère non pas un effet délétère du traitement, mais une imputabilité directe des apnées du prématuré et de la pathologie sous-jacente conduisant à la prescription de doxapram sur le développement neurologique des enfants prématurés.

Il existe des limites propres à cette étude. Il s'agissait d'une étude de suivi, cas-témoins, rétrospective, unicentrique, portant sur un échantillon de patients un peu limité sans calcul d'effectif a priori puisque le travail est niché dans l'étude POSODOP pour les cas étudiés. Quinze enfants n'ont pas été évalués directement par la psychologue du service, ainsi le calcul du quotient et de l'âge de développement a été réalisé a posteriori à partir des dossiers de ces enfants. Toutefois, le suivi de routine des enfants repose sur le principe du test de Brunet-Lezine révisé et ces enfants étaient également répartis entre le groupe avec succès du doxapram et celui avec échec. Il est donc peu vraisemblable que cette différence ait pu interférer sur les résultats observés. Enfin, l'évaluation du développement neuro-cognitif des enfants n'avait pas pu être réalisée précisément à 17 mois d'âge corrigé au jour près, d'où le calcul du paramètre Delta correspondant à l'âge de développement duquel est soustrait l'âge actuel calculé individuellement pour chaque enfant. Ce paramètre n'était pas significativement différent entre les enfants traités par doxapram que ce soit avec succès ou non et les témoins.

5. Conclusion

Le quotient de développement et l'âge de développement à 17 mois d'âge corrigé des enfants du groupe traités par doxapram avec succès étaient significativement plus élevés que ceux des enfants en échec de traitement par doxapram. Il n'y avait pas de différence significative pour les quotients et âge de développement à 17 mois d'âge corrigé entre les enfants de groupes comparables traités ou non par doxapram. Notre étude est donc rassurante pour l'utilisation du doxapram du fait de l'absence d'effet secondaire neuro-développemental à long terme. Couplé à l'amélioration de son utilisation prenant en compte le sexe et l'âge post-conceptionnel ce traitement garde une bonne place de seconde ligne dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des apnées du nouveau-né prématuré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hascoët JM, Hamon I, Boutroy MJ. Risks and Benefits of Therapies for Apnea in Premature Infants. Drug Safety 2000;23:363-79

2. Richard J, Wang K, Koroglu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent Hypoxic Episodes in Preterm Infants: Do They Matter? Neonatology 2011;100:303-10

3. Janvier A, Khairi M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. J Perinatol 2004;24:763-8

4. Stephen CR, Talton I. Investigation of doxapram as a postanesthetic respiratory stimulant. Anesth Analg 1964;43:628-40

5. Winnie AP, Collins VJ. The search for a pharmacologic ventilator. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1966;23:63-71

6. Beaudry MA, Bradley JM, Gramlich LM, Le Gatt D. Pharmacokinetics of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. Dev Pharmacol Ther 1988;11:65-72

7. Jamali F, Barrington KJ, Finer NN, Coutts RT, Torok-Both GA. Doxapram dosage regimen in apnea of prematurity based on pharmacokinetic data. Dev Pharmacol Ther 1988;11:253-7

8. Bairam A. Enteral absorption of doxapram in premature newborns. Pediatr Res 1998;78:289-92

9. Eyal F, Alpan G, Sagi E, Glick B, Peleg O, et al. Aminophyllin versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity: a double blind controlled study. Pediatrics 1985;75:709-13.

10. Bairam A, Faulon M, Monin P, Vert P. Doxapram for initial treatment of idiopathic apnea of prematurity. Biol Neonate 1992 ;61:209-13

11. Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatr Int 2001;43:124-7

12. Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, Ichikawa T, Yamazaki T. Low dose doxapram therapy in premature infants and its CSF and serum concentrations. Acta Paediatr Scand 1991;80:786-91

13. Barbé F, Hansen C, Badonnel Y, Legagneur H, Vert P, et al. Severe side effects and drug plasma concentrations in preterm infants treated with doxapram. Ther Drug Monit 1999;21:547-52

14. Calverley PM, Robson RH, Wraith PK, Prescott LF, Flenley DC. The ventilatory effects of doxapram in normal man. Clin Sci (Lond) 1983;65:65-9
15. Ward JW, Franko BV. A new centrally acting agent (AHR-619) with marked respiratory stimulating, pressor, and “awakening” effects. Fed Proc 1962; 6:142-5
16. Funderburk WH, Oliver KL, Ward JW. Electrophysiologic analysis of the site of action of doxapram hydrochloride. J Pharmacol Exp Ther 1966;151:360-8
17. Kato H, Buckley JP. Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of doxapram hydrochloride. J Pharmacol Exp Ther 1964;144:260-4
18. Hirsh K, Wang SC. Selective respiratory stimulating action of doxapram compared to pentylenetetrazaol. J Pharmacol Exp Ther 1974;189:1-11
19. Schmidt B, Roberts RS, David P, Doyle LW, Barrington KJ, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. N Engl J Med 2006;354:2112-21
20. Barrington KJ, Finer NN, Torok-Both G, Jamali F, Coutts RT. Dose response relationship of the doxapram in the therapy for refractory idiopathic apnea of prematurity. Pediatrics 1987;80:22-7
21. Barrington KJ, Muttitt SC. Randomized, controlled, blinded trial of doxapram for extubation of the very low birthweight infant. Acta Paediatr 1998;87:191-4
22. Henderson-Smart D, Steer P. Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000;4:CD000075
23. Bénard M, Boutroy MJ, Glorieux I, Casper C. Determinants of doxapram utilization: a survey of practice in the French Neonatal and Intensive Care Units, Arch Pediatr 2005;12:151-5
24. Brown WJ, Buist NR, Gipson HT, Huston RK, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. Lancet 1982;1(8283):1250
25. MacDonald MG. Avery’s Neonatalology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Sixth Edition, 2005 (pp 288-92)
26. Roy RC, Stullken EH. Electroencephalographic evidence of arousal in dogs from halothane after doxapram, physostigmine, or naloxone. Anesthesiology 1981;55:392-397
27. Albertson TE, Stark LG, Joy RM. The effects of doxapram, diazepam, phenobarbital and pentylenetetrazol on suprathreshold and threshold stimulations in amygdaloid kindled rats. Neuropharmacology 1983;22:245-8

28. Baxter AD. Side effects of doxapram infusion. Eur J Intensive Care Med 1976;2:87-8
29. Fisher B, Rodarte A. Use of doxapram to increase respirations without a concomitant increase in intracranial pressure. Crit Care Med 1987;15:1072-3
30. Garakani A, Buschbaum MS, Newmark RE, Goodman C, Aaronson CJ, et al. The effects of doxapram on brain imaging with patients with panic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:672-86
31. Kim SI, Winnie AP, Collins VJ, Shoemaker WC. Hemodynamic responses to doxapram in normovolemic and hypovolemic dogs. Anesth Analg 1971;50:705-10
32. De Villiers GS, Walele A, Van der Merwe PL, Kalis NN. Second-degree atrioventricular heart block after doxapram administration. J Pediatr 1998;133:149-50
33. Maillard C, Boutroy MJ, Fresson J, Barbé F, Hascoët JM. QT interval lengthening in premature infants treated with doxapram. Clin Pharmacol Ther 2001;70:540-5
34. Fischer C, Ferdynus C, Gouyon JB, Semama DS. Doxapram and hypokaliemia in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal ed 2013;98:F416-8
35. Sreenan C, Etches PC, Demianczuk N, Robertson CM. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants : association with prolonged doxapram therapy for apnea. J Pediatr 2001;139:832-7
36. Lando A, Klamer A, Jonsbo F, Weiss J, Greisen G. Doxapram and developmental delay at 12 month in children born extremely preterm. Acta Paediatr 2005;94:1680-1
37. Henderson-Smart DJ, Steer PA Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;3:CD000140
38. Henderson-Smart DJ, Steer PA Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD000273
39. Schmidt B, Roberts RS, David P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007;357:1893-902
40. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA 2012;307:275-82
41. Grèze E, Etude POSODOP, thèse d’exercice, 2013 (79 pages)

42. Huon C, Rey E, Mussat P, Parat S, Moriette G. Low-dose doxapram for treatment of apnoea following early weaning in very low birthweight infants : a randomized, double-blind study. Acta Paediatr 1998;87:1180-4
43. Hascoët JM, Boutroy MJ. Traitement des apnées du prématuré. Arch Pediatr 1998;5:546-52
44. Hunt CE, Inwood RJ, Shannon DC. Respiratory and non respiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome. Am Rev Respir Dis 1979;119:263-6
45. Roll C, Horsch S. Effects of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants. Neuropediatrics 2004;35:126-9
46. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Pratesi S, Filippi L, et al. Brain hemodynamic effects of doxapram in preterm infants. Biol Neonate 2006;89:69-74
47. Uehara H, Yoshioka H, Nagai H, Ochiai R, Naito T, et al. Doxapram accentuates white matter injury in neonatal rats following bilateral carotid artery occlusion. Neurosci. Lett. 2000;281:191-4
48. Josse D. Brunet-Lézine révisé, échelle de développement psychomoteur de la petite enfance. Manuel BLR-C. Editions et applications psychologiques 1997 (307 pages)
49. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. BMJ Open 2012;2:834-1136
50. Henderson-Smart D, Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD000074
51. Prins SA, Pans SJ, van Weissenbruch MM, Walther FJ, Simons SH. Doxapram use for apnea of prematurity in neonatal intensive care. Int J Pediatr 2013;2013:251-256
52. Ben Said M, Hays S, Loys CM, Coletto L, Godbert I et al. Postnatal steroids in extremely low birth weight infants : betamethasone or hydrocortisone? Acta Paediatr 2013;102:689-94
53. Pramana IA, Neumann RP. Follow up care of the preterm infant. Ther Umsch 2013; 70:648-52

ANNEXES

Mois	P			C			L			S		
	Points	AD en mois et jours	AD en jours	Points	AD en mois et jours	AD en jours	Points	AD en mois et jours	AD en jours	Points	AD en mois et jours	AD en jours
30e	72 66	30 27	900 810	104 98 92	30 28 26	900 840 780	73 67 61	30 28 26	900 840 780	51 45	30 27	900 810
24e	60 56	24 22	720 660	86 82 78	24 22;20 21;10	720 680 640	55 51 47 43	24 23 22 21	720 680 640 630	39	24	720
20e	52 49	20 18;15	600 555	74 71 68	20 19 18	600 570 540	39 36 33	20 19 18	600 570 540	35 32	20 18;15	600 555
17e	46 43	17 15;15	510 465	65 62 59 56	17 16;6 15;14 14;22	510 486 464 442	30 27	17 15;15	510 485	29 26	17 15;15	510 ~~525~~ 465
14e	40 38	14 13	420 390	53 51 49 47 45	14 13;18 13;6 12;24 12;12	420 408 396 384 372	24 22	14 13	420 390	23	14	420
12e	36 34 32	12 11;10 10;20	360 340 420	43 41 39 37	12 11;15 11 10;15	460 345 330 315	20 18	12 11	360 330	21	12	360
10e	30 29 28	10 9;20 9;10	300 290 280	35 34 33 32	10 9;12 9;14 9;7	300 291 284 277	16	10	300	19 18	10 9;15	300 285
9e	27 26 25	9 8;20 8;10	270 260 250	31 30 29 28	9 8;21 8;14 8;7	270 261 254 247	15	9	270	17 16	9 8;15	270 255
8e	24 23 22	8 7;20 7;10	240 230 220	27 26 25 24	8 7;21 7;14 7;7	240 231 224 217	14 13	8 7;15	240 225	15	8	240
7e	21 20 19 18	7 6;21 6;14 6;7	210 201 194 187	23 22 21	7 6;20 6;10	210 200 190	12	7	210	14 13	7 6;15	210 195
6e	17 16 15	6 5;20 5;10	180 170 160	20 19 18 17	6 5;21 5;14 5;7	180 172 164 157	11 10	6 5;15	180 165	12	6	180
5e	14 13	5 4;15	150 135	16 15 14	5 4;20	150 140 130	9 8	5 4;15	150 135	11 10 9	5 4;20 4;10	150 140 130
4e	12 11 10	4 3;20 3;10	120 110 100	13 12 11 10	4 3;21 3;14 3;7	120 111 104 97	7 6	4 3;15	120 105	8	4	120
3e	9 8 7	3 2;20 2;10	90 80 70	9 8 7	3 2;20 2;10	80 70	5	3	90	7 6 5	3 2;20 2;10	90 80 70
2e	6 5 4	2 1;20 1;10	60 50 40	5 4	2 1;20 1;10	60 50 40	4 3	2 1;15	60 45	4 3	2 1;15	60 45

Brunet-Lézine révisé. Conversion des points en âges de développement partiels.

Points	Age en mois	Age en jours	Points	Age en mois	Age en jours	Points	Age en mois	Age en jours	Points	Age en mois	Age en jours
2	0;06	6	42	4;06	126	79	7;27	237	116	11;18	348
4	0;12	12	43	4;09	129	**80**	**8;00**	**240**	117	11;21	351
6	0;18	18	44	4;12	132	81	8;03	243	118	11;24	354
8	0;24	24	45	4;15	135	82	8;06	246	119	11;27	367
9	0;27	27	46	4;18	138	83	8;09	249	**120**	**12;00**	**360**
10	**1;00**	**30**	47	4;21	141	84	8;12	252	121	12;03	363
11	1;03	33	48	4;24	144	85	8;15	255	122	12;06	366
12	1;06	36	49	4;27	147	86	8;18	258	123	12;09	369
13	1;09	39	**50**	**5;00**	**150**	87	8;21	261	124	12;12	372
14	1;12	42	51	5;03	153	88	8;24	264	125	12;15	375
15	1;15	45	52	5;06	156	89	8;27	267	126	12;18	378
16	1;18	48	53	5;09	159	**90**	**9;00**	**270**	127	12;21	381
17	1;21	51	54	5;12	162	91	9;03	273	128	12;24	384
18	1;24	54	55	5;15	165	92	9;06	276	129	12;27	386
19	1;27	57	56	5;18	168	93	9;09	279	**130**	**13;00**	**390**
20	**2;00**	**60**	57	5;21	171	94	9;12	282	131	13;03	393
21	2;03	63	58	5;24	174	95	9;15	285	132	13;06	396
22	2;06	66	59	5;27	177	96	9;18	288	133	13;09	399
23	2;09	69	**60**	**6;00**	**180**	97	9;21	291	134	13;12	402
24	2;12	72	61	6;03	183	98	9;24	294	135	13;15	405
25	2;15	75	62	6;06	186	99	9;27	297	136	13;18	408
26	2;18	78	63	6;09	189	**100**	**10;00**	**300**	137	13;21	411
27	2;21	81	64	6;12	192	101	10;03	303	138	13;24	414
28	2;24	84	65	6;15	195	102	10;06	306	139	13;27	417
29	2;27	87	66	6;18	198	103	10;09	309	**140**	**14;00**	**420**
30	**3;00**	**90**	67	6;21	201	104	10;12	312	141	14;03	423
31	3;03	93	68	6;24	204	105	10;15	315	142	14;06	426
32	3;06	96	69	6;27	207	106	10;18	318	143	14;09	429
33	3;09	99	**70**	**7;00**	**210**	107	10;21	321	144	14;12	432
34	3;12	102	71	7;03	213	108	10;24	324	145	14;15	435
35	3;15	105	72	7;06	216	109	10;27	327	146	14;18	438
36	3;18	108	73	7;09	219	**110**	**11;00**	**330**	147	14;21	441
37	3;21	111	74	7;12	222	111	11;03	333	148	14;24	444
38	3;24	114	75	7;15	225	112	11;06	336	149	14;27	447
39	3;27	117	76	7;18	228	113	11;09	339	**150**	**15;00**	**450**
40	**4;00**	**120**	77	7;21	231	114	11;12	342	151	15;03	453
41	4;03	123	78	7;24	234	115	11;15	345	152	15;06	456

Points	Age en mois	Age en jours	Points	Age en mois	Age en jours	Points	Age en mois	Age en jours	Points	Age en mois	Age en jours
153	15;09	459	**190**	**19;00**	**570**	227	22;21	681	264	26;12	792
154	15;12	482	191	19;03	573	228	22;24	684	265	26;15	795
155	15;15	465	192	19;06	576	229	22;27	687	266	26;18	798
156	15;18	468	193	19;09	579	**230**	**23;00**	**690**	267	26;21	801
157	15;21	471	194	19;12	582	231	23;03	693	268	26;24	804
158	15;24	474	195	19;15	585	232	23;06	696	269	26;27	807
159	15;27	477	196	19;18	588	233	23;09	699	**270**	**27;00**	**810**
160	**16;00**	**480**	197	19;21	591	234	23;12	702	271	27;03	813
161	16;03	483	198	19;24	594	235	23;15	705	272	27;06	816
162	16;06	486	199	19;27	597	236	23;18	708	273	27;09	819
163	16;09	489	**200**	**20;00**	**600**	237	23;21	711	274	27;12	822
164	16;12	492	201	20;03	603	238	23;24	714	275	27;15	825
165	16;15	495	202	20;06	606	239	23;27	717	276	27;18	828
166	16;18	498	203	20;09	609	**240**	**24;00**	**720**	277	27;21	831
167	16;21	501	204	20;12	612	241	24;03	723	278	27;24	834
168	16;24	504	205	20;15	615	242	24;06	726	279	27;27	837
169	16;27	507	206	20;18	618	243	24;09	729	**280**	**28;00**	**840**
170	**17;00**	**510**	207	20;21	621	244	24;12	732	281	28;03	843
171	17;03	513	208	20;24	6243	245	24;15	735	282	28;06	846
172	17;06	516	209	20;27	627	246	24;18	738	283	28;09	849
173	17;09	519	**210**	**21;00**	**630**	247	24;21	741	284	28;12	852
174	17;12	522	211	21;03	633	428	24;24	744	285	28;15	855
175	17;15	525	212	21;06	636	249	24;27	747	286	28;18	858
176	17;18	528	213	21;09	639	**250**	**25;00**	**750**	287	28;21	861
177	17;21	531	214	21;12	642	251	25;03	753	288	28;24	864
178	17;24	534	215	21;15	645	252	25;06	756	289	28;27	867
179	17;27	537	216	21;18	648	253	25;09	759	**290**	**29;00**	**870**
180	**18;00**	**540**	217	21;21	651	254	25;12	762	291	29;03	873
181	18;03	543	218	21;24	654	255	25;15	765	292	29;06	876
182	18;06	546	219	21;27	657	256	25;18	768	293	29;09	879
183	18;09	549	**220**	**22;00**	**660**	257	25;21	771	294	29;12	881
184	18;12	552	221	22;03	663	258	25;24	774	295	29;15	885
185	18;15	555	222	22;06	666	259	25;27	777	296	29;18	888
186	18;18	558	223	22;09	669	**260**	**26;00**	**780**	297	29;21	891
187	18;21	561	224	22;12	672	261	26;03	783	298	29;24	894
188	18;24	564	225	22;15	675	262	26;06	786	299	29;27	897
189	18;27	567	226	22;18	678	263	26;09	789	**300**	**30;00**	**900**

Brunet-Lézine révisé. Conversion du nombre total des points en âges de développement globaux.

MOIS	P		C		L		S	
	Pts	Items	Pts	Items	Pts	Items	Pts	Items
30	72 66		104 98 92		73 67 61		51 45	
24	60 56		86 82 78		55 51 47 43		39	
20	52 49		74 71 68		39 36 33		35 32	
17	46 43		65 62 59 56		30 27		29 26	
14	40 38		53 51 49 47 45		24 22		23	
12	36 34 32		43 41 39 37		20 18		21	
10	30 29 28		35 34 33 32		16		19 18	
9	27 26 25		31 30 29 28		15		17 16	
8	24 23 22		27 26 25 24		14 13		15	
7	21 20 19 18		23 22 21		12		14 13	
6	17 16 15		20 19 18 17		11 10		12	
5	14 13		16 15 14		9 8		11 10 9	
4	12 11 10		13 12 11 10		7 6		8	
3	9 8 7		9 8 7		5		7 6 5	
2	6 5 4		6 5 4		4 3		4 3	
1	1 mois		1 mois		1 mois		1 mois	

Brunet-Lézine révisé. Feuille de cotation.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : l'utilisation du doxapram, traitement de deuxième ligne des apnées du prématuré, reste prudente. Des effets secondaires neurologiques, comme un retard de développement à long terme ont été décrits.

Objectif : évaluer le développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé d'enfants prématurés traités ou non par doxapram, en fonction de la réponse au traitement, et les effets secondaires liés au traitement.

Méthode : le développement neurologique des enfants traités par doxapram, évalué par le test Brunet-Lézine révisé, était comparé à des témoins non exposés et appariés pour l'âge gestationnel, le poids et le mois de naissance. Un échec de doxapram était défini dans les 8 jours après le début du traitement, par une escalade thérapeutique à visée respiratoire ou par un effet indésirable grave nécessitant l'arrêt du doxapram. Les paramètres anténataux et postnataux, le quotient de développement et le paramètre Delta (=âge de développement – âge actuel) étaient recueillis.

Résultats : 53 enfants traités par doxapram (28 succès & 25 échecs) étaient comparés à 51 enfants témoins

(Moyenne ±DS) / *: p<0,05	Non Doxapram (n=51)	Doxapram (n=53)	Doxapram échec (n=25)	Doxapram succès (n=28)
Poids naissance (grammes)	1049 ±201	1116 ±253	**1023 ±237 ***	**1198 ±242 ***
Age gestationnel (SA)	27,8 ±1,4	27,9 ±1,4	**27,4±1,4 ***	**28,3 ±1,3 ***
APGAR 1/5min (médiane)	4 /7	6 /8	6 /7	6 /8
Ventilation mécanique (jours)	7 ±9	5 ±6	6 ±6	5 ±5
Arrêt caféine (âge corrigé/SA)	**35,2 ±1,9 ***	**36,7 ±2,8 ***	37,6±3,6	36,1±1,7
DBP 36SA (%)	47	30	**48 ***	**18 ***
Anomalies EEG (%)	35	25	28	21
HIV > grade I n (%)	24	19	20	18
Quotient Développement (Médiane [mini-maxi])	102,4 [88-120]	103,1 [61-114]	**100,9 [97-108] ***	**105,2 [61-114] ***
Delta (mois)	- 0,47 ±1,03	-0,30±1,10	-0,14±0,40	-0,42±1,42

Conclusion : cette étude confirme l'absence d'association entre un moindre développement neurologique à 17 mois d'âge corrigé et un traitement par doxapram chez des groupes d'enfants comparables. Cette association était mise en évidence uniquement pour les enfants du groupe doxapram en échec de traitement par rapport à ceux du groupe succès, vraisemblablement en raison de leur état pathologique sous-jacent.

TITRE EN ANGLAIS : Prematurely born children exposed to doxapram in neonatal period : neurodevelopment and cognitive outcomes at 17 months corrected age.

THÈSE : MEDECINE SPÉCIALISÉE – Année 2014

MOTS CLÉS : prématurité, doxapram, développement neurologique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex