HAL
open science

Intérêt de prendre en compte l'âge post-conceptionnel et le sexe pour la prescription de doxapram chez le nouveau-né prématuré

Emily Grèze

To cite this version:

Emily Grèze. Intérêt de prendre en compte l'âge post-conceptionnel et le sexe pour la prescription de doxapram chez le nouveau-né prématuré. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01733892

HAL Id: hal-01733892

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733892v1

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

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2013 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Emily GREZE

le 16 octobre 2013

INTERET DE PRENDRE EN COMPTE L'AGE POST-CONCEPTIONNEL ET LE SEXE POUR LA PRESCRIPTION DE DOXAPRAM CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE

Examinateurs de la thèse :

Monsieur Jean-Michel HASCOET	Professeur	Président
Monsieur Pierre GILLET	Professeur	Juge
Monsieur Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
Madame Isabelle HAMON	Docteur en Médecine	Juge
Monsieur Julien SCALA-BERTOLA	Docteur en Pharmacie	Juge

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission« Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle : • « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
• « *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Commission de Prospective Universitaire :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	**M. Christophe NEMOS**
- Vie Étudiante :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Vie Facultaire :	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Étudiants :	**M. Xavier LEMARIE**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - 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
Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - 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 - Adrien DUPREZ - 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 - 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-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
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 Denis REGENT – 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
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 BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE
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 Marc-André BIGARD - 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
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
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 – Docteur Thierry HAUMONT – 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

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
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Madame Marie MACHOUART

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
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
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
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
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
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

40ème Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème 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
Madame Françoise DREYFUSS – 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)

A notre Président du Jury et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET,
Professeur de Pédiatrie,

Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir confié ce sujet de thèse et nous espérons avoir répondu à vos attentes à travers ce travail.
Vous nous avez encadrée dans la rédaction de ce manuscrit avec rigueur et bienveillance. Nous vous remercions pour votre écoute, votre aide et votre grande disponibilité.
Nous nous réjouissons de rejoindre votre équipe et de bénéficier de votre savoir et de votre expérience dans l'apprentissage de la néonatologie.
Veuillez recevoir ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profonde admiration.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

Professeur de Pharmacologie fondamentale et de Pharmacologie clinique,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous espérons que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

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

A notre juge,

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER,

Professeur de Pédiatrie,

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissante pour vos conseils et votre présence tout au long de notre cursus.

Nous vous témoignons ici notre sincère gratitude.

A notre juge,

Madame le Docteur HAMON,

Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier en Pédiatrie,

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger notre thèse.

Nous vous sommes reconnaissante de l'aide que vous nous avez apportée pour la rédaction de ce travail ainsi que pour votre présence bienveillante et votre disponibilité.

Nous sommes honorée d'intégrer bientôt votre équipe et de pouvoir travailler à vos côtés.

Veuillez recevoir ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur Julien SCALA-BERTOLA,

Maître de Conférences Universitaire et Docteur en Pharmacie,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous espérons que la lecture de ce travail vous a été agréable et intéressante.

Nous vous témoignons ici notre gratitude.

Aux co-investigateurs de l'étude pharmaco-clinique,

en particulier Madame le Professeur Charlotte Casper de Toulouse ainsi que son équipe pour leur participation active à la réalisation de l'étude, Madame le Docteur Marie-Jeanne Boutroy pour la mise en place du projet et Monsieur le Docteur Fouad Haddad pour le suivi des inclusions.A Madame le Docteur Henryse Legagneur et à Madame la Docteur Patricia Franck,du laboratoire de la Maternité régionale universitaire de Nancy pour la réalisation des dosages plasmatiques.

A ma famille,

A mes parents, à qui je dédie ce travail. Je ne saurais jamais assez vous témoigner ma reconnaissance pour votre soutien tout au long de ces longues et difficiles années d'étude. Vous êtes ma force, mon repère en toute circonstance. Je vous dois ce que je suis devenue. Sans vous je n'aurais jamais franchi toutes les étapes qui m'ont permis de réaliser mon rêve d'enfant. Je vous aime par-dessus tout, au-delà des mots…

A ma sœur, ma Carole, qui a su rester présente à mes côtés malgré la distance. Tu es à la fois une sœur mais aussi une amie. Tu es celle à qui je me raccroche dans les moments de doute. Tu es celle aussi qui sait me faire rire même quand le cœur n'y est pas. Tu resteras toujours pour moi un modèle. Avec tout mon amour…

A ma grand-mère, pour son soutien, son amour, pour avoir toujours cru en moi.

A mon petit neveu, Matteo, pour toute la joie que tu me procures. J'espère que tu seras fier de ta tata Mimi.

A mon (beau)-frère, Antoine, pour son amour et sa bonne humeur. Je suis fière d'être ta petite sœur.

A la mémoire de mon papy Jean et de mon papy du piano. J'aurais tellement aimé que vous soyez présents pour partager ma réussite. Vous me manquez chaque jour. Ne vous inquiétez plus, j'ai « mis les frontières ».

A mes amis et collègues,

A Caro et Roro, pour cette belle amitié née en Lorraine, pour votre soutien, vos conseils, votre présence en toute circonstance, votre écoute bienveillante, votre bonne humeur. Merci pour ces fous-rires, ces soirées de détente. Je n'y serais jamais arrivée sans vous. Et bien sûr, à Léa, le meilleur anti-stress que je connaisse !

A Amélie, pour tous ces moments partagés depuis les bancs de la P1. Merci pour ton amitié qui a survécu à la distance.

A Marie, Mathilde, Claire, Marjorie, Romina, pour toutes ces bonnes soirées passées ensemble. Un merci tout particulier à Marielle pour ton accueil chaleureux quand je suis arrivée en Lorraine.

A mes co-internes, pour tous les bons moments passés en stage à vos côtés et pour votre soutien dans les derniers moments de stress. Et tout particulièrement à mes futurs co-chefs, pour vos précieux conseils : Calina, Marion, Emilie et Hatem.

A Aïssata, pour tes conseils, ta disponibilité et la direction de mon mémoire.

Aux équipes soignantes, qui ont su par leurs gentilles attentions me rendre la vie plus facile. Merci pour votre soutien, pour avoir toujours cru en moi. Vous faites un travail formidable. Ne changez rien !

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon externat et de mon internat et qui ont participé à ma formation, à l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Chefs de clinique.

Enfin, un petit clin d'œil à Alain, mon voisin de vacances pour m'avoir aidée dans mon travail en Corse…

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 MATIERES

Introduction générale 20
Première partie : Place du doxapram dans le traitement des apnées idiopathiques du nouveau-né prématuré 21
I Apnées et bradycardies du nouveau-né prématuré 22
1. Définitions 22
a. Prématurité 22
b. Apnées 23
i. Physiopathologie 23
ii. Apnées idiopathiques 25
iii. Apnées secondaires 26
2. Présentations cliniques 28
a. Respiration périodique 28
b. Apnées centrales, obstructives et mixtes 28
c. Hypoventilation progressive 30
d. Déséquilibre sympatho-vagal 30
3. Conséquences pathologiques des apnées à long terme 31
4. Traitement des apnées idiopathiques 32
a. Indications et prévention 32
b. Traitements médicamenteux 32
i. Méthylxanthines 32
ii. Doxapram 34
iii. Autres 34
c. Traitements non pharmacologiques 34
i. Stimulations périphériques et sensorielles 34
ii. Nursing 35
iii. CPAP nasale 36

iv. Ventilation mécanique conventionnelle 37
d. Schéma thérapeutique 38
II Pharmacologie du doxapram 38
1) Classe thérapeutique et propriétés pharmacodynamiques 38
2) Indications 40
3) Propriétés pharmacocinétiques 40
4) Effets secondaires 42
5) Indications et modalités de prescription en néonatologie 44
6) Différences de pharmacocinétique en fonction du genre et de l'âge 45
Deuxième partie : Etude pharmaco-clinique 46
I Evaluation de l'intérêt de l'utilisation d'abaques prenant en compte l'âge post-conceptionnel et le sexe pour la prescription initiale de doxapram chez les prématurés 47
1) Introduction 47
2) Matériel et méthodes 48
a. Type d'étude et pré-requis administratifs 48
b. Population étudiée 49
c. Déroulement du protocole 51
d. Méthodologie statistique 54
3) Résultats 55
a. Données démographiques 55
b. Critère d'évaluation principal : les taux plasmatiques 57
c. Etude descriptive et comparabilité des groupes avant mise en route du doxapram 58
i. Paramètres respiratoires avant mise en route du doxapram 58
ii. Paramètres cardiovasculaires au temps 1 59
iii. Pathologies en cours au temps 1 60
iv. Paramètres hématologiques au temps 1 61
v. Traitements médicamenteux en cours au temps 1 61

d. Efficacité du doxapram et posologie 62

e. Impact de la maturation anténatale sur l'efficacité du doxapram 64

f. Etude des effets secondaires du doxapram 65

i. Evolution des paramètres cardiovasculaires 65

ii. Autres pathologies au temps 2 66

4) Discussion 67

II Conclusion 72

Bibliographie 73

Annexes 79

Introduction générale

La prématurité ne cesse de croître dans les pays industrialisés et avec elle la morbidité qui s'y rattache. Les apnées du nouveau-né prématuré sont un problème fréquent et font le quotidien de tous les centres de néonatologie. Elles présentent une physiopathologie complexe et encore mal connue. Elles ont des causes multiples dont l'identification est primordiale pour le choix du traitement.

Dans une première partie, nous allons présenter une synthèse de l'état actuel des connaissances sur les apnées du prématuré et les options thérapeutiques qui s'offrent aux néonatologistes. Nous allons ensuite focaliser notre attention sur la place du doxapram dans le traitement des apnées idiopathiques du prématuré. Le doxapram est un analeptique respiratoire qui s'inscrit généralement comme un traitement médicamenteux de seconde intention, lorsque les apnées demeurent réfractaires à un traitement bien conduit par caféine et/ou ventilation spontanée en pression positive. Cependant, les habitudes de prescription diffèrent d'un centre à un autre et l'index thérapeutique est étroit, exposant nos jeunes patients à un risque d'effets toxiques d'autant plus que la variabilité interindividuelle est grande. Une étude pharmaco-clinique réalisée au préalable à Nancy par Caturla (1) a mis en évidence deux paramètres qui seraient responsables de 20% de la variabilité interindividuelle des taux plasmatiques du doxapram : le sexe et l'âge post-conceptionnel.

Ainsi, le but de notre étude est de valider l'hypothèse que l'utilisation d'abaques de prescription prenant en compte le sexe et l'âge post-conceptionnel des enfants, en plus du poids, pour la prescription initiale de doxapram chez le nouveau-né prématuré, permettrait de diminuer la variabilité des taux plasmatiques observée avec la prise en compte du poids seul.

Première partie :

Place du doxapram dans le traitement des apnées idiopathiques du nouveau-né prématuré

I Apnées et bradycardies du nouveau-né prématuré

1. Définitions

Les apnées de l'enfant sont fréquentes chez le nouveau-né prématuré car elles sont favorisées par l'immaturité, notamment des centres cardio-respiratoires. Elles ont des causes multiples et requièrent une exploration approfondie avant d'en envisager le traitement. Elles peuvent parfois persister au-delà du terme, en âge corrigé, mais rarement récidiver après la sortie d'hospitalisation sauf en cas de pathologie, en particulier infectieuse.

a. Prématurité

La prématurité se définit comme une naissance ayant lieu avant le 259ème jour suivant le premier jour des dernières règles soit avant 37 semaines d'aménorrhée révolues selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1961. Toutes les naissances ayant lieu après 22 semaines d'aménorrhée (SA) ou à un poids au moins égal à 500 grammes sont enregistrées. La prématurité se subdivise en plusieurs catégories selon l'âge gestationnel. Ainsi on parle de prématurissimes pour les enfants nés entre 22 SA et 23 SA + 6 jours, d'extrême prématurité entre 24 et 27 SA + 6 jours, de grande prématurité entre 28 et 32 SA + 6 jours et de prématurité moyenne entre 33 et 36 SA + 6 jours.
L'incidence de la prématurité est en augmentation dans les pays industrialisés depuis une trentaine d'années et a atteint 6,3% en France en 2003, soit environ 50 000 enfants/an, selon les données de l'étude EPIPAGE (2). La répartition est différente selon l'âge gestationnel avec environ 5% d'extrême prématurité, 10% de grande prématurité et 85% de prématurité modérée. La prématurité pose donc un réel problème de santé publique.
La détermination de l'âge gestationnel fait appel à trois méthodes principales qui ont chacune des avantages et des inconvénients mais qui peuvent être complémentaires. Il s'agit en premier lieu de la détermination depuis la date des dernières règles, puis des mensurations de l'embryon obtenues sur une échographie précoce réalisée avant 20 SA, et enfin des scores neurologiques et morphologiques post-natals tels les scores de Farr, de Ballard ou de Dubowitz.

Les étiologies sont hétérogènes mais on remarque une augmentation de la prématurité induite ou médicalement consentie atteignant 35 à 40% des naissances prématurées.
Les complications liées à la prématurité sont nombreuses. Nous ne nous intéresserons dans ce chapitre qu'aux complications cardio-respiratoires.

b. Apnées

L'apnée est définie comme une interruption du cycle ventilatoire, associée ou non à une bradycardie et/ou une désaturation. L'apnée est dite significative si l'interruption du débit aérien est prolongée au-delà de 20 secondes ou si elle est associée à une bradycardie de moins de 80 battements par minute et/ou une désaturation avec une $SaO_2 \leq 85\%$ (3,4). L'incidence des apnées est inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance (5). En effet, 7% des enfants nés à 34-35 semaines d'aménorrhée présentent des apnées contre 15% des 32-33 et 54% des 30-31. Enfin, la quasi-totalité des enfants nés avant 29 semaines d'aménorrhée ou dont le poids de naissance est inférieur à 1000 grammes ont une instabilité des rythmes respiratoire et cardiaque (5). Les progrès en néonatologie et donc la survie des enfants grands prématurés ou prématurissimes dans les dix dernières années ont fait des apnées du prématuré le problème le plus fréquent et commun à toutes les unités de néonatologie (6). Cependant, l'avènement et la généralisation de la maturation par corticoïdes tendent à faire diminuer ce phénomène. Il faut distinguer deux types d'apnées : idiopathiques et secondaires.

i. Physiopathologie

La physiopathologie des apnées du prématuré est complexe et encore mal connue. Les apnées seraient plus un phénomène physiologique intervenant dans les stades du développement qu'une immaturité pathologique du contrôle respiratoire(7).
L'apnée du prématuré est une manifestation d'un rythme respiratoire instable, reflétant une immaturité du système de contrôle respiratoire. Anatomiquement, l'immaturité se manifeste par une diminution des connections synaptiques ainsi qu'une moindre arborisation dendritique et une myélinisation plus pauvre (8). Il a également été identifié une zone médullaire du tronc cérébrale appelée le complexe pré-Bötzinger qui semble impliquée dans la régulation du rythme respiratoire (5). Ce dernier est modulé par différents signaux provenant de chémorécepteurs périphériques et centraux. L'intégration dans les synapses des motoneurones respiratoires est importante pour contrôler les mouvements respiratoires.

Plusieurs neurotransmetteurs entrent en jeu. Chez le prématuré, il existe une hypersensibilité aux neurotransmetteurs inhibiteurs tels que l'acide gamma-butyrique (GABA), l'adénosine, la sérotonine ou les prostaglandines. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Les neurones GABAergiques sont également activés chez l'animal en situation d'hypercapnie. Bloquer les récepteurs $GABA_A$ préviendrait la dépression ventilatoire et augmenterait la fréquence respiratoire en cas d'hypercapnie (7).
Les neurones GABAergiques expriment également des récepteurs à l'adénosine. La liaison de l'adénosine à son récepteur A_{2A} pourrait être impliquée dans le relargage de GABA et donc dans l'inhibition de la respiration conduisant à une apnée. L'adénosine est quant à elle produite en réponse à l'hypoxie cérébrale (5). La liaison de l'adénosine à son récepteur A_1 produit un flux neuronal inhibiteur au niveau des centres respiratoires (7). Au contraire, au niveau des récepteurs périphériques, l'adénosine a un effet stimulant respiratoire (6).
D'autre part, il est également établi que la réponse ventilatoire du prématuré à l'hypercapnie est pauvre et inadaptée. Le prématuré prolonge sa période expiratoire mais n'augmente pas sa fréquence respiratoire ou son volume courant ce qui conduit à une moindre ventilation-minute. Il existe également des mouvements contradictoires des muscles respiratoires en réponse à l'hypercapnie (5).

Quant à la réponse à l'hypoxie, elle se fait en deux phases. Dans un premier temps, on observe une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant qui dure une à deux minutes. Cette phase est suivie par un déclin prolongé de la respiration spontanée qui peut durer plusieurs semaines nommé dépression ventilatoire hypoxique. Les chémorécepteurs périphériques ne sont initialement actifs dans la vie fœtale qu'à de très bas niveaux d'oxygène. Ils deviennent silencieux en période post-natale immédiate à cause de la soudaine augmentation de Pa02 (de < 30 mmHg à 50 à 70 mmHg), retardant le début de la respiration spontanée. Il existe alors une réinitialisation des récepteurs et les chémorécepteurs carotidiens deviennent alors actifs à des taux d'hypoxémie autour de 50 mmHg. Le nouveau-né peut alors être apnéique si l'air inspiré est trop riche en oxygène durant la réanimation post-natale. L'immaturité du système respiratoire peut aussi gêner cette adaptation post-natale (8).

Par ailleurs, l'hyperventilation entraîne une hypocapnie qui stimule les chémorécepteurs périphériques, pouvant mener à une apnée. Le taux de CO2 peut ainsi descendre à un niveau proche du seuil d'apnée, qui est proche des taux de référence chez le prématuré (5,8).

Le chémoréflexe laryngé du prématuré intervient également dans la survenue d'apnées et est médié par les afférences nerveuses laryngées supérieures. Alors que le réflexe laryngé est à l'origine un réflexe de protection des voies aériennes supérieures, une réponse exagérée à la stimulation de la muqueuse laryngée peut mener à une apnée, une bradycardie ou une hypotension.

Enfin, de récentes études ont rapporté un substratum génétique aux apnées (9). Il existerait une héritabilité des apnées du prématuré dans 87% des jumeaux de même sexe (10).

ii. Apnées idiopathiques

Les apnées idiopathiques du prématuré peuvent être considérées comme une étape du développement qui verra sa résolution avec la maturation. Cependant la fréquence et la sévérité de celles-ci peuvent affecter les échanges gazeux et compromettre l'hémodynamique cérébrale.

Les apnées, parfois accompagnées d'hypoventilation et d'instabilité des voies aériennes supérieures chez le très grand prématuré, surviennent principalement en sommeil paradoxal (11), lequel représente le premier stade de développement comportemental du nouveau-né.

La relation entre apnée, bradycardie et désaturation est complexe. Le plus souvent, l'apnée est le premier évènement qui va engendrer une désaturation laquelle causera une bradycardie. Il existe une relation entre la durée de l'apnée et la fréquence de survenue des bradycardies. Ces dernières surviennent dans 10% des évènements apnéiques durant 10 à 14 secondes, 34% de ceux durant 15 à 20 secondes et 75% de ceux de plus de 20 secondes (5).

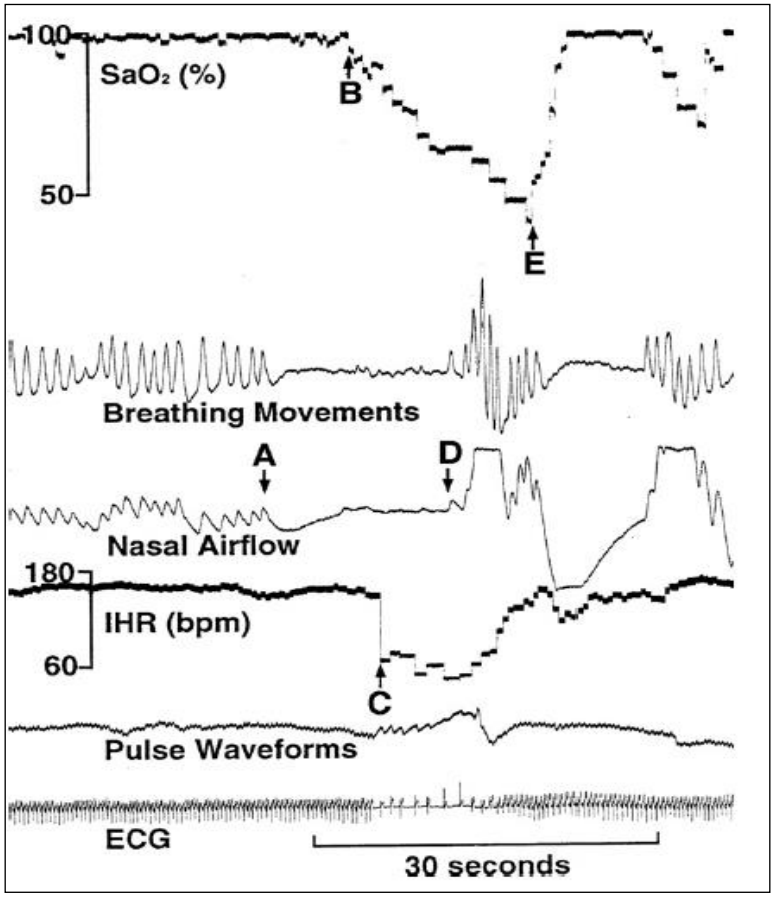


Figure 1 : Séquence apnée, bradycardie, désaturation d'après (12)

On définit plusieurs groupes d'apnées : centrales, obstructives et mixtes. Cependant il s'agit plus d'un continuum que d'entités réellement séparées (cf paragraphe 2b.)

Toutes les apnées du prématuré ne sont pas idiopathiques (autrement dit en dehors de toute autre pathologie autre que l'immaturité). Il faut donc s'astreindre à rechercher minutieusement toute autre cause de déstabilisation respiratoire, le diagnostic d'apnée idiopathique étant en fait un diagnostic d'élimination.

iii. Apnées secondaires

Les apnées du prématuré peuvent également être symptomatiques d'autres pathologies. Les étiologies sont nombreuses et méritent d'être rigoureusement recherchées et traitées.

La première cause à rechercher est l'infection. Il convient d'éliminer une infection materno-fœtale si les apnées surviennent dans les premières heures de vie, ou une infection secondaire le plus souvent nosocomiale si les évènements respiratoires apparaissent dans la deuxième semaine de vie. A côté des sepsis bactériens, les virus peuvent également être responsables.

Les désordres métaboliques ont aussi une place dans la survenue d'apnées chez le prématuré comme par exemple les hypoglycémies, l'hypocalcémie ou l'hypothyroïdie.

On recherchera des troubles thermiques (hypo ou hyperthermie) et on évitera la stimulation par le froid de la région faciale trigéminée, en particulier par une administration inadaptée et inopportune d'oxygène en débit libre.

Par ailleurs, la pathologie neurologique peut être pourvoyeuse d'évènements respiratoires en particulier les convulsions, les hémorragies intra-ventriculaires ou l'hypertension intra-crânienne.

Les causes digestives ne sont pas à négliger notamment la distension abdominale et le retard à la vidange gastrique qui réduisent le volume pulmonaire et augmentent le rétrocontrôle par le nerf vague (5). La relation entre apnées et reflux gastro-oesphagien reste controversée. Cependant, la recherche de reflux est souvent faite par pHmétrie or, chez le nouveau-né prématuré c'est le reflux non acide qui prédomine du fait de l'alimentation uniquement lactée. Le pH de l'estomac est alors neutre voire alcalin dans certains cas (5). Les progrès faits dans la détection de reflux non acide par une méthode combinée de mesure de pH et d'impédance intra-luminale (13) a permis de mettre en évidence un lien entre apnées et reflux non acide (14). La relation inverse est vraie également, l'équipe d'Omari ayant mis en avant une diminution de tonus du sphincter inférieur de l'œsophage durant les évènements apnéiques (15).

Les versants cardio-vasculaire et hématologique sont à explorer car la persistance du canal artériel, l'hypovolémie ou l'anémie peuvent entraîner des apnées.

Les malformations congénitales en particulier des voies aériennes supérieures sont associées à la survenue d'évènements respiratoires. Chez le très grand prématuré, il faut rappeler qu'existe une malacie relative des voies aériennes supérieures et inférieures proximales, en dehors de toute malformation. Celle-ci favorise une instabilité et un collapsus partiel des voies aériennes en cas de débit aérien insuffisant, tel que retrouvé dans le versant obstructif des apnées quelle qu'en soit l'étiologie.

Enfin, les causes toxiques doivent être envisagées que ce soit une exposition médicamenteuse ou toxique pendant la vie fœtale ou néonatale.

La douleur peut être une cause importante d'apnées qui doit être recherchée et combattue.

2. Présentations cliniques

a. Respiration périodique

Elle est définie par la répétition régulière de pauses respiratoires très courtes (2 à 10 secondes) alternant avec des périodes de mouvements respiratoires (de 10 à 20 secondes) dont l'amplitude peut prendre un aspect en fuseau, croissant puis décroissant, sans modification significative du rythme cardiaque ni cyanose (11). La respiration périodique est considérée comme un phénomène normal de développement chez le nouveau-né prématuré mais qui, s'il est exagéré, peut être associé à un risque accru d'apnées pathologiques. En effet, les apnées prolongées sont toujours précédées de courtes pauses respiratoires comme celles observées dans la respiration périodique (8). Le pic de respiration périodique survient vers 35-36 semaines d'âge post-conceptionnel quelque soit le poids de naissance. Elle est alors associée à une baisse significative de la ventilation minute et une diminution de la saturation en oxygène (8).

Il apparaît toutefois que les enfants de très petit poids de naissance présentent moins ce type de respiration (16).

b. Apnées centrales, obstructives et mixtes

On distingue les apnées centrales qui affectent la commande respiratoire et les apnées mixtes ou obstructives qui correspondent à une obstruction des voies aériennes supérieures.
Les apnées centrales sont facilement détectées sur un enregistrement cardiorespirographique (ECR) comme un arrêt net des mouvements respiratoires. 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. On pourrait mettre en évidence la cause obstructive par enregistrement du flux nasal, peu utilisé en pratique. La fréquence des apnées centrales est rapportée entre 10 et 25%, obstructives entre 10 et 25% également et mixtes entre 50 à 75% par l'équipe de Zhao (5). Il semblerait qu'un type d'apnées prédomine chez chaque enfant.

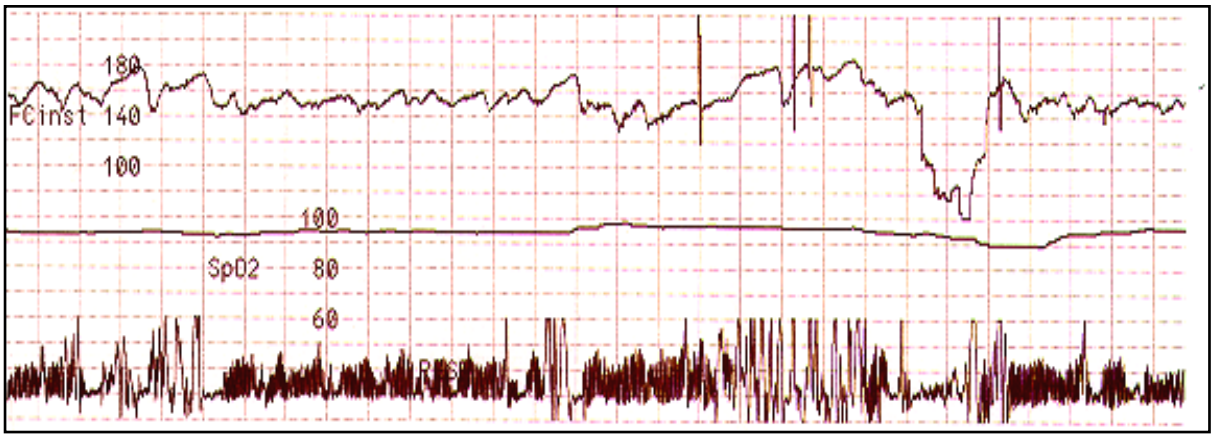


Figure 2 : Exemple d'apnée centrale sur un enregistrement cardiorespiratoire

Cependant plusieurs phénomènes peuvent être intriqués. Les efforts respiratoires diaphragmatiques ne sont pas indispensables pour la survenue des apnées obstructives ou mixtes qui peuvent être dues à une chute de tonus des voies aériennes supérieures suivie d'un collapsus survenant en même temps qu'une interruption des stimuli centraux. Il peut s'agir aussi d'un réflexe inhibiteur survenant lors d'une stimulation des récepteurs laryngés déclenchant une apnée et une bradycardie simultanées, ou une désaturation initiale par shunt droite-gauche entraînant une dépression respiratoire qui va aggraver l'hypoxémie et provoquer une bradycardie réflexe. Ainsi la différence entre les types d'apnées est assez théorique et on peut considérer qu'il existe plus un continuum avec des expressions plus ou moins prononcées que des entités à part entière (6).

c. *Hypoventilation progressive*

L'hypoventilation progressive est définie comme une élévation progressive et inexpliquée de la capnie associée à une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires à l'ECR. On peut aussi avoir une image évocatrice à la radiographie thoracique qui montre une ampliation thoracique réduite. Elle peut mener à la survenue d'apnées significatives. On la rencontre surtout chez les très grands ou extrêmes prématurés, ou en cas de dépression des centres respiratoires d'origine neurologique ou toxique.

d. *Déséquilibre sympatho-vagal*

La symptomatologie liée au déséquilibre sympatho-vagal au profit de l'activité parasympathique et communément appelée « hypertonie vagale » survient chez le prématuré de plus de 3 à 4 semaines de vie et âgé de 35 ± 2 semaines d'âge post-conceptionnel. Elle se manifeste par l'apparition de bradycardies inexpliquées chez un nouveau-né qui n'avait plus d'instabilité respiratoire. Cette anomalie de la balance sympatho-vagale est fonctionnelle et transitoire.
Chez le fœtus et à la naissance, les catécholamines surrénaliennes jouent un rôle important qui diminue ensuite au cours des trois premiers mois de la vie parallèlement à la diminution de la taille relative de la médullo-surrénale. L'organisme devient alors plus dépendant de la libération de catécholamines à partir des terminaisons nerveuses sympathiques des organes cibles du système nerveux autonome. Les récepteurs cardiaques apparaissent tôt et sont fonctionnels avant le développement complet de l'innervation sympathique, qui se poursuit après la naissance. Pendant la vie fœtale, l'innervation parasympathique précède l'innervation sympathique. Le tonus vagal augmente en fin de grossesse expliquant le ralentissement progressif de la fréquence cardiaque fœtale.

Chez le fœtus et le petit nourrisson, a fortiori chez le nouveau-né prématuré, la réponse au stress se traduit par une réponse immature dite passive correspondant à une majoration de l'activité parasympathique et menant à une bradycardie et à un risque d'asystolie en cas de réponse excessive. Ultérieurement, la réponse mature au stress est dite active, marquée par une tachycardie et une activité motrice témoignant de l'activité du système sympathique.

De façon générale, chez le prématuré, le déséquilibre transitoire de la balance sympatho-vagale semble principalement résulter d'une influence parasympathique accrue même s'il n'est pas clairement établi s'il s'agit plus d'un retard de maturation sympathique que d'un hyperfonctionnement parasympathique (17).
L'hyper-réactivité vagale reste cependant une entité incertaine en ce qui concerne sa physiopathologie exacte et non reconnue à l'étranger, notamment dans les pays anglo-saxons.

3. Conséquences pathologiques des apnées à long terme

Les conséquences à long terme des apnées du prématuré restent difficiles à évaluer devant les nombreux facteurs confondants qui interviennent. Elles restent controversées. Les apnées idiopathiques ne semblent pas causer directement d'anomalies sévères du développement neurologique (18). Toutefois, certaines études mettent en avant une altération plus modérée du développement neurocognitif chez les enfants ayant souffert d'apnées/bradycardies récidivantes. L'équipe de Lan-Wan a montré que les évènements ischémiques et/ou hypoxiques en période périnatale ou néonatale sont des facteurs contribuant significativement à la survenue de leucomalacie kystique périventriculaire et de paralysie cérébrale chez les enfants de très petit poids de naissance (19). D'autre part, l'équipe de Greene nous apprend que les bradycardies, quand elles sont sévères et fréquentes, sont associées à une altération de la fonction motrice globale dans la première année de vie tandis que dans la seconde année la motricité fine est plus touchée (20). Aussi, les apnées peuvent être à l'origine de troubles cognitifs et du sommeil chez l'enfant plus grand (20).

Certaines équipes ont également mis en exergue que les apnées prolongées peuvent provoquer des perturbations de l'hémodynamique cérébrale en altérant l'autorégulation du débit sanguin cérébral. Les variations de la pression artérielle systémique sont alors directement liées à des variations parfois significatives de la perfusion cérébrale, ce qui peut engendrer des lésions ischémiques sur le cerveau immature (21,22).

Un autre élément a longtemps été sujet à controverse. Il s'agit de la mort subite du nourrisson qui est trois fois plus fréquente chez l'enfant prématuré que chez le nouveau-né à terme. Le lien entre persistance des apnées et survenue de mort subite est loin d'être établi d'autant plus que ce syndrome est fortement lié aux facteurs environnementaux notamment l'âge maternel, le tabagisme passif, la position de sommeil, ou aux facteurs génétiques (5).

4. Traitement des apnées idiopathiques

a. Indications et prévention

La stratégie de traitement des apnées devrait viser une meilleure stabilité du rythme respiratoire, l'objectif étant de prévenir les conséquences délétères décrites précédemment. Selon les recommandations de l'American Academy of Paediatrics, il faut introduire un traitement pour les apnées prolongées, définies comme un arrêt respiratoire d'au moins 20 secondes, ou un arrêt plus bref associé à une bradycardie, une cyanose ou une pâleur (23). Il s'agit donc des apnées dites significatives. Hascoët et al. en 2000 propose d'initier le traitement quand il existe plus d'un évènement par heure en moyenne sur une période de 6 à 8 heures (6). Il faut au préalable évaluer soigneusement le type d'apnées (obstructives, centrales ou mixtes) afin de déterminer le traitement semblant le plus adapté. Le monitorage des enfants prématurés devient alors obligatoire dans le but de préciser la physiopathologie des pauses respiratoires, même si comme nous l'avons vu sa définition est parfois difficile avec des mécanismes intriqués.

La prévention des apnées passe essentiellement par la maturation prénatale par corticostéroïdes qui agit sur l'immaturité de la commande respiratoire et diminue significativement le nombre d'apnées idiopathiques. Sa généralisation a transformé le problème des apnées chez le nouveau-né prématuré (24,25).

b. Traitements médicamenteux

Les analeptiques respiratoires représentent la base du traitement des apnées centrales du prématuré. Ils sont représentés essentiellement par les méthylxanthines dont la caféine et par le doxapram.

i. Méthylxanthines

Les méthylxanthines utilisées chez le prématuré sont représentées par la théophylline (1-3-diméthylxanthine) et la caféine (1-3-7-triméthylxanthine). Il s'agit du traitement de première intention des apnées idiopathiques du prématuré.

Les méthylxanthines permettent en premier lieu une augmentation de la ventilation minute et de la contractilité des muscles respiratoires, une amélioration de la sensibilité au CO_2 et une diminution de la dépression ventilatoire hypoxique ainsi que de la respiration périodique. Ensuite, elles améliorent l'homéostasie métabolique et la réponse aux catécholamines. Les mécanismes d'action pharmacologique sont multiples et restent mal documentés. En revanche on sait qu'il existe une augmentation de l'influx neuronal respiratoire donc un effet anti-apnéique. De plus, elles ont une action compétitrice et antagoniste de l'adénosine sur ses récepteurs (7).

L'efficacité des xanthines a été prouvée par de nombreuses études (26–28) depuis leur première utilisation en tant que traitement des apnées du prématuré dans le début des années 1970 (29). Elles réduisent de façon significative le nombre d'apnées de plus de 50% (6). Elles sont également efficaces pour le sevrage de la ventilation mécanique et le maintien de l'extubation (30). De même, poursuivre le traitement par caféine après 34 semaines d'âge post-conceptionnel diminuerait le nombre d'épisodes d'hypoxie intermittente en particulier chez les prématurés de moins de 1250 grammes (31).

La caféine a été majoritairement préférée à la théophylline du fait de ses propriétés pharmacologiques (32), même si les deux molécules ont prouvé leur efficacité (33,34). En effet, la caféine a un index thérapeutique plus large et une demi-vie plasmatique plus longue d'environ 100 heures (contre 30 heures pour la théophylline) (5). La clairance de la caféine ainsi que son volume de distribution sont influencés par l'âge post-natal, le poids corporel et un âge gestationnel de plus de 28 semaines d'aménorrhée (35). La dose de charge de caféine base à administrer est de 10 à 12,5 mg/kg et la dose d'entretien est de 2,5 à 3 mg/kg en une administration par jour (6). A ces posologies-là, les concentrations plasmatiques dites efficaces sont de l'ordre de 6 à 20 mg/L. Les effets secondaires apparaissent pour des taux sanguins bien plus élevés de l'ordre de 40 mg/L (6).

Les effets indésirables sont rares aux posologies usuelles si un monitorage clinico-biologique est effectué. Pour les citer, il s'agit d'excitabilité, de tachycardie, d'augmentation de la pression artérielle, de troubles digestifs, parfois de convulsions en cas de surdosage. Les accidents de surdosage peuvent être majorés du fait de l'existence de deux formes de commercialisation de la caféine : la caféine base et le citrate de caféine, avec 10 mg de caféine base correspondant à 20 mg de citrate de caféine.

Les effets de la caféine ont été également étudiés à long terme. Il semblerait que le traitement précoce par caféine diminue le taux de troubles du développement et du comportement comme par exemple des déficits cognitifs, des difficultés scolaires, des troubles relationnels ou émotionnels (36). Aussi, le traitement par caféine réduirait l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (8).

ii. Doxapram

Le doxapram est le traitement de seconde intention des apnées idiopathiques résistantes au traitement par caféine. Il s'agit d'un stimulant respiratoire central et périphérique puissant dont les caractéristiques sont décrites dans le paragraphe II.

iii. Autres

On peut citer ici le diphémamil méthyl-sulfate (Prantal®), un ammonium quaternaire de type atropinique aux effets chronotrope positif au niveau cardiaque et tonotrope négatif au niveau digestif et urinaire. Il a de nombreuses interactions médicamenteuses et des effets indésirables graves. Son utilisation a été limitée aux bradycardies associées à un déséquilibre sympatho-vagal documenté (6). Il n'est actuellement plus commercialisé en France.

c. Traitements non pharmacologiques

i. Stimulations périphériques et sensorielles

La <u>stimulation tactile cutanée</u> est l'intervention la plus fréquente en réponse à une apnée dans les services de néonatologie. Ce simple stimulus externe va générer une activité neuronale non spécifique des centres nerveux du tronc cérébral qui va stimuler l'activité respiratoire (5). Il a également été étudié des matelas oscillants pour stimuler les canaux semi-circulaires qui réduisaient la fréquence des évènements apnéiques (37).

La stimulation olfactive a aussi été étudiée dans le traitement des apnées idiopathiques du prématuré. L'exposition à des odeurs agréables a des effets bénéfiques sur le travail respiratoire durant le sommeil paradoxal alors que les odeurs désagréables diminuent l'activité respiratoire. Une étude récente a montré une efficacité de la vanilline sur des apnées et bradycardies réfractaires à un traitement combiné par caféine et doxapram. Les enfants exposés à 15 gouttes de vanilline ont vu une baisse significative des épisodes apnéiques (38).

L'inhalation de CO_2 est un stimulus physiologique de la respiration. Comme décrit précédemment, il existe un seuil de CO_2 en-dessous duquel peuvent apparaître des apnées. Une augmentation de 1 à 2 mmHg de CO_2 permettrait de réduire voir d'abolir ces pauses respiratoires (39). Une étude récente contrôlée randomisée a permis de mettre en évidence que le traitement par inhalation de CO_2 était aussi efficace qu'un traitement par méthylxanthine et que l'exposition à un taux de 0,8% de CO_2 n'avait pas d'effet délétère sur le flux sanguin cérébral (40).

Toutefois ces expériences ont été menées sur de courtes durées (environ 24 heures) et il semble que les effets bénéfiques des stimulations périphériques s'épuisent assez rapidement, au bout de quelques heures. Pour le traitement par inhalation de CO_2, les effets cérébraux à long terme n'ont pas été étudiés et il ne peut donc pas être utilisé en routine.

ii. Nursing

Le positionnement du prématuré est un élément essentiel dans la prévention des apnées. Le décubitus ventral permet d'améliorer la synchronisation thoraco-abdominale et la stabilisation thoracique. Bien sûr, ces conseils de couchage ne s'appliquent plus une fois l'enfant sorti d'hospitalisation et alors qu'il n'est plus monitoré. Il convient alors de prévenir le syndrome de la mort subite du nourrisson par le décubitus dorsal. De plus, une position de la tête modérément surélevée de 15° réduirait les évènements hypoxémiques (5). Il faut également prévenir l'hyperextension ou l'hyperflexion de la tête en raison de l'hypotonie des muscles du cou. Ces positions favoriseraient les apnées obstructives et mixtes.

L'environnement thermique doit veiller à maintenir une température centrale proche de 36,5°. Le maintien de la température à la limite inférieure de la zone neutre réduirait le nombre

d'apnées (41). Les gaz médicaux doivent être réchauffés et humidifiés pour éviter de stimuler par le froid la zone trigéminée de la face ou du pharynx.

Le placement des sondes d'alimentation a également été étudié. Les sondes nasogastriques augmenteraient de 50% la résistance des voies aériennes nasales. Cependant une récente étude contrôlée randomisée n'a pas montré de différence significative avec le placement de la sonde d'alimentation en orogastrique (42).
La méthode kangourou est aussi grandement utilisée depuis ces dernières années. Le peau à peau avec la maman est proposé mais son effet sur les paramètres respiratoires reste controversé. Bien qu'il ait des effets apaisants et de stabilité des signes vitaux, son efficacité dans la diminution du nombre d'apnées n'est pas significativement plus importante que le nursing postural (43). Toutefois une étude randomisée contrôlée a montré une baisse significative du nombre d'apnées et de bradycardies dans le groupe recevant des soins « kangourou ». De plus, l'exposition à la voix maternelle améliorerait la saturation en oxygène dès 26 semaines d'âge post-conceptionnel (44)(45).

iii. CPAP nasale

L'efficacité de la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ou VS-PEP (Ventilation Spontanée en Pression Positive) est bien établie dans le sevrage de la ventilation mécanique ou comme une alternative à cette dernière chez certains nouveau-nés. Les bénéfices de la CPAP dans les apnées du prématuré ont été démontrés dans plusieurs études (46). Il existe une nette diminution des apnées obstructives mais également des apnées mixtes. Les apnées centrales ne sont pas affectées par le traitement par CPAP. Il s'agit de CPAP nasale, appliquée par canules nasales ou masque nasal.
Les effets de ce traitement semblent liés d'une part à la fonction stabilisatrice de la cage thoracique qui réduit l'influx neuronal inhibiteur aux centres respiratoires depuis les chémorécepteurs périphériques. Il permet aussi d'éviter le collapsus des voies aériennes supérieures comme dans le traitement de la laryngomalacie. D'autre part, il prévient l'hypoventilation en augmentant la capacité fonctionnelle résiduelle et favorise l'expansion alvéolaire, prévenant ainsi l'atélectasie. Il permet enfin de diminuer le travail respiratoire.
Une variante de la CPAP est l'application de ventilation nasale ou NIPPV (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation) de façon synchronisée ou non à la respiration spontanée de

l'enfant. Son efficacité a été démontrée pour la prévention des échecs d'extubation et pour le traitement des apnées du prématuré (47). Une autre variante est représentée par la CPAP à deux niveaux de pression alternatifs (BiPAP). Ces techniques semblent prometteuses mais requièrent de nouvelles explorations méthodologiquement bien conduites, sur de plus grands effectifs. En effet, leur avantage sur la CPAP simple n'est pas établi (48).

Le traitement par CPAP présente tout de même quelques effets secondaires. Tout d'abord, il peut induire une augmentation du taux de pneumothorax jusqu'à 20% chez les enfants dont le poids de naissance est inférieur à 1500 grammes (6). Le barotraumatisme peut être expliqué par l'application non contrôlée d'une trop haute pression malgré l'utilisation de canules nasales. Ceci peut également gêner le débit cardiaque et la fonction de filtration glomérulaire avec une baisse significative de la diurèse, et une hyponatrémie. Ensuite les complications locales ne sont pas à négliger. Il s'agit de déformations nasales, d'escarres ou de sténose des choanes avec le syndrome douloureux qui les accompagne. Enfin, les effets indésirables abdominaux sont essentiellement la distension abdominale par aérocolie observée chez environ 30% des enfants traités par CPAP, gênant ainsi l'alimentation précoce des jeunes prématurés pourtant prouvée comme bénéfique pour leur développement.

Au final, le traitement par CPAP nasale doit être largement proposé dans le traitement des apnées obstructives ou mixtes du prématuré tout en respectant des seuils inférieurs à 5 mmHg. Le sevrage devra être le plus précoce possible.

iv. Ventilation mécanique conventionnelle

Le recours à la ventilation mécanique conventionnelle reste la dernière option de traitement des apnées quand celles-ci sont réfractaires aux autres thérapeutiques ou en cas d'intolérance de ces dernières. Après intubation, il faudra veiller à ajuster au mieux les paramètres ventilatoires pour éviter les barotraumatismes. On utilisera un mode synchronisé à la ventilation spontanée de l'enfant, avec trigger inspiratoire, dont le pic de pression inspiratoire sera le plus bas possible (6). Le sevrage devra être précoce et envisagé dès quatre jours de traitement .

d. Schéma thérapeutique

Voici un exemple de schéma thérapeutique proposé par Hascoët et al en 2000 sur des apnées significatives nécessitant un traitement, ainsi que nous l'avons défini précédemment (6).
La conduite à tenir consiste en premier lieu à traiter une étiologie éventuelle. En l'absence de cause ou en association avec le traitement de celle-ci, le traitement symptomatique peut être mis en route.
Le traitement de première intention est le traitement par méthylxanthines. En cas d'échec, on peut associer le doxapram ou la CPAP en cas d'instabilité thoracique ou de composante obstructive prédominante. En cas d'échec de la CPAP, on pourra bien sûr recourir au doxapram dans un deuxième temps. Le traitement de dernière intention reste évidemment la ventilation conventionnelle après avoir réévalué le bilan étiologique.
L'arrêt des thérapeutiques peut se faire 4 à 5 jours après la disparition complète des apnées, en commençant par le dernier traitement introduit. La surveillance monitorée doit se poursuivre après l'arrêt complet de traitement. En cas de récidive, il faudra reprendre la dernière thérapeutique supprimée.

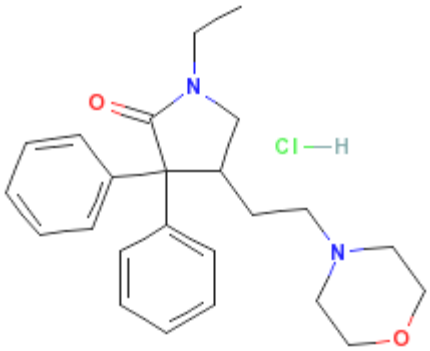
II Pharmacologie du doxapram

1) Classe thérapeutique et propriétés pharmacodynamiques

Le doxapram est un stimulant respiratoire très actif dérivé de la pyrrolidinone. Il est présent dans la pharmacopée européenne sous forme de chlorhydrate de doxapram avec pour excipient et conservateur le chlorobutanol. Il est codé R07AB01 dans le système ATC, système de classification anatomique, thérapeutique et chimique utilisé pour classer les médicaments et contrôlé par le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS.

Il est synthétisé pour la première fois en 1962. La formule chimique est la suivante :
1-Ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenyl-pyrrolidin-2-one hydrochloride monohydrate.

$C_{24}H_{30}N_2O_2HClH_20$



<u>Activité recherchée</u> :

Il diffère des autres analeptiques respiratoires par son activité plus spécifique sur les centres respiratoires (49) bien que son mécanisme d'action soit encore incomplètement connu et dose-dépendant. A faible dose, il agit via les chémorécepteurs périphériques situés au niveau des corps carotidiens et de la crosse de l'aorte. Lorsque le dosage est augmenté les centres respiratoires centraux bulbaires sont stimulés dans un premier temps, puis cérébraux et médullaires. Le nombre de centres stimulés croît avec le dosage (6,49)(50).
La stimulation de la respiration se manifeste par une augmentation du volume-minute essentiellement par hausse de la fréquence respiratoire avec pour résultante une baisse de la PCO_2 et un accroissement de la PO_2(50). Certains déterminants moléculaires du contrôle respiratoire ont été identifiés notamment l'implication des canaux potassiques K_{2P}.
Après une administration de doxapram, on peut assister à une hausse transitoire de la pression artérielle, due à un débit cardiaque accru plutôt qu'à une vasoconstriction périphérique dans le cadre d'une libération plus importante de catécholamines (51).

<u>Propriétés annexes</u> :

Le doxapram est un inducteur enzymatique. Il augmente notamment l'activité du cytochrome P450 et de nombreuses drogues N-déméthylases. Il a donc potentiellement de nombreuses interactions médicamenteuses et doit être, dans la mesure du possible, administré seul ou à distance d'autres médicaments, surtout si ceux-ci ont une marge thérapeutique étroite (49)(52)(53).

2) Indications

Chez l'adulte :

Chez l'adulte, le doxapram peut être utilisé dans le cadre d'une décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique en traitement de l'hypoventilation associée à une hypoxémie et à une hypercapnie, ainsi que dans les détresses respiratoires hypoxémiantes pour réduire ou prévenir une dépression respiratoire qui peut se produire pendant une oxygénothérapie chez certains patients.

Il peut être également indiqué à titre postopératoire comme médicament d'assistance pour stimuler la ventilation pulmonaire diminuée par les anesthésiques ou les narcotiques. Il favorise aussi le réveil après narcose par barbituriques, benzodiazépines, anesthésiques volatiles et le retour des réflexes protecteurs laryngo-pharyngés permettant ainsi une diminution des complications pulmonaires d'inhalations postopératoires. Il a donc une place de choix dans la chirurgie ambulatoire (54). Il peut être par ailleurs utilisé dans différentes procédures anesthésiques comme par exemple l'aide au passage de la sonde endotrachéale pour les intubations difficiles sur patients vigiles (51,55). Enfin, le doxapram peut être utilisé dans le traitement non invasif des apnées du sommeil des patients avec une obésité morbide (56).

Chez le nouveau-né :

En néonatologie, le doxapram est le plus couramment utilisé comme traitement de seconde intention des apnées idiopathiques du prématuré résistantes au traitement par méthyl-xanthines. De façon plus rare, il a été utilisé avec succès dans le traitement du syndrome d'hypoventilation centrale congénitale.

3) Propriétés pharmacocinétiques

Le doxapram est largement métabolisé par le foie et moins de 5% de la dose intraveineuse administrée est excrétée, inchangée, dans les urines en 24 heures (57). Le métabolite majeur retrouvé chez l'adulte est le kétodoxapram qui semble avoir des effets similaires sur la ventilation-minute que son précurseur, bien que moins puissant. Ce métabolite serait toutefois mieux toléré que le doxapram chez les jeunes agneaux : l'équipe de Bairam et al. ne retrouvait

pas d'augmentation de la pression artérielle systolique ni d'effets secondaires neuro-comportementaux chez les agneaux traités par ketodoxapram. Chez le nouveau-né prématuré, les voies métaboliques semblent différentes, quoique encore mal identifiées, et plusieurs métabolites ont été retrouvés dans les urines (1).

Le doxapram est un inducteur d'activité enzymatique, notamment par induction de l'activité du cytochrome P-450 hépatique ainsi que du métabolisme des xénobiotiques par action notamment sur les enzymes N-démethylases, comme démontré par l'équipe Ishikawa et al. sur les souris mâles (52). Cependant, il ne semble pas exister d'interaction avec la caféine (58), médicament de première ligne systématiquement utilisé avant le doxapram dans le traitement des apnées du prématuré.

Après l'injection d'une dose unique intraveineuse, la stimulation respiratoire débute après 10 à 20 secondes avec un pic entre 60 et 90 secondes chez l'adulte. La durée totale de l'effet varie de 9 à 12 minutes. Après un bolus de 1,5 mg/kg, la concentration plasmatique de doxapram décline de manière bi-exponentielle. En effet, 4 à 12 heures après l'administration de cette dose, la demi-vie est de 3,4 heures chez l'adulte mais après 12 heures la vitesse d'élimination diminue avec une demi-vie de 7,4 heures (49,53). Chez l'enfant prématuré, la demi-vie d'élimination est plus longue entre 6,6 et 9,9 heures (2).
Il semble exister une bonne corrélation entre la dose administrée et le taux plasmatique chez le nouveau-né (59). Cependant la variabilité interindividuelle est grande, notamment dans la première semaine de vie (60).

Classiquement utilisé en pharmacopée adulte sur une durée brève de traitement et sous forme intraveineuse continue, le maintien de cette voie d'administration peut s'avérer problématique chez le grand prématuré présentant des apnées idiopathiques, et devant être traité pendant de longues semaines, jusqu'à maturation de ses centres respiratoires. Certaines équipes de néonatologie ont essayé une administration entérale, afin de s'affranchir de cette contrainte intraveineuse lourde (4). La biodisponibilité est cependant faible, de l'ordre de 50% (61). Afin de conserver l'efficacité thérapeutique obtenue lors de l'administration intraveineuse continue, Hascoet et al. recommandent, pour le passage du doxapram par voie entérale, de débuter la dose journalière de doxapram intraveineux majorée de 50%, et fractionnée en quatre prises espacées régulièrement de 6 heures. En appliquant cette méthode, le taux plasmatique mesuré est alors assez stable et situé dans l'intervalle thérapeutique souhaité (6).

4) Effets secondaires

Incidence :

L'incidence des effets secondaires imputables au doxapram varie selon les études de moins de 5% chez l'adulte (50) à 16 à 75 % chez le nouveau-né prématuré (6).

Type :

Chez l'adulte, des symptômes mineurs ont été rapportés comme la toux, la tachypnée, les céphalées, les nausées et vomissements, la diarrhée, la rétention urinaire, les vertiges, l'hypersudation (50).

Chez le nouveau-né prématuré, les effets secondaires sont divers : cardio-vasculaires, neurocomportementaux et digestifs.

Les symptômes cardiovasculaires sont marqués en premier lieu par une augmentation de la pression artérielle moyenne et parfois par une hypertension pour les patients recevant des doses élevées de doxapram (62). D'autre part, l'équipe de De Villers a été la première à décrire des arythmies sévères chez le nouveau-né à type de blocs atrioventriculaires de second degré (5). Le doxapram intervient par allongement du QT corrigé avec le risque d'excéder 440 millisecondes, pouvant ainsi mettre en jeu le pronostic vital en favorisant la survenue de torsades de pointe. Il semblerait que les patients présentant un syndrome d'allongement du QT acquis auraient une prédisposition génétique à la pro-arythmie. En effet, des mutations géniques codant pour des canaux ioniques spécifiques intervenant dans la dépolarisation membranaire du muscle cardiaque pourraient causer des formes silencieuses de syndrome du QT long (62).

Les symptômes digestifs sont divers. Ils peuvent aller de la simple augmentation des résidus gastriques, ballonnement intestinal ou vomissements à l'entérite ulcéro-nécrosante compliquée de perforation digestive (62). Cependant, l'imputabilité du doxapram seul dans cette pathologie à étiopathogénie complexe est difficile à établir. Certains essais contrôlés tendent à attribuer les complications digestives à la prématurité elle-même, et/ou aux conséquences des apnées centrales sévères (bradycardies et épisodes répétés d'hypoxémie)

plutôt qu'à une toxicité directe du médicament sur la sphère entérale. Les perturbations digestives ne semblent cependant pas liées à la voie d'administration : les mêmes effets surviennent que le doxapram soit administré par voie orale ou intraveineuse (63).

Des symptômes neuro-comportementaux ont été rapportés notamment des états de grande excitabilité, d'irritabilité et de troubles de l'endormissement (6). Des convulsions ont également été décrites, même si le doxapram ne change pas le seuil d'excitabilité neuronale (50). L'état convulsif semble pouvoir apparaître, notamment en cas d'administration du doxapram lors de défaillance hépatique sévère alors que le métabolisme d'autres drogues est également altéré.
Un effet étrange, mal expliqué du doxapram a été également rapporté par Tay-Uybocco et al. sur la maturation osseuse : une éruption dentaire précoce a été observée chez quatre enfants prématurés après quelques semaines de traitement par doxapram (63). Aussi, certains auteurs rapportent l'existence d'hypokaliémies sévères associées à l'administration de doxapram chez certains nouveau-nés très grands prématurés (64).

Il est à noter toutefois que les études américaines et européennes sont difficilement comparables du fait de la différence de composition de la présentation galénique du doxapram. En effet, l'excipient est différent ; l'alcool benzylique est utilisé aux Etats-Unis et en Afrique du Sud alors qu'en Europe et au Canada il s'agit du chlorobutanol. L'alcool benzylique a été impliqué dans le « gasping syndrome » chez certains enfants prématurés. Les nouveau-nés souffraient de collapsus cardiovasculaire associé à une acidose métabolique aboutissant parfois au décès, avec coexistence d'une thrombocytopénie, d'une dépression du système nerveux central ainsi qu'une défaillance rénale et hépatique (65). Le seuil de toxicité de l'alcool benzylique est déterminé à 130 mg/kg/jour (66) ce qui est beaucoup plus élevé que les concentrations associées aux doses thérapeutiques de doxapram. Toutefois, cette formulation intraveineuse de doxapram associée à l'alcool benzylique est depuis contre-indiquée chez le nouveau-né mais utilisée de façon exceptionnelle et à titre compassionnel dans certaines unités de néonatologie, en l'absence d'autre alternative thérapeutique. Le chlorobutanol, quant à lui, n'a pas été étudié spécifiquement chez le nouveau-né mais aucun effet secondaire spécifique ne semble avoir été rapporté (6).

5) Indications et modalités de prescription en néonatologie

Indications en néonatologie :

L'intérêt du doxapram dans le traitement des apnées idiopathiques sévères du nouveau-né prématuré a été suggéré dès les années 1960 (67). Dans les années 1980, il est associé aux méthylxanthines dans cette indication et dans le sevrage de la ventilation assistée du nouveau-né (68,69)(70). Plusieurs études randomisées à petits effectifs ont démontré l'efficacité du doxapram dans les apnées idiopathiques du prématuré. Les résultats ont été confirmés par une méta-analyse de la Cochrane Collaboration (61).

En France, l'utilisation du doxapram s'est largement répandue depuis les années 2000. Il est principalement prescrit par voie intraveineuse en traitement de seconde intention dans les apnées résistantes à la caféine et en association avec celle-ci. Par contre, le doxapram administré en systématique avant l'extubation chez les enfants de très petit poids de naissance durant les trois premières semaines de vie n'augmente pas les chances de succès de maintien de l'extubation (68). Enfin, une autre indication en néonatologie est l'exceptionnel syndrome d'hypoventilation centrale congénitale (syndrome d'Ondine) où le doxapram peut, dans certains cas, représenter une alternative à la trachéotomie pour ventilation assistée (71).

Posologies d'utilisation en néonatologie :

Les posologies publiées dans la littérature internationale pour le nouveau-né sont très variables allant de 0,5 mg/kg/heure jusqu'à 2,5 mg/kg/heure voire plus, parfois précédée d'une dose de charge de 3 mg/kg (60,68,70,72). Même en France, les prescriptions varient d'une unité de néonatologie à l'autre (73).

Le doxapram est majoritairement prescrit chez le prématuré par voie intraveineuse en perfusion continue en débutant à la dose de 0,5 mg/kg/heure et la posologie peut être augmentée par palier de 0,5 mg/kg/heure si les résultats sont insuffisants, l'effet étant dose-dépendant (4). La voie orale, en relais de la perfusion continue avec bon équilibre thérapeutique, est possible à la dose moyenne de 30 mg/kg/jour répartie en quatre administrations par sonde de gavage en dérivation de l'alimentation sur une heure (74). La corrélation entre la dose administrée et la concentration plasmatique est bonne mais il existe une grande variabilité interindividuelle (57,65). De plus, il semble exister une relation entre les taux sanguins plasmatiques cibles atteints et l'efficacité du traitement par doxapram sur les apnées du prématuré.

L'index thérapeutique est cependant très étroit. En effet, les concentrations plasmatiques jugées efficaces dans la littérature sont comprises entre 0,5 et 5 mg/L. Cependant, des effets indésirables peuvent apparaître pour des taux sanguins de l'ordre de 1 mg/L (73). Il s'agit toutefois d'effets secondaires bénins et rapidement réversibles à l'arrêt de la perfusion.
Il est intéressant de noter que le dosage conjoint du kétodoxapram n'est en général pas pris en compte, bien qu'il soit lui-même un stimulant respiratoire (6). Pour éviter une trop grande toxicité, il a été proposé de maintenir des taux plasmatiques combinés de doxapram et de kétodoxapram inférieurs à 4 mg/L (11) mais supérieurs à 1,5 mg/L pour une efficacité optimale.

6) Différences de pharmacocinétique en fonction du genre et de l'âge

Une première étude de l'équipe d'Ishikawa en 1989 mettait en évidence une différence de métabolisme liée au sexe chez le rat (52). En effet, le traitement par doxapram potentialisait la durée de sédation par l'hexobarbital par inhibition de son métabolisme hépatique uniquement chez la rate. D'autre part, Ozaki et al. en 1993 démontraient une différence nette d'induction du cytochrome P450 chez le rat en fonction du sexe, avec une plus grande activation chez la rate (76).

Une étude réalisée en 1998 sur une population de nouveau-nés prématurés par l'équipe française de Caturla (1) et dont les données ne sont pas publiées, met en exergue une différence de pharmacocinétique en fonction du genre et de l'âge post-conceptionnel. Le but de leur étude pharmaco-clinique était de déterminer les facteurs influençant la pharmacocinétique du doxapram pour atteindre le plus rapidement possible le taux sanguin thérapeutique cible et ainsi garantir l'efficacité et éviter la toxicité. Les co-variables influençant la clairance du doxapram et responsables de 20% de la variabilité interindividuelle sont de façon caricaturale et significative le sexe et l'âge post-conceptionnel. L'hypothèse est faite que la prise en compte de ces variables pour la prescription initiale de doxapram pourrait réduire les différences d'efficacité observées et accroître la sécurité de traitement. Des abaques de prescription en fonction du genre et de l'âge post-conceptionnel ont ainsi été construites pour atteindre un taux plasmatique de doxapram et kétodoxapram cible de 2mg/L (1).
Par notre présente étude, nous souhaitons vérifier l'intérêt d'utiliser ces abaques.

Deuxième partie :

Etude pharmaco-clinique

I Evaluation de l'intérêt de l'utilisation d'abaques prenant en compte l'âge post-conceptionnel et le sexe pour la prescription initiale de doxapram chez les prématurés

1) Introduction

Le doxapram est un analeptique respiratoire dont l'efficacité a été documentée dans les apnées idiopathiques du nouveau-né prématuré ainsi que dans le syndrome d'hypoventilation congénitale, comme décrit précédemment. Cependant, les habitudes de prescription diffèrent d'un service de néonatologie à l'autre et l'index thérapeutique est étroit. Ceci expose les sujets à un risque réel d'effets toxiques qui est souvent mal évalué, d'autant plus qu'il existe une grande variabilité interindividuelle. Ces effets indésirables peuvent être évités par une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de doxapram et de kétodoxapram, quand elle est disponible. Une étude récente menée dans notre service (données non publiées) a mis en évidence par une méthode de cinétique de population deux co-variables qui seraient responsables de 20% de la variabilité interindividuelle : le sexe et l'âge post-conceptionnel. Des abaques de prescription ont alors été construits. L'hypothèse est faite que la prise en compte de ces variables pour la prescription initiale de doxapram permettrait de réduire les différences observées et ainsi d'augmenter la sécurité du traitement.

L'objectif principal de notre étude pharmacoclinique est de valider l'utilisation de ces abaques et donc d'évaluer l'intérêt de la prise en compte du genre et de l'âge post-conceptionnel pour la détermination de la posologie initiale du doxapram chez le nouveau-né prématuré. Secondairement, il est intéressant de rechercher la relation concentration-efficacité et concentration- effets secondaires précoces en tenant compte de ces paramètres confondants.

2) Matériel et méthodes

a. Type d'étude et pré-requis administratifs

Il s'agit d'un essai pharmaco-clinique de phase IV, contrôlé et randomisé en double aveugle, avec bénéfice individuel direct. L'étude est prospective, bicentrique et comparative de deux modes de prescription de posologie initiale de doxapram. En effet, le protocole nommé « POSODOP » a été appliqué dans deux centres de néonatologie de type 3 : la Maternité Régionale Universitaire de Nancy et l'Hôpital des Enfants de Toulouse. Le but est de comparer deux groupes de nouveau-nés à qui le doxapram sera prescrit soit en se basant sur les abaques de prescription prenant en compte l'âge post-conceptionnel et le sexe, soit par le calcul uniquement pondéral traditionnel. L'inclusion dans l'un ou l'autre des groupes est faite de façon aléatoire par randomisation.

Les inclusions ont été faites de novembre 2006 à novembre 2010. Le protocole a préalablement été déposé sous le numéro NCT00389909 dans le système d'enregistrement des essais cliniques (ClinicalTrials.gov). Nous avons reçu l'accord du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale ainsi que l'avis favorable de la Commission de Recherche 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 comme déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament dans le cadre de la recherche biomédicale, selon l'article L.209-12 4éme alinéa et les articles R.2032, R.2036, R.2037 du code de la santé publique.
L'étude portant sur des enfants mineurs, l'accord parental a été recueilli de façon obligatoire et préalable, pour permettre l'inclusion dans le protocole.
Le médicament utilisé est le Dopram® dont la DCI est le doxapram, commercialisé par les laboratoires GENOPHARM, implantés à Lagny sur Marne en Seine et Marne (77).

b. Population étudiée

Les critères d'inclusion initiaux sont les suivants :

- Prématurité avec un âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée. L'âge gestationnel est calculé à partir de la date des dernières règles ou sur une échographie obstétricale réalisée avant la 20ème semaine de grossesse.
- Age post-natal ≥ 7 jours
- Présence de plus d'une apnée (définie comme une interruption du débit aérien) par heure en moyenne pendant 8 heures, d'une durée de plus de 20 secondes ou moins si elle est associée à une bradycardie de moins de 100 battements par minute et/ou une désaturation à moins de 85% malgré un traitement par caféine. Les critères diagnostiques d'apnées centrales primitives sont adaptées selon les équipes de Marchal et de Martin RJ (3,37)
- Traitement par caféine à dose réputée efficace
- Accès veineux central ou périphérique
- Obtention du consentement parental

Un critère d'inclusion est ajouté par amendement au protocole en 2008 pour améliorer le recrutement, inférieur à ce qui était attendu du fait de la diminution de l'incidence des apnées après généralisation de la corticothérapie anténatale, et après approbation par le Comité de Protection des Personnes Est III. Il s'agit du diagnostic d'hypoventilation défini par la présence d'hypercapnie supérieure à 60 mmHg, avec ou sans désaturation, mesurée par électrode transcutanée et confirmée par pH capillaire, avec image de faible ampliation thoracique à la radiographie pulmonaire lorsqu'elle est disponible, en l'absence d'apnées caractérisées.

Les critères d'exclusion sont ceux-ci :

- Enfant intubé
- Pathologie malformative significative
- Apnées secondaires dont l'étiologie n'est pas traitée
- Patient déjà inclus dans un autre protocole

Au total, les patients inclus doivent présenter les six critères d'inclusion et l'absence de critères d'exclusion.

Les apnées centrales de cause secondaire sont définies comme suit :

- *Cause infectieuse* : bilan infectieux avec CRP positive (> 30mg/L) et contexte infectieux nécessitant la mise en route d'un traitement antibiotique probabiliste
- *Cause neurologique* : hémorragie cérébrale diagnostiquée par une échographie transfontanellaire ou équivalent convulsif diagnostiqué sur un électroencéphalogramme (EEG)
- *Persistance du canal artériel* : signes cliniques en faveur (pouls fémoraux pulsatiles, différence de pression artérielle aux membres supérieurs et inférieurs) ou diagnostic échographique
- *Trouble métabolique* : ionique (hypocalcémie), hypoglycémie
- *Traitement médicamenteux maternel* : toxicomanie, sédatif, anti-hypertenseur (béta-bloquants)

Les malformations suivantes ne sont pas considérées comme significatives et les enfants qui en sont porteurs peuvent donc être inclus dans notre protocole :

- Artère ombilicale unique
- Malposition de doigt(s), orteil(s) ou pied(s)
- Orteil(s) ou doigt(s) surnuméraire(s)
- Syndactylie
- Petits angiomes
- Naevi dont la surface est inférieure à 4 cm
- Hernie inguinale, ombilicale ou de l'ovaire
- Ressaut de hanche
- Ectopie testiculaire
- Hypospadias balanique isolé
- Persistance du canal artériel

c. *Déroulement du protocole*

La randomisation a été effectuée par tables de permutation. La posologie traditionnelle basée sur le poids ou selon les abaques a été attribuée par enveloppes scellées numérotées dans l'ordre d'inclusion des patients de chaque centre, préparées par le Département d'Information Médicale de Nancy.

L'administration de doxapram était faite par perfusion intraveineuse continue pendant 96 heures. Au-delà, le protocole se terminait mais la perfusion pouvait être maintenue si nécessaire. Le groupe 1 recevait la posologie définie selon les abaques, le groupe 2 la posologie traditionnelle basée sur le poids à 0,5 mg/kg/heure.

Les principaux paramètres enregistrés étaient :

- *Démographiques* : données de naissance (âge gestationnel en semaines d'aménorrhée, sexe, poids, taille et périmètre crânien de naissance, score d'Apgar, pH au cordon, manœuvre de réanimation en salle de naissance) ; âge post-natal (en jours) et poids de l'enfant à la mise en route du traitement ; score de CRIB ; données anténatales (maturation par corticoïdes, présence de RCIU défini selon les tables de références selon Yudkin et al. (77), pathologies de la grossesse, mode d'accouchement)
- *Respiratoires* : nombre d'apnées durant 24 heures avant la mise sous doxapram puis durant toute la durée de l'étude et de désaturations avec une SaO_2 inférieure à 85% ; utilisation de la CPAP avec précision de son indication initiale (sevrage de la ventilation assistée, hypoventilation, apnées obstructives ou autre) ; recours à une ventilation assistée en cours d'étude avec indications et modalités (conventionnelle, OHF) ; prescription de surfactant ; présence d'hypertension artérielle pulmonaire ; oxygénothérapie
- *Cardiologiques* : nombre d'épisodes de bradycardies dont la fréquence était inférieure à 100 battements par minute ; ECG réalisé à T0 (correspondant à la mise route du doxapram) et à H48 (correspondant à 48 heures après la mise en route du traitement)
- *Pharmacologiques* : posologie initiale de doxapram administrée et concentration plasmatique de doxapram et kétodoxapram déterminée selon la technique de Barbé et al., les dosages étant déterminés en aveugle par les biologistes (l'intervalle thérapeutique souhaité étant compris entre 1,5 et 4 mg/L) ; ajustement de la posologie

par paliers de 0,5 mg/kg/heure revue à la hausse ou à la baisse selon le taux plasmatique avec nouveau contrôle sanguin à 48 heures ; posologie de la caféine et modalités d'administration avec caféinémie maintenue entre 10 et 20 mg/L.

- *Biologiques* : derniers hémogrammes et ionogrammes sanguins si disponibles
- *Cliniques* : pathologies en cours (ictère, infection, pathologie digestive ou neurologique)
- *Les effets indésirables* : digestifs (signes d'entéropathie ou d'intolérance digestive) ; neurologiques (agitation, convulsions) ; cardiovasculaires (hypertension artérielle, troubles du rythme dépistés sur le scope de surveillance).

En ce qui concerne la pathologie digestive, nous avons utilisé la classification de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) selon Bell (78,79) :

- *Stade I* (ECUN suspectée) :
    - Clinique : non spécifique incluant apnée, bradycardie, léthargie et instabilité thermique
    - Statut digestif : résidus gastriques et/ou recherche de sang dans les selles positive
    - Radiologie : normale ou aspécifique
- *Stade IIA* (ECUN légère) :
    - Clinique : idem stade I
    - Statut digestif : distension abdominale avec ou sans sensibilité, bruits abdominaux absents et perte de sang dans les selles
    - Radiologie : iléus avec anses dilatées et pneumatoses intestinales focales
- *Stade IIB* (ECUN modérée) :
    - Clinique : acidose modérée et thrombocytopénie
    - Statut digestif : œdème de la paroi abdominale, sensibilité à la palpation avec ou sans masse palpable
    - Radiologie : pneumatose importante et ascite, présence possible d'air dans la veine porte intra-hépatique
- *Stade IIIA* (ECUN avancée) :
    - Clinique : acidose respiratoire et métabolique, ventilation assistée pour apnée, hypotension, anurie, neutropénie, coagulation intravasculaire disséminée
    - Statut digestif : œdème diffus, abdomen érythémateux et induré
    - Radiologie : ascite importante et anse sentinelle persistante sans perforation

- *Stade IIIB* (ECUN avancée) :
    - Clinique : détérioration des signes vitaux et des paramètres paracliniques, choc et instabilité électrolytique
    - Statut digestif et radiologique : signes de perforation

Pour la pathologie neurologique, nous avons utilisé la classification des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) selon Papile :

- *Grade 1* : hémorragie sous-épendymaire isolée
- *Grade 2* : HIV modérée (moins de la moitié du ventricule) et dilatation ventriculaire absente
- *Grade 3* : HIV avec dilatation ventriculaire au diagnostic
- *Grade 4* : HIV avec lésion parenchymateuses associées

Les règles d'ajustement de la posologie en fonction de la concentration plasmatique étaient les suivantes :

- < 1,5 mg/L : la posologie était augmentée, sauf si l'efficacité clinique était jugée satisfaisante
- Entre 1,5 et 4 mg/L : le traitement était poursuivi à la même posologie ; s'il était jugé inefficace, une autre technique de traitement était envisagée sans augmenter la posologie de doxapram
- > 4mg/L : la posologie était réduite

La surveillance des principaux paramètres était divisée en trois périodes.

Le <u>bilan n°1</u> couvrait les 8 à 24 heures précédant la première administration de doxapram. Un examen clinique standard était réalisé relevant le poids de l'enfant ainsi que les éléments permettant d'affirmer l'existence d'apnées idiopathiques résistantes au traitement par caféine en éliminant toute cause curable d'apnées secondaires. De plus, il était procédé à un enregistrement cardiorespiratoire continu ainsi qu'à un relevé de la pression artérielle et à un électrocardiogramme. On relevait les derniers résultats sanguins s'ils étaient disponibles (aucun examen sanguin supplémentaire n'était donc imposé à nos jeunes patients).

Le <u>bilan n°2</u> était réalisé de H0 (début de traitement par doxapram) à H48. On notait la fréquence des apnées par périodes de 8 heures ainsi que la surveillance de routine (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, apparition d'effets indésirables précoces). A H48 un ECG était réalisé ainsi que les dosages plasmatiques de caféine,

doxapram et kétodoxapram. En fonction des taux, un ajustement des posologies pouvait être effectué.

Le bilan n°3 avait lieu à H96. Un deuxième bilan sanguin était prélevé pour le dosage de doxapram et kétodoxapram si les posologies avaient été changées à H48. Le relevé des évènements indésirables graves se poursuivait jusqu'à J4 inclus.

d. Méthodologie statistique

Le calcul de l'effectif nécessaire a été réalisé *a priori* à partir des données de l'étude de cinétique de population de Caturla et al. La réussite était définie comme l'obtention d'une somme des concentrations plasmatiques de doxapram et kétodoxapram situées dans l'intervalle thérapeutique défini entre 1,5 et 4 mg/L pour cette étude. Une différence entre les deux groupes de 25%, pour les enfants réussissant l'objectif principal, a été considérée comme significative. L'effectif nécessaire pour vérifier l'hypothèse nulle a été calculé à 62 enfants complètement évalués dans chaque groupe, avec un test bilatéral, pour une puissance de 90% et un risque alpha de 0,05. Ce calcul a été réalisé à l'aide du logiciel *Power and Precision 2001 (Biostat Inc.®, Englewood, USA).*

Les données ont été saisies sur une base 4D® anonymisée, développée pour l'étude, et dont l'accès est protégé par un login-mot de passe. Elles ont été analysées, en intention de traitement, à l'aide du logiciel *SYSTAT 12 (2007, Systat Software Inc.® San Jose CA, USA).*

L'analyse descriptive des données démographiques de l'étude, et des valeurs de concentrations plasmatiques de doxapram et de kétodoxapram, est exprimée en moyenne, écart-type, médiane, percentile, quartile sur l'ensemble des effectifs et sur les groupes 1 et 2.

L'analyse comparative des groupes 1 et 2 a été effectuée 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 ou le test U de Mann-Whitney lorsque les conditions de normalité n'étaient pas réunies. L'effet du Doxapram sur les apnées, par groupe, a été évalué par analyse multivariée avec test de Chi2 de Mantel-Haenszel; son effet sur la pression artérielle et le QTc de l'électrocardiogramme, par ANOVA. La variabilité des taux plasmatiques par groupe a été évaluée par le test d'égalité des variances de Levene. Tous les tests ont été réalisés de façon bivariée. Les différences ont été considérées significatives pour $p < 0,05$.

3) Résultats

a. Données démographiques

Nous avons recruté au total 85 patients versus 124 attendus sur quatre ans: 39 dans le groupe 1 (recevant la posologie selon les abaques prenant en compte le sexe et l'âge post-conceptionnel) et 46 dans le groupe 2 (recevant la posologie traditionnelle basée sur le calcul pondéral).

Le traitement par doxapram était introduit à un âge post-natal médian de 11 jours pour le groupe 1 et 13 jours pour le groupe 2 et à un âge post-conceptionnel médian respectivement de 29,6 semaines et 29,8. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : *Age d'introduction du traitement par doxapram*

Age d'introduction	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Age post-natal en jours (médiane [Q1 ; Q3])	11 [9 ; 13]	13 [8 ; 19]	0,18
Age post-conceptionnel en semaines (médiane [Q1 ; Q3])	29,6 [28 ; 30]	29,8 [29 ; 30]	0,57

Nous avons étudié en parallèle la posologie du traitement par caféine. Elle était en moyenne de 2,9 ± 0,9 mg/kg/jour dans le groupe 1 et de 3,1 ± 1 mg/kg/jour dans le groupe 2. La différence n'est pas significative (p = 0,37).

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux groupes sur les autres paramètres démographiques présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

En ce qui concerne la maturation par corticoïdes en période anténatale, nous l'avons étudiée en trois sous-groupes :

- La maturation complète correspondant à au moins 2 doses de 12 mg de corticoïdes à 24 heures d'intervalle reçues dans les 2 à 10 jours précédant l'accouchement : 30,8% des enfants du groupe 1 versus 39,1% dans le groupe 2

- La maturation incomplète correspondant à une seule dose reçue et/ou datant de moins de 48 heures au moment de l'accouchement ou de plus de 10 jours : 43,6% des patients du groupe 1 versus 39,1% dans le groupe 2

- L'absence de maturation : 25,6 % dans le groupe 1 versus 21,7% dans le groupe 2

Tableau 2 : *Données démographiques*

Paramètres	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Sexe (masculin en %)	58,9	58,6	0,98
Age gestationnel (semaines d'aménorrhée ; moyenne ± DS)	27,9±1,4	27,7±1,9	0,60
Poids de naissance (grammes)	1042	1064	0,71
RCIU (en %)	17,9	20,0	0,81
Mode d'accouchement (césarienne %)	46,2	46,7	0,96
CRIB (médiane [Q1 ; Q3])	2 [2 ; 5]	3 [1 ; 5]	0,6
Maturation par corticoïdes au moins partielle (en %)	74,4	78,3	0,77

b. *Critère d'évaluation principal : les taux plasmatiques*

Nous avons comparé les taux plasmatiques de doxapram et kétodoxapram :

- Taux plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique : entre 1,5 et 4 mg/L
- Taux plasmatiques bas < 1,5 mg/L
- Taux plasmatiques hauts à risque de toxicité > 4mg/L

Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : *Taux plasmatiques de doxapram et kétodoxapram*

Taux plasmatiques	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Intervalle thérapeutique (%)	72,9	62,5	0,34
Bas (%)	24,3	27,5	0,79
Hauts (%)	2,7	10	0,36

Il n'existe pas de différences significatives cependant on note une tendance à avoir des taux plus stables, dans l'intervalle thérapeutique, et moins élevés avec le groupe « abaques ». Aucun enfant avec des taux > 4mg/L n'a présenté de signe de toxicité et il n'a pas été nécessaire d'arrêter ou de diminuer la posologie de doxapram chez aucun enfant.
La posologie initiale du doxapram était fixe dans le groupe 2, par définition, avec une moyenne calculée à 11,9 mg/kg/jour ± 0,1 (soit comme établi 0,5 mg/kg/heure). Dans le groupe 1, la posologie variait de 13,5 mg/kg/jour (soit 0,56 mg/kg/heure) chez les garçons à 21,9 mg/kg/jour (soit 0,9 mg/kg/heure) chez les filles.

Afin de mieux préciser la stabilité des taux plasmatiques entre les enfants d'un même groupe, nous avons comparé les variances entre les groupes (Tableau 4). Nous avons mis alors en évidence une variance plus basse et plus stable du taux plasmatique combiné dans le groupe 1 que dans le groupe 2, et ce de façon significative. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour les taux de doxapram, même si la tendance va dans le même sens. En revanche il existe une différence significative sur le métabolite du doxapram.

Tableau 4 : *Etude de la variance des taux plasmatiques de doxapram et de kétodoxapram*

Variance des taux plasmatiques	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Doxapram + kétodoxapram	0,89	1,87	0,028
Doxapram seul	0,49	0,73	0,24
Kétodoxapram	0,12	0,43	< 0,01

c. Etude descriptive et comparabilité des groupes avant mise en route du doxapram

i. Paramètres respiratoires avant mise en route du doxapram

Le temps 1 est défini comme la période précédant l'initiation du traitement par doxapram. Nous avons rapporté dans le tableau 5 les paramètres respiratoires relevés au temps 1 pour chacun des groupes.

Tableau 5 : *Paramètres respiratoires avant l'initiation du traitement, au temps 1*

Paramètres respiratoires	**Groupe1**	**Groupe2**	***p***
Fréquence respiratoire (/min)	45,3	47,3	0,23
Nombre d'enfants avec > 1 apnée /h sur 8 heures (%)	84,2	69,8	0,13
Nombre d'enfants avec > 1 désaturation/h sur 8 heures (%)	21,1	15,0	0,49
Traitement par CPAP (%)	87,2	91,1	0,73

Les deux groupes sont donc comparables avant l'initiation du doxapram.

Nous nous sommes intéressés également à l'indication initiale de traitement par la CPAP. Trois indications principales ont été mises en évidence : l'hypoventilation, les apnées obstructives et le sevrage de la ventilation conventionnelle comme résumé dans le tableau 6. Il n'y a pas de différence d'indication entre les 2 groupes.

Tableau 6 : *Indication initiale de traitement par la CPAP*

Indication de la CPAP	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Hypoventilation (%)	63,6	62,1	0,89
Apnées obstructives (%)	19,4	25,0	0,58
Sevrage de la ventilation assistée (%)	47,4	52,6	0,76

ii. Paramètres cardiovasculaires au temps 1

Les mesures tensionnelles, de fréquence cardiaque et électrocardiographiques, avant initiation du doxapram, ont été répertoriées comme suit :

Tableau 7 : *Paramètres cardiovasculaires au temps 1*

Paramètres cardiovasculaires	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Pression artérielle systolique Moyenne (mmHg)	62,6 ± 8,6	62,1 ± 9,2	0,83
Pression artérielle diastolique Moyenne (mmHg)	38,2 ± 7,9	39,2 ± 7,3	0,54
Pression artérielle moyenne Moyenne (mmHg)	46,2 ± 7,2	46,9 ± 6,4	0,68
Fréquence cardiaque Moyenne (battements par min)	151,9 ± 10,9	153,6 ± 12,4	0,52
QT corrigé Moyenne (msec)	367 ± 37	381 ± 46	0,14

Les données sont ainsi similaires dans les deux groupes.

iii. Pathologies en cours au temps 1

Les pathologies pouvant intervenir dans la fréquence et la sévérité des apnées, ou être prises pour des effets secondaires du traitement par doxapram ont été recensées au temps 1. Il s'agit principalement d'infections secondaires et de pathologies digestives ou neurologiques, présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : *Pathologies en cours au temps 1*

Pathologie	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Infectieuse (%)	36	31	0,71
Digestive (%)	7,4	29,4	0,05
Neurologique (%)	11,1	9,4	1,0

Nous avons inclus sous le terme de pathologie neurologique l'existence d'une HIV (hémorragie intra-ventriculaire) de grade II ou III. Dans le groupe 1, deux enfants présentaient une HIV de grade II. Dans le groupe 2, un enfant avait une HIV de grade II et un autre une HIV de grade III. Les deux groupes sont comparables pour les troubles neurologiques ainsi que pour les infections avant l'initiation du traitement par doxapram.

Il existe une différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les pathologies digestives, celles-ci étant plus fréquemment rencontrées dans le groupe 2. Cependant, la symptomatologie comprise dans ce groupe est banale et l'appréciation très subjective. Il s'agit de ballonnement abdominal, reflux gastro-œsophagien, entéropathie ou entérocolite ulcéro-nécrosante de stade I de la classification de Bell. Aucun enfant ne présentait de signe d'entérocolite supérieure à un stade I de Bell.

iv. Paramètres hématologiques au temps 1

Nous avons étudié le taux d'hémoglobine et d'hématocrite au temps dans chacun des groupes. Ceux-ci sont parfaitement comparables (Tableau 9.)

Tableau 9 : *Paramètres hématologiques au temps 1*

Paramètres	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Hémoglobine (g/dL, moyenne)	14,3 ± 2,7	14,4 ± 2,4	0, 80
Hématocrite (%, moyenne)	44,3 ± 5,4	45,2 ± 3,9	0,50

v. Traitements médicamenteux en cours au temps 1

Nous avons étudié la comparabilité des groupes en ce qui concernait les traitements médicamenteux pouvant interférer avec les résultats observés et reçus avant l'initiation du doxapram (Tableau 10).

Tableau 10 : *Traitements médicamenteux en cours au temps 1*

Traitements (% d'enfants)	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Erythropoïétine	53,8	54,3	0,96
Ferrostrane	38,5	23,9	0,16
L-Thyroxine	12,8	4,3	0,24
Antibiotiques	33,3	19,6	0,21
Caféine	92,3	93,4	0,83
Tout traitement hors caféine	74,4	65,2	0,48

d. Efficacité du doxapram et posologie

Tout d'abord, nous avons regardé l'efficacité du doxapram sur les apnées et les désaturations : le nombre d'apnées et de désaturations sur une période de 8 heures tous groupes confondus est significativement diminué après la mise en route du doxapram (tableau 11). Ainsi, le traitement par doxapram réduit de façon significative le nombre d'évènements respiratoires.

Tableau 11 : *Evolution des paramètres respiratoires tous groupes confondus*

Paramètres respiratoires	**H0 : avant doxapram**	**H48**	***p***
Nombre d'enfants avec plus d'une apnée/h sur 8h (%)	76,5	11,1	<0,05
Nombre d'enfants avec plus d'une désaturation/h sur 8h (%)	17,9	1,4	<0,05

Ensuite, nous avons étudié, selon les groupes, les enfants pour lesquels la posologie avait dû être modifiée pour une inefficacité clinique associée à un taux plasmatique hors de l'intervalle thérapeutique (Tableau 12).

Seuls 4 enfants ont vu leur posologie de doxapram modifiée dans le groupe 1, et 5 dans le groupe 2 à H48 et respectivement 6 et 11 enfants à H96. Il n'existe donc pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,79$).
La modification de posologie s'est faite uniquement vers une augmentation des doses de doxapram dans les 2 groupes avec une augmentation significativement plus importante dans le groupe 1 à 48 et 96 heures après initiation du doxapram, les taux bas étant associés à une inefficacité clinique.

Tableau 12 : *Différence de posologie à H48 et H96*

	Groupe 1	**Groupe 2**	***p***
Nombre d'enfants avec modification H48	4	5	
Delta Posologie (dose H48 – dose initiale) Médiane (mini ; maxi)	14,4 (13,4 ; 21,1)	12 (12 ; 12)	0,007
Posologie à H48	43,2 (40,3 ; 63,4)	36 (36 ; 36)	0,007
Nombre d'enfants avec modification H96	6	11	
Delta Posologie (dose H96 – dose initiale) Médiane (mini ; maxi)	16,8 (11,6 ; 22,6)	12 (12 ; 12)	0,01
Posologie à H96	57,3 (43,2 ; 67,7)	36 (36 ; 36)	0,001

Les changements de posologie sont donc de façon générale plus fréquents dans le groupe 2 (p = 0,001). Cependant, nous n'avons pas trouvé de différence dans les taux plasmatiques de doxapram, kétodoxapram ou taux combinés après ajustement de posologie (p = 0,07).

Nous avons évalué l'effet du doxapram selon les groupes au temps 2. Celui-ci est défini à 48 heures du début de l'initiation du traitement par doxapram. Dans le tableau 13, nous présentons ainsi les principaux paramètres respiratoires au temps 2 en fonction du groupe.

Tableau 13 : *Evolution des paramètres respiratoires au temps 2*

Paramètres respiratoires	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Fréquence respiratoire (/min)	43,1	47,4	0,013
Nombre d'enfants avec > 8 apnées sur 8 heures (%)	8,6	13,5	0,51
Nombres d'enfants avec > 8 désaturations sur 8 heures (%)	0	2,7	0,33
Traitement par CPAP(%)	88,6	89,2	0,93
F_iO_2 (%)	21,9	22,9	0,15

Les deux groupes sont donc comparables après initiation du doxapram. Le traitement par CPAP n'a pas été arrêté. Cependant la fréquence respiratoire est significativement plus faible dans le groupe 1.

Secondairement, nous avons étudié par groupe l'évolution de ces mêmes paramètres respiratoires et nous retrouvons une réduction également significative du nombre d'apnées en analyse bivariée (défini par le nombre d'épisodes de plus d'une apnée par heure sur une période de 8 heures) dans chacun des groupes (tableau 14).

Tableau 14 : *Evolution du nombre d'apnées après initiation du doxapram par groupes*

	Temps 1	**Temps 2**	***p***
Groupe 1 (%)	84,2	8,6	<0,05
Groupe 2 (%)	69,8	13,5	<0,05

En analyse multivariée, l'efficacité du doxapram est significativement plus importante dans le groupe 1 (groupe « abaques ») que dans le groupe 2 (groupe « poids ») ($p < 0,001$). Il en est de même pour le nombre de désaturations qui passe de 21 à 0% dans le groupe 1 versus 15 à 3% dans le groupe 2 ($p < 0,002$).

e. Impact de la maturation anténatale sur l'efficacité du doxapram

Nous avons voulu vérifier si la baisse d'incidence globale des apnées nécessitant un traitement par doxapram pouvait être liée à la diffusion en routine de la maturation par corticoïdes anténataux. (Tableau 15).

Tableau 15 : *Incidence des paramètres respiratoires en fonction de la maturation par corticoïdes tous groupes confondus*

Paramètres respiratoires	**Maturation complète**	**Maturation partielle**	**Absence de maturation**	***p***
Enfants avec > 1 apnée /h sur 8 h (%) avant doxapram	56,7	87,9	88,9	0,005
Enfants avec > 1 désaturation /h sur 8 h (%) avant doxapram	16,7	9,7	35,3	0,08
Enfants avec > 1 apnée /h sur 8 heures après doxapram	19,2	3,4	11,8	0,18

Ainsi, la maturation complète par stéroïdes diminue bien significativement la survenue d'apnées significatives par rapport à l'absence de maturation ou à une maturation partielle. Cependant, la maturation complète ou partielle a tendance à diminuer l'incidence des désaturations mais pas de façon significative.
En revanche, après initiation du doxapram, la maturation n'influence plus la survenue des apnées. De même, elle n'influence pas significativement l'effet du doxapram sur la survenue des apnées (p = 0,21) si l'on analyse l'impact de la maturation en fonction du temps et du groupe.

f. Etude des effets secondaires du doxapram

i. Evolution des paramètres cardiovasculaires

Nous avons tout d'abord réalisé une analyse bivariée des paramètres cardiovasculaires en fonction du groupe.

Tableau 16 : *Paramètres cardiovasculaires au temps 2 par groupe*

Paramètres cardio-vasculaires	**Groupe 1**	**Groupe 2**	***p***
Pression artérielle systolique Moyenne (mmHg)	64,7	64,3	0,85
Pression artérielle diastolique Moyenne (mmHg)	40,1	41,2	0,63
Pression artérielle moyenne Moyenne (mmHg)	48,8	48,9	0,97
Fréquence cardiaque Moyenne (battements par minute)	154,1	151,5	0,42
QT corrigé Moyenne (msec)	378,3	383,4	0,69

Les deux groupes sont comparables au temps 2.

Puis, nous avons analysé l'effet combiné du temps (avant et après initiation du traitement par doxapram) et du groupe.

Tableau 17 : *Effet combiné du temps et du groupe sur les paramètres cardio-vasculaires*

Paramètres cardio-vasculaires	***p***
Pression artérielle systolique	0,99
Pression artérielle diastolique	0,98
Pression artérielle moyenne	0,83
Fréquence cardiaque	0,30
QT corrigé	0,52

On ne retrouve donc aucun effet du doxapram ou du groupe sur aucun des paramètres étudiés.

ii. Autres pathologies au temps 2

Nous n'avons recueilli aucune pathologie neurologique ou respiratoire après mise en route du doxapram.
En ce qui concerne la pathologie digestive, aucune symptomatologie n'est apparue dans le groupe 1 et seulement 3 enfants sont comptabilisés dans le groupe 2. Aussi, aucune analyse statistique n'est possible du fait du faible effectif, mais en tout état de cause, le nombre d'enfants présentant des signes digestifs est inférieur à la période précédant l'initiation du doxapram.

Nous pouvons conclure sur ce point que dans aucun des 2 groupes le doxapram n'a été associé à la survenue d'effets secondaires neurologique, respiratoire ou digestif.

4) Discussion

Notre présente étude visait à valider l'utilisation d'abaques de prescription prenant en compte l'âge post-conceptionnel et le sexe, en plus du poids de l'enfant, pour la prescription initiale de doxapram chez le nouveau-né prématuré souffrant d'apnées idiopathiques résistantes aux traitements de première intention.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, nous avons noté une tendance à avoir des taux plasmatiques plus stables avec 10% d'enfants supplémentaires ayant des taux dans l'intervalle thérapeutique dans le groupe « abaques », atteignant près des trois quarts des enfants traités. Nous notons également moins d'enfants avec un taux élevé, à risque d'effets secondaires, alors que la posologie était plus importante. La différence entre les groupes n'est pas significative, mais nous n'avons pas pu atteindre le nombre d'enfants prévu lors du calcul d'effectif du fait d'une baisse significative de l'incidence des apnées réfractaires au cours de la période de recrutement. Cette période a été prolongée sans pouvoir atteindre les effectifs qui nous auraient permis d'avoir une puissance suffisante. Cette baisse inattendue de l'incidence des apnées nécessitant la prescription de doxapram est certes intéressante pour les enfants qui apparaissent plus stables. Elle pourrait être liée à la généralisation de la maturation par corticoïdes anténataux, contemporaine de la réalisation de cette étude. Toutefois, l'analyse des variances des 2 groupes a permis de mettre en évidence une différence significative en faveur du groupe « abaques », allant donc dans le même sens que la tendance observée. Cette différence de stabilité des taux portait exclusivement sur le kétodoxapram, métabolite principal du doxapram. Ces résultats sont tout à fait compatibles avec la différence de métabolisme du doxapram en fonction du genre et de l'âge post-conceptionnel, déjà étudiée par l'équipe de Caturla (1). Ainsi, on peut spéculer sur le rôle du cytochrome P450 dont la localisation hépatique en fait l'acteur principal du métabolisme du doxapram (79). De ce fait la prescription prenant en compte le genre intègre la notion selon laquelle l'activation du cytochrome P450 est plus importante dans le genre féminin et permet une plus grande stabilité des taux plasmatiques. Cette maturation de l'activation enzymatique est probablement le mécanisme par lequel la prise en compte de l'âge post-conceptionnel intervient dans les différences observées. Nous n'avons pas cherché à dissocier les deux effets car cela aurait peu d'intérêt en pratique.

Il existe d'autres exemples de différence de métabolisme liée au sexe dans la littérature. L'équipe de Hamon et al. (81) a notamment démontré qu'il existe une différence de

maturation enzymatique selon le genre en ce qui concerne le métabolisme du glutathion. Ce dernier est un substrat antioxydant clef dans le maintien de l'équilibre de la balance oxydo-réduction. Bien que son taux juste après la naissance soit similaire chez la fille ou le garçon, les enzymes impliquées dans sa synthèse et sa régénération sont significativement plus élevées chez les filles, ce qui peut en partie expliquer la meilleure résistance au stress oxydatif observée chez les filles. La différence de maturation enzymatique selon le genre n'est donc pas un concept nouveau mais notre étude vient étayer ce phénomène, avec le doxapram.

Au total, la prise en compte de l'âge post-conceptionnel et du sexe est donc primordiale pour la prescription initiale d'un certain nombre de médicaments dont fait partie le doxapram, notamment pour la stabilité des taux plasmatiques.

Notre étude a également permis de confirmer l'efficacité du doxapram pour le traitement des apnées significatives du nouveau-né prématuré comme antérieurement établie (61). Nous avons noté une diminution significative du nombre d'apnées et de désaturations dans l'un et l'autre des groupes. Cependant, nous avons mis en évidence que l'efficacité du doxapram était significativement plus importante dans le groupe « abaques » alors que les taux plasmatiques n'étaient pas significativement différents. Cette observation soulève la question de la relation entre taux plasmatiques et efficacité. En effet, bien que les taux plasmatiques considérés efficaces soient atteints dans la majorité des cas dans les deux groupes, la prise en compte du sexe et de l'âge post-conceptionnel a permis d'utiliser des posologies significativement plus élevées sans modification significative des taux. Les relations dose administrée/concentration plasmatique et concentration plasmatique/efficacité ne sont donc pas linéaires et ne peuvent être établies avec assurance comme le suggérait l'étude de Hayakawa (59). Nous pouvons spéculer que la prise en compte du sexe et de l'âge post-conceptionnel correspond à des modifications du métabolisme du médicament, augmentant son efficacité sans modifier significativement les taux plasmatiques.

De plus, la posologie de départ qui suivait les dernières recommandations publiées (62,73) surtout dans le groupe « poids » à 0,5 mg/kg/heure, mais aussi dans le groupe « abaques » était visiblement trop basse car dans environ 1 cas sur 4 les taux plasmatiques étaient inférieurs au seuil minimum d'efficacité. Ce fait s'ajoutant à l'observation décrite ci-dessus, nous spéculons que nous pourrons probablement améliorer significativement l'efficacité du doxapram en augmentant les posologies de départ, comme les équipes de Barrington (69) et

Eyal (70) l'avaient déjà suggéré, sans entraîner d'augmentation des effets secondaires. La prise en compte du sexe et de l'âge post-conceptionnel diminuant la variabilité interindividuelle, cette augmentation pourrait se faire sans trop de risques. Toutefois, si les posologies deviennent élevées, il faudra s'assurer de ne pas dépasser le seuil de toxicité en contrôlant les taux sanguins.

L'absence d'effets secondaires observés notamment cardio-vasculaires, neurologiques et digestifs fait de notre étude un élément intéressant de discussion pour la généralisation de l'utilisation du doxapram si celui-ci est prescrit avec rigueur. Effectivement, nous n'avons pas mis en évidence d'effets indésirables pourtant décrits dans la littérature (50,62,63,80). A noter que dans la plupart de ces études, les taux plasmatiques ne sont pas mesurés et aucune ne prend en compte le sexe des enfants pour établir la posologie. Certaines études utilisent des posologies de démarrage élevées de 2,5mg/kg/h voire plus, et c'est d'ailleurs ce qui avait conduit à recommander des posologies de démarrage beaucoup plus basses. Toutefois, nous avons vu qu'à ces posologies, un quart des enfants a des taux trop bas, inférieurs au seuil minimal efficace. Par ailleurs, peu d'études prenaient en compte l'âge post-conceptionnel alors que l'étude d'Huon et al a bien démontré que les effets délétères sur la pression artérielle survenaient lorsque le doxapram était prescrit dans la première semaine de vie postnatale (81). Une prescription maîtrisée de doxapram avec stabilité des taux plasmatiques est donc d'une plus grande sûreté et d'une meilleure efficacité. Dans une enquête réalisée en 2005, seuls 102 centres de néonatologie en France sur 236 utilisaient le doxapram. Un des éléments de non utilisation de ce médicament rapporté par les centres était la crainte d'effets secondaires du fait du grand nombre d'effets toxiques décrits dans la littérature (73). A noter qu'outre les réserves décrites ci-dessus, certains de ces effets secondaires sont de nature exceptionnelle et possiblement fortuite car ils n'ont été rapportés qu'une seule fois ou par une seule équipe (63,64). Si l'on peut administrer le doxapram en améliorant la stabilité des taux plasmatiques qui resteraient plus souvent en dessous du seuil où apparaissent les effets secondaires, un plus grand nombre de centres serait susceptibles d'utiliser ce moyen thérapeutique qui peut être très utile et éviter des réintubations faisant le lit de la dysplasie broncho-pulmonaire et des séquelles respiratoires. Toutefois, on doit signaler une petite réserve quant à nos résultats. En effet, comme nous l'avons souligné précédemment les posologies étaient pour partie trop basses ce qui pourrait aussi expliquer le faible taux d'évènements indésirables, ces derniers étant corrélés à des forts taux plasmatiques (6). Nous n'avons néanmoins pas observé

l'apparition d'effets secondaires après augmentation des posologies, jusqu'à 2,8mg/kg/h chez une enfant, sous contrôle des taux plasmatiques.
Le schéma thérapeutique dans notre population vérifie celui appliqué dans la plupart des centres de néonatologie (11). En effet, tous nos patients étaient traités par caféine avant mise en route du doxapram. Pour les apnées résistantes et en cas d'hypoventilation, un traitement par CPAP était entrepris. Il n'était pas arrêté après initiation du doxapram. Le doxapram intervenait donc en troisième ligne de traitement des apnées significatives réfractaires à la caféine. Il s'agissait d'apnées idiopathiques, notre population ne présentant pas d'anémie, d'hypothyroïdie, d'infection non traitée (tableau 9 et 10). Aussi, les nouveau-nés de notre cohorte avaient un score CRIB faible pouvant expliquer le non recours à la ventilation mécanique et la nécessité des traitements anti-apnéiques.

L'une des forces de cette étude pharmaco-clinique est d'être prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle. Elle a pu associer au recueil prospectif scrupuleux des données cliniques, une étude pharmacologique prenant en compte les taux plasmatiques de doxapram et de son principal métabolite. Malheureusement, sa principale limite est que les effectifs, calculés a priori, n'ont pas pu être atteints malgré le recueil réalisé sur deux centres de type III, et une durée de recrutement prolongée de plus d'un an par rapport au projet initial. Du fait des effectifs insuffisants et donc du manque de puissance de l' étude, nous n'avons pas pu conclure formellement quant à la supériorité de la prescription adaptée au poids, à l'âge et au sexe de l'enfant prématuré, même si la tendance est forte et la différence des variances significatives. Ainsi que nous l'avons évoqué, une des explications de la baisse d'incidence des apnées réfractaires observée peut être la généralisation de la maturation par corticoïdes. En effet, cette hypothèse est soutenue par nos propres résultats qui mettent en lumière une diminution significative des apnées après une maturation complète par stéroïdes. On remarque également que le taux de maturation complète est faible dans notre population, ce qui est compatible avec cette hypothèse car la majorité des enfants ayant bénéficié d'une maturation complète n'a probablement pas été impliquée dans ce travail, les enfants plus stables ne qualifiant plus pour un traitement par doxapram. Les deux régions dans lesquelles s'est déroulé le recueil possèdent un réseau périnatal étendu. Il aurait été intéressant de connaître le taux de maturation selon les maternités (de périphérie ou universitaires) et en fonction d'améliorer l'information et d'harmoniser les pratiques dans l'ensemble des réseaux de périnatalité. Cette information n'est malheureusement pas disponible et il est illusoire

d’espérer la recueillir rétrospectivement. D’autre part, pour augmenter les effectifs et la puissance de l’étude, on aurait pu étendre le recueil à tous les centres de néonatologie utilisant le doxapram et pouvant doser son taux plasmatique. L’évaluation préliminaire de l’incidence des enfants susceptible de qualifier pour l’étude n’était pas compatible avec la nécessité d’inclure plus de centres. Enfin, nous n’avons pas pu allonger encore la durée du recrutement parce qu’au-delà de 4 ans de recrutement le risque de facteurs de confusion lié à des modifications de pratiques parfois subtiles devient trop important.

Enfin, les abaques de prescription utilisés dans notre étude peuvent se révéler difficiles à utiliser en routine. Ils méritent une simplification pour généraliser la prescription de doxapram prenant en compte l’âge post-conceptionnel et le sexe.

II Conclusion

Notre étude suggère qu'il est nécessaire de prendre en compte le sexe et l'APC en plus du poids pour une prescription de doxapram plus sûre et plus efficace. Cette prise en compte permet en effet une augmentation des posologies, avec des taux sanguins plus stables, et une meilleure efficacité sans augmentation des effets secondaires, ce qui peut être très important pour les centres ne disposant pas du contrôle des taux plasmatiques. Si l'utilisation d'abaques peut être compliquée en pratique de routine, nous pouvons proposer le schéma thérapeutique suivant, plus adapté que la prise en compte du poids seul et tenant globalement compte des posologies proposées par les abaques:

Initiation du traitement toujours après 8 jours de vie (81).

- Posologie initiale chez le garçon : débuter à 1 mg/kg/heure si l'âge gestationnel est inférieur ou égal à 28 semaines d'AG et moins de 28 jours ; augmenter la posologie à 1,2 mg/kg/heure au-delà de 28 jours ou si l'âge gestationnel est supérieur à 28 semaines.
- Posologie initiale chez la fille : débuter à 1,5 mg/kg/heure si l'âge gestationnel est inférieur ou égal à 28 semaines d'AG et moins de 28 jours ; augmenter la posologie à 1,7 mg/kg/heure au-delà de 28 jours ou si l'âge gestationnel est supérieur à 28 semaines.
- Augmenter les posologies par paliers de 0,5 mg/kg/heure si le traitement est inefficace cliniquement, sans dépasser 2,5 mg/kg/heure.

Ce schéma devra être bien sûr être validé par une nouvelle étude pharmaco-clinique, mais il devrait être de toute façon supérieur à la prise en compte du poids seul.

Bibliographie

1. Caturla L. Barbé F. Sex and age-related differences in doxapram pharmacokinetics in neonates. A population pharmacokinetic analysis. 2004 (données non publiées).

2. Larroque B, Bréart G. Survival of very preterm infants : Epipage, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:F139-F144.

3. Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal apnea, bradycardia, or desaturation: Does it matter? J Pediatr. 1998;132:758–9.

4. Hascoët J, Boutroy M. Traitement des apnées du prématuré. Arch Pédiatrie. 1998;5:546–52.

5. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. Eur J Pediatr. 2011; 8;170:1097–105.

6. Hascoet J-M. Risks end Benefits of Therapies for Apnoea in Premature Infants. Drug Saf. 2000;363–79.

7. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal Apnea: What's New? Pediatr Pulmonol. 2008;43:937–44.

8. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. J Perinatol. 2010; 2;31:302–10.

9. Tamim H. Consanguinity and Apnea of Prematurity. Am J Epidemiol. 2003 15;158:942–6.

10. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P, Boyd T, Bednarek F, Paydarfar D. Heritability of Apnea of Prematurity: A Retrospective Twin Study. Pediatrics. 2010 13;126:e779–e787.

11. Hascoet J-M. Le poumon du nouveau-né. Périnatologie. Doin. 2000, pp 231-237

12. Poets CF. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? Sleep Med. 2010;11:701–7.

13. Corvaglia L, Mariani E. Combined oesophageal impedance-pH monitoring in preterm newborn: comparison of two options for layout analysis. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:1027–e81.

14. Corvaglia L, Zama D, Spizzichino M, Aceti A, Mariani E, Capretti MG, et al. The frequency of apneas in very preterm infants is increased after non-acid gastro-esophageal reflux. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:303–e152.

15. Omari TI. Apnea-Associated Reduction in Lower Esophageal Sphincter Tone in Premature Infants. J Pediatr. 2009;154:374–8.

16. Vergales B. Characterization of Periodic Breathing in Preterm Infants. E-PAS2013:4516.286.

17. Gold, de Montgolfier-Aubron. Hyper-réactivité vagale du nouveau-né et du nourrisson : vraie entité ou faux problème ? Journées des Techniques Avancées en gynécologie obstétrique, infertilité, néonatologie, pédiatrie et sage-femme ; 1999.

18. Deykin E, Bauman ML, Kelly DH, Hsieh C-C, Shannon D. Apnea of Infancy and Subsequent Neurologic, Cognitive, and Behavioral Status. Pediatrics. 1984; 1;73:638–45.

19. Wang L-W. Shared Events on the Risk of Cystic Periventricular Leukomalacia and Cerebral Palsy in Preterm Infants.E-PAS2013:3822.347.

20. Greene M. Impact of Bradycardia on Neurodevelopmental Outcome in ELBW Infants. E-PAS2013:2924.459.

21. Pichler G, Urlesberger B, Müller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. Physiol Meas. 2003;24:671–80.

22. Urlesberger B, Kaspirek A, Pichler G, Müller W. Apnoea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. Neuropediatrics. 1999;30:29–33.

23. Apnea TF on PI. Prolonged Infantile Apnea: 1985. Pediatrics. 1985;1;76:129–31.

24. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? Obstet Gynecol Clin North Am. 2012;39:47–63.

25. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3;CD004454.

26. Corvaglia L, Aceti A. In preterm infants with recurrent apnoea, methylxanthine reduces the number of episodes and the use of mechanical ventilation in the short term; caffeine is also associated with improved longer term outcomes. Evid Based Med. 2011 29;16:120–1.

27. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst.Rev. 2010;20;CD000273.

28. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants.Cochrane Database Syst.Rev. 2010;8;CD000140.

29. Kuzemko JA, Paala J. Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. Arch Dis Child. 1973;48:404-6.

30. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. Cochrane Database Syst.Rev. 2010;8;CD000139.

31. Rhein LM. Extended Use of Caffeine Decreases Intermittent Hypoxia in Preterm Infants. E-PAS2013:2180.5.

32. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst.Rev. 2010;8;CD000273.

33. Fuglsang G, Nielsen K, Kjaer Nielsen L, Sennels F, Jakobsen P, Thelle T. The effect of caffeine compared with theophylline in the treatment of idiopathic apnea in premature infants. Acta Paediatr Scand. 1989;78:786–8.

34. Bairam A, Boutroy MJ, Badonnel Y, Vert P. Theophylline versus caffeine: comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. J Pediatr. 1987;110:636–9.

35. Lee TC, Charles B, Steer P, Flenady V, Shearman A. Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity. Clin Pharmacol Ther. 1997;1;61:628–40.

36. Doyle LW. Neonatal Caffeine Treatment Reduces Rates of Developmental Co-Ordination Disorder (DCD) at Five Years of Age in Children Wheighing less than 1251 g at Birth : Results from the Cafeeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial. E-PAS20131165.4

37. Marchal F, Bairam A, Vert P. Neonatal apnea and apneic syndromes. Clin Perinatol. 1987;14:509–29.

38. Edraki M, Pourpulad H, Kargar M, Pishva N, Zare N, Montaseri H. Olfactory stimulation by vanillin prevents apnea in premature newborn infants. Iran J Pediatr. 2013;23:261–8.

39. Joseph LJ, Goldberg S, Picard E. CO2 treatment for apnea. J Pediatr. 2009;154:627–8.

40. Al-Saif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Qurashi M, et al. A Randomized Controlled Trial of Theophylline Versus CO2 Inhalation for Treating Apnea of Prematurity. J Pediatr. 2008;153:513–8.

41. Berterottière D, D'Allest AM, Dehan M, Gaultier C. Effects of increase in body temperature on the breathing pattern in premature infants. J Dev Physiol. 1990;13:303–8.

42. Bohnhorst B, Cech K, Peter C, Doerdelmann M. Oral versus Nasal Route for Placing Feeding Tubes: No Effect on Hypoxemia and Bradycardia in Infants with Apnea of Prematurity. Neonatology. 2010;98:143–9.

43. Bohnhorst B. Skin to Skin Care in the Neonatal Intensive Care Unit: More Data Regarding Seriously Ill Infants Are Badly Needed. Neonatology. 2010;97:318–20.

44. Filippa M, Devouche E, Arioni C, Imberty M, Gratier M. Live maternal speech and singing have beneficial effects on hospitalized preterm infants. Acta Paediatr. 2013;102:1017-20.

45. Rand KM. Preferential Physiologic Response to Maternal Voice and Heartbeat across Different Gestational Ages. E-PAS2013:2922.357.

46. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD002977.

47. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. Cochrane Database Syst. Rev. 2002;(1):CD002272.

48. Roberts CT, Davis PG, Owen LS. Neonatal Non-Invasive Respiratory Support: Synchronised NIPPV, Non-Synchronised NIPPV or Bi-Level CPAP: What Is the Evidence in 2013? Neonatology. 2013;28;104:203–9.

49. Dopram®, Base de données Thériaque, Centre National Hospitalier d'Informations sur le médicament ; 2012.

50. Yost CS. A New Look at the Respiratory Stimulant Doxapram. CNS Drug Rev. 2006;12(3-4):236–49.

51. Martindale. The ExtraPharmacopoeia. The Pharmaceutical Press; London, 1982, p. 363-364.

52. Ishikawa M. Induction of hepatic cytochrome P-450 and drug metabolism by doxapram in the mouse. 1991;109–12.

53. Bairam A, Blanchard PW, Mullahoo K, Beharry K, Laudignon N, Aranda JV. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profiles of keto-doxapram and doxapram in newborn lambs. Pediatr Res. 1990;28:142–6.

54. Riddell PL, Robertson GS. Use of doxapram as an arousal agent in outpatient general anaesthesia. Br J Anaesth. 1978;50:921–4.

55. Davies JA. Blind nasal intubation using dopram hydrochloride. Br J Anaesth. 1968;40:361–4.

56. Houser WC, Schlueter DP. Prolonged doxapram infusion in obesity-hypoventilation syndrome. JAMA J Am Med Assoc. 1978 23;239:340–1.

57. Coutts RT, Jamali F, Malek F, Peliowski A, Finer NN. Urinary metabolites of doxapram in premature neonates. Xenobiotica. 1991;21:1407–18.

58. Jamali F, Coutts RT, Malek F, Finer NN, Peliowski A. Lack of a pharmacokinetic interaction between doxapram and theophylline in apnea of prematurity. Dev Pharmacol Ther. 1991;16:78–82.

59. Hayakawa F, Hakamada S, Kuno K, Nakashima T, Miyachi Y. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity: Desirable dosage and serum concentrations. J Pediatr. 1986;109:138–40.

60. 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. 1991;80:786–91.

61. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Dyst. Rev. 2000;(4):CD000075.

62. 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.

63. Tay-Uyboco J, Kwiatkowski K, Cates DB, Seifert B, Hasan SU, Rigatto H. Clinical and physiological responses to prolonged nasogastric administration of doxapram for apnea of prematurity. Biol Neonate. 1991;59:190–200.

64. Fischer C, Ferdynus C, Gouyon J-B, Semama DS. Doxapram and hypokalaemia in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F416-8.

65. Gershanik J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. N Engl J Med. 1982;25;307(22):1384–8.

66. Brown WJ, Buist NR, Gipson HT, Huston RK, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. Lancet. 1982;29;1(8283):1250.

67. A new analeptic agent: doxapram hydrochloride (Dopram). JAMA J Am Med Assoc. 1966;6;196:855–6.

68. Barrington K, Muttitt S. Randomized, controlled, blinded trial of doxapram for extubation of the very low birthweight infant. Acta Paediatr. 2007;2;87:191–4.

69. Barrington KJ, Finer NN, Torok-Both G, Jamali F, Coutts RT. Dose-Response Relationship of Doxapram in the Therapy for Refractory Idiopathic Apnea of Prematurity. Pediatrics. 1987;1;80:22–7.

70. Eyal F, Alpan G, Sagi E, Glick B, Peleg O, Dgani Y, et al. Aminophylline Versus Doxapram in Idiopathic Apnea of Prematurity: A Double-Blind Controlled Study. Pediatrics. 1985;1;75:709–13.

71. Hunt CE, Inwood RJ, Shannon DC. Respiratory and nonrespiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome. Am Rev Respir Dis. 1979;119:263–9.

72. Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatr Int. 2001;6;43:124–7.

73. Bénard M, Boutroy MJ, Glorieux I, Casper C. Enquête sur l'utilisation du doxapram dans les unités de néonatologie en France. Arch Pédiatrie. 2005;12:151–5.

74. Boutroy M-J. Pharmacology and use of methylxanthines and doxapram for the treatment of neonatal apnoeas, Paediatric Clinical Pharmacology (Ist Edition), Evelyne Jacqz-Aigrain, Imti Choonara, 2006, p. 214-220.

75. Barbe F, Hansen C, Badonnel Y, Legagneur H, Vert P, Boutroy M-J. Severe Side Effects and Drug Plasma Concentrations in Preterm Infants Treated With Doxapram. Ther Drug Monit.1999;21:547-52.

76. Ozaki M, Ishikawa M, Takayanagi Y, Sasaki K. Sex-related differences in rat liver microsomal enzymes and their induction by doxapram. J Pharm Pharmacol. 1993;45:975–8.

77. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. Early Hum Dev. 1987;15:45–52.

78. Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: bridging the basic science with the clinical disease. J Pediatr. 1990;117:833–5.

79. Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 1990;117(1 Pt 2):S2–5.

80. De Villiers GS, Walele A, Van der Merwe P-L, Kalis NN. Second-degree atrioventricular heart block after doxapram administration. J Pediatr. 1998;133:149–50.

81. Hamon I, Valdes V. Différences liées au sexe dans le métabolisme du glutathion (GSH) du grand prématuré. Arch Pediatr. 2011;18:247-52.

Annexes : *Abaques de prescription du doxapram en fonction du sexe et de l'âge post-conceptionnel pour l'obtention d'un taux plasmatique cible de 2 mg/L*

Dose en mg/kg/h à administrer à un GARCON pour obtenir une concentration cible de 2mg/L										
age gestationnel (semaine) / age post natal (jours)	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
7	0,48	0,50	0,52	0,54	0,56	0,58	0,60	0,62	0,64	0,66
14	0,50	0,52	0,54	0,56	0,58	0,60	0,62	0,64	0,66	0,68
21	0,52	0,54	0,56	0,58	0,60	0,62	0,64	0,66	0,68	0,70
28	0,54	0,56	0,58	0,60	0,62	0,64	0,66	0,68	0,70	0,72
35	0,56	0,58	0,60	0,62	0,64	0,66	0,68	0,70	0,72	0,74
42	0,58	0,60	0,62	0,64	0,66	0,68	0,70	0,72	0,74	0,76
49	0,60	0,62	0,64	0,66	0,68	0,70	0,72	0,74	0,76	0,78

Dose en mg/kg/h à administrer à une FILLE pour obtenir une concentration cible de 2mg/L										
age gestationnel (semaine) / age post natal (jours)	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
7	0,75	0,79	0,82	0,85	0,88	0,91	0,94	0,97	1,01	1,04
14	0,79	0,82	0,85	0,88	0,91	0,94	0,97	1,01	1,04	1,07
21	0,82	0,85	0,88	0,91	0,94	0,97	1,01	1,04	1,07	1,10
28	0,85	0,88	0,91	0,94	0,97	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13
35	0,88	0,91	0,94	0,97	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13	1,16
42	0,91	0,94	0,97	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13	1,16	1,19
49	0,94	0,97	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13	1,16	1,19	1,23

VU

NANCY, le **16 septembre 2013**

Le Président de Thèse

Professeur J-M. HASCOËT

NANCY, le **18 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6600

NANCY, le 26/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Les apnées du prématuré sont un problème récurrent en néonatologie. Le doxapram, analeptique respiratoire, s'inscrit comme un traitement de seconde intention des apnées idiopathiques réfractaires. Cependant, son index thérapeutique est étroit et la variabilité interindividuelle grande. Cette dernière est en partie liée au sexe et à l'âge post-conceptionnel. Le but de notre étude est de valider l'utilisation d'abaques de prescription prenant en compte ces deux paramètres. Nous avons réalisé une étude prospective, bicentrique et randomisée en double aveugle de deux modes de prescription. Nous avons inclus 85 patients (39 dans le groupe « abaques » et 46 dans le groupe « poids ») et recueilli pour chacun d'eux les taux plasmatiques de doxapram et de kétodoxapram. Nous avons noté une tendance à avoir des taux plasmatiques plus stables dans le groupe « abaques », ainsi qu'une efficacité significativement plus importante sans augmentation des effets secondaires. Nous avons montré également que les posologies de départ suivant les recommandations étaient trop basses avec dans un cas sur quatre des taux plasmatiques inférieurs au seuil d'efficacité. Notre étude suggère donc qu'il faut prendre en compte le sexe et l'âge post-conceptionnel en plus du poids pour la prescription de doxapram. Cependant, le manque de puissance ne permet pas de conclure formellement. A la suite de l'étude, nous proposons un nouveau schéma de prescription qui devra être validé par une nouvelle étude pharmaco-clinique.

TITRE EN ANGLAIS

Taking into account postconceptional age and gender improves doxapram pharmacokinetics and efficacy in premature infants.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2013

MOTS-CLEFS : apnées du prématuré, doxapram, sexe, âge post-conceptionnel

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex