

UTILISATION DU DOPRAM EN NEONATOLOGIE

Présentation :



DOPRAM 20 mg/mL (100 mg/5 mL)

- Produit allemand
- 1 amp. à 5 mL = 100 mg doxapram
Excipient : eau pour injectable (pas de conservateur)
- Boîte de 10 amp. à 10 mL
- Prix public : env 56 Frs (code article 455125)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)

Pratiques en Néonatalogie aux HUG

INDICATIONS POSOLOGIE RISQUES	DILUTION STABILITE APRES DILUTION	MODE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
<p>Apnée du prématuré</p> <p>Dose de charge IV : 2.5 mg/kg</p> <p><i>Puis</i></p> <p>Perfusion IV continue : 0.5 à 1 mg/kg/h (titrer à la dose minimale efficace, max. 1.5 mg/kg/h*)</p> <p>Dose max. totale (traitement): 400 mg</p>	<p>Dilution avec NaCl 0.9% ou G5%</p> <p>(conc. max. 2 mg/mL)</p> <p>Stable 24h</p>	<p>Dose de charge IV sur 1 heure</p> <p>Perfusion IV continue sur 24h (conc. max. 2 mg/ml, débit max. 1.5 mg/kg/h)</p> <p>Exceptionnellement, sur ordre médical, peut être administré oralement</p>	<p>pH 3.5 à 5</p> <p>Osmolarité: 159 mOsm/L</p> <p>Compatible avec G10%, nutrition parentérale 2-en-1 (APT), caféine</p> <p>Incompatible avec solutions alcalines, lipides, bicarbonate de sodium, furosémide, cefotaxime</p> <p>Eviter extravasation car très agressif (de préférence VVC si disponible)</p>

* Certaines références indiquent un débit maximal de 2.5 mg/kg/h⁵. A ce débit, le doxapram est potentiellement toxique en particulier en présence d'une hémorragie cérébrale ou d'un trouble épileptique. Il est recommandé de ne pas dépasser 1.5 mg/kg/h.

→ **Risques :** Tachycardie, troubles gastro-intestinaux, convulsions (hautes doses et hauts débits), hypokaliémie

Données de la littérature

1. Indication et posologie:

- Stimulant respiratoire central (analeptique)

→ Apnée idiopathique du prématuré **réfractaire à la caféine**. Les effets de la caféine et du doxapram sur la stimulation de la respiration sont additifs.

Autres :

- Apnée ou dépression respiratoire après narcose
- Hypercapnie aigue lors de pathologie pulmonaire chronique
- Dépression respiratoire médicamenteuse

La posologie comprend une **dose de charge (2.5 mg/kg)** à administrer sur 1h puis une **perfusion IV continue à 0.5 à 1 mg/kg/h**. La dose maximale cumulée pour le traitement est de **400 mg**.

2. Etudes cliniques, propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques :

L'apnée (pause respiratoire > 20 sec) peut conduire à des hypoxémies et ainsi perturber le fonctionnement d'autres organes (tractus gastro-intestinal notamment). L'utilisation du doxapram réduit la fréquence des apnées pendant les premiers jours de traitement mais il n'y a pas d'évidence démontrée à l'heure actuelle sur les bénéfices à long terme. Une étude a mis en évidence une association entre la dose totale et la durée du traitement de doxapram et un retard du développement mental après 18 mois chez des prématurés < 1250g traités à la naissance pour des apnées par doxapram. Il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'un effet délétère du doxapram, du conservateur présent dans la formulation américaine (alcool benzylique, non présent dans le produit utilisé aux HUG) ou de l'apnée en elle-même voire de ses causes. Il n'y a pas d'évidence non plus à l'heure actuelle que le doxapram apporte un bénéfice comme stimulant respiratoire lors de l'extubation des nouveaux-nés.

Le doxapram est habituellement administré en perfusion continue. L'effet sur la respiration après une injection IV unique apparaît rapidement après 20-40 secondes et dure env. 5 à 10 min. La voie orale est éventuellement possible (dose orale journalière doit être doublée par rapport à la dose IV en raison de la mauvaise absorption gastro-intestinale).

Le doxapram est métabolisé par le foie (demi-vie chez le bébé : 7 heures, plus longue lors de la première semaine de vie (12h)). Le doxapram s'accumule dans les tissus et certains métabolites sont actifs (keto-doxapram). L'effet thérapeutique se manifeste à des taux plasmatiques entre 2 et 4 ng/ml de doxapram (9 ng/ml doxapram + keto-doxapram), les effets indésirables étant dose-dépendants et survenant lors de taux > 5 ng/ml de doxapram. Toutefois, il n'y a **pas suffisamment d'éléments pour justifier un suivi thérapeutique systématique (TDM) du doxapram à l'heure actuelle**.

A noter que le doxapram a été retiré du BNF 2011-2012 par le comité en charge de la rédaction car jugé non compatible pour une inclusion dans l'ouvrage. Il figure toujours dans le Neonatal formulary 2015 (NNF7) et le Pediatric and neonatal dosage handbook 22eEd, 2015.

3. Administration orale :

Les bébés ayant répondu au doxapram par voie IV peuvent éventuellement être switchés à un traitement par voie PO. Toutefois, en raison de la mauvaise résorption gastrique, ceci n'est réalisé que de manière exceptionnelle.

La posologie recommandée est de : **6 mg/kg/dose 4x/jour (soit 24 mg/kg/24 heures)** à diluer dans un peu de G5%.

Pour éviter un gaspillage du produit dont l'approvisionnement à l'étranger n'est pas facile, il est recommandé de préparer des seringues de Dopram destinées à la voie orale à partir des ampoules injectables (100 mg = 5 mL) :

- Prélever les 4 doses journalières au même moment à partir d'une ampoule de 5 mL dans des seringues orales (réévaluer le volume de Dopram à prélever en cas de modification de dose).
- Jeter le reste de solution de Dopram
- Bouchonner les 4 seringues orales et les étiqueter au nom du patient, avec la date de préparation
- Conserver les seringues orales au frigo pour la journée. A utiliser dans les 24h.
- Informer les collègues de la disponibilité de ces seringues au frigo et ajouter un commentaire dans Clinisoft pour que les doses du jour soient facilement retrouvées dans le frigo.

4. Effets indésirables et interactions :

En cas d'**administration trop rapide ou de posologie élevée** (> 1 mg/kg/h pdt 36 à 48h), différents phénomènes d'excitation peuvent être observés, tels que :

- Tremblements, hypersudation, vomissements, NEC

- Hypertension modérée, bloc atrio-ventriculaire. Des prolongations du QTc ont été rapportées chez les prématurés et il convient d'être prudent lors d'association avec d'autres molécules pouvant allonger le QT. Le risque d'hypertension augmente lors d'association avec les sympathomimétiques (amines et autres).
- Convulsions (hautes doses)
- Hypokaliémie (en particulier chez < 28 sem AG)

Les premiers signes apparaissant lors de toxicité sont une tachycardie, une élévation de la pression artérielle et une hyperréflexie.

La présence d'une hémorragie cérébrale ou un trouble épileptique préexistant augmente le risque d'effets indésirables.

Lors d'extravasation, des risques tissulaires sont à craindre.

Voie **orale** : ralentissement de la vidange gastrique, troubles gastro-intestinaux

Monitoring recommandé : saturation, pression artérielle, fréquence cardiaque, pCO₂ et pO₂ transcutané, potassium

5. Contre-indications :

- Épilepsie ou autres états convulsifs, hypertension artérielle sévère, pneumothorax, embolie pulmonaire
- Accidents cérébraux vasculaires récents, œdème cérébral
- Hypersensibilité au doxapram

REFERENCES :

1. Monographie du produit Dopram, Carinopharm, / 2. Neonatal Formulary 7, 2015, BMJ Group et complément site internet (<http://www.neonatalformulary.com/>) / 3. RCPCH (Royal college of paediatrics and child health). BNF for children 2011-12. London: BMJ 2005 / 4. RCPCH (Royal college of paediatrics and child health), Medicines for Children, 2^e Ed, London: RCPCH Publications, 2003 / 5. Taketomo CK et al (Ed). Pediatric and neonatal Dosage Handbook. 18e Ed, Hudson: Lexi-Comp's, 2011 / 6. DJ Henderson-Smart, PG Davis. Prophylactic doxapram for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants undergoing endotracheal extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD001966 uptodate 06.2009 / 7. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000074 uptodate 06.2009 / 8. Sreenan C et al. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants : association with prolonged doxapram therapy for apnea. *J Pediatr* 2001;139:832-7 / 9. Touw DJ et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *EJHP Science* 2007;13:83-91 / 10. Soldin OP, Soldin SJ. Review: Therapeutic Drug Monitoring in Pediatrics. *Therapeutic Drug Monitoring*;2002;24:1-8 / 11. Base de données Assistance Pharmaceutique HUG / Gray A et al. Injectable drugs guide. PhP Pharmaceutical Press: London 2011 / Päd-IV, 3^e Ed, Zuckschwerdt: München, 2009 / Fischer C et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013 ;98 :F416-418