

TRAITEMENT DU CANAL ARTERIEL EN NEONATOLOGIE

Présentation :

IBUPROFENE HUG SER 40 mg / 10 mL



- 1 seringue contient :
- Ibuprofene 40 mg/10mL (4 mg/mL)
Type de sel : arginine
- 1 sachet contient 10 seringues
Prix : env. 15 Frs (code article : 483388)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)
- Stabilité courte : 4 sem
-> vérifier date exp. sur étiquette !
-> gestion du stock par APUs
- A remplacé Indometacine HUG Kit et Peda (produit français)



- Suspension 100 mg/5mL (20 mg/mL) 200 mL
- Prix public : 9.80 Frs (code article)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)
- Stabilité après ouverture aux HUG : 2 mois

Pratiques en Néonatalogie aux HUG

Nom	Indication Posologie	Préparation	Mode d'administration	Particularités
IBUPROFENE HUG (ibuprofène arginine) Ser. 40 mg/10mL (4 mg/mL)	Traitement IV 3 jours consécutifs (24h d'intervalle entre chaque dose) : - Dose initiale : 10 mg/kg - 2 ^e et 3 ^e doses : 5 mg/kg	Purge à travers le prolongateur jusqu'à la dose à administrer (arrondir jusqu'au volume supérieur (graduation par 0.2 mL) puis programmation du volume à administrer sur le PSE Si besoin arrondir systématiquement le volume sur la pompe à la valeur supérieure Exemple : dose 5 mg -> volume à administrer = 1.25 mL • Purger la seringue à 1.4 mL • Régler le volume sur la pompe à 1.3 mL	Mini-perfusion sur 15 à 30 min avec filtre en ligne (PALL Posidyne Neo à 0.2 microns)	pH 6.8 à 7.8 Osmolarité: 310 à 360 mOsm/L Contient 3.6 mg/mL (0.16 mmol/mL) de Na+ Compatible en Y avec G5%, émulsions lipidiques Incompatible avec APT Eviter extravasation car très agressif
ALGIFOR (ibuprofène) Susp. PO 100 mg/5 mL (20 mg/mL)	Traitement PO si alimentation entérale rétablie et pas de voie IV à disposition Traitement 3 jours consécutifs (24h d'intervalle entre chaque dose) - Dose initiale : 20 mg/kg - 2 ^e et 3 ^e doses : 10 mg/kg	Diluer dose 1 :1 avec eau ppi avant administration (hyperosmolaire) Ex. volume à administrer = 0.5 mL -> diluer avec 0.5 mL de eau ppi (volume total 1 mL)	PO ou sonde entérale	Osmolarité: 1835 mOsm/L Excipients : benzoate de sodium, sorbitol, saccharose, cyclamate de sodium

→ **Risques** : Insuffisance rénale, hémorragie digestive et intracrânienne, perforation intestinale

Historique aux HUG

L'**indométacine** a été considérée comme traitement de **premier choix** lors de persistance du canal artériel pendant de nombreuses années aux HUG pour des raisons économiques. L'**ibuprofène** (Pedeia importé de France) était utilisé en **second choix** ou **lors d'insuffisance rénale**.

A compter de avril 2021, une fabrication HUG à base d'ibuprofène est désormais disponible à faible coût. En raison d'une efficacité bien démontrée, d'une large utilisation de par le monde et d'un profil d'effets indésirables plus favorable, l'ibuprofène HUG devient le traitement de 1^{er} choix pour la fermeture du canal artériel en néonatalogie.

Données de la littérature

1. Formes d'ibuprofène sur le marché

L'ibuprofène est un racemat. Un racemat contient à proportions égales les deux énantiomères (R,S) de la molécule. Le Dexibuprofène (ibuprofène S(+)) dextrogyre est la forme active de l'ibuprofène.¹ Il est commercialisé en Suisse uniquement sous forme de comprimés (ex. Seractil). Les études réalisées sur le canal artériel ont évalué le racemat d'ibuprofène.

IL existe 3 sels différents d'ibuprofène pour les formes injectables: ibuprofène lysine, ibuprofène trométhamine (ibuprofène-THAM), ibuprofène arginine. Les différents sels utilisés servent à stabiliser la solution pour maintenir un pH basique. Les premières études cliniques sur le canal artériel réalisées aux USA ont utilisé l'ibuprofène lysine. Bien que la plupart des études n'indiquent pas quel sel a été testé, les deux autres sels ont également été testés dans la littérature dans cette indication. Il est possible que l'efficacité pour la fermeture du canal artériel et la tolérance du produit ne soient pas totalement similaires entre les différents sels. Une étude rétrospective sur 179 nouveaux-nés semble montrer que le taux de 2^e cure serait plus important avec l'ibuprofène arginine qu'avec l'ibuprofène trométhamine ou l'indométhacine.²

2. Indication officielle de l'ibuprofène:

Pedeia® ibuprofène trométhamine (enregistré en France): fermeture du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.^{3,4}

NeoProfen® ibuprofène lysine (enregistré aux USA) : fermeture du canal artériel persistant aux conséquences cliniques significatives chez les nouveau-nés prématurés d'un poids compris entre 500 et 1500 g, n'ayant pas dépassé 32 semaines d'âge gestationnel et lorsque la prise en charge thérapeutique habituelle (restriction hydrique, diurétiques, assistance respiratoire, etc) s'avère inefficace.⁵

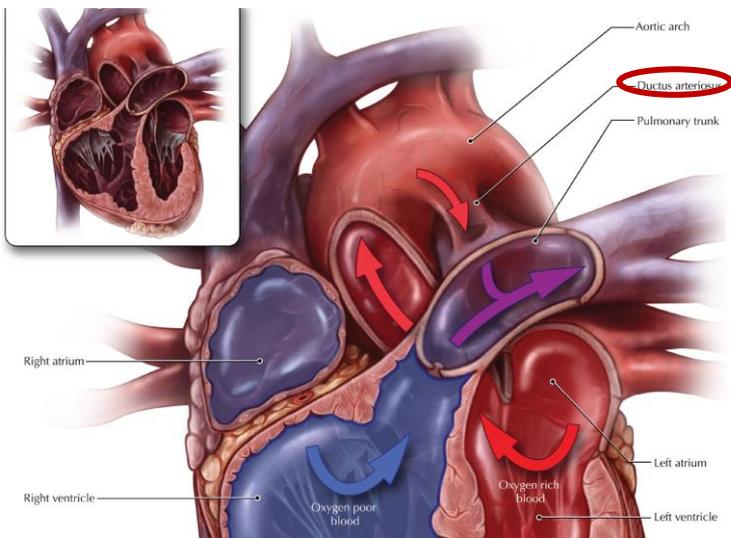
3. Etudes cliniques et propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques:

Canal artériel persistant du prématuré

Lors de la grossesse, la circulation fœtale ne passe pas par les poumons. Un vaisseau sanguin situé près du cœur, appelé canal artériel ou canal de Botal, reliant l'aorte et l'artère pulmonaire, draine la majeure partie du sang éjecté par le ventricule droit directement vers l'aorte, sans passer par les poumons³. A la **naissance**, la teneur artérielle en oxygène augmente et la quantité de prostaglandines circulantes décroît. Ces deux changements contribuent à la **fermeture du canal artériel**. Le sang éjecté par le ventricule droit est alors dirigé vers les poumons via l'artère pulmonaire, comme chez les adultes (fig.)^{6,7}

Chez les **enfants à terme**, la fermeture du canal artériel débute à la naissance et est généralement complète dans les 12 heures qui suivent.

Chez les **prématurés**, la quantité de prostaglandines et prostacyclines circulantes (PGE₂ et PGI₂) est plus élevée que chez les enfants à terme, et des difficultés respiratoires peuvent conduire à une hypoxie. Ces deux facteurs peuvent contribuer à une non-fermeture du canal artériel. Cette anomalie s'appelle « **persistance du canal artériel** » ou « **patent ductus arteriosus** » (PDA), définie par la non-fermeture du canal artériel pendant les premières 72h de vie⁷. Sa fréquence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance.⁸ Environ 40% à 70% des enfants avec un poids de naissance inférieur à 1 kg ont des signes cliniques de persistance du canal artériel, alors que cette fréquence n'est que de 7% entre 1.5 et 1.75 kg et de 1/2000 enfants nés à terme. La persistance du canal artériel peut être la cause de troubles pulmonaires et cardiaques, dont l'intensité dépend du degré de shunt gauche-droit. Au niveau pulmonaire, on peut observer une augmentation du débit pulmonaire et la survenue d'œdème pulmonaire avec un risque d'hémorragie pulmonaire. Au niveau cardiaque, un canal ouvert peut entraîner une insuffisance cardiaque. Si le shunt gauche droit est conséquent, la perfusion systémique des organes diminue (ex. perfusion rénale) et des hémorragies intracrâniennes peuvent survenir⁴. Le risque de décès chez les nouveau-nés avec une persistance du canal artériel est augmenté d'un facteur 8 par rapport à ceux dont le canal s'est fermé.^{7,9}



Dans certaines situations cliniques (malformations cardiaques ducto-dépendantes), le canal artériel est maintenu ouvert par l'utilisation de prostaglandines (alprostadil (PGE₁), Prostin VR) jusqu'à ce qu'une chirurgie soit possible.

Mécanisme d'action et pharmacocinétique

L'ibuprofène (comme l'indométacine) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il diminue la synthèse des prostaglandines via le blocage d'une enzyme appelée la cyclo-oxygénase (COX, fig. 2). Il existe deux isoformes de cette enzyme, la COX1 et la COX2, toutes deux impliquées dans la production des prostaglandines.¹⁰ Les prostaglandines (type E₂ principalement) sont des substances endogènes impliquées dans le maintien de l'ouverture du canal artériel. La diminution de la synthèse des prostaglandines de manière non sélective constitue probablement le principal mode d'action de l'ibuprofène dans le traitement du canal artériel persistant.⁸

La demi-vie de l'ibuprofène chez le bébé âgé de 3 mois est d'environ 1.6 heures. L'élimination de l'ibuprofène et de ses métabolites se fait principalement par voie rénale. L'ibuprofène inhibe moins fortement la COX1 que l'indométacine.¹⁰ La pharmacocinétique des deux énantiomères composant le racemat d'ibuprofène est différente chez l'adulte. La forme R-ibuprofène (non active) peut être métabolisée en forme S-ibuprofène active au niveau hépatique (env. 50% d'inversion mais large variabilité interindividuelle) en particulier lors d'administration PO (métabolisme de premier passage). Ceci expliquerait pourquoi, à doses égales, l'ibuprofène PO serait plus efficace que l'ibuprofène IV. Le taux de conversion entre les deux formes n'a pas été investiguée chez le nouveau-né et il n'y a pas de donnée si l'activité de l'enzyme responsable (*alpha-methylacyl-CoA-racemase*) est similaire à celle de l'adulte.²

L'indométacine est fortement liée à l'albumine (99%). Elle est métabolisée au niveau hépatique et sa demi-vie est de l'ordre de 20h chez les prématurés de moins de 2 semaines. L'élimination de l'indométacine et de ses métabolites se fait au niveau gastrointestinal (cycle entérohépatique) et urinaire. L'indométacine inhibe plus fortement la COX1 que l'ibuprofène, conduisant à une vasoconstriction au niveau gastrointestinal, cérébral et rénal, et possiblement à des effets indésirables notamment au niveau rénal (oligurie). La vasoconstriction au niveau cérébral pourrait en revanche avoir un effet préventif sur l'hémorragie intraventriculaire.⁷

Etudes cliniques

L'administration entérale d'ibuprofène a été évaluée en raison notamment d'un avantage économique et conduirait selon les doses administrées à des effets similaires ou supérieurs à l'ibuprofène. Dans une étude réalisée en 2012 chez 80 enfants prématurés de ≤ 28 sem (poids < 1000 g, âge post-natal 48-96h), l'administration d'ibuprofène (10-5-5 mg/kg/j) était plus efficace par voie orale (16% de PDA persistant) que par voie IV (38% de PDA résistant).¹⁸ Le mécanisme par lequel l'administration orale serait plus efficace n'est pas clair. Une hypothèse réside dans le fait que par voie orale, les taux d'ibuprofène au niveau du ductus arteriosus seraient plus élevés suite à un shunt via le foramen ovale après absorption orale.¹⁹ L'alternative évoquée plus haut d'une conversion de la forme R-ibuprofène non active en S-ibuprofène lors du premier passage hépatique est une autre hypothèse.²

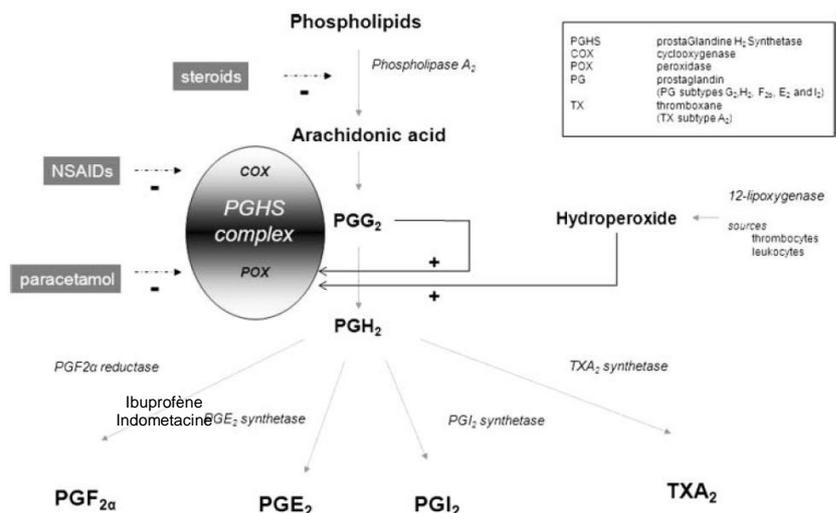
Selon une méta-analyse récente datant de 2018, l'ibuprofène à hautes doses PO (15 à 20 mg/kg puis 7.5 à 10 mg/kg administré chaque 12 à 24h pour un total de 3 doses) aurait la plus haute probabilité de fermeture du canal hémodynamiquement significatif. L'ibuprofène à hautes doses IV (15 à 20 mg/kg puis 7.5 à 10 mg/kg administré chaque 12 à 24h pour un total de 3 doses) aurait également une meilleure efficacité que l'ibuprofène à dose standard IV (10 mg/kg puis 5 mg/kg administré chaque 12 à 24h pour un total de 3 doses) cela n'a été montré que sur un petit collectif de patients. Dans cette métanalyse, l'indométacine IV (0.1 à 0.3mg/kg administré chaque 12 à 24h pour un total de 3 doses) était plus efficace que l'ibuprofène IV à dose standard.¹⁵

Le traitement du PDA est probablement l'un des plus débattus de toute la néonatalogie. Le choix pour les HUG de l'utilisation de l'ibuprofène arginine IV à dose standard et de l'ibuprofène PO à hautes doses repose sur un choix combinant une bonne efficacité clinique avec un risque limité d'effets indésirables.

Autres traitements pour le canal artériel

Le **paracétamol** a été utilisé avec succès à hautes doses PO (60 mg/kg/jour pendant 2-7 jours) dans quelques études chez des très grands prématurés (n=29) après échec de l'ibuprofène pour la fermeture du canal artériel et pourrait représenter un traitement alternatif en cas d'échec avec les inhibiteurs non sélectifs des COX.¹⁶ La méta-analyse citée précédemment indique une bonne efficacité sans les risques connus sous AINS de NEC et d'oligurie.¹⁵

Le site d'action du paracétamol dans la cascade conduisant à la production des prostaglandines à partir d'acide arachidonique est différent des AINS et se traduit par une inhibition compétitive d'une enzyme de type peroxidase (POX).¹⁶



Le mécanisme conduisant à une fermeture du canal artériel n'est toutefois pas élucidé car le paracétamol exerce au contraire des AINS une action principalement centrale et d'autres facteurs que l'inhibition de la POX entrent probablement en jeu pour expliquer les effets observés. En l'absence de données comparatives avec l'indométacine et l'ibuprofène, d'évaluation de la sécurité d'utilisation du paracétamol à haute dose dans cette population, le paracétamol n'est pas recommandé dans cette indication à l'heure actuelle. Toutefois, il peut être considéré dans les situations où un AINS est contre-indiqué, en particulier lors d'hémorragies fraîches.¹⁶

3. Posologie de l'ibuprofène en néonatalogie aux HUG

L'administration se fait par voie intraveineuse ou orale (si nutrition entérale complète et pas de voie IV disponible).

→ Ibuprofène IV³

Une cure correspond à trois doses de Ibuprofen HUG IV (comme anciennement pour le Pede^a) à 24 heures d'intervalle. La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante :

- 1^{ère} injection : 10 mg/kg
- 2^{ème} et 3^{ème} injections : 5 mg/kg

Si le canal artériel ne s'est pas fermé 48 heures après la dernière injection ou s'il s'ouvre à nouveau, une deuxième cure de 3 doses peut être administrée, comme indiqué ci-dessus. Si l'état du nouveau-né reste inchangé après la deuxième cure de trois doses, le traitement chirurgical de la persistance du canal artériel peut être envisagé en fonction de son impact hémodynamique et clinique.

→ Ibuprofène PO¹⁵

Une cure correspond à trois doses d'Algifor susp PO à 24 heures d'intervalle. La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante :

- 1^{ère} dose PO : 20 mg/kg
- 2^{ème} et 3^{ème} dose PO : 10 mg/kg

4. Contre-indications de l'ibuprofène

- Infection non contrôlée
- Tout type de saignement actif, en particulier une hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale (considérer éventuellement le paracétamol dans ces situations)
- Cardiopathies congénitales quand l'ouverture du canal artériel est nécessaire pour assurer un débit sanguin pulmonaire ou général satisfaisant (atrésie pulmonaire, tétralogie de Fallot sévère ou sévère coarctation de l'aorte)
- Troubles de la coagulation, thrombocytopénie
- Entérocolite nécrosante
- Altération importante de la fonction rénale (< 0.5 à 1 mL/kg/h d'urine)
- Ictère sévère ou maladie hépatique

5. Effets indésirables de l'ibuprofène

- Réactions **cardiovasculaires** : hémorragie intracrânienne
- Réactions **gastro-intestinales** : hémorragie digestive, distension abdominale, vomissements, méléna, iléus transitoire, perforation de l'intestin grêle ou du gros intestin et entérocolite nécrosante
- Réactions **rénales** (indométacine > ibuprofène): insuffisance rénale, y compris un ou plusieurs des troubles suivants : oligurie transitoire, hypercréatininémie, réduction du sodium, chlorure ou potassium urinaires, de l'osmolalité urinaire, de la clairance de l'eau libre et du taux de filtration glomérulaire

RÉFÉRENCES :

1. Evans AM. Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. Clin Rheumatol (2001) (Suppl):S9-S14 / 2. Dersch-Mills D et al. Effectiveness of Injectable Ibuprofen Salts and Indomethacin to Treat Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Observational Cohort Study. Can J Hosp Pharm. 2018;71:22-8 / 3. Monographie du produit, Pede^a / 4. The European Medicines Agency – Committee for Human Medicinal Products « European Public Assessment Report (EPAR) – Pede^a. Consulté le 09.12.20 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000549/human_med_000973.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 / 5. Monographie du produit NeoProfen® / 6. Prescrire Rédaction. Canal artériel persistant du prématuré. Rev Prescrire 2006; 26(270): 203-5 / 7. Sekar KC. Treating Patent ductus arteriosus in neonates: evaluating current therapies. http://img.medscape.com/images/825/399/825399_reprint.pdf , Consulté le 09.12.20 / 8. Ibuprofen IV Orphan Europe physician's brochure, version 20/01/2004 / 9. Noori S et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm

infants. *Pediatrics* 2009;123:e138-e144 / 15. Mitra S. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA*. 2018;319(12):1221-1238/ 16. Allegaert K et al. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child* 2013;98:462–466 / 17. Dani C et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:590-6 / 18. Erdevi O et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure : a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F279-83 / 19. Amitai Y et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F76