

# UTILISATION DE LA CAFEINE EN NEONATOLOGIE

## Présentation :



### Caféine citrate HUG fiol. (40 mg = 4 mL)

- 1 mL contient **10 mg de citrate de caféine (corresp. à 5 mg de caféine base)**
- Sachet de 10 fioles (1x10)
- Prix : env. 33 Frs (code article : 487387)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)

### Caféine citrate HUG solution orale 30 mL (10 mg = 1 mL)

- 1 mL contient **10 mg de citrate de caféine (corresp. à 5 mg de caféine base)**. Excipient : parabènes (conservateur)
- Prix : env 1.00 Frs (code article : 408715)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C). Stable 2 mois après ouverture

Il existe sur le marché suisse une solution injectable et buvable de caféine citrate (Peyona) enregistrée pour le traitement de l'apnée primaire chez le nouveau-né prématuré. Cependant, ce produit ne contient pas la même concentration que les produits HUG (20 mg/mL de citrate de caféine vs 10 mg/mL de citrate de caféine) et son prix est élevé.

## Pratiques en Néonatalogie aux HUG

INDICATIONS POSOLOGIE	MODE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
Apnée du prématuré  <b>Dose de charge IV ou PO :</b> <b>20 mg/kg (caféine citrate) (max 40 mg/kg/dose)*</b> <i>Puis 24h après</i>  <b>Dose entretien IV ou PO :</b> <b>5 à 10 mg/kg (caféine citrate) 1x/jour (max 20 mg/kg/dose et 20 mg/kg/jour)*</b>	IV bolus (dose entretien) Mini-perfusion IV sur 20 à 30 min (dose de charge)  PO indépendamment des repas (avant, pendant ou après le repas, pas d'importance)	pH 2 à 3 <b>Compatible</b> avec G10%, G20%, lipides 20% et nutrition parentérale, dopamine, fentanyl Demi-vie: - nouveau-né: T ½ 100 h - bébé > 9 mois: T ½ 5 h (= adulte)  Contient des parabènes Osmolarité 170 mOsm/L Stable 2 mois après ouverture

➔ **Risques : Tachycardie, troubles digestifs (aggravation d'un reflux), irritabilité**

### \*Attention : Equivalence caféine base et citrate de caféine (sel):

Le sel utilisé dans la préparation des ampoules et de la solution orale est le **citrate** de caféine. Le poids moléculaire du sel de caféine par rapport à la caféine sous forme de base est différent.

**2 mg de citrate de caféine = 1 mg de caféine base**

➔ **Risque de prescrire et d'administrer le double de la dose!**

La posologie indiquée dans la plupart des références est exprimée en **citrate de caféine**. S'assurer lors de la préparation et de l'administration que la **prescription est en milligrammes de citrate de caféine** ou adapter selon l'équivalence si elle est exprimée en caféine base.

## Données de la littérature

### 1. Indications :

- Apnée idiopathique du prématuré : pause respiratoire  $\geq 20$  sec, ou pause plus courte accompagnée de bradycardie ( $< 100$  BPM), de cyanose ou de pâleur.

### **Autres possibilités d'emploi en prophylaxie (à évaluer au cas par cas):**

- Pour éviter les réintubations pour apnées
- Pour diminuer le risque de dysplasie bronchopulmonaire
- Pour améliorer le taux de survie sans handicap neurologique résiduel

### 2. Etudes cliniques, propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques :

La caféine fait partie des stimulants respiratoires centraux non spécifiques (analeptique), dérivé des méthylxanthines, agissant surtout au niveau du bulbe rachidien.

Le mode d'action de la caféine au niveau cellulaire n'est pas clairement établi. La plupart des effets observés sont liés à un antagonisme des récepteurs à l'adénosine. La caféine augmente la sensibilité des centres respiratoires médullaires au CO<sub>2</sub> (action particulièrement évidente dans l'apnée du prématuré ou en cas de respiration de Cheyne-Stokes) et améliore la contraction musculaire au niveau du diaphragme. Par conséquent, sous caféine, la respiration est stimulée à un taux de PaCO<sub>2</sub> plus bas et la ventilation est plus élevée à une valeur de PaCO<sub>2</sub> donnée. Elle augmente aussi le métabolisme de façon générale (glycogénolyse, lipolyse) et la consommation en oxygène de même que les taux de catécholamines circulants. On observe une vasodilatation périphérique favorisant l'oxygénation tissulaire et une vasoconstriction cérébrale et un léger effet diurétique (augmentation de l'excrétion urinaire de calcium).

Par comparaison, le doxapram fait partie des stimulants respiratoires électifs du glomus carotidien. Il agit avant tout par stimulation réflexe des chémorécepteurs périphériques. Les effets de la caféine et du doxapram sur la stimulation de la respiration sont additifs (mécanismes d'action différents). Le doxapram est généralement utilisé pour le traitement des apnées du prématuré réfractaires à la caféine. (Pour plus d'infos : [protocole en NEONAT](#))

La caféine est éliminée chez le prématuré et le nouveau-né essentiellement par voie rénale (86%) sous forme inchangée. La demi-vie est proche de 100h (range 43 – 230h). Chez le bébé de  $> 9$  mois, l'enfant et l'adulte, elle est métabolisée de manière extensive par le foie (CYP1A2) et la demi-vie est alors de 5h. La demi-vie est prolongée lors de cholestase hépatique. La clairance de la caféine est augmentée par le phénobarbital, l'intervalle de dose devant alors être réduit aux 12h. En raison de la longue demi-vie, un intervalle de 5-7 jours après la fin du traitement de caféine et un départ à domicile est recommandé. La biodisponibilité orale de la caféine est très bonne.

Un effet est généralement observé 4 heures après la dose de charge. En l'absence d'effet, une seconde dose de charge peut être administrée. En raison de la grande variabilité interindividuelle dans la réponse à la caféine et une faible relation entre la concentration et l'effet, un **monitoring thérapeutique de routine n'est pas recommandé à dose standard**. Un dosage **peut être effectué en l'absence d'effet** (ex. en l'absence d'effet de la seconde dose de charge) **ou lors de signes toxiques** observés. Les taux thérapeutiques visés sont de 10 à 20 mg/L (taux résiduels de caféine base, corresp. à 25 à 150  $\mu\text{mol/L}$ ) mais des taux supérieurs jusqu'à 35 mg/L (180  $\mu\text{mol/L}$ ) sont parfois nécessaires. L'élimination de la caféine peut être accélérée par le phénobarbital et la phénytoïne (taux plasmatiques plus bas) et inhibée par le fluconazole (taux plasmatiques plus élevés). L'élimination peut également être ralentie chez les enfants atteints d'hépatite cholestatique.

Dans l'utilisation pour l'extubation, la dose utilisée pour le traitement de l'apnée est habituellement suffisante. Une dose de charge plus élevée (80 mg/kg) suivie par une dose d'entretien de 20 mg/kg est préconisée dans certaines références pour les prématurés de  $< 30$  sem mais induit généralement une tachycardie importante (170 – 190 battements/min). Dans une méta-analyse en 2023 évaluant les avantages de hautes doses (dose de charge  $> 20$  mg/kg et dose d'entretien  $> 10$  mg/kg/jour) vs doses standard, le risque de bronchodysplasie pulmonaire était réduit de 25%

chez les patients traités en prévention d'une réintubation lors de l'utilisation à hautes doses. L'utilisation pour l'extubation n'est actuellement pas recommandée en routine aux HUG.

La caféine est le traitement de premier choix pour l'apnée du prématuré en raison de sa longue demi-vie conduisant à des taux plasmatiques élevés et constants. Les bénéfices de la caféine ont été largement démontrés par le CAP trial, essai clinique multicentrique ayant inclus plus de 2000 nouveau-nés de moins de 28 semaines de gestation. A court terme, la caféine réduisait le nombre d'épisodes d'apnée, facilitait l'extubation des prématurés et réduisait l'incidence de bronchodysplasie pulmonaire. Une réduction temporaire de la prise pondérale était survenue au cours des trois premières semaines suivant le traitement mais sans conséquence sur la mortalité ou le développement cérébral. Cela a été confirmé par un suivi à 21 mois, qui montrait que la survie sans trouble du développement neurologique était supérieure dans le groupe caféine et qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de poids, taille et périmètre crânien. Les patients inclus dans le CAP trial ont été suivis jusqu'à l'âge de 11 ans, ce qui a permis de démontrer que l'utilisation de la caféine en période néonatale est sûre et que des bénéfices, notamment au niveau de la motricité, persistent jusqu'à cet âge. Les nombreux bénéfices démontrés et le profil de sécurité de cette molécule tendent vers une utilisation avec des indications plus larges, notamment en prophylaxie chez les nouveau-nés prématurés de très petit poids de naissance (<1500g), même si cette utilisation reste débattue.

### **3. Effets indésirables principaux et précautions:**

- Tremblements, insomnie, tachycardie, vomissements.
- L'administration IV trop rapide augmenterait le risque d'arythmie. Il est recommandé d'administrer la dose de charge en mini-perfusion sur 30 min. Les références pédiatriques recommandent également d'administrer la dose d'entretien sur 10 min. Toutefois, l'expérience en néonatalogie aux HUG n'a pas montré d'effets indésirables si cette dose est administrée en IVD.
- En cas de surdosage les effets suivants peuvent survenir : tachycardie et agitation (1<sup>er</sup> signes de toxicité), hyperglycémie, hypertonie, arrêt cardiorespiratoire (décrit lors de surdosage de 10x la dose), convulsions également rapportées. Les signes de surdosage n'apparaissent pas avant des taux plasmatiques > 50 mg/L de caféine base (260 µmol/L).

### **Précautions :**

- Épilepsie ou autres états convulsifs

*Monitoring recommandé* : fréquence cardiaque, nombre et sévérité des apnées, év. taux plasmatiques (cf. *propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques*). Considérer un arrêt du traitement si fréquence cardiaque > 180 battements/min.

### **RÉFÉRENCES :**

**CAP Trial:** Schmidt B et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006;354:2112-21 / Schmidt B et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007;357:1893-902 / Schmidt B et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA. 2012;307(3):275-282. / Schmidt B et al. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. JAMA Pediatr. 2017;171(6):564-572. / Doyle L et al. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1.251 g at birth. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(10):1318-1324.

**Autres références:** <https://swisspeddose.ch/fr/> / Taketomo CK et al (Ed). Pediatric and neonatal Dosage Handbook. 25e Ed, Hudson: Lexi-Comp's, 2018-2019 et online dans Uptodate / Neofax online dans Micromedex / Päd-IV 3e Ed, 2009 / UCL Injectable Medicines administration guide. 3e Ed, Wiley Blackwell 2010 / Anonyme. Caffeine for apnoea of prematurity: check dose regimen before use. Drug Safety Update 2008;2:9 / Stevenson DK. On the caffeination of prematurity. N Engl J Med 2007;357:1967-8 / Giroud JP, Mathé G, Meyniel G et al. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. 2<sup>e</sup> Ed, 1988 / Mutschler E et al. Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxicologie. 8<sup>e</sup> Ed, Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2001 / Touw DJ et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. EJHP Science 2007;13:83-91 / Soldin OP, Soldin SJ. Review: Therapeutic Drug Monitoring in Pediatrics. Therapeutic Drug Monitoring;2002;24:1-8 // Wickworth LC. Does caffeine treatment for apnoea of prematurity improve neurodevelopmental outcome in later life? Arch Dis Child 2010;95:757-9 / Mitanchez D et al. Hyperglycémies des nouveau-nés très prématurés. Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction. 2001;3:217-23 / Eichenwald E et al. Apnea for Prematurity. Pediatrics 2016; 137(1) :e20153757 / Dobson et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. J Pediatr 2014; 164:992-8 / Shrestha B et al. Caffeine citrate - Is it a silver bullet in neonatology? J Pediatr & Neo 2017;58:391-97. / Bruschetti M et al: Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. Cochrane Database Syst Rev 2023;CD013873. / McPherson C et al: Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine. J Perinatol 2022; 42:631-35.