

# Utilisation du DOPRAM en néonatalogie

## Présentation



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

- Produit importé d'Allemagne
- 1 ampoule à 5 mL = 100 mg de doxapram
- Excipient : eau pour préparations injectables (pas de conservateur)
- Boite de 10 ampoules à 5 mL
- Prix public : environ 56 CHF
- Code article : 455125
- Conservation : à température ambiante (15-25°C)

## Pratiques en néonatalogie

Indications, Posologie et Risques	Dilution Stabilité après dilution	Mode d'administration	Particularités
<p>Apnée du prématuré <b>Dose de charge IV :</b> <b>2.5 mg/kg</b> <i>puis</i> <b>Perfusion IV continue :</b> <b>0.5 à 1 mg/kg/h</b> (titrer à la dose minimale efficace, max. 2 mg/kg/h) <b>Dose max. totale pour le traitement : 400 mg</b> <b>Risques : Tachycardie, troubles gastro-intestinaux, convulsions (hautes doses et hauts débits), hypokaliémie</b></p>	<p>Dilution avec NaCl 0.9% ou G5% (conc. max. 2 mg/mL) Stable 24h</p>	<p>Dose de charge en perfusion IV sur 1 heure <i>puis</i> Perfusion IV continue sur 24h (conc. max. 2 mg/mL, débit max. 2 mg/kg/h)</p> <p>Exceptionnellement, sur ordre médical, peut être administré oralement</p>	<p>pH 3.5 à 5 Osmolarité : 159 mOsm/L <b>Compatible</b> avec G10%, nutrition parentérale 2-en-1 (APT), caféine <b>Incompatible</b> avec solutions alcalines, lipides, bicarbonate de sodium, furosémide, cefotaxime Eviter extravasation car très agressif (de préférence VVC si disponible)</p>

## Données de la littérature

### 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 1 heure puis une **perfusion IV continue de 0.5 à 1 mg/kg/h (max 2 mg/kg/h)**. **La dose maximale totale cumulée pour le traitement est de 400 mg.**

## Etudes cliniques, propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques

L'apnée (pause respiratoire > 20 secondes) 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 < 1250 g 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 sont dose-dépendants et surviennent 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 ne figure plus dans le Taketomo. Pediatric and neonatal dosage Handbook 25eEd, 2018-2019.

## 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.

## Effets indésirables et interactions

En cas d'**administration trop rapide ou de posologie élevée** (> 1 mg/kg/h pendant 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 qui apparaissent lors d'une toxicité sont : tachycardie, élévation de la pression artérielle et 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, pCO<sub>2</sub> et pO<sub>2</sub> transcutané, potassium

## Contre-indications

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

## Références

Monographie du produit Dopram, Carinopharm / Swisspeddose <https://db.swisspeddose.ch/fr/> / 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908519/> / 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494987/> / 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743509/> / Touw DJ et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *EJHP Science* 2007;13:83-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665740/> / Soldin OP, Soldin SJ. Review: Therapeutic Drug Monitoring in Pediatrics. *Therapeutic Drug Monitoring*;2002;24:1-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805714/> / Gray A et al. *Injectable drugs guide.* PhP Pharmaceutical Press: London 2011 / Päd-IV, 3<sup>e</sup> Ed, Zuckschwerdt: München, 2009 / Fischer C et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013 ;98 :F416-418 <https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/98/5/F416.full.pdf>