DESCRIPTION DE LA PHARMACOTHÉRAPIE UTILISÉE DANS LE TRAITEMENT DES CONVULSIONS NÉONATALES DANS UN CENTRE TERTIAIRE PÉDIATRIQUE

Geneviève Laflamme[1,2], Rémy Lamontagne[3], Éric Proulx[1], Isabelle Laverdière[1,4,5], Nicolas Chrestian[3,6,7], Mireille Guillot[3,6,7], Christian Héroux[1,4,7]

[1]Département de pharmacie, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; [2]Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec (Québec) Canada; [3]Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec) Canada; [4]Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; [5]Axe Oncologie, Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec (Québec) Canada; [6]Département de pédiatrie, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; [7]Axe Reproduction, santé de la mère et de l'enfant, Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec (Québec) Canada;

INTRODUCTION

- Une prise en charge rapide et efficace des convulsions néonatales est essentielle pour contrôler les crises et prévenir les complications neurologiques à long terme.
- Le diagnostic clinique demeure difficile.
- En raison des particularités sémiologiques et pharmacocinétiques propres au nouveau-né, la prise en charge des convulsions néonatales diffère de celle du status epilepticus pédiatrique.
- Les données probantes quant aux meilleures options thérapeutiques pour cette population vulnérable sont limitées.

MÉTHODOLOGIE

- Étude rétrospective observationnelle.
- Données de soins d'un centre tertiaire de pédiatrie.
- Objectif principal: décrire les médicaments utilisés dans le traitement aigu des convulsions néonatales.
  - Un traitement aigu des convulsions est défini comme une dose de charge d'un médicament anti-crise d'épilepsie (MACE) administré entre le début des convulsions et une période de 24h sans recours à une dose de charge supplémentaire.
- Objectifs secondaires:
  - Comparer les MACE utilisés dans le traitement aigu des convulsions aux lignes directrices en vigueur.
  - Décrire le dernier MACE administré lors du traitement aigu des convulsions.
  - Décrire les MACE reçus en traitement d'entretien à l'hôpital et au congé.
- Critères d'inclusion:
  - Nouveau-nés de moins de 44 semaines d'âge post-conceptionnel.
  - Crise convulsive suspectée ou confirmée.
  - Au moins un MACE avant 15 jours de vie.
  - Épisode survenu entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2021.
- Critères d'exclusion:
  - Convulsions secondaires à des troubles métaboliques transitoires, autorésolutives à la correction de l'anomalie métabolique ou électrolytique.

Référence

1. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, et coll. Treatment of seizures in the neonate : Guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia 2023; 64(10):2550-2570.

Remerciements

Cette étude a été réalisée grâce à une subvention de recherche clinique de la Fondation du CHU de Québec- Université Laval. Nous remercions également Mei-Anne Girard, étudiante en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval pour sa participation à la collecte des données.

RÉSULTATS

- 199 patients ont été inclus et ont reçu initialement jusqu'à 16 traitements aigus (médiane: 2; écart interquartile: 1-4).
- 4 patients n'ont reçu aucun traitement aigu. Ils ont reçu initialement un traitement d'entretien.
- En 1re intention, les MACE les plus utilisés étaient le phénobarbital (80%), le lorazépam (12%) et le lévétiracétam (6%).
  - En 2e intention (n=117): phénobarbital (71%), lévétiracétam (10%), lorazépam (9%).
  - En 3e intention (n=82): phénytoïne (34%), lévétiracétam (26%), phénobarbital (24%).
- L'efficacité des 1re, 2e et 3e intentions à contrôler les convulsions durant 24h était de 40%, 30% et 29%, respectivement.
- Les derniers MACE administrés lors du traitement aigu des convulsions étaient principalement le phénobarbital (53%), la phénytoïne (15%) et le lévétiracétam (13%).
- 9,5% des patients (19/199) ont reçu au moins 1 cofacteur vitaminique, soit de la pyridoxine (n=18), de la biotine (n=16), de l'acide folinique (n=7) et du pyridoxal-5-phosphate (n=9).

TABLEAU 1

Caractéristiques de la population à l'étude

Sexe (n=199)	
Garçon, n (%)	123 (62)
Age gestationnel (semaines) (n=199)	
Moyenne (écart-type)	38 2/7 (3 0/7)
Étendue	23 4/7 à 41 5/7
Prématuré (< 37 semaines), n (%)	39 (20)
À terme (≥ 37 semaines), n (%)	160 (80)
Poids à la naissance (g) (n=199)	
Moyenne (écart-type)	3198 (718)
Étendue	650 à 4720
Apgar à 5 minutes (n=199)	
Moyenne (écart-type)	6,6 (3,0)
Âge au début des convulsions (heures) (n=182)	
Médiane (écart interquartile)	16 (7,09 - 36,84)
Provenance (n=199)	
Naissance au site de l'étude	34 (17)
Transfert d'un autre centre hospitalier	153 (77)
Admission en pédiatrie	12 (6)
Étiologie des convulsions*, n (%) (n=199)	
Encéphalopathie hypoxique ischémique	88 (44)
Saignement	39 (20)
ACV/ischémie	15 (8)
Infection	13 (7)
Cause génétique	12 (6)
Cause métabolique	4 (2)
Malformations cérébrales	3 (2)
Syndrome épileptique	3 (2)
Toxique/sevrage	2 (1)
Autre	2 (1)
Inconnue	23 (12)
Convulsion exclue	15 (8)
Type de convulsion, n (%) (n=196)	
Clinique	163 (83)
Électrographique	18 (9)
Électroclinique	15 (8)
Réanimation néonatale, n (%) (n=199)	
Intubation	58 (29)
Compressions cardiaques	23 (11)
Épinéphrine	14 (7)
Refroidissement thérapeutique, n (%) (n=199)	51 (26)

* Plus d'une étiologie possible

TABLEAU 2

Doses prescrites pour les principaux médicaments lors de leur première utilisation en traitement aigu des convulsions

Médicaments	n	Dose moyenne (mg/kg)	Écart-type
Phénobarbital (bolus)	180	19,81	1,09
Phénobarbital (1re dose post bolus)	67	10,35	2,17
Lévétiracétam	64	41,11	10,59
Phénytoïne	64	19,76	0,96
Lorazépam	54	0,09	0,02
Topiramate	33	9,57	1,47

TABLEAU 3

Issues cliniques et traitements d'entretien

Orientation au départ, n (%) (n=199)	
Domicile	103 (52)
Centre hospitalier	45 (23)
Soins palliatifs	11 (6)
Décès	15 (8)
Donnée manquante	25 (13)
MACE en traitement d'entretien, n (%) (n=142)	
Lévétiracétam PO	131 (92)
Topiramate	49 (35)
Lévétiracétam IV	34 (24)
Phénobarbital PO	21 (15)
Phénobarbital IV	12 (8)
Carbamazépine	8 (6)
Phénytoïne IV	6 (4)
Phénytoïne PO	5 (4)
Clobazam	5 (4)
Lamotrigine	2 (1)
Nitrazépam	1 (1)
Lacosamide IV	1 (1)
MACE lors du départ à domicile, n (%) (n=116)	
Lévétiracétam	108 (93)
Topiramate	34 (29)
Carbamazépine	7 (6)
Phénobarbital	6 (5)
Clobazam	1 (1)
Nombre de MACE lors du départ à domicile	
1	82 (71)
2	30 (26)
3	4 (3)

IV : intraveineux; MACE : médicament anti-crise d'épilepsie; PO : per os

FIGURE 1

Fréquence d'utilisation des médicaments pour les 6 premières lignes de traitement des convulsions

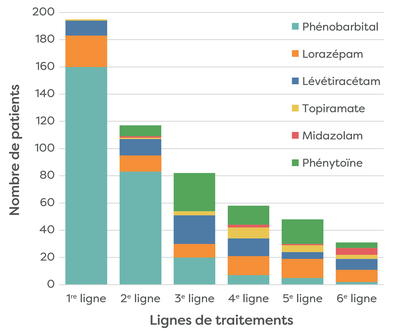
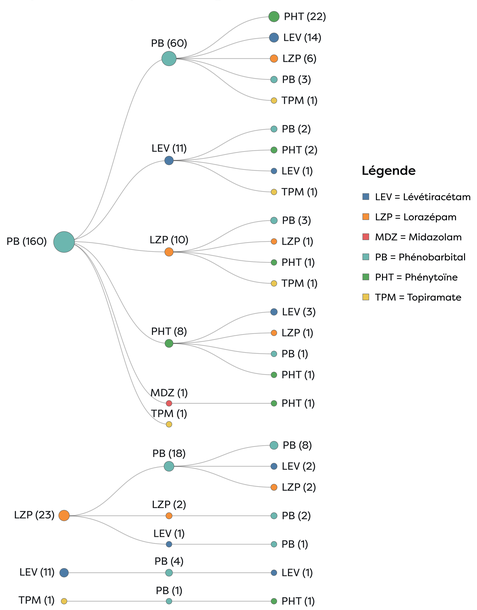


FIGURE 2

Séquences des 3 premières lignes de traitement des convulsions



DISCUSSION

- Les séquences de traitements observées démontrent une diversité importante des trajectoires, avec certains patients recevant plusieurs lignes successives de MACE.
- Cette hétérogénéité concorde avec l'absence de consensus clair sur l'enchaînement optimal des traitements après l'échec des premières lignes.

CONFORMITÉ AUX LIGNES DIRECTRICES DE L'INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY[1]

- Bien que publiées en 2023, soit après la période durant laquelle les patients ont été traités, ces lignes directrices constituent un cadre pertinent pour analyser la conformité et identifier des cibles d'intervention.
- Le choix de traitement de 1re ligne était conforme aux recommandations d'utilisation du phénobarbital dans 80% des cas.
  - 66% (60/91) des patients réfractaires à un bolus de phénobarbital en 1re ligne ont reçu une 2e dose, en accord avec les recommandations.
  - Les doses moyennes de phénobarbital étaient conformes avec les doses recommandées de 20 mg/kg en bolus et 10 mg/kg en 1re dose post bolus.
- La phénytoïne et le lévétiracétam sont recommandés pour les patients ne répondant pas à un traitement de 1re ligne.
  - Un de ces médicaments a été administré chez 61% (19/31) et 78% (36/46) des patients à la suite de l'échec à 1 ou 2 doses de phénobarbital, respectivement.
  - Les doses de charge moyennes de phénytoïne et de lévétiracétam étaient conformes aux doses recommandées de 20 mg/kg et 40 mg/kg respectivement.
- Le lorazépam n'est pas recommandé en 1re ou 2e ligne de traitement, contrairement au status epilepticus pédiatrique pour lequel les benzodiazépines sont recommandées en 1re ligne.
  - Dans notre étude, son utilisation était présente dès la 1re ligne de traitement.
  - Lorsque le lorazépam était utilisé en 1re ligne, il a été inefficace dans 91% (21/23) des cas et 86% (18/21) de ceux-ci ont reçu du phénobarbital en 2e ligne.

CONCLUSION

Le phénobarbital était l'agent le plus utilisé en 1re intention, conformément aux recommandations.

La majorité des patients requièrent des traitements aigus additionnels. Les MACE employés après la 1re ligne présentent une variabilité importante.

Cette étude souligne la nécessité de développer un algorithme thérapeutique afin d'harmoniser les pratiques et de guider la prise en charge pharmacologique des convulsions néonatales.