



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DS 6176

Université de Nancy I

1990

**ETUDES EXPERIMENTALES ET APPLICATIONS CLINIQUES
DU DOXAPRAM, NEUROSTIMULANT RESPIRATOIRE**

THESE

présentée et soutenue publiquement

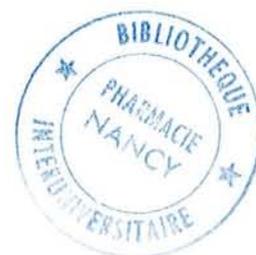
le **23 octobre 1990**

pour obtenir le

DOCTORAT de l' UNIVERSITE de NANCY I

par

Aida BAIRAM



MEMBRES DU JURY

Président :	M. P. VERT	Professeur
Juges :	M. G. SIEST	Professeur
	M. J. ARANDA	Professeur
	M. J.P. CRANCE	Professeur



104 012678 6

Ce travail est le fruit d'une collaboration de trois laboratoires :

- *Le laboratoire de Pharmacologie du Développement*, Institut de Recherche à Montréal, dirigé par **Monsieur le Professeur Jack V. ARANDA**

- *Le Laboratoire de Physiologie Respiratoire*, Université de Sherbrooke (Québec, Canada), dirigé par **Monsieur le Professeur Michel BUREAU**

- *L'Unité INSERM 272 "Pathologie et Biologie du Développement Humain"* à Nancy, dirigée par **Monsieur le Professeur Paul VERT.**

Il est le témoignage d'un parfait échange de savoir et de connaissances dont nous avons eu la chance de profiter.

Il a donné lieu aux publications suivantes :

BAIRAM A., BLANCHARD P.W., MULLAHOO K., BEHARRY K., LAUDIGNON N., ARANDA J.V., Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profiles of keto-doxapram and doxapram in newborn lambs. *Pediatr. Res.*, 1990, 28 : 142.

BAIRAM A., CANET E., PRAUD J.P., ARANDA J.V., BUREAU M., Role of carotid chemoreceptors in the ventilatory response to keto-doxapram in lambs. *Respir. Physiol.*, 1990, accepté pour publication.

BAIRAM A., BLANCHARD P.W., BUREAU M.A., LAUDIGNON N., COTE A., ARANDA J.V., The interaction of doxapram and caffeine on ventilation in newborn lambs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, soumis pour publication.

A Monsieur le Professeur Paul VERT,

Professeur de Pédiatrie
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques

qui nous a accueilli chaleureusement au sein de son équipe, nous a permis de bénéficier de son enseignement et de partager sa passion scientifique.

Il nous a toujours assuré de son encouragement, de son soutien et de son amitié.

Pour son savoir et ses qualités humaines, puisse-t-il trouver, ici, le témoignage de notre respect et de notre estime.

A Messieurs les Membres du Jury,

Monsieur le Professeur Gérard SIEST,
Professeur de Biochimie Pharmacologique

pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail.

Monsieur le Professeur Jack V. ARANDA,
Professeur de Pédiatrie, Pharmacologie et Thérapeutique
Université McGill, Montréal

pour la richesse de ses connaissances et son
dévouement à la recherche.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre CRANCE,
Professeur de Physiologie
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

qui nous a accueilli au sein de son équipe.

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.

Qu'ils trouvent, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A la mémoire de mes parents

A ma soeur Hayat

A mes frères Moussa et Antoine

A Nicole LAUDIGNON, Kay BEHARRY, Anne CORTEY et Laurence
GOURET

A tous ceux qui m'ont aidée dans ce travail en France et au Canada

A tous mes amis...

Je dédie ce travail

LISTE DES ABREVIATIONS

Vt	volume courant ou volume tidal : volume d'air ou de gaz que le sujet inhale à chaque inspiration ; il est rejeté vers l'atmosphère à chaque expiration. Ce volume est exprimé en ml ou en l.
f	fréquence respiratoire : nombre de cycles ventilatoires par minute.
Ti	durée de l'inspiration en secondes.
Te	durée de l'expiration en secondes.
Ttot	durée totale d'un cycle respiratoire en secondes, "période" .
$\dot{V}E$	ventilation minute ou débit ventilatoire expiré : volume de gaz ventilé par unité de temps. Le débit V est égal au produit du volume courant (Vt) par la fréquence ventilatoire (f), exprimé en ml/mn ou l/mn.
Ti/Ttot	temps inspiratoire effectif : rapport de la durée de l'inspiration sur la durée totale d'un cycle ventilatoire.
Vt/Ti	débit inspiratoire moyen : rapport du volume courant sur la durée de l'inspiration, exprimé en ml/sec ou l/sec.
PaO ₂	pression partielle d'oxygène dans le sang artériel en mmHg.
PaCO ₂	pression partielle de CO ₂ dans le sang artériel en mmHg.
T 1/2	demi-vie plasmatique : temps, en heure, nécessaire pour que la concentration plasmatique maximale de produit diminue de moitié.
Vd	volume apparent de distribution : concept purement virtuel, volume dans lequel la totalité du produit serait uniformément distribuée pour donner la concentration plasmatique observée.
AUC	aire sous la courbe : quantité de produit administrée, contenue dans la circulation générale.
Cl	clairance globale du produit : quantité de produit, en mg/kg, de poids corporel et par heure, éliminé ou épuisé par l'organisme

TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS	p. 1
PREMIERE PARTIE	p. 3
Physiopathologie des apnées du prématuré	p. 4
Définition	p. 5
Incidence	p. 6
Pathogénie	p. 7
Immaturité centrale	p. 7
Rôle des chémorécepteurs	p. 9
Rôle des mécanorécepteurs	p. 11
Coordination entre les muscles respiratoires	p. 13
Conséquences hémodynamiques de l'apnée	p. 14
Traitement	p. 15
DEUXIEME PARTIE	p. 17
Doxapram, stimulant respiratoire	p. 18
Introduction	p. 19
Site et mécanisme d'action	p. 19
Effet non ventilatoire	p. 22
Propriétés cinétiques, métabolisme et toxicité	p. 22
Utilisation clinique du doxapram	p. 25
Chez l'adulte	p. 25
Chez l'enfant	p. 25
Description générale de la méthode d'exploration	p. 31
Préparation de l'animal	p. 32
Enregistrement des paramètres ventilatoires	p. 32
Principales étapes du dosage du médicament	p. 34

TROISIEME PARTIE	p. 37
Chapitre 1 : Effet pharmacodynamique et pharmacocinétique du céto-doxapram comparé au doxapram	p. 38
Résumé	p. 39
Introduction	p. 40
Sujets et méthodes	p. 41
Résultats	p. 44
Discussion	p. 58
Conclusion	p. 59
Chapitre 2 : Rôle des chémorécepteurs carotidiens dans l'action ventilatoire du céto-doxapram. Effets dose-réponse	p. 60
Résumé	p. 61
Introduction	p. 62
Matériels et méthodes	p. 62
Résultats	p. 65
Discussion	p. 75
Conclusion	p. 76
Chapitre 3 : Réponse ventilatoire à la caféine ou au doxapram et effet de l'association des deux médicaments chez l'agneau nouveau-né	p. 77
Résumé	p. 78
Introduction	p. 79
Matériels et méthodes	p. 79
Résultats	p. 83
Discussion	p. 94
Conclusion	p. 97
CONCLUSION	p. 98
RESUME FRANCAIS	p. 101
RESUME ANGLAIS	p. 106
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p. 108



AVANT PROPOS

Le nouveau-né prématuré présente souvent des troubles de la commande ventilatoire qui sont à l'origine d'apnées appelées "apnées idiopathiques du prématuré". Il s'agit donc d'une pathologie du développement dont le déterminisme reste méconnu. Parmi les moyens thérapeutiques, on utilise de longue date les stimulants du système nerveux central ayant un effet sur la commande ventilatoire, tels que les méthylxanthines, la théophylline ou la caféine.

Cependant, de nombreux prématurés ne répondent pas à ce traitement. C'est pourquoi une molécule différente, le doxapram, a été récemment proposée de manière relativement empirique. Il s'agit également d'un stimulant du système nerveux central possédant une activité sélective sur les centres respiratoires. Celle-ci est essentiellement médiée par les chémorécepteurs périphériques par modification du seuil de sensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

Les données concernant le métabolisme et les effets du doxapram, restent encore fragmentaires et posent de nouveaux problèmes. Parmi ceux-ci, nous nous sommes attachés à répondre aux questions suivantes :

1) le doxapram étant rapidement métabolisé en céto-doxapram, cette molécule est-elle active ? Si oui, quelle est la part de la drogue mère et de ce métabolite dans les effets observés, et quelle est leur cinétique respective ?

2) Le doxapram ayant un effet connu sur le seuil de réponse des chémorécepteurs carotidiens, en est-il de même pour le céto-doxapram ?

3) L'association méthylxanthines-doxapram, proposée empiriquement en clinique humaine, a-t-elle un fondement scientifique ?

Avant d'aborder les différents travaux expérimentaux qui font l'objet de cette thèse, nous rappellerons la physiologie et la physiopathologie de la commande ventilatoire chez le nouveau-né prématuré, ainsi que les données déjà établies sur le doxapram.

PREMIERE PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE DES APNEES DU PREMATURE

Les apnées idiopathiques représentent, chez le prématuré, un des plus importants troubles respiratoires de la période néonatale. A court terme, le risque est l'arrêt cardiorespiratoire (Gabriel et Albani, 1976) ; à long terme, c'est celui de troubles du développement neurologique (Perlman et Wolpe, 1985).

DEFINITION

L'apnée pathologique est définie par la plupart des auteurs comme un arrêt de la ventilation alvéolaire d'une durée supérieure ou égale à 15 secondes en l'absence de bradycardie, ou de moins de 15 secondes lorsqu'elle est associée à une bradycardie inférieure à 100 battements par minute (Spitzer et Fox, 1986).

Deux types d'apnées sont décrits : l'apnée centrale, ou apnée diaphragmatique, au cours de laquelle l'arrêt ventilatoire est lié à un arrêt des mouvements thoraciques, et l'apnée obstructive où les mouvements thoraciques persistent et où l'arrêt ventilatoire est lié à une obstruction des voies aériennes supérieures. Ces deux types d'apnées peuvent être associés : il s'agit alors d'apnées mixtes. Par contre, la respiration périodique associant des arrêts respiratoires très courts, de durée supérieure ou égale à 3 secondes et séparés par des périodes de moins de 20 secondes de respiration normale, est considérée comme un phénomène physiologique "bénin". La respiration périodique n'est considérée comme pathologique que si elle s'accompagne d'une hypoxémie (Kelly et Shanon, 1979).

La survenue d'apnées idiopathiques chez le prématuré est un phénomène maturatif. En général, elles disparaissent lorsque l'âge post-conceptionnel atteint 37 semaines. Les apnées idiopathiques supposent qu'on ait exclu les apnées secondaires contemporaines d'une pathologie comme :

- une septicémie
- des troubles neurologiques (convulsions, hémorragie intracranienne, méningite)
- des troubles métaboliques (hypocalcémie, hypoglycémie...)
- des troubles de la thermorégulation
- une dépression centrale d'origine médicamenteuse
- une anémie.

INCIDENCE

Pour Alden et coll. (1972), 84 % des enfants de poids de naissance inférieur à 1000 grammes présentent des apnées idiopathiques. La fréquence n'est que de 25% pour tous les enfants de moins de 2500 g (Daily et coll., 1969). Cette différence selon l'âge gestationnel montre l'importance et le rôle du développement dans la pathogénie des apnées. La majorité des enfants d'âge gestationnel de 28 et 29 semaines développe des apnées (Henderson-Smart, 1981). Classiquement, celles-ci apparaissent à partir du 2ème jour de vie et leur fréquence maximale se situe au cours de la première semaine. L'incidence des différents types d'apnées varie selon les études. Guilleminault et coll. (1975) ont montré que toutes les apnées détectées chez 11 prématurés sont centrales. Pour Korner et coll. (1978), les apnées obstructives et mixtes ne présentent que 3 et 5 % des apnées enregistrées chez 8 prématurés. Par contre, Mathew et coll. (1982) ont noté que les apnées obstructives sont prédominantes et que sur 102 épisodes d'apnées détectés chez 9 prématurés, 94 sont de nature obstructive. Sur une population plus importante de 76 enfants, Dransfield et coll. (1983) ont montré que, sur 433 épisodes d'apnée idiopathique, 55% étaient de type central, 12 % obstructif et 33 % étaient de type mixte. Trente deux pour cent des enfants n'ont présenté que des apnées centrales. Donc, chez 68% des enfants, les apnées centrales n'étaient pas prédominantes.

PATHOGENIE

Immaturité centrale

La rythmicité ventilatoire est expliquée par deux modèles complémentaires. Selon Von Euler (1983), la rythmicité correspond à un système oscillateur/interrupteur. La commande inspiratoire centrale est modulée ou interrompue par d'autres messages afférents issus des chémorécepteurs centraux et/ou périphériques et de mécanorécepteurs. Cet oscillateur dépend d'un pacemaker situé dans le tronc cérébral. Celui-ci envoie, à travers un intégrateur moteur et sensoriel, des décharges régulières aux muscles respiratoires afin de réguler la durée d'un cycle respiratoire. Les interconnexions entre les neurones respiratoires permettent une intégration complète entre les afférences sensorielles et les efferences motrices.

L'immaturité du système nerveux est à l'origine d'une régulation imparfaite des décharges rythmiques du tronc cérébral, facilitant la survenue des apnées chez les prématurés. L'hypothèse d'une diminution du nombre des interconnexions neuronales proposée par Parmelee et Stern en 1972 a pu être confirmée par des études anatomiques (Purpura, 1975; Takashima et Becker, 1986 ; Brozanski et coll., 1987), et d'autre part par les études électrophysiologiques d'Henderson-Smart (1983). Celles-ci ont montré que les potentiels évoqués auditifs sont plus lents chez les enfants prématurés présentant des apnées que chez les enfants sans apnées ou chez les nouveau-nés à terme, et la disparition des apnées s'accompagne de la maturation des potentiels évoqués auditifs ; les centres auditifs et cardiorespiratoires ont une localisation voisine dans le tronc cérébral et l'enregistrement des potentiels auditifs reflète la maturation de cette région.

Plusieurs études ont montré le rôle de neuromodulateurs, c'est-à-dire de substances endogènes du système nerveux central qui modulent la neurotransmission pré- ou post-synaptique, dans le contrôle ventilatoire en période néonatale. Certains sont inhibiteurs (adénosine, acide γ -aminobutyrique, opioïdes, prostaglandines et sérotonine), d'autres, excitateurs (progestérone, substance p, thyrotrophin-releasing hormone - TRH et catécholamines) (Lagercrantz, 1984, 1987 ; Dempsy et coll., 1986 ; Moss et Inman, 1989). Seront détaillés l'effet de l'adénosine puis des opioïdes.

L'adénosine, à la différence de son effet chez l'adulte (Maxwell et coll., 1986), abolit les mouvements respiratoires chez l'agneau foetal (Smith et coll., 1986) et diminue la ventilation chez le lapin nouveau-né (Runold et coll., 1986). L'administration des dérivés des xanthines, théophylline ou caféine (antagonistes de l'adénosine) stimule la respiration chez l'enfant (Gerhardt et coll., 1983) et bloque la réponse dépressive à l'hypoxie chez l'animal (Lagercrantz et coll., 1984 ; Darnall et Bruce, 1987).

Une concentration plasmatique élevée d'opioïdes (β -endorphine et enképhaline) a été notée chez l'animal hypoxique (Moss et Inman, 1989). Dans le liquide céphalo-rachidien d'enfants apnéiques, la concentrations d'opioïdes est aussi élevée (Sankaran et coll., 1986 ; Myer et coll., 1987). La naloxone, antagoniste des endorphines, abolit l'effet déresseur de l'hypoxie (Hazinski et coll., 1981 ; Long et Lawson, 1983), et diminue le nombre d'apnées et le pourcentage de la respiration périodique chez les enfants présentant une élévation du taux d'endorphine dans le liquide céphalo-rachidien (Orlowski, 1986). Durant l'hypoxie, il est à noter qu'il existe des interactions entre endorphines, substance p, sérotonine et catécholamines (Lagercrantz, 1987 ; Padbury et coll., 1987 ; Martinez et coll., 1990). Les neuromodulateurs influencent donc le contrôle ventilatoire en période néonatale. Or,

à cette période, les connections neuronales, dendritiques et synaptiques sont incomplètement développées au niveau du système nerveux et des centres respiratoires ; un déséquilibre entre les différents neuromodulateurs perturberait le système de contrôle ventilatoire et participerait à la survenue d'apnées.

Le rythme ventilatoire du nouveau-né varie considérablement au cours du sommeil. Alors que pendant le sommeil calme la respiration est sous contrôle métabolique, pendant le sommeil agité, elle est sous l'influence du comportement de l'enfant (Phillipson, 1978). Le sommeil agité est caractérisé non seulement par une irrégularité de la fréquence respiratoire et une instabilité du volume courant (Hathorn, 1974), mais aussi par un nombre d'apnées plus élevé qu'en sommeil calme (Hoppenbrouwers, 1977). Le sommeil agité est considéré comme un stade encore primitif du développement neurologique alors que le sommeil calme reflète une plus grande maturation corticale. Pour un âge gestationnel de 28 semaines, le sommeil calme est pratiquement inexistant alors qu'il représente presque 50 % du temps de sommeil chez l'enfant de 34 semaines (Parmelee et coll., 1972).

Rôle des chémorécepteurs

L'existence chez le nouveau-né humain de mécanismes chémoréflexes de régulation ventilatoire sensibles aux variations d'O₂ et de CO₂ ont été démontrés par Becquart (1971). La réponse aux stimuli chez le nouveau-né et le prématuré diffère de celle observée chez l'adulte. Les particularités de chaque réponse sont les suivantes :

- Réponse au CO₂

La sensibilité ventilatoire au CO₂ est définie comme le rapport de la variation de ventilation à la variation de PaCO₂ ($\Delta\dot{V}_E/\Delta PaCO_2$). Chez le nouveau-né, la

sensibilité au CO₂ augmente progressivement au cours des 3 et 4 premières semaines de vie (Rigatto et coll., 1975 ; Frantz et coll., 1976). Le mécanisme de ce changement n'est pas bien connu. Chez le prématuré présentant des apnées, la réponse ventilatoire au CO₂ est significativement déprimée et la ventilation basale est plus basse que celle notée chez les prématurés sans apnées (Gerhardt et Bancalari, 1984 ; Martin et coll., 1987). La baisse de la sensibilité au CO₂ n'est pas suffisante à elle seule pour induire les apnées, ce serait en partie l'association de cette réponse anormale aux autres facteurs étiologiques comme l'immaturité du système nerveux central qui déterminerait la survenue d'apnées (Honma et coll., 1984).

- Réponse à l'O₂

Chez le nouveau-né (humain ou animal), l'hypoxie provoque une réponse ventilatoire biphasique, caractérisée par une brève augmentation initiale de la ventilation suivie d'une diminution avec soit retour à l'état basal, soit à un niveau inférieur, ceci surtout en sommeil agité (Rigatto et coll., 1975 ; LaFramboise et coll., 1981 ; Rigatto et coll., 1982 ; Haddad et coll., 1982). Cet aspect de la réponse ventilatoire disparaît vers l'âge de 3 à 4 semaines postnatales, âge auquel la réponse à l'hypoxie devient identique à celle observée chez l'adulte (Sankaran et coll., 1979).

La réponse ventilatoire biphasique à l'hypoxie peut être attribuée à une dépression des centres respiratoires par l'hypoxémie empêchant la réponse aux stimuli des corps carotidiens (Caroll et Bureau, 1987 ; Martin-Body et Johnston, 1988). D'autres mécanismes sont proposés tels que la fatigue du muscle diaphragmatique au cours de l'hypoxie (Muller et coll., 1979) ou la libération de neuromodulateurs comme les endorphines et l'adénosine (Dempsey et coll., 1986 ; Smith et coll., 1986 ; Darnall et Bruce, 1987).

Quel que soit le mécanisme, l'incapacité d'un prématuré à maintenir une hyperventilation en réponse à une hypoxie destabilise le contrôle ventilatoire et facilite la survenue d'apnées.

- Interaction O₂-CO₂

Chez l'adulte, l'interaction des stimuli O₂ et CO₂ sur le contrôle ventilatoire montre qu'une hypoxie augmente la réponse au CO₂ alors que l'hyperoxie la diminue (Lahiri et Delaney, 1975). Les apnées du sommeil et la respiration périodique sont fréquemment rencontrées chez l'adulte en altitude ; l'inhalation de CO₂ fait disparaître seulement les apnées (Lahiri et coll., 1983). La respiration périodique n'est abolie qu'après section bilatérale du nerf du sinus carotidien (Lahiri et coll., 1985). Ceci est une des preuves du rôle de chémoréflexes périphériques dans le contrôle de la respiration.

Chez le nouveau-né, la réponse ventilatoire à O₂ et CO₂ est inversée: l'hypoxie diminue la réponse à l'hypercapnie, alors que l'hyperoxie l'augmente (Rigatto et coll., 1975 ; Guthrie et coll., 1985). Le mécanisme de cette réponse différente n'est pas précisé. Il est probable qu'il soit dépendant de l'effet dépresseur de l'hypoxie au niveau central.

Rôle des mécanorécepteurs

Plusieurs boucles réflexes sont impliquées :

1) Réflexe de Hering-Breuer. Il s'agit d'un réflexe inhibiteur de l'activité respiratoire. Les voies afférentes de ce réflexe sont représentées par des fibres vagues pulmonaires. Au cours de l'inspiration, les mécanorécepteurs pulmonaires (récepteurs situés dans les parois des voies aériennes, probablement au niveau des

muscles lisses) sont stimulés et des influx afférents partent vers les centres respiratoires. Ce réflexe intervient dans le contrôle de temps inspiratoire et du volume courant. Deux activités caractérisent le réflexe Hering-Breuer : une activité phasique qui règle le temps inspiratoire et une activité tonique qui règle le temps expiratoire. L'occlusion des voies aériennes en fin d'expiration renforce et prolonge l'activité inspiratoire, alors qu'en cas d'occlusion en fin d'inspiration, la phase expiratoire est prolongée bien au-delà de la durée d'expiration normale (Olinsky et coll., 1974 ; Kosh et Stark, 1984).

L'intensité du réflexe inhibiteur de l'inspiration est assez marqué chez le nouveau-né prématuré, elle diminue lorsque l'âge augmente et devient moins intense chez le nouveau-né à terme (Kirkpatrick et coll., 1976).

2) Réflexe inter-costal inhibiteur : Les fuseaux neuromusculaires des muscles intercostaux sont particulièrement riches en mécanorécepteurs proprioceptifs jouant un rôle sur le temps du cycle respiratoire. Une stimulation des afférences gamma des muscles intercostaux entraîne une inhibition de la décharge phrénique avec inhibition inspiratoire. Celle-ci résulte principalement soit d'une distorsion thoracique, soit d'une dépression de la partie basse du thorax lors de l'inspiration, appelée aussi respiration paradoxale (Knill et coll., 1976). Cette respiration est souvent rencontrée chez le prématuré du fait d'une compliance thoracique élevée. La réduction du nombre d'apnées lors de la respiration en pression positive continue est liée à la suppression du réflexe intercostal inhibiteur du fait de la stabilisation du thorax (Martin et coll., 1977 ; Durand et coll., 1983).

3) Autres réflexes : déclenchés par des stimuli chimiques ou mécaniques, ils peuvent entraîner des apnées chez le prématuré :

- des chémorécepteurs laryngés stimulés lors d'une régurgitation (Menon et coll., 1985) ou d'une introduction de liquide au niveau du larynx (Boggs et Bartlet, 1982 ; Marchal et coll., 1982), provoquent une apnée. La durée de celle-ci dépend de la reprise de la déglutition ou de la disparition du stimulus.

- des mécanorécepteurs situés au niveau de l'oropharynx stimulés lors du passage d'une sonde provoquent une apnée.

- d'autres mécanorécepteurs appelés récepteurs pulmonaires irritants, situés au niveau des cellules épithéliales des voies aériennes depuis la trachée jusqu'aux bronchioles respiratoires. Ils sont innervés par des fibres myélinisées du nerf vague. La stimulation de ces récepteurs chez l'adulte entraîne un réflexe de toux, alors que chez le prématuré, elle est à l'origine d'apnées (Fleming et coll., 1978).

L'intégrité de ces différentes boucles réflexes est importante pour maintenir une ventilation stable et diminuer le risque d'apnées chez le prématuré dont les mécanismes de contrôle ventilatoire central et périphérique sont peu développés.

Coordination entre les muscles respiratoires

Le maintien d'une ventilation efficace dépend aussi d'une bonne coordination entre les groupes de muscles respiratoires : thoraciques d'une part (intercostaux, diaphragme, abdominaux), et les muscles des voies aériennes supérieures d'autre part (nasaux, génioglosse, pharynx, larynx). L'apnée spontanée n'est en effet pas seulement liée à la diminution des stimuli centraux mais aussi à l'obstruction des voies aériennes supérieures ce qui entraîne des apnées mixtes ou obstructives. L'obstruction semble survenir au niveau de l'oropharynx. Elle est aggravée par la flexion du cou et la diminution de l'activité du muscle génioglosse (Thach et Stark, 1979 ; Milner et coll., 1980 ; Mathew et coll., 1982 ; Carlo et coll., 1985). Le sommeil influence également l'activité des muscles respiratoires. Au cours

du sommeil agité, on rencontre une respiration paradoxale et une perte de l'activité des muscles intercostaux (Curzi-Dascalova, 1978 ; Bryan, 1979), une fatigue diaphragmatique due à l'augmentation de l'activité du muscle (Muller et coll., 1979) et une instabilité respiratoire induisant des grandes oscillations de la pression transdiaphragmatique et pharyngée (Carlo et coll., 1983), augmentant ainsi le risque d'obstruction. La respiration devrait être coordonnée à d'autres fonctions du tronc cérébral comme la succion et la déglutition (Shivpuri et coll., 1983). On admet que la coordination entre les muscles respiratoires est encore imparfaite chez le sujet immature.

En résumé, le contrôle ventilatoire est imparfait en raison d'un retard de développement anatomique et fonctionnel touchant différents mécanismes impliqués dans la respiration (chimiques, mécaniques, voies aériennes supérieures). Les apnées sont liées au développement, elles disparaîtront avec l'âge. Traiter les apnées, c'est donner le temps nécessaire pour atteindre une maturité normale.

Conséquences hémodynamiques de l'apnée

Au cours des apnées, il existe des modifications hémodynamiques. La bradycardie, entraînant une chute du débit cardiaque, est associée à une augmentation de la tension artérielle qui permet une redistribution sanguine aux organes nobles (coeur, cerveau et rein) (Storrs, 1977). Lorsque l'apnée se prolonge, l'hypertension systémique fait place à une hypotension entraînant une chute du débit sanguin vers les organes privilégiés. L'hypoxie, qui est proportionnelle à la gravité de l'apnée (Girling, 1972 ; Monin et coll., 1979), provoque une vasoconstriction pulmonaire, donc une hypertension artérielle pulmonaire aggravant l'hypoxie favorisant l'acidose métabolique (Girling, 1972).

Ces différentes modifications qui accompagnent ou suivent l'apnée ne sont pas sans risque, en particulier les fluctuations de la tension artérielle systémique augmentent le risque de survenue d'hémorragie ou d'ischémie cérébrale (leucomalacie périventriculaire), responsables de nombreuses séquelles neurologiques (Butcher-Puech et coll., 1985 ; Perlman et coll., 1985 ; Perry et coll., 1990).

Traitement

Plusieurs moyens thérapeutiques ont été proposés et utilisés avec succès dans le traitement des apnées idiopathiques du prématuré :

- la stimulation tactile ou par matelas oscillant (Kattwinkel et coll., 1975; Saigal et coll., 1986) ;
- l'application d'une pression positive continue dans les voies aériennes (Kattwinkel et coll., 1975 ; Miller et coll., 1985), ou la ventilation en pression positive intermittente;
- les analeptiques ventilatoires : méthylxanthines, doxapram.

Chacun des moyens proposés intervient par mécanisme différent. La question est de déterminer le moyen le mieux adapté à chaque type d'apnée. En réalité, il n'existe pas encore de schéma de traitement indiscutable pour les néonatalogistes. L'état clinique de l'enfant sert de guide et le choix d'un modèle thérapeutique dépend surtout de la gravité des apnées.

En général, lorsque la fréquence des apnées est comprise entre 2 à 3 par 24 heures et/ou lorsque le temps de récupération est long, une stimulation tactile modérée ne suffit plus et l'usage des stimulants respiratoires est recommandé. Les plus couramment utilisés sont les **méthylxanthines** (MTX : caféine et théophylline).

Leur efficacité est bien démontrée (Aranda et coll., 1979) sur les trois types d'apnées, central, mixte et obstructif (Robert, 1984). Leurs effets s'exercent sur le tronc cérébral. Elles stimulent les centres respiratoires et le système réticulaire (Foote et coll., 1978). Les méthylxanthines peuvent être soit antagonistes de l'adénosine qui déprime la respiration, soit bloquer ses récepteurs (Lagercrantz et coll., 1984). Elles facilitent aussi la libération des catécholamines (Eldridge et coll., 1983 ; Rall, 1985) au niveau du système nerveux central.

La pharmacocinétique des méthylxanthines et leurs effets pharmacodynamiques ont été largement étudiés. Les doses thérapeutiques par voie intraveineuse ou orale ont pu être définies (Aranda et coll., 1979 ; Aranda et Turmen, 1979 ; Bonati et coll., 1981). Par méthylation, la théophylline génère chez le nouveau-né de la caféine (Boutroy et coll., 1979). Un taux plasmatique cumulé de théophylline et de caféine entre 8 et 11 mg/l est considéré comme thérapeutique, sans provoquer d'effets secondaires notables (Bairam et coll., 1987). A long terme, les méthylxanthines sont sans effet sur le développement neurologique à 4 ans d'âge postnatal (Nelson et Resnick, 1981).

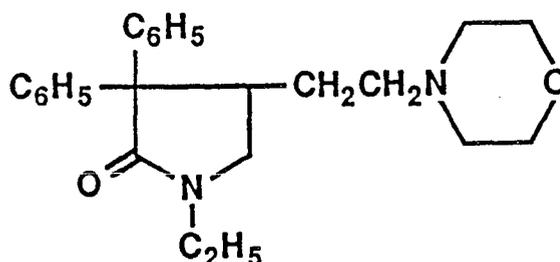
Cependant, chez de nombreux enfants, les apnées échappent à un traitement bien conduit par les méthylxanthines. Avant d'opter pour un autre moyen thérapeutique tel que la ventilation par pression positive continue ou intermittente, le **doxapram**, autre analeptique ventilatoire, peut être utilisé.

DEUXIEME PARTIE

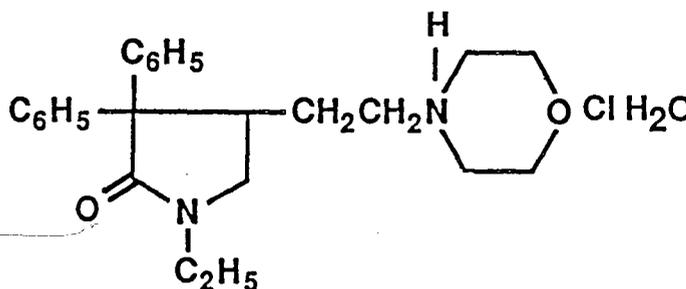
DOXAPRAM :
STIMULANT RESPIRATOIRE

Introduction

Le doxapram, 1-éthyl-4-(2-(morpholinyl)éthyl)-3,3-diphényl-2- pyrrolidinone, est un stimulant respiratoire appartenant à la famille des pyrrolidinone, synthétisé en 1964 par Lundsford et coll.. Mis sur le marché par le Laboratoire ROBINS en 1965, il est destiné au traitement de l'insuffisance respiratoire chronique chez l'adulte.



Il se présente sous forme d'un soluté de chlorhydrate de doxapram injectable par voie veineuse.



Cette solution est claire, incolore, de pH compris entre 3,5 et 5,0 et miscible à l'eau.

Site et mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du doxapram n'est pas encore déterminé. Contrairement aux autres médicaments qui agissent plutôt par une stimulation générale du système nerveux central (Wolfson et coll., 1965), le doxapram est caractérisé par une action sur les centres respiratoires. Cette activité stimulante du système nerveux central et des centres respiratoires est dose-dépendante (Kato et Buckley, 1964 ; Funderbruk et coll., 1966 ; Hirsh et Wang, 1974).

Chez le chat anesthésié et curarisé, Funderbruk et coll. (1966) recueillent l'activité électrique des neurones médullaires par des électrodes implantées dans la région des centres respiratoires. Ils montrent que l'injection de 0,2 mg/kg de doxapram produit un accroissement de l'activité électrique moindre que celle obtenue avec 1 mg/kg. De plus, l'activité du cortex cérébral étudiée par électroencéphalogramme n'est stimulée qu'à partir de la dose de 10 mg/kg. Le fait que le doxapram stimule la ventilation par action directe sur les centres respiratoires a déjà été démontré par Kato et Buckley (1964) qui n'excluaient pas une activation associée des chémorécepteurs périphériques aortiques et/ou carotidiens.

Hirsh et Wang (1974), sur des chats décérébrés non anesthésiés, ont simultanément enregistré l'activité des neurones médullaires respiratoires et non respiratoires, ainsi que la ventilation. Ils ont montré que le doxapram agit à la fois sur les chémorécepteurs carotidiens et sur les centres respiratoires. L'injection intraveineuse de doxapram à une dose faible de 0,05 mg/kg augmente l'activité des neurones respiratoires alors que celle des neurones voisins, non respiratoires, n'est augmentée que pour des doses dix fois supérieures. De plus, aux doses testées de 0,5 - 1,0 et 5,0 mg/kg, l'activité recueillie est plus marquée au niveau des neurones respiratoires qu'au niveau des neurones non respiratoires. Cet effet sélectif serait en fait dû à la mise en jeu des centres par l'activation des chémorécepteurs périphériques. Lorsque l'effet des chémorécepteurs carotidiens est éliminé par une section bilatérale des nerfs du sinus carotidien ou par une destruction du nerf par l'acide acétique, les faibles doses de 0,05 à 0,25 mg/kg de doxapram ne parviennent pas à augmenter l'activité électrique des neurones respiratoires et sont sans effet sur la ventilation. Ainsi, les auteurs concluent que le seuil de sélectivité d'un effet central du doxapram se situe à partir de 0,25 mg/kg.

Le rôle des chémorécepteurs périphériques dans l'action ventilatoire du doxapram a été confirmé par Mitchell et Herbert (1975). Chez le chat, ils ont enregistré simultanément l'activité de potentiel d'action du nerf du sinus carotidien et

la ventilation minute. Le doxapram, à la dose de 1 mg/kg, augmente significativement les décharges électriques du nerf du sinus et la ventilation minute. Cet effet est comparable à celui provoqué par une hypoxémie artérielle voisine de 40 torr. La dénervation bilatérale des chémorécepteurs carotidiens et aortiques abolit toute réponse obtenue par l'hypoxémie ou par le doxapram sur la ventilation, et diminue significativement l'activité électrique du nerf phrénique.

Bopp et coll. (1979), sur le même modèle animal, ont étudié l'effet ventilatoire de deux concentrations de 3 et 5 % de gaz carbonique avant et après l'administration de 0,25 mg/kg/mn de doxapram. La réponse ventilatoire au CO₂ augmente avec le doxapram par augmentation de la sensibilité au CO₂.

L'effet des deux stimuli O₂ et CO₂ sur la ventilation et sur l'activité électrique du nerf du sinus carotidien, avant puis après l'injection de doxapram, a été étudié par Nishino et coll. (1982). Des chats anesthésiés reçoivent une faible dose de doxapram de 0,2 à 0,4 mg/kg (la totalité de la dose n'est jamais supérieure à 0,5 mg/kg afin d'éviter au maximum l'effet central direct du doxapram). L'étude est réalisée d'abord en normocapnie avec une pression partielle en O₂ variant de l'hyperoxie à l'hypoxie, puis en normoxie avec une variation de la pression partielle en CO₂ de l'hypercapnie à l'hypocapnie. La réponse ventilatoire aux modifications de pression partielle des deux gaz inspirés, ainsi que l'activité électrique du nerf du sinus carotidien sont augmentées sous l'effet du doxapram. Cette augmentation est observée même en cas d'hyperoxie ou d'hypocapnie, conditions dans lesquelles l'activité du nerf du sinus et la ventilation sont presque inhibées, en l'absence de stimulant respiratoire.

Chez l'homme sain, il est démontré que le doxapram interfère avec l'activité des chémorécepteurs périphériques. Cette activité étudiée par Scott et coll. (1977) est estimée par le délai de la réponse ventilatoire au doxapram, mesurée d'abord à

l'air puis après l'inhalation d'O₂. A l'air, l'effet ventilatoire suit l'injection de 20 mg de doxapram dans un délai moyen de 15 secondes ; en hyperoxie, ce délai est accru de 7 secondes en moyenne. Calverly et coll. (1983) montrent que la chémosensibilité à une hypoxie modérée de 50 % augmente sous l'effet du doxapram, mais ils n'excluent pas l'effet central car la réponse ventilatoire à une hypercapnie de 7 % sous hyperoxie est également augmentée. En général, la stimulation par le doxapram se manifeste par une augmentation de volume courant, une accélération de la fréquence respiratoire donc de la ventilation (Winnie et coll., 1966 ; Bopp et coll., 1979 ; Burki, 1984).

Tous ces travaux confirment que l'action ventilatoire du doxapram est à la fois centrale et périphérique, en agissant sur la chémosensibilité à l'O₂ et au CO₂ selon une relation dose-dépendante.

Effets non ventilatoires

Le doxapram provoque également des effets non respiratoires, en particulier une élévation de la pression artérielle systémique et pulmonaire (Ward et Franko, 1962 ; Wasserman et Richardson, 1963 ; Winnie et coll., 1966 ; Laxenaire et coll., 1986). Expérimentalement, le doxapram ne modifie pas significativement le débit cardiaque en normovolémie. Par contre, celui-ci est significativement augmenté en hypovolémie (Wasserman et Richardson, 1963).

Propriétés cinétiques, métabolisme et toxicité

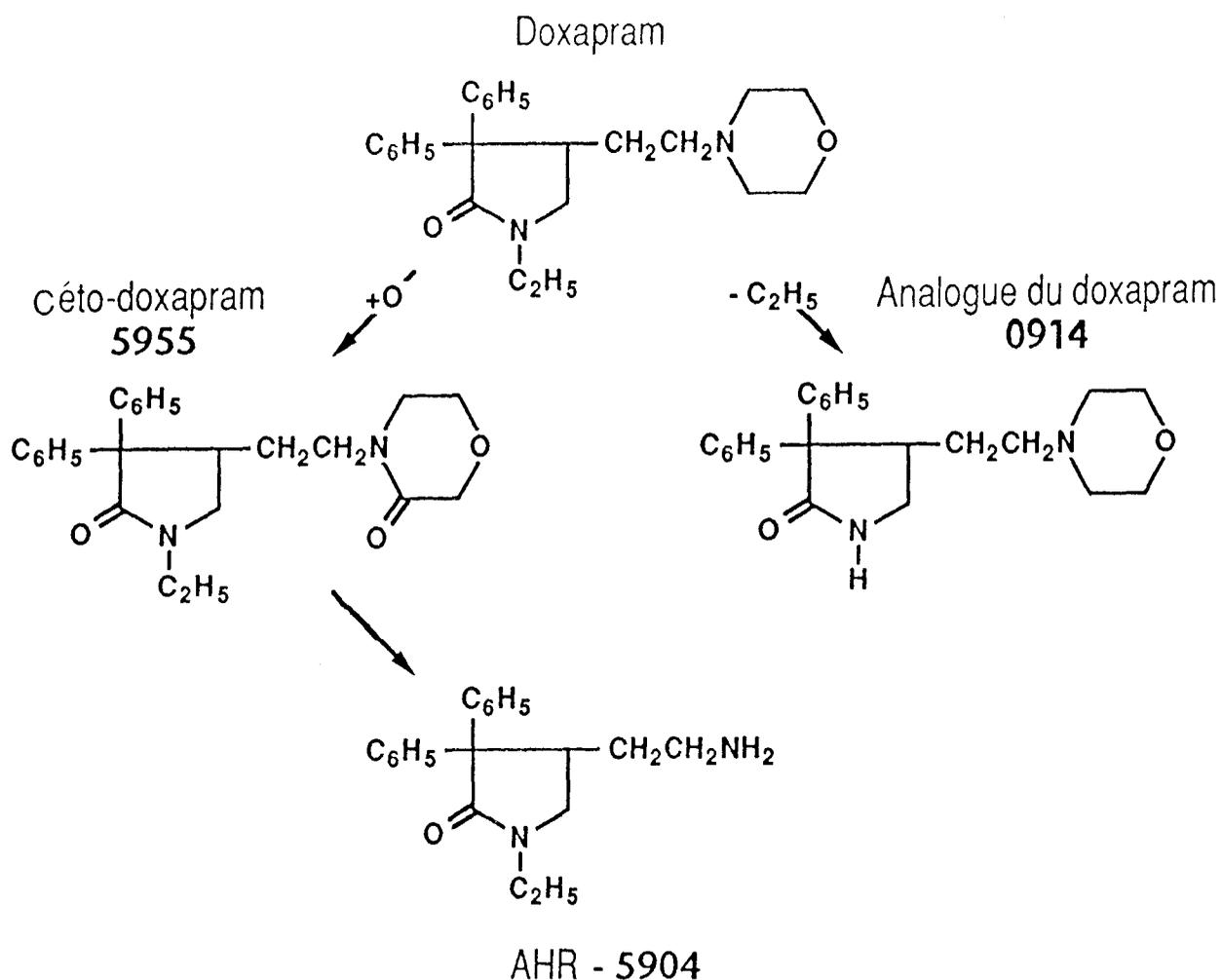
Bruce et coll. (1965) montrent, après avoir injecté à des chiens adultes une dose unique de doxapram, que les concentrations sanguines de doxapram et de ses métabolites cumulés sont maximales immédiatement après l'injection et s'abaissent rapidement dans la première heure. La concentration décroît ensuite plus lentement. Une faible quantité est encore présente après 24 heures. Les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont légèrement inférieures à celles

du sang. Le médicament est distribué dans tous les tissus, avec une concentration globale de doxapram et de ses métabolites plus élevée dans le foie et la bile que dans le tissu grasseux, le pancréas, les glandes surrénales. On notera que la méthode de dosage spectrophotométrique utilisée dans cette étude ne différencie pas le doxapram de ses métabolites ; les mesures réalisées reflètent la concentration globale de doxapram et de ses métabolites.

Pitts et coll. (1973) ont étudié les différentes voies de métabolisme du doxapram en utilisant du doxapram marqué au ^{14}C chez des chiens adultes. Neuf métabolites urinaires ont été identifiés, issus de deux voies métaboliques différentes: la déméthylation à l'origine d'un analogue déméthylé de doxapram (AHR 0914) et l'oxydation avec production de céto-doxapram (AHR 5955). Ces deux composés sont à l'origine des autres métabolites dont le principal est l'AHR 5904, formé probablement par ouverture secondaire de l'anneau morpholinique du céto-doxapram (voir schéma page 24). Ces trois métabolites sont quantitativement les plus importants.

Robson et Prescott (1978), chez des adultes volontaires, montrent que la demi-vie du doxapram est en moyenne de 3,4 heures et que 5 % du doxapram est excrété sous forme inchangée dans les urines. Le céto-doxapram, seul métabolite mesuré, a une concentration plasmatique presque similaire à celle du doxapram et une demi-vie comparable. Administré per os, le doxapram a une biodisponibilité de l'ordre de 60 %.

Les études concernant la toxicité du doxapram effectuées chez l'animal adulte, montrent que la dose de doxapram stimulant la respiration est très inférieure à la dose convulsivante (Polak et Plum, 1964 ; Luscombe et Nicholls, 1971 ; Wang et Ward, 1977). Le rapport entre ces deux doses est différent selon l'espèce animale. Il est respectivement de 1/38, 1/10 et 1/11 pour le chat, le lapin et le rat (Luscombe et Nicholls, 1971). Pour une même espèce, le rapport dose efficace/dose toxique est plus faible pour le doxapram que pour d'autres analeptiques : par exemple chez le chien, le rapport est de 1/70 pour le doxapram alors qu'il est de 1/15 et de 1/35 pour le bémégride et l'éthamivan (Polak et Plum, 1964).



SCHEMA : structure chimique du doxapram et de ses principaux métabolites.

La perte d'un groupe méthyle produit l'analogue du doxapram (0914) et le gain d'un atome d'oxygène donne le céto-doxapram (5955). Ce sont les deux principales voies métaboliques du doxapram, telles que décrites par Pitts et coll. (1973).

Utilisation clinique du doxapram

- Chez l'adulte

Le doxapram a été administré soit en perfusion continue, soit en bolus répétés intraveineux, tout d'abord, chez des malades en dépression ventilatoire par intoxication volontaire ou par administration d'une dose élevée de phénobarbital ou de diazépam. Dans la majorité des cas, ce traitement a permis d'éviter la trachéotomie, de diminuer le support ventilatoire lors de comas prolongés ainsi que de corriger l'hypotension artérielle souvent rencontrée (Klemm, 1966 ; Lareng et coll., 1971 ; Allen et coll., 1983). Le doxapram a également été utilisé dans d'autres circonstances cliniques telles que :

- Insuffisance respiratoire chronique secondaire à une bronchite chronique ou à un emphysème (Moser et coll., 1973),
- Prévention des complications pulmonaires post-opératoires (Steele et coll., 1982 ; Hollway et Stanford, 1982 ; Drumond et Park, 1983),
- Syndrome d'hypoventilation alvéolaire idiopathique (Lugliani et coll., 1979 ; Hunter, 1984),
- Apnées obstructives du sommeil (Suratt et coll., 1986), ou encore pour favoriser un arrêt de l'assistance ventilatoire (Haake et coll., 1989).

- Chez l'enfant

L'utilisation de doxapram **chez l'enfant** est très rare en dehors de la période néonatale ; elle est réservée à quelques cas de syndrome d'hypoventilation centrale au cours du sommeil (idiopathique) lorsque celle-ci répond au traitement (Hunt et coll., 1979 ; Weesner et Boyle, 1985).

Chez le nouveau-né, son utilisation est plus large. Il fut d'abord proposé par Perez-Tamayo et coll. (1968) et par Polleri et coll. (1969), puis par Gupta et Moore en 1973 pour les nouveau-nés présentant une dépression respiratoire d'origine asphyxique ou médicamenteuse après analgésie ou anesthésie maternelle. Burnard et coll. (1978) furent les premiers à utiliser le doxapram avec succès dans le traitement des apnées idiopathiques du prématuré. Par la suite, le doxapram fut presque complètement abandonné en période néonatale du fait de l'usage des méthylxanthines, théophylline ou caféine. Cependant, malgré un traitement bien conduit, les résultats sont quelquefois insuffisants voire absents. Ces échecs sont rencontrés chez 22% des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines (Muttitt et coll., 1988). Dans ces cas, dès 1984, le doxapram fut proposé pour éviter la ventilation assistée par pression positive continue ou intermittente. De nombreuses études ont montré l'efficacité de cette approche thérapeutique (Alpan et coll., 1984 ; Eyal et coll., 1985 ; Barrington et coll., 1986 ; Bairam et Vert, 1986 ; Hayakawa et coll., 1986 ; Barrington et coll., 1987; Peliowski et Finer, 1990).

En général, le doxapram est utilisé en deuxième intention sans interrompre un traitement préalablement débuté par une des méthylxanthines. Les doses varient de 0,25 mg à 2,5 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue. Le tableau suivant montre les résultats obtenus sur les apnées avec les doses extrêmes utilisées : Barrington (1986), 2,5 mg/kg/h associé au traitement par la théophylline et Bairam (1986), 0,25 mg/kg/h associé au traitement par la caféine (Tableau 1 ci-dessous).

TABLEAU 1 : Effet du doxapram associé aux méthylxanthines

	MTX	MTX + Dox	p
Apnée/h*	0,95 ± 0,80	0,16 ± 0,17	< 0,01
Apnée/100 min**	1,14 ± 0,29	0,20 ± 0,37	< 0,001

MTX : méthylxanthines - Dox : doxapram

* Barrington (1986) (doxapram IV 2,5 mg/kg/h)

** Bairam (1986) (doxapram IV 0,25 mg/kg/h)

Quelle que soit la dose ou l'association utilisée, l'effet du doxapram sur les apnées est confirmé dans les deux études.

Il est à noter que des effets secondaires sont observés quand la dose de doxapram est supérieure à 1,5 mg/kg/h (Hayakawa et coll., 1986 ; Barrington et coll., 1987 ; Beaudry et coll., 1988). Ces effets secondaires se manifestent par une augmentation de la tension artérielle, un changement du comportement neurologique de l'enfant et des troubles digestifs tels que météorisme abdominal, régurgitations ou vomissements.

Le doxapram étant le plus souvent prescrit en association avec les méthylxanthines, il convenait de dissocier chez les enfants ses effets propres de ceux dûs aux méthylxanthines.

Un groupe de 8 enfants prématurés présentant des apnées idiopathiques a reçu du doxapram par voie intraveineuse pendant 48 heures (Bairam et coll., 1987). Le doxapram est donné seul et sans traitement préalable par la caféine. Le traitement est débuté à la dose de 0,25 mg/kg/h pour le premier jour. Au deuxième jour, la dose de doxapram est augmentée à 1 mg/kg/h, quand le nombre d'apnées reste supérieur ou égal à 50 % de leur nombre initial. L'effet ventilatoire et la pression d'occlusion (p 0,1) ont été évalués à l'aide d'un masque facial relié à un pneumotachographe. Selon Milic-Emilie et coll. (1975), la mesure de la pression d'occlusion à 100 millisecondes permet d'apprécier l'activité neuromusculaire respiratoire indépendamment des propriétés mécaniques de l'effecteur thoraco-pulmonaire (compliance et résistance pulmonaire). L'analyse des données obtenues 24 heures avant et durant le traitement montre une réduction significative du nombre d'apnées supérieures ou égales à 15 secondes, selon la dose testée ; cette réduction est de 48 % et 75 % pour les 1er et 2ème jours. La pression d'occlusion est augmentée respectivement d'environ 20 % et 30 % selon la dose.

Seule la dose de 1 mg/kg/h induit également une augmentation significative de la ventilation minute (VE ml/kg/mn), du volume courant (Vt ml/kg) et du débit inspiratoire moyen (Vt/Ti ml/kg/sec). Ces résultats sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous. Ils sont identiques à ceux obtenus par Barrington et coll. (1986) quand le doxapram donné à la dose de 2,5 mg/kg/h est associé à la théophylline.

TABLEAU 2 : Effet du doxapram sur les apnées et les paramètres ventilatoires (moyenne \pm DS)

Variables	J0 avant traitement	J1 0,25 mg/kg/h	P*	J2 1 mg/kg/h	P†	Après arrêt du traitement**
Apnée \geq 15 sec	1,53 \pm 0,55	0,80 \pm 0,54	< 0,01	0,38 \pm 0,36	< 0,001	1,47 \pm 1,06
P O ₂ 1 cmH ₂ O	2,5 \pm 0,46	3,00 \pm 0,44	< 0,05	3,5 \pm 0,62	< 0,01	2,00 \pm 0,24
$\dot{V}E$ ml/kg/mn	418 \pm 57	454 \pm 56	NS	512 \pm 77	< 0,01	455 \pm 89
Vt/Ti ml/kg/sec	15,4 \pm 2,0	16,1 \pm 1,7	NS	18,7 \pm 2,9	< 0,01	16,4 \pm 3,2
Vt ml/kg	6,3 \pm 1,2	6,0 \pm 0,8	NS	7,8 \pm 1,9	< 0,02	7,4 \pm 2,1

$\dot{V}E$ = ventilation minute, Vt/Ti = débit inspiratoire moyen, Vt = volume courant
 * valeur de P. J1 versus J0 ; † valeur de P. J2 versus J0 ; ** n = 5 enfants.

L'arrêt du traitement est suivi d'une réapparition ou d'une augmentation du nombre des apnées. Après 4 heures d'arrêt, le nombre d'apnées atteint une valeur équivalente au nombre initial. L'évaluation de la fonction ventilatoire montre elle aussi une baisse notable jusqu'à des valeurs proches de celles observées initialement (Tableau 2 ci-dessus). Aucun effet secondaire n'a été noté dans cette étude.

La disparition rapide des effets cliniques du doxapram rapportée par d'autres études (Alpan et coll., 1984) est probablement liée à son métabolisme ; elle est en contradiction avec la demi-vie d'élimination variant de 7 à 9 heures selon différents auteurs (Tableau 3 ci-dessous).

TABLEAU 3 : Demi-vie d'élimination du doxapram chez le prématuré

Auteurs	N° enfant	Age gestationnel (sem)	Age postnatal (jours)	Demi-vie (h)
Barrington (1987)	21	28 -32	6 - 114	9,9 ± 2,9
Jamali (1988)	13	24 - 32	6 - 44	8,2 ± 4,1
Beaudry (1988)	13	28 - 33	2 - 22	7,9 ± 5,7
Bairam (1988)	6	28 - 31	5 - 55	9,2 ± 2,3

Récemment, nous avons étudié *in vitro* (Bairam et coll., 1989), à l'aide de cultures d'explants de foie foetal humain de 10-20 semaines d'âge gestationnel, la biotransformation du doxapram ainsi que ses effets toxiques potentiels. Les explants sont cultivés sur milieu de Leibowitz L-15, puis incubés avec du doxapram à des concentrations de 2,5 ou 5,0 ou 10 µg/ml pendant 48 heures. Le doxapram et ses trois métabolites principaux : analogue de doxapram (0914), céto-doxapram (5955) et l'AHR (5904) sont mesurés par une méthode de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) (Aranda et coll., 1988) sur des milieux de cultures prélevés avant que le doxapram soit ajouté et 3, 6, 12, 24 et 48 h après incubation avec le doxapram. Les effets toxiques du doxapram sont évalués par l'examen histopathologique des explants et par le dosage de la phosphatase alcaline dans le milieu de culture ; ce dosage est un marqueur prouvé de lésions cellulaires dans les cultures d'explants hépatiques foetaux (Brown et coll., 1989).

- Le foie foetal métabolise le doxapram et l'activité métabolique est dépendante de la concentration de substrat.
- La vitesse de processus métabolique diminue avec le temps d'exposition au doxapram. Quelle que soit la concentration initiale, la plus grande partie de l'activité métabolique survient dans les trois premières heures d'incubation.
- La voie d'oxydation produisant le céto-doxapram (5955) et l'AHR (5904) est plus active que celle de déméthylation produisant l'analogue du doxapram (0914) ; la faible production de 0914 pourrait expliquer l'absence ou la très faible quantité de ce métabolite dans le plasma des nouveau-nés recevant du doxapram (Bairam et coll., 1988 ; Aranda et coll., 1988).
- Les concentrations testées n'ont pas induit de toxicité hépatique.

In vivo, Aranda et coll. (1987) montrent que chez le nouveau-né prématuré le doxapram est rapidement métabolisé. Pour des doses croissantes de doxapram, 0,1 - 0,5 - 1,0 - 2,5 et 5,0 mg/kg IV injectées toutes les 20 minutes, le céto-doxapram est le seul métabolite apparaissant dans le plasma au premier prélèvement à la fin de la première injection. Son taux plasmatique augmente progressivement par la suite en fonction de la dose administrée. C'est ainsi que le taux plasmatique de céto-doxapram est doublé passant en moyenne de 1,23 mg/l à 2,3 et 4,9 mg/l quand la posologie passe de 0,1 mg/kg/h à 1 et à 5 mg/kg/h. Par contre, le taux plasmatique de doxapram reste à peu près stable variant de 0,92 à 1,08 mg/l. L'augmentation de la ventilation induite par le doxapram est corrélée avec le taux plasmatique de céto-doxapram et non avec celui du doxapram (Aranda et coll., 1988).

En résumé, le doxapram est à lui seul un moyen efficace de stimuler la commande ventilatoire et de traiter les apnées. Il est métabolisé rapidement en céto-doxapram, son métabolite majeur. Nos projets de recherche se rapportaient aux questions suivantes :

- Pourquoi la réponse thérapeutique est-elle de courte durée ? Ceci dépend t-il seulement du métabolisme du médicament et/ou de sa cinétique ?
- le céto-doxapram a-t-il réellement des effets pharmacologiques ?
- L'usage empirique du doxapram associé aux méthylxanthines a-t-il un fondement physiopathologique ?

Afin de répondre à ces différentes questions, les travaux présentés dans les chapitres suivants ont été réalisés :

- **Chapitre 1** : Le céto-doxapram est-il un métabolite actif ?... Identification des effets propres au doxapram et au céto-doxapram ; cinétique de ces deux produits.
- **Chapitre 2** : Relation dose-effet de la réponse au céto-doxapram et site d'action chez des animaux chémo-intacts et après dénervation des corps carotidiens.
- **Chapitre 3** : Effet ventilatoire induit par une dose de charge de doxapram, de caféine ou des deux médicaments associés à des doses croissantes.

DESCRIPTION GENERALE DES METHODES D'EXPLORATIONS

Afin d'éviter des répétitions, une description générale des méthodes d'explorations sera donnée ici.

1) *Préparation de l'animal*

Le modèle animal utilisé est l'agneau nouveau-né. La fonction ventilatoire est évaluée à l'aide d'un masque facial relié à un pneumotachographe Fleish n° 00.

Le jour de l'expérimentation, chaque agneau subit la préparation suivante :

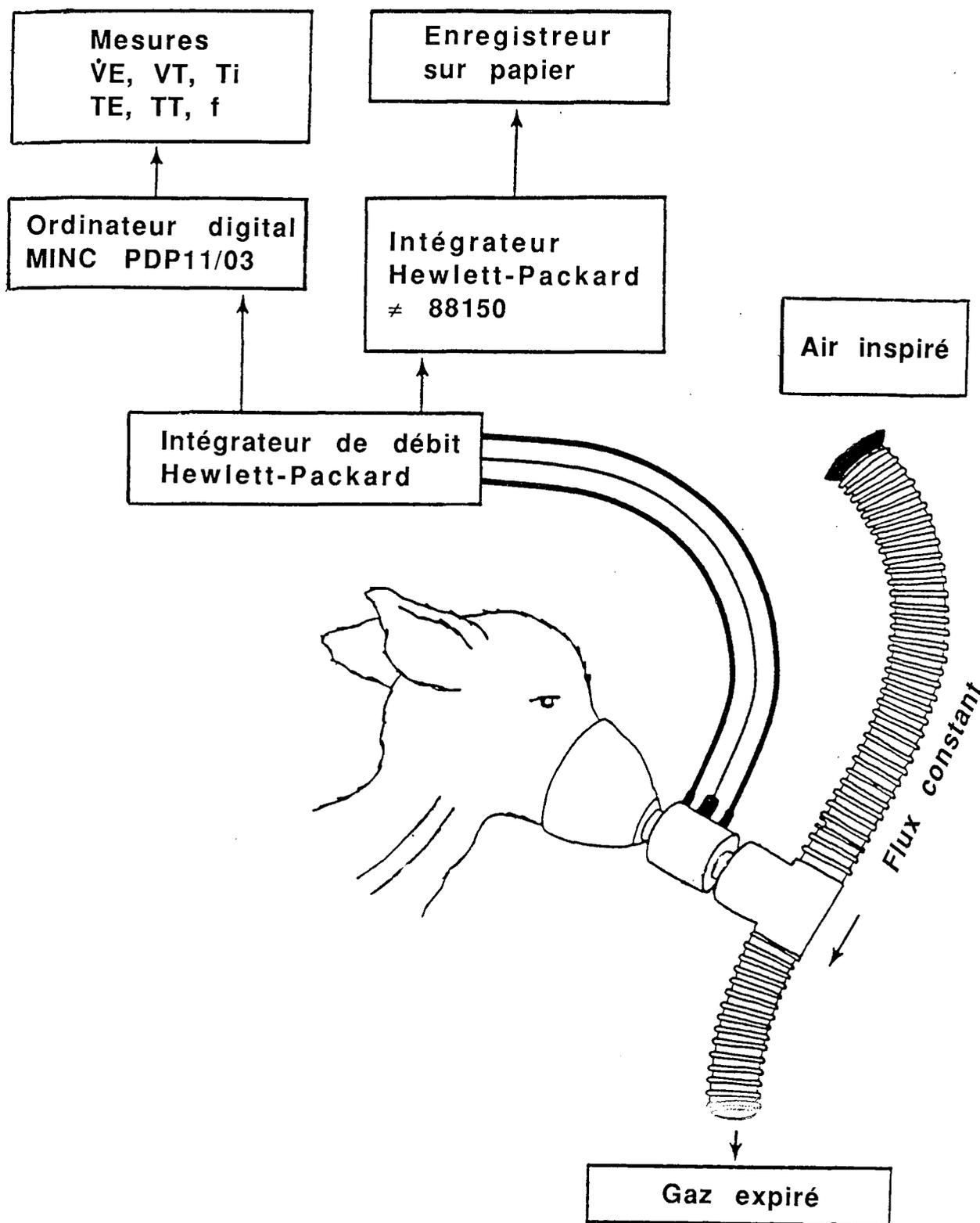
- sous anesthésie locale, un cathéter artériel central est introduit par voie axillaire gauche. Il permettra le monitoring de la pression artérielle et le prélèvement des échantillons sanguins. Les prélèvements sont destinés à déterminer les gaz du sang et les concentrations plasmatiques des médicaments ;
- un ou deux cathéters veineux placés dans les veines superficielles des membres postérieurs permettant l'administration des médicaments.

2) *Enregistrement des paramètres ventilatoires*

- un masque facial à espace mort de 2-3 ml est préparé selon le contour facial de chaque animal.

Ce masque facial est relié à un pneumotachographe n° 00 (Hewlett Packard (HP) 21070B). Le signal de débit recueilli est intégré en volume par un intégrateur (HP 8815A) et enregistré sur papier (enregistreur HP 7754B). Dans le même temps, le signal de débit est enregistré sur un micro-ordinateur (Digital Equipment PDP-11/03). Ce mode d'enregistrement permettra l'analyse de la ventilation cycle par cycle. Les paramètres respiratoires étudiés sont les suivants : ventilation minute (\dot{V}_E), volume courant (V_t), fréquence respiratoire (f), temps inspiratoire (T_i), temps expiratoire (T_e), durée totale du cycle respiratoire (T_{tot}), débit inspiratoire moyen (V_t/T_i), temps inspiratoire effectif (T_i/T_{tot}). Un schéma présentant l'animal au cours de l'expérience est figuré sur la page suivante (page 33).

MODELE DU MONTAGE EXPERIMENTAL



3) Principales étapes du dosage plasmatique du médicament

Le taux plasmatique de doxapram et de ses trois métabolites principaux, le céto-doxapram (5955), l'analogue du doxapram (0914) et l'AHR (5904), sont mesurés par une méthode de chromatographie liquide à haute pression (HPLC). Cette méthode développée par Aranda et coll. (1988) a l'avantage d'utiliser des microprélèvements, elle est précise, simple et rapide, ce qui offre une possibilité de monitoring régulier du traitement en clinique.

- Préparation de l'échantillon

Le sang (0,3 - 0,5 ml) est prélevé dans un tube hépariné. Après centrifugation, le plasma est séparé.

- Processus de dosage

1) 50 μ l de plasma sont mélangés avec 50 μ l de β -hydroxyphénylthéophylline (BHPT : standard interne) et 250 μ l de phosphate d'ammonium 0,01 M (tampon). Puis, le tout est mélangé avec 3 ml de chloroforme (isopropanol 90:10).

2) La solution précédente est centrifugée pendant 10 minutes. Après aspiration de la couche aqueuse superficielle, la solution organique est placée dans un tube propre et évaporée sous air.

3) Le résidu est dissout dans 100 μ l de phase mobile. 30 μ l sont injectés dans la colonne.

- Conditions chromatographiques

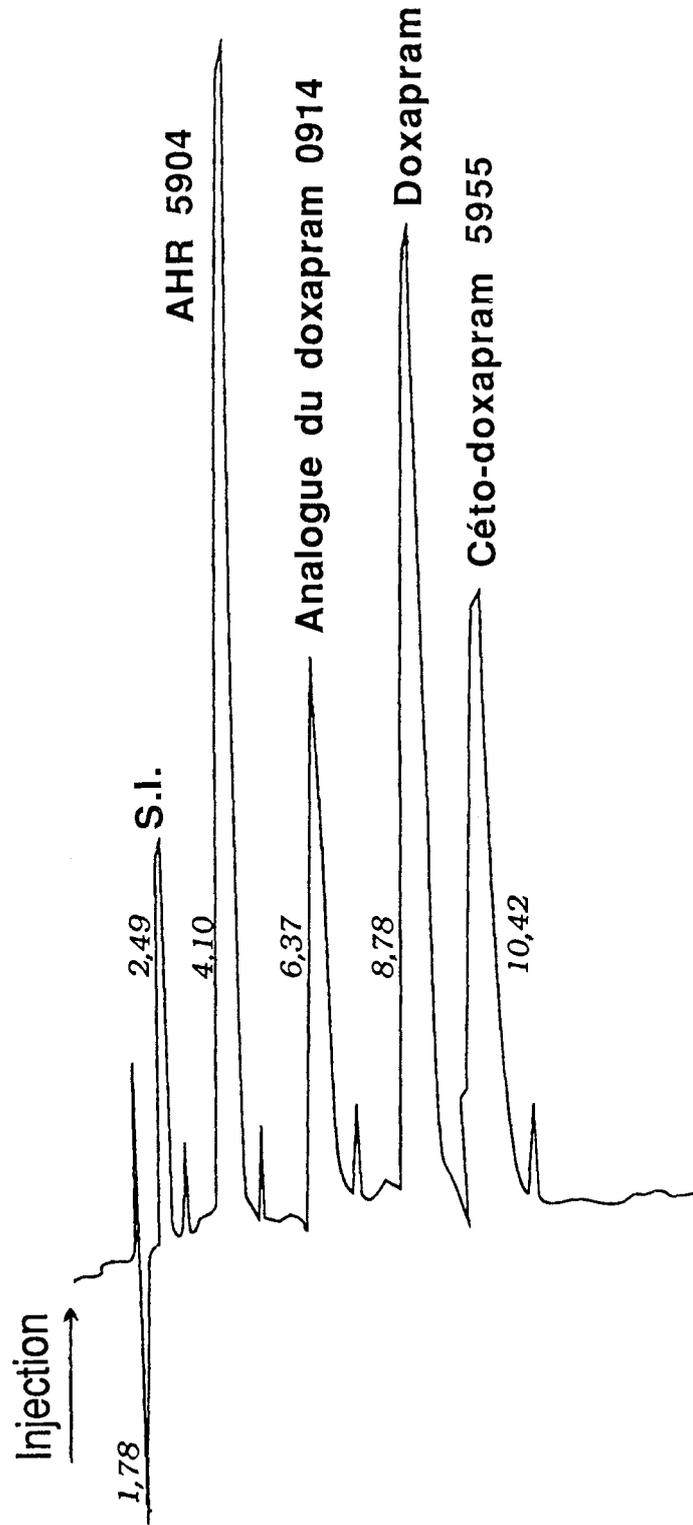
- Standard interne : β -hydroxyphénylthéophylline (BHPT)
- Phase mobile : 55 % tampon (phosphate d'ammonium 0,01 M, pH 4,5)
30 % méthanol
15 % acétonitrile
- Colonne : Bondapak C18 avec pré-colonne
- Longueur d'onde : 214 nm

- Sensibilité : 0,02 unité d'absorption (AUFS = absorbance units full scale)
- Temps d'analyse : 15 minutes
- Appareil : Water Intelligent Sample Processor (WISP)
Water data module
Model 441 UV absorbance detector
Model M-45 solvent delivery pump.

L'étalonnage est pratiqué pour chaque série de dosages par injection de solutions de doxapram et de ses métabolites de 1 à 15 µg/ml.

La concentration du doxapram et de ses métabolites est calculée à partir de la hauteur du pic ou de la surface en-dessous de la courbe.

Un chromatogramme typique du doxapram et de ses trois métabolites est reproduit dans la Figure page suivante (page 36).



Chromatogramme typique du doxapram et de ses principaux métabolites.

Les temps de rétention et de l'identification des pics (exprimés en minutes) sont indiqués sur la figure.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE 1

EFFET PHARMACODYNAMIQUE ET PHARMACOCINETIQUE DU CETO-DOXAPRAM COMPARE AU DOXAPRAM

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue **PEDIATRIC RESEARCH** :

BAIRAM A., BLANCHARD P.W., MULLAHOO K., BEHARRY K., LAUDIGNON N., ARANDA J.V.,
Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profiles of keto-doxapram and doxapram in newborn
lambs. *Pediatr. Res.*, 1990, 28 : 142.

RESUME

Le céto-doxapram, un métabolite oxydé du doxapram, peut être un stimulant respiratoire. Cette étude définit les effets pharmacodynamiques et la pharmacocinétique du céto-doxapram et du doxapram.

Deux groupes de cinq agneaux âgés de 2 à 6 jours sont étudiés. Ils sont éveillés et sans sédatifs. Ils reçoivent du céto-doxapram ou du doxapram à la dose de 2,5 mg/kg en injection intraveineuse en 1 mn. Les paramètres ventilatoires et la pression artérielle, sont enregistrés en continu avant et une heure après l'injection. Les caractéristiques pharmacocinétiques sont déterminés à partir de prélèvements sanguins effectués avant et après l'administration des produits.

Les deux composés stimulent la ventilation. Par rapport à la valeur basale, le céto-doxapram majore la ventilation ($\dot{V}E \pm DS$) respectivement de $45,7 \pm 13,7$ % et de $27,8 \pm 18,0$ % à 1 et à 5 mn ($p < 0,001$) ; cet effet diminue rapidement 5 mn après l'injection. Le doxapram augmente $\dot{V}E$ respectivement de $55,9 \pm 20,0$ % et de $48,5 \pm 16,2$ % à 1 et à 5 mn ($p < 0,001$) ; cette augmentation de la ventilation se maintient jusqu'à 20 mn après l'injection et est significativement plus élevée ($p < 0,02$) que celle produite par le céto-doxapram. Seul, le doxapram provoque une augmentation de la pression artérielle systolique qui, notée à 10 mn passe de $110 \pm 3,5$ à $118 \pm 3,4$ mmHg ($p < 0,01$). Des modifications du comportement neurologique sont observées avec le doxapram seulement. Les deux produits ont une élimination bi-exponentielle caractérisée par une demi-vie de distribution alpha en moyenne et respectivement de 0,23 et 0,21 h pour le céto-doxapram et le doxapram, une demi-vie d'élimination bêta, en moyenne et respectivement de 2,26 et 5,2 h pour le céto-doxapram et le doxapram. Le doxapram est métabolisé de façon irréversible en céto-doxapram.

Le céto-doxapram et le doxapram sont des stimulants respiratoires. Le doxapram induit des effets ventilatoires plus marqués que ceux du céto-doxapram, mais son action s'accompagne d'effets secondaires. D'autres études sont nécessaires afin de justifier l'utilisation de céto-doxapram en clinique.

INTRODUCTION

Le doxapram est un stimulant respiratoire (Funderbruk et coll., 1966), exerçant une activité sélective sur les neurones respiratoires (Hirsh et Wang, 1974). Il constitue un traitement efficace des apnées idiopathiques du prématuré et plus spécialement celles qui résistent aux méthylxanthines, théophylline et caféine (Eyal et coll., 1985; Bairam et Vert, 1986 ; Barrington et coll., 1986 ; Hayakawa et coll., 1986).

Le doxapram est principalement métabolisé par oxydation (Bairam et coll., 1989) en céto-doxapram, principal métabolite chez l'adulte et le nouveau-né (Robson et Prescott, 1979 ; Aranda et coll., 1987). Une éventuelle activité pharmacologique de ce métabolite n'est pas exclue. Dans une étude préliminaire chez des nouveau-nés prématurés, Aranda et coll. (1988) ont suggéré que le céto-doxapram peut être un métabolite actif, et être responsable des effets respiratoires du doxapram. En effet, si le céto-doxapram est réellement un composé actif, il se pourrait que la disparition rapide des effets cliniques du doxapram après l'arrêt du traitement (Alpan et coll., 1984 ; Bairam et coll., 1990*) soit due à sa biotransformation en céto-doxapram dont l'activité pharmacologique est très courte.

Ce travail a pour buts :

- de déterminer si le céto-doxapram est un stimulant respiratoire ;
- de préciser si le céto-doxapram joue un rôle indirect dans l'activité respiratoire du doxapram ;
- de déterminer le profil pharmacocinétique du céto-doxapram et du doxapram chez l'animal nouveau-né.

* article soumis à Dev. Pharmacol. Ther.

SUJETS ET METHODES

- Protocole expérimental

Deux groupes d'agneaux nouveau-nés âgés de 2 à 6 jours ont été étudiés :

Premier groupe :

Il est composé de 5 agneaux. Par tirage au sort, et selon un modèle croisé, chaque agneau de ce groupe a reçu en premier lieu soit le céto-doxapram dissout dans du méthanol (solvant), soit le méthanol seul. Puis, à 48 heures d'intervalle, l'ordre est inversé. Selon ce procédé, trois agneaux ont reçu en premier le céto-doxapram dissout dans du méthanol et les deux autres le méthanol seul. Puis après un délai de 48 heures, trois agneaux ont reçu du méthanol seul et les deux autres du céto-doxapram dissout dans du méthanol.

Le céto-doxapram, sous forme de poudre obtenue du Laboratoire A.H. Robins, est dissout à raison de 15 mg pour 0,8 ml de méthanol. Avant d'être injecté à la dose de 2,5 mg/kg, une nouvelle dilution est réalisée avec du sérum physiologique pour obtenir un volume final de 3 ml quel que soit le poids de l'animal. Pour l'injection du méthanol seul, la quantité nécessaire est diluée dans du sérum physiologique afin d'obtenir un volume identique à celui du céto-doxapram. Le céto-doxapram et le méthanol sont administrés par voie intraveineuse en une minute.

Ce protocole a été choisi afin d'éliminer la possibilité d'un effet du méthanol (solvant d'usage inhabituel dans les médications) sur la respiration ou sur le système nerveux central (dépressif ou stimulant).

Second groupe :

Composé de 5 agneaux, il est étudié dans les mêmes conditions que le premier groupe. Les agneaux reçoivent du doxapram à une dose identique de 2,5 mg/kg par voie veineuse en une minute. Le doxapram utilisé est la solution intraveineuse préparée pour l'usage clinique et commercialisée sous forme d'hydrochloride de doxapram (A.H. Robins).

- Préparation des animaux et méthode de mesure

Le jour de l'expérimentation :

- un cathéter est introduit dans l'artère axillaire pour monitoring de la pression artérielle et prélèvements sanguins ;
- un cathéter est placé dans une veine d'une des pattes postérieures pour l'injection des médicaments.

La ventilation est enregistrée à l'aide d'un masque facial connecté à un pneumotachographe de Fleisch n° 00. Les paramètres ventilatoires mesurés sont : la fréquence respiratoire (f), le volume courant (V_t), le temps inspiratoire et expiratoire (T_i , T_e), la ventilation minute (\dot{V}_E), le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i) et le temps inspiratoire effectif (T_i/T_{tot}). La température de l'animal a été maintenue entre 37,5 et 38,5°C. De plus amples détails concernant la préparation de l'animal, l'équipement et la méthode des mesures ventilatoires sont donnés pages 31,32. Les données de \dot{V}_E , V_t et V_t/T_i sont rapportées au poids de l'animal.

- Déroulement de l'étude

L'animal conscient, équipé de son masque facial, respirant l'air ambiant, est installé sur un caddie préparé spécialement pour les études réalisées chez l'agneau. L'animal est légèrement attaché, ce qui l'autorise à de faibles

changements de position. Un temps d'adaptation nécessaire est donné à chaque agneau jusqu'à l'obtention d'une respiration calme et régulière. Durant toute l'étude, l'animal reste éveillé, le plus souvent les yeux ouverts.

Le recueil des données débute par 5 minutes d'enregistrement des paramètres ventilatoires et de la pression artérielle et se poursuit durant l'injection puis pendant une heure après la fin de l'injection.

Pour tous les **paramètres ventilatoires** étudiés, des moyennes sont calculées par l'ordinateur. Il s'agit de la moyenne de 5 minutes d'enregistrement des valeurs basales, de la minute durant l'injection et de la moyenne par séquences de 5 mn de 1 à 30 minutes et de 50 à 60 minutes après l'injection. Ces moyennes sont utilisées pour les analyses ultérieures et la comparaison des effets du céto-doxapram et de doxapram.

Il est déjà démontré que le doxapram peut induire des effets secondaires : augmentation de la pression artérielle, agitation, excitabilité (Barrington et coll., 1986 ; Hayakawa et coll., 1986). Dans cette étude, la **pression artérielle systolique** est calculée sur la totalité des 5 premières minutes d'enregistrement basal puis par séquences de 10 mn de 1 à 30 minutes et de 50 à 60 minutes après l'injection. Toute modification du comportement de l'animal durant l'étude est notée.

Les **gaz du sang artériel** sont mesurés avant, puis 1, 10, 20, 30 et 60 minutes après l'injection. Une correction des données est apportée en fonction de la température de l'animal.

Les **taux plasmatiques** de doxapram et du céto-doxapram sont déterminés par une méthode d'HPLC (Aranda et coll., 1988) à partir d'échantillons prélevés avant et 1, 10, 20, 30, 45 et 60 minutes puis à 2, 6, 12 et 24 heures suivant

l'injection. L'analyse cinétique est faite à partir de ces taux plasmatiques selon un modèle à deux compartiments ouverts en utilisant la surface sous la courbe (AUC = area under the curve) qui est un modèle indépendant.

- La constante apparente d'élimination (Kel) est calculée selon la formule suivante :
$$Kel = \frac{\text{dose injectée}}{\text{AUC}}$$

- Le volume apparent de distribution (Vd) est calculé en utilisant la formule :
$$Vd = \frac{\text{dose injectée}}{\text{AUC} \times Kel}$$

- La clairance (Cl) est calculée comme suit :
$$Cl = \frac{Vd}{Kel}$$

- La demi-vie est :
$$T1/2 = \frac{0,693}{Kel}$$

- Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm D.S. pour les cinq agneaux de chaque groupe : céto-doxapram, méthanol et doxapram. L'analyse statistique des données est effectuée selon une analyse de variance pour des mesures répétées et complétées par le t-test quand une différence est trouvée significative. Une probabilité inférieure ou égale à 0,05 est considérée comme significative.

RESULTATS

- Réponse pharmacologique aux différents produits

Le Tableau 1 (page 45) donne l'ensemble des données basales pour les variables mesurées dans chacun des groupes étudiés. Dans le groupe doxapram, la ventilation basale est légèrement plus élevée que celle du groupe céto-doxapram.

Puisque cette différence est significative ($p \leq 0,05$), la comparaison d'effets ventilatoires entre ces deux groupes est exprimée en pourcentage de variation par rapport aux valeurs basales. Les Figures 1 à 4 (pages 47,48,50,51) représentent l'effet du méthanol, du céto-doxapram et du doxapram sur la ventilation.

TABLEAU 1 : Valeurs ventilatoires, gaz du sang, pression artérielle de base

Substances	$\dot{V}E$ (mg/kg/mn)	f (cycles/mn)	Vt (ml/kg)	Vt/Ti (ml/kg/sec)
CETO-DOX	592 ± 85	58,0 ± 9,2	10,2 ± 1,3	23,1 ± 2,7
DOXAPRAM	737 ± 38*	48,8 ± 16,1*	15,1 ± 4,2*	25,2 ± 2,4*
METHANOL	644 ± 126	55,1 ± 9,9	11,7 ± 1,7	25,1 ± 3,8

Substances	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Pression artérielle systolique (mmHg)
CETO-DOX	7,38 ± 0,03	91,6 ± 3,2	36,2 ± 4,2	110 ± 3,6
DOXAPRAM	7,37 ± 0,06	89,4 ± 12	35,6 ± 4,0	110 ± 7,8
METHANOL	7,39 ± 0,01	94,4 ± 3,8	35,5 ± 3,6	112 ± 8,7

Les valeurs sont des moyennes ± DS pour 5 agneaux dans chaque groupe.

* $p < 0,05$ versus céto-doxapram

$\dot{V}E$: ventilation minute

f : fréquence respiratoire

Vt : volume courant

Vt/Ti : débit inspiratoire moyen.

Groupe 1 : Méthanol versus céto-doxapram

- **Méthanol** : Chez les animaux ayant reçu du méthanol seul, aucune variation n'est notée pour chaque variable étudiée : ventilation (Figures 1 et 2 pages 47,48), gaz du sang ou pression artérielle. Les agneaux restent calmes et éveillés durant toute la durée de l'étude, suggérant que le méthanol n'a pas modifié le comportement de l'animal. La quantité de méthanol seul ou celle utilisée pour diluer le céto-doxapram n'a jamais dépassé 0,8 ml, elle est bien inférieure à la dose toxique rapportée par Litovitz chez l'enfant qui est de l'ordre de 6 ml (1986).

- **Céto-doxapram** : L'injection de 2,5 mg/kg de céto-doxapram produit durant la minute d'injection une élévation de $\dot{V}E$ de 592 ± 85 à 863 ± 150 ml/kg/mn ($p < 0,001$), Figure 1 page 47, et de Vt/Ti de $23,1 \pm 2,7$ à $34 \pm 5,1$ ml/kg/sec ($p < 0,001$), Figure 2 page 48. Cette élévation de $\dot{V}E$ et de Vt/Ti correspond à des augmentations respectives de 45,7 % et 47,1 %. Ces modifications sont liées essentiellement à une accélération de la fréquence respiratoire de $58 \pm 9,2$ à $78,5 \pm 15,4$ cycles/mn ($p < 0,005$) et à une augmentation du volume courant de $10,2 \pm 1,3$ à $11,6 \pm 1,3$ ml/kg ($p < 0,01$). Cinq minutes plus tard, $\dot{V}E$ diminue à 743 ± 105 ml/kg/mn ; quant à Vt/Ti , il s'abaisse à $29,4 \pm 4,9$ ml/kg/sec. Cependant, ces deux variables restent significativement supérieures aux valeurs basales ($p < 0,001$). Dans les 20 minutes suivant l'injection, l'ensemble des paramètres ventilatoires reviennent aux valeurs initiales relevées avant l'administration de céto-doxapram. Le temps inspiratoire effectif, Ti/T_{tot} n'est pas modifié. L'augmentation de la ventilation notée à la fin de l'injection s'accompagne d'une réduction transitoire de $PaCO_2$ de $36,2 \pm 4,2$ à $30,3 \pm 4,9$ mmHg ($p < 0,002$). Aucune modification de la pression artérielle ni du comportement de l'animal n'est notée avec l'administration du céto-doxapram.

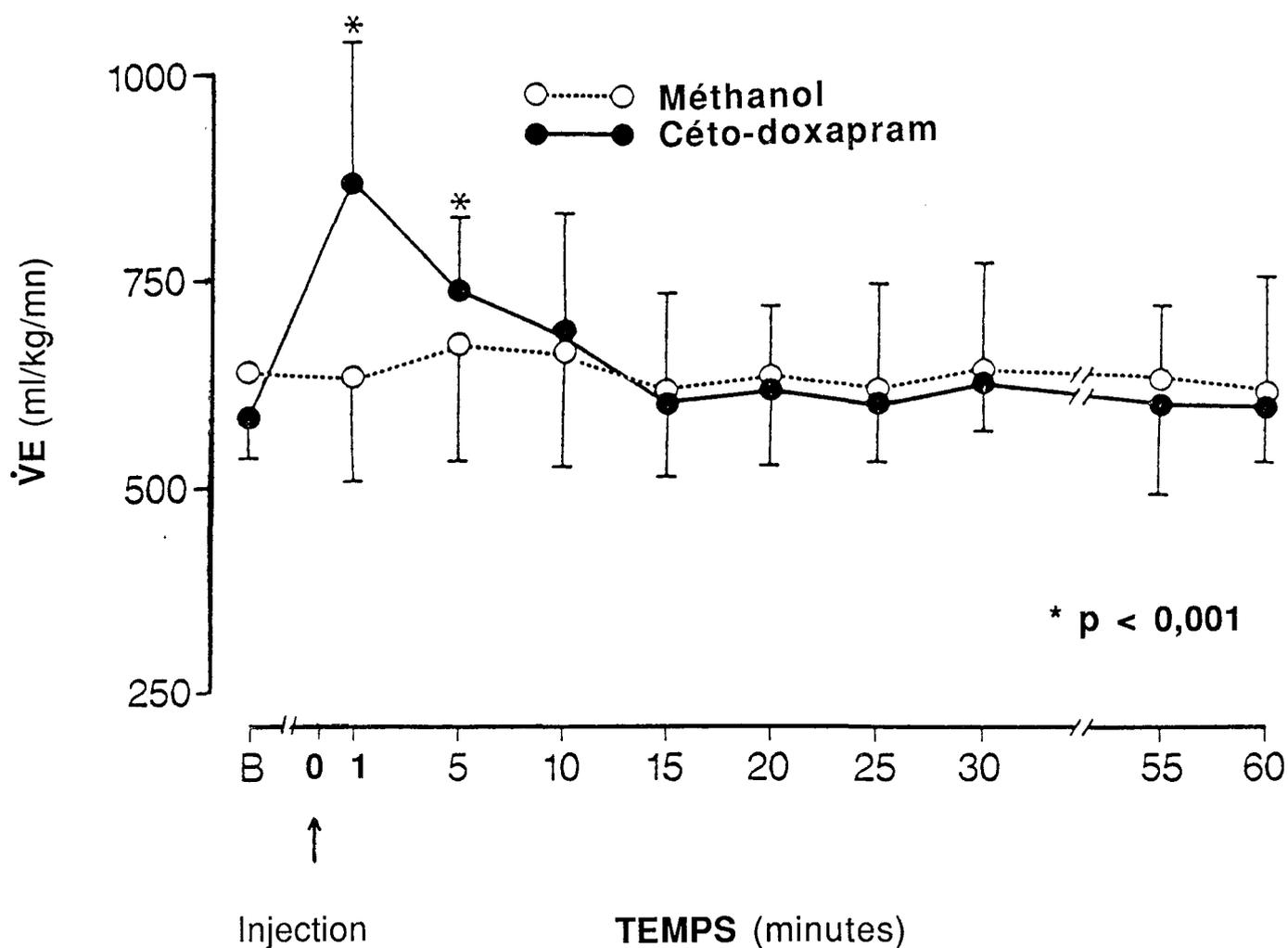


FIGURE 1 : Effet du céto-doxapram et du méthanol sur la ventilation minute (VE ml/kg/mn).

Les cercles pleins et la ligne continue représentent le céto-doxapram. Le méthanol est représenté par les cercles vides et la ligne discontinue.

Les valeurs sont des moyennes \pm 1 DS pour 5 agneaux.

(*) : différence significative par rapport aux valeurs basales.

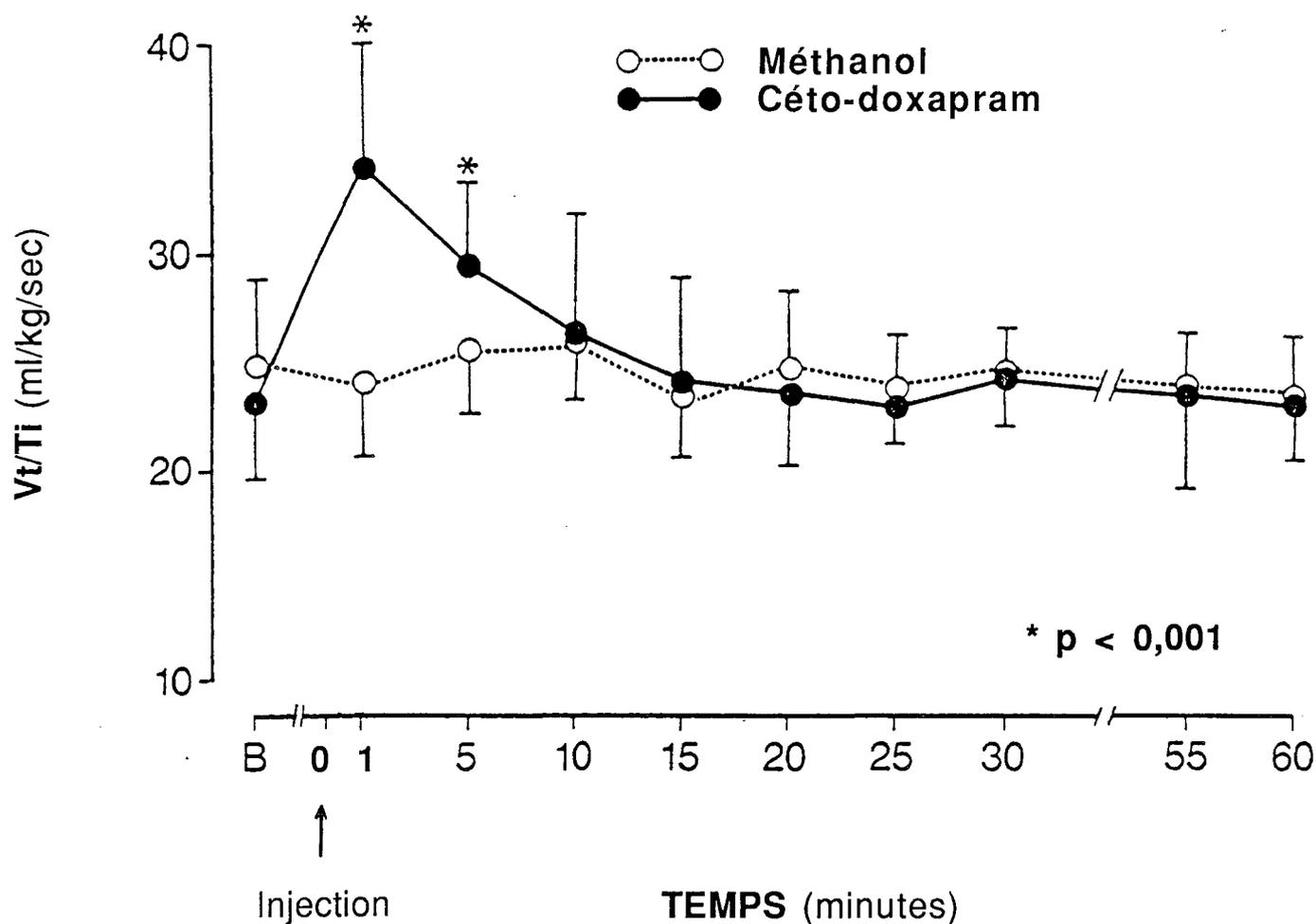


FIGURE 2 : Effet du céto-doxapram et du méthanol sur le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i ml/kg/sec).

Les cercles pleins et la ligne continue représentent le céto-doxapram. Le méthanol est représenté par les cercles vides et la ligne discontinue.

Les valeurs sont des moyennes \pm 1 DS pour 5 agneaux.

(*) : différence significative par rapport aux valeurs basales.

Groupe 2 : doxapram seul

L'aspect de la réponse ventilatoire observée après l'injection de 2,5 mg/kg de doxapram est similaire à celui obtenu avec le céto-doxapram. Au cours de la minute d'injection, le $\dot{V}E$ augmente de 737 ± 38 à 1149 ± 119 ml/kg/mn ($p < 0,001$) et le Vt/Ti s'élève de $25,2 \pm 2,4$ à $41 \pm 8,5$ ml/kg/sec ($p < 0,001$). Ces valeurs correspondent à des augmentations respectives de 55,9 % et de 62,9 % (Figures 3 et 4, pages 50,51). Cette stimulation de la ventilation produite par le doxapram est essentiellement la conséquence d'une accélération de la fréquence respiratoire passant de $48,8 \pm 16,1$ à $95,7 \pm 19,7$ cycles/mn ($p < 0,001$), alors que le volume courant diminue de $15,1 \pm 4,2$ à $12,0 \pm 2,4$ ml/kg ($p < 0,01$). Cette réponse ventilatoire entraîne une réduction de la $PaCO_2$ de $35,6 \pm 4,0$ à $29,7 \pm 1,1$ mmHg ($p < 0,01$). Aussi, de même qu'avec le céto-doxapram, le temps inspiratoire effectif n'est pas modifié. Vingt minutes après l'injection, $\dot{V}E$ est égal à 953 ± 121 ml/kg/mn et Vt/Ti à $29 \pm 5,1$ ml/kg/sec. Ces deux variables sont significativement élevées, comparées aux valeurs basales ($p < 0,001$). La ventilation ne se rapproche de ses valeurs initiales que 30 minutes après l'injection (Figures 3 et 4, pages 50, 51).

Les effets ventilatoires du doxapram sont associés à une augmentation de la pression artérielle systolique qui passe de $110,0 \pm 7,8$ à $118,0 \pm 7,6$ mmHg, 10 mn après l'injection ($p < 0,01$). Un changement du comportement de l'animal est noté : agitation, excitabilité qui cessent environ 10 minutes après l'injection mais qui ne gênent pas le recueil des données.

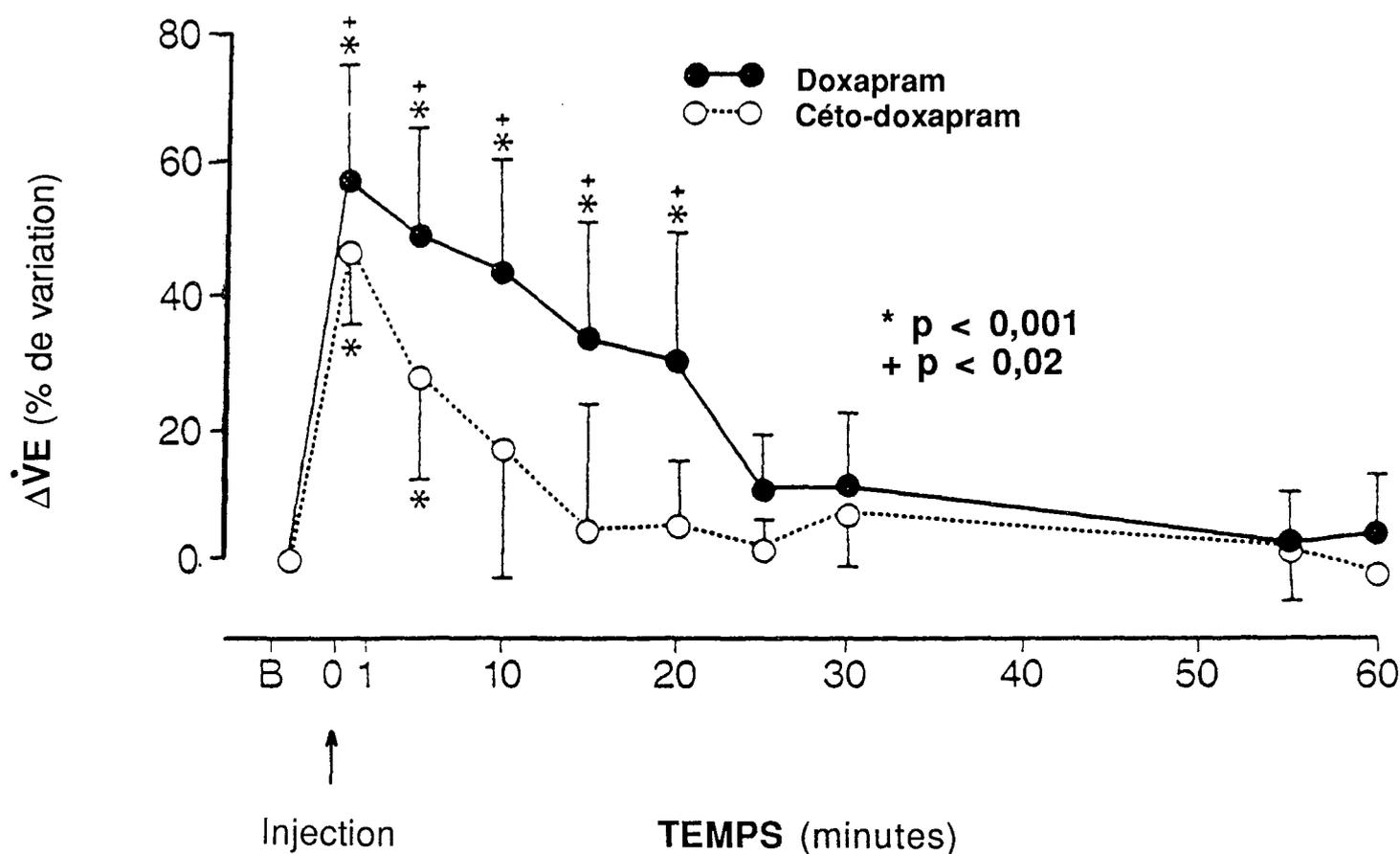


FIGURE 3 : Comparaison de l'effet du céto-doxapram et du doxapram sur la ventilation minute ($\dot{V}E$).

VE est exprimé en % de variation par rapport aux valeurs basales. Les cercles vides et la ligne discontinue représentent le céto-doxapram ; les cercles pleins et la ligne continue représentent le doxapram.

Les valeurs sont des moyennes \pm 1 DS pour 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) : différence significative par rapport aux valeurs basales.

(+) : différence significative entre doxapram et céto-doxapram.

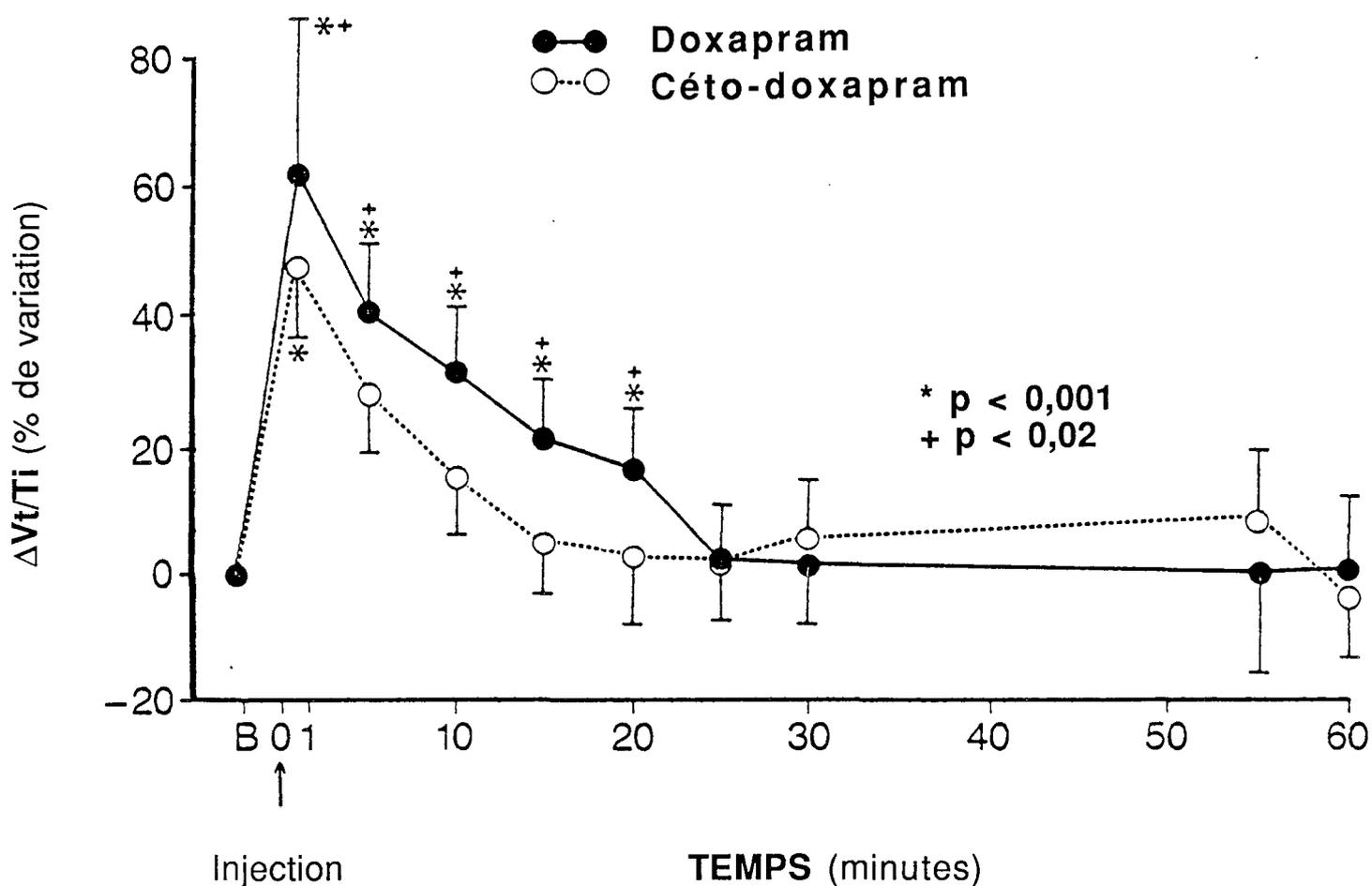


FIGURE 4 : Comparaison de l'effet du céto-doxapram et du doxapram sur le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i).

V_t/T_i est exprimé en % de variation par rapport aux valeurs basales. Les cercles vides et la ligne discontinue représentent le céto-doxapram ; les cercles pleins et la ligne continue représentent le doxapram.

Les valeurs sont des moyennes ± 1 DS pour 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) : différence significative par rapport aux valeurs basales.

(+) : différence significative entre doxapram et céto-doxapram.

- Comparaison de la réponse ventilatoire : céto-doxapram versus doxapram

Comparé au céto-doxapram et pour des doses identiques, la stimulation ventilatoire est d'amplitude et de durée supérieures avec le doxapram (20 mn versus 5 mn) (Figures 3 et 4 pages 50,51). Durant la minute de l'injection, le doxapram majore $\dot{V}E$ et Vt/Ti respectivement de $55,9 \pm 20,0\%$ et $62,9 \pm 27,9 \%$. Ces variations sont significativement plus importantes que celles observées avec le céto-doxapram ($45,7 \pm 13,7 \%$ et de $47,1 \pm 13,4 \%$ pour $\dot{V}E$ et Vt/Ti respectivement). Ces différences de réponse ventilatoire sont toujours significatives 20 mn après l'injection (Figures 3 et 4 pages 50,51).

- Etude cinétique

Chez les animaux recevant le méthanol, l'analyse plasmatique montre qu'aucune trace de doxapram ni de céto-doxapram n'est identifiable.

Le doxapram n'est pas retrouvé chez les animaux recevant du céto-doxapram et ceci sur tous les échantillons plasmatiques prélevés durant les 24 heures de l'étude. La Figure 5 (page 54) représente les taux plasmatiques moyens de céto-doxapram et de doxapram dans les deux groupes.

Dans le groupe doxapram (Figure 6 page 55), le céto-doxapram issu du doxapram, apparaît dans les prélèvements à 20 mn chez 4 animaux sur 5. Son taux moyen est de 0,15 mg/l avec des écarts allant de 0,0 à 0,76 mg/l. Par la suite, le taux plasmatique moyen du céto-doxapram est équivalent à celui du doxapram entre 30 mn et 2 heures après l'injection. Toutefois, dans les deux groupes, il existe une large variation interindividuelle des taux plasmatiques et des autres paramètres cinétiques. Le Tableau 2 (page 56) résume les différents paramètres cinétiques obtenus dans

chaque groupe. Le céto-doxapram et le doxapram ont une courbe d'élimination bi-exponentielle. La Figure 7 (page 57) montre un exemple de l'aspect de la courbe d'élimination obtenue chez un animal choisi dans chacun des deux groupes. La demi-vie alpha représentant la phase de distribution est comparable dans les deux groupes. Par contre, la demi-vie bêta a tendance à être plus longue avec le doxapram (5,20 heures - écarts de 1,2 à 11,6 h) qu'avec le céto-doxapram (2,26 heures - écarts de 0,7 à 3,4 h), cette différence n'est cependant pas significative. Bien que le volume apparent de distribution soit similaire dans les deux groupes, la clairance plasmatique totale (Cl l/kg/h) et la constante d'élimination (K_{el}) sont plus basses pour le doxapram que pour le céto-doxapram (Tableau 2 page 56).

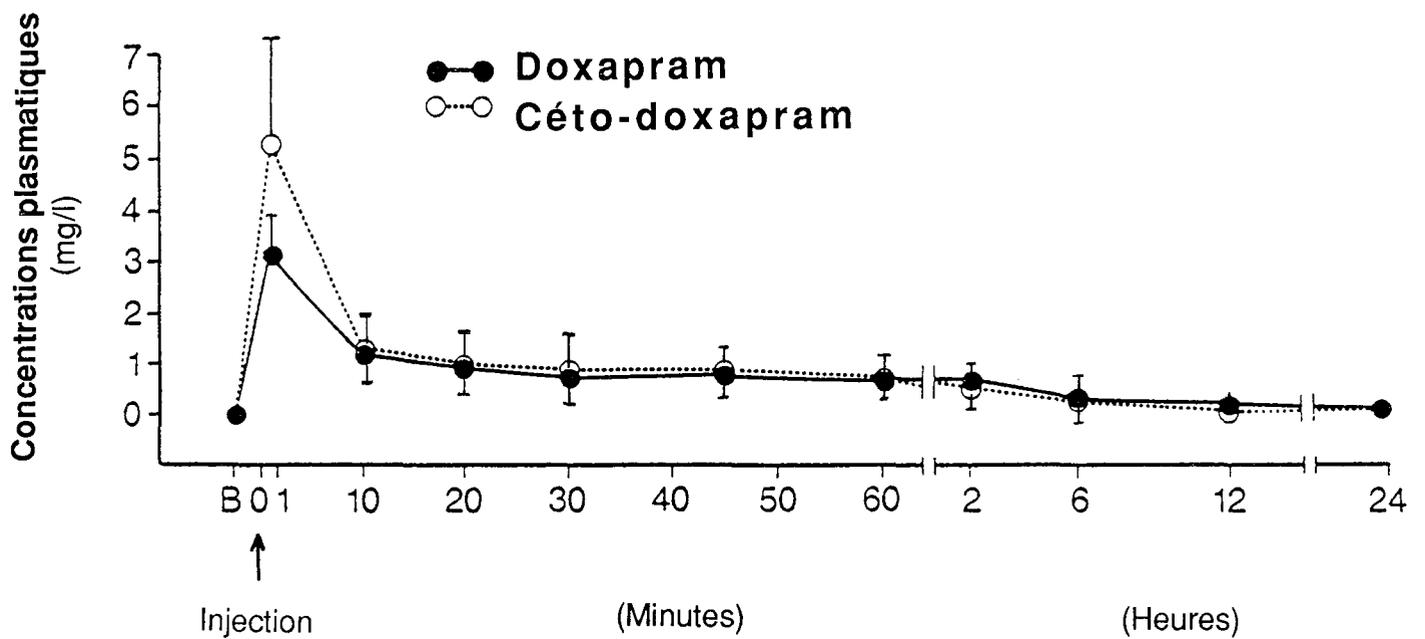


FIGURE 5 : Concentrations plasmatiques du céto-doxapram et du doxapram.

Les cercles vides représentent le céto-doxapram et les cercles pleins le doxapram.

Les valeurs sont des moyennes \pm 1 DS pour 5 agneaux dans chaque groupe.

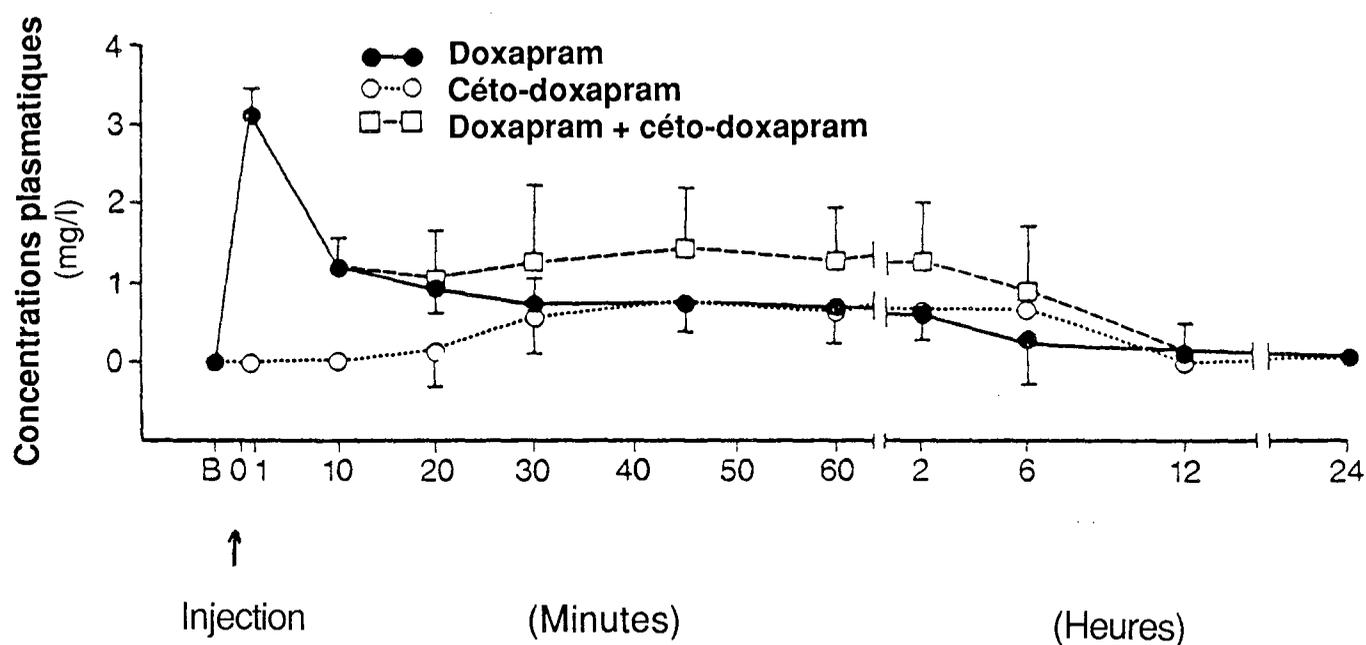


FIGURE 6 : Concentrations plasmatiques du doxapram et de son métabolite, le céto-doxapram, dans le groupe recevant du doxapram.

Les cercles pleins représentent le doxapram ; les cercles vides, son métabolite, le céto-doxapram ; les carrés représentent la somme du doxapram et du céto-doxapram.

**TABLEAU 2 : Variables cinétiques du céto-doxapram
et du doxapram**

Variables cinétiques	Groupe 1 céto-doxapram	Groupe 2 doxapram
t 1/2 alpha (h)	0,23 (0,1 - 0,32)	0,21 (0,1 - 0,30)
t 1/2 bêta (h)	2,26 (0,7 - 3,4)	5,20 (1,2 - 11,6)*
Kel (h ⁻¹)	1,68 (0,6 - 3,1)	0,61 (0,3 - 1,2)
AUC (∞ 24 h)	3,40 (1,6 - 5,1)	5,10 (3,2 - 7,4)
Vd (l/kg)	1,10 (0,34 - 2,05)	1,20 (0,5 - 2,0)
Cl (l/kg/h)	0,89 (0,49 - 1,8)	0,54 (0,34 - 0,8)
Cmax (mg/l)	5,30 (2,5 - 9,3)	3,10 (2,7 - 3,6)

Taux plasmatiques moyens et extrêmes pour 5 agneaux dans chaque groupe.

() extrêmes

* p = 0,056

Kel : constante d'élimination

AUC : surface sous la courbe (Area Under Curve)

Vd : volume apparent de distribution

Cl : clairance

Cmax : concentration plasmatique maximale obtenue à la fin de l'injection (1 mn).

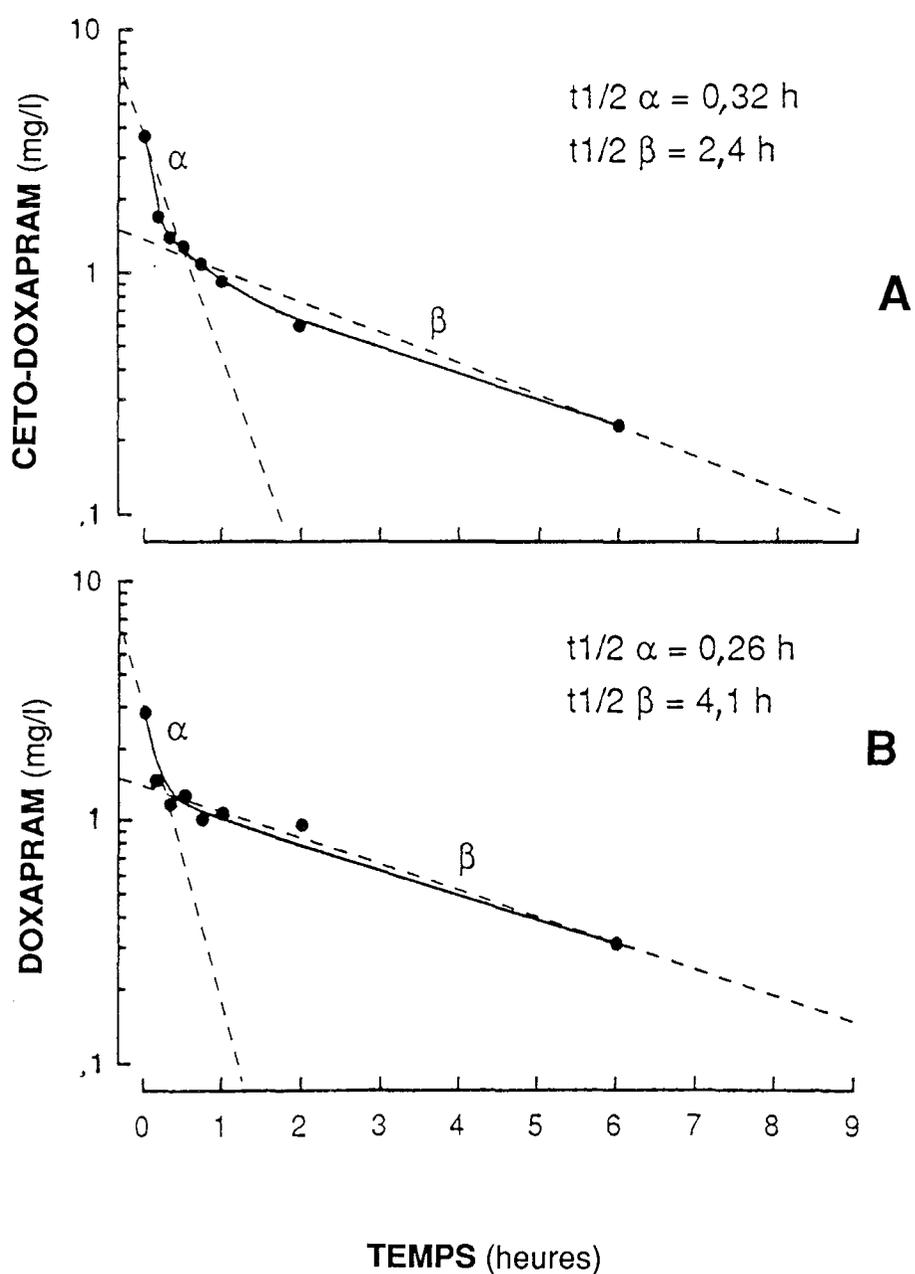


FIGURE 7 : Exemple d'élimination plasmatique du céto-doxapram (A) et du doxapram (B).

DISCUSSION

Cette étude montre que le céto-doxapram a des propriétés stimulantes respiratoires chez l'agneau éveillé, non anesthésié : les modifications importantes de la fréquence respiratoire et de façon moindre du volume courant sont à l'origine de l'augmentation de \dot{V}_E et de V_t/T_i , indiquant que le céto-doxapram est un stimulant de la commande ventilatoire. Cette étude confirme également l'effet puissant du doxapram sur la ventilation, déjà rapporté dans la littérature.

Avec des doses comparables, les effets ventilatoires du doxapram ont une amplitude et une durée supérieures à celles du céto-doxapram. Dans les deux cas, la durée totale d'action est courte (Figures 3 et 4, pages 50,51). Seul le doxapram provoque, outre les effets ventilatoires, une augmentation de la pression artérielle et des changements du comportement. Ces effets secondaires indésirables sont connus (Alpan et coll., 1984 ; Barrington et coll., 1986 ; Hayakawa et coll., 1986).

Cette étude ne permet pas de préciser le taux plasmatique nécessaire pour maintenir l'effet ventilatoire de chacune de ces substances. Cependant, la durée totale de l'effet ventilatoire provoqué par le céto-doxapram est inférieure à 10 minutes, alors qu'elle est de 20 minutes environ pour le doxapram. Le taux plasmatique moyen de céto-doxapram à 1 mn est de 5,3 mg/l (écarts de 2,5 à 9,3 mg/l) et à 10 mn de 1,3 mg/l (écarts de 1,1 à 1,7 mg/l). Il semble donc qu'un taux plasmatique entre 5,3 et 1,3 mg/l soit nécessaire pour maintenir l'effet stimulant de céto-doxapram. Par contre, l'efficacité du doxapram est observée pour des taux plasmatiques moyens de 3,1 mg/l à 1 mn (écarts de 2,7 à 3,6 mg/l) et à 20 mn de 0,9 mg/l (écarts de 0,5 à 1,3 mg/l). Il est donc probable qu'un taux compris entre 0,9 et 3,1 mg/l soit indispensable pour que l'effet ventilatoire de doxapram soit maintenu. Un taux plasmatique entre les extrêmes observés pourrait être considéré comme les concentrations minimales nécessaires pour maintenir un effet ventilatoire chez l'agneau nouveau-né.

Dans le groupe doxapram, le céto-doxapram n'est détecté dans le plasma que 20 mn après l'injection, ce qui permet de rapporter les effets ventilatoires obtenus avant ce temps au doxapram seul. De plus, au-delà de 20 mn, le maintien de ces effets ventilatoires dûs au doxapram et éventuellement à son métabolite, le céto-doxapram, n'excède pas 30 minutes, ainsi que le suggèrent les taux plasmatiques.

Sur le plan cinétique, doxapram et céto-doxapram se comportent selon un modèle bi-exponentiel caractérisé par une courte demi-vie de distribution alpha, et une plus longue demi-vie d'élimination bêta. Le volume apparent de distribution est comparable mais le céto-doxapram a une élimination plus rapide. Considérant ce profil cinétique, la durée courte des effets cliniques observés en relation avec les taux plasmatiques suggère que l'effet ventilatoire correspond aux taux plasmatiques obtenus durant la phase alpha. La courte durée d'action du doxapram (environ 20 mn) peut être expliquée non seulement par une demi-vie courte, mais aussi par le fait que le doxapram est biotransformé rapidement en céto-doxapram dont la demi-vie d'élimination est encore plus courte.

En conclusion :

Le céto-doxapram et le doxapram sont tous deux des stimulants respiratoires; le doxapram étant plus puissant que son métabolite, mais ce dernier semblant avoir moins d'effets secondaires, aux doses utilisées dans cette étude. L'élimination des deux médicaments s'effectue selon un modèle bi-exponentiel, le céto-doxapram ayant une élimination plus rapide. Le doxapram est métabolisé en céto-doxapram mais non l'inverse.

Jusqu'à ce que l'efficacité du céto-doxapram dans la prévention des apnées soit déterminé, il serait donc nécessaire de tenir compte du taux plasmatique de doxapram et de son métabolite actif, le céto-doxapram.

CHAPITRE 2

ROLE DES CHEMORECEPTEURS CAROTIDIENS DANS L'ACTION VENTILATOIRE DU KETO-DOXAPRAM. EFFETS DOSE-REPONSE

Ce travail est accepté pour publication dans la revue **RESPIRATION
PHYSIOLOGY** :

BAIRAM A., CANET E., PRAUD J.P., ARANDA J.V., BUREAU M., Role of carotid chemoreceptors in the ventilatory response to keto-doxapram in lambs. **Respir. Physiol.**, 1990.

RESUME

Le céto-doxapram, métabolite principal du doxapram, est un nouveau stimulant respiratoire. Le rôle des chémorécepteurs carotidiens dans l'action ventilatoire du céto-doxapram est identifié dans deux groupes d'agneaux : l'un est chémo-intact, l'autre est chémodénervé (dénervation bilatérale des corps carotidiens). Ces agneaux âgés de 10 à 15 jours, éveillés et sans sédatif, reçoivent successivement toutes les 20 minutes 0,5 - 1,0 - 2,5 et 5,0 mg/kg de céto-doxapram en bolus intraveineux. La réponse ventilatoire est enregistrée à l'aide d'un masque facial raccordé à un pneumotachographe. La concentration plasmatique du médicament est déterminée avant puis 1, 6 et 11 minutes après chaque dose injectée. Chez les agneaux intacts, le céto-doxapram induit une augmentation de la ventilation en fonction de la dose injectée. Deux minutes après l'injection, la variation moyenne de la ventilation ($\Delta \dot{V}E \pm ESM$) est respectivement de $+ 125 \pm 28$, $+ 212 \pm 49$, $+ 378 \pm 41$ et $+ 637 \pm 92$ ml/kg/mn ($p < 0,01$) par rapport aux valeurs basales. Une corrélation significative est notée entre la réponse rapide obtenue (pic ventilatoire) et la concentration plasmatique correspondante de céto-doxapram : $r = 0,73$, $p < 0,0003$. Chez les agneaux chémodénervés, la réponse ventilatoire n'est obtenue que pour les doses de 2,5 et 5,0 mg/kg de céto-doxapram. La variation de $\dot{V}E$ étant respectivement de $+ 155 \pm 64$ et $+ 180 \pm 69$ ml/kg/mn ($p < 0,01$ comparé aux valeurs basales) est significativement moins importante ($p < 0,02$) que chez les agneaux intacts.

En conclusion, le céto-doxapram induit une réponse ventilatoire dépendante de la dose et du taux plasmatique. Cette réponse passe en grande partie par l'intermédiaire des chémorécepteurs carotidiens au moins pour les taux plasmatiques les plus faibles.

INTRODUCTION

Le doxapram est un puissant stimulant respiratoire (Kato et Buckley, 1964) agissant aux niveaux central et périphérique (Funderburk et coll., 1966; Hirsh et Wang, 1974 ; Mitchell et Herbert, 1975). Ces deux effets sont dépendants de la dose (Hirsh et Wang, 1974). Le céto-doxapram, principal métabolite du doxapram aussi bien chez l'adulte que chez le nouveau-né (Robson et Prescott, 1979 ; Aranda et coll., 1987), est lui-même un stimulant respiratoire (voir Partie 3 chapitre1, page 38) induisant moins d'effets secondaires comparé au doxapram. Etant donné sa rapidité d'action sur la ventilation, nous avons émis l'hypothèse que le céto-doxapram agit plutôt au niveau périphérique qu'au niveau central. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la réponse ventilatoire du céto-doxapram chez des agneaux intacts et /ou ayant subi une chémodénervation carotidienne.

MATERIELS ET METHODES

Sujets : Deux groupes d'agneaux nouveau-nés sont étudiés, l'un intact et l'autre chémodénervé. L'âge et le poids moyens ± 1 DS du groupe intact sont respectivement de $10,2 \pm 0,4$ jours et $6,3 \pm 1,1$ kg. Dans le groupe chémodénervé, l'âge et le poids moyens sont de $12,2 \pm 1,8$ j et $6,6 \pm 0,7$ kg le jour de l'étude.

Chémodénervation des corps carotidiens : Durant l'étude, les agneaux séjournent avec leur mère dans l'animalerie du laboratoire. La dénervation des corpuscules carotidiens est réalisée à 3 ou 4 jours de vie selon une méthode préalablement décrite (Bureau et coll., 1985). Brièvement, cette méthode consiste à :

1) sectionner le nerf du sinus ;

2) enlever la paroi externe de l'artère carotide sur 0,5 cm en-dessous, et au-dessus de la bifurcation de la carotide externe et l'artère occipitale;

- 3) dénuder l'artère occipitale sur 1 cm à partir de son origine sur l'artère carotide ;
- 4) nettoyer et enlever complètement les tissus fibroadipeux et les petits vaisseaux qui sont situés autour de la jonction des artères carotide et occipitale.

Le succès de la chémodénervation est testé par l'élimination de la stimulation ventilatoire après l'injection de cyanure de potassium (KCN 0,2 mg/kg).

Cathéters : Le jour de l'étude, deux cathéters sont mis en place (voir page 31). Les prélèvements sanguins sont faits à partir du cathéter artériel. La voie veineuse est utilisée pour les injections de médicaments.

Evaluation ventilatoire : Les paramètres ventilatoires (f, Vt, Ti, Te, Ttot, \dot{V}_E , Vt/Ti et Ti/Ttot) sont mesurés à l'aide d'un masque facial relié à un pneumotachographe. La préparation de l'animal et la description du matériel sont détaillées pages 31 et 32. En raison des modifications du comportement observées avec le doxapram (voir Partie 3 chapitre 1, page 49), celui-ci est étroitement surveillé durant cette étude avec le céto-doxapram.

Expérimentation : L'animal portant son masque facial relié au pneumotachographe est placé sur un caddie spécialement aménagé. Un temps suffisant est laissé à l'agneau afin de s'adapter à sa position et d'avoir une respiration régulière. Toutes les 20 mn, des doses croissantes de céto-doxapram sont injectées par voie intraveineuse en 1 minute. Pour chaque dose injectée, les paramètres ventilatoires sont enregistrés pendant 15 mn y compris les deux premières minutes qui permettent de déterminer la valeur basale. Un intervalle libre de 5 mn est accordé après la fin des mesures.

Des échantillons sanguins sont prélevés avant toute injection, puis 1, 2, 6 et 11 minutes après chaque administration de céto-doxapram pour la mesure des gaz du sang et des concentrations plasmatiques des médicaments.

Préparation des médicaments et mesures plasmatiques : Le céto-doxapram sous forme de poudre obtenue du Laboratoire A.H. Robins, est dissout dans du méthanol (100 mg/5,3 ml). Le céto-doxapram utilisé est dilué secondairement avec du sérum physiologique de façon à obtenir un volume final de 3 ml pour chaque dose. Les concentrations de céto-doxapram, du solvant et du plasma sont mesurées par une méthode de chromatographie liquide haute pression (HPLC) (Aranda et coll., 1988). Cette technique permet également la mesure simultanée du doxapram.

Quarante-huit heures après l'étude du céto-doxapram, deux agneaux de chaque groupe reçoivent uniquement du méthanol. La quantité de méthanol correspondant à celle utilisée pour dissoudre le céto-doxapram, est diluée par la suite pour obtenir le même volume total de 3 ml.

Analyse des données : Avant toute injection, la ventilation basale est calculée sur les deux premières minutes d'enregistrement. La réponse ventilatoire au céto-doxapram est appréciée en fonction des modifications par rapport à la ventilation de base, elle est évaluée toutes les minutes pendant les 7 premières minutes, puis toutes les 3 mn pendant les 6 mn suivantes (2 mn de mesure basale + 7 m et 6 mn, soit au total 15 mn). Une élévation est considérée comme une réponse positive, une diminution comme une réponse négative. La ventilation minute (\dot{V}_E), le volume courant (V_t) et le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i) sont exprimés par rapport au poids corporel.

Analyse statistique : Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ESM. L'analyse de variance complétée par le t-test est utilisée. La différence est considérée comme étant significative lorsque p est inférieur ou égal à 0,05 (Sokal et Rohlf, 1981). L'étude de corrélation entre taux plasmatique de céto-doxapram et réponse ventilatoire est faite par une analyse de régression.

RESULTATS

Le Tableau 1 (page 66) montre les valeurs de la ventilation basale pour les agneaux intacts et chémodénervés.

Chez les animaux dénervés, l'injection de KCN produit une réponse ventilatoire ($\Delta\dot{V}E$) de $+ 49 \pm 30$ ml/kg/mn par rapport à la ventilation de base, représentant 14 % d'accroissement. Cette augmentation de 14 % est similaire à celle déjà rapportée chez des agneaux chémodénervés, et très différente des 120 % de changement rapportés chez les agneaux intacts (Bureau et coll., 1985).

Effet du méthanol :

Aucune modification ventilatoire ni des gaz du sang ni du comportement n'est observée après l'injection du méthanol seul. Cependant, la quantité totale du méthanol utilisée pour dissoudre le céto-doxapram, en fonction du poids de chaque animal, est comprise entre 2,3 et 3,5 ml, inférieure à la quantité généralement considérée comme toxique chez l'enfant et de l'ordre de 5 ou 6 ml (Litovitz, 1986).

TABLEAU 1 : Paramètres ventilatoires basals des deux groupes

GROUPES	VE (ml/kg/mn)	f (cycle/mn)	Vt (ml/kg)	Vt/Ti (ml/kg/sec)
INTACTS	634 ± 63	65 ± 7,9	10,1 ± 0,7	24 ± 2,4
DENERVES	375 ± 20	36 ± 5,7	11,1 ± 1,2	14 ± 1,0

GROUPES	pH	PaCO₂ (mmHg)	PaO₂ (mmHg)
INTACTS	7,40 ± 0,008	37,4 ± 0,9	92 ± 2,7
DENERVES	7,36 ± 0,03	57 ± 2,1	73 ± 6,2

Moyenne ± ESM pour 5 agneaux dans chaque groupe

VE : ventilation minute

f : fréquence respiratoire

Vt : volume courant

Vt/Ti : débit inspiratoire moyen

Effets du céto-doxapram chez les animaux intacts :

Chez les agneaux intacts, toute dose de céto-doxapram produit une augmentation immédiate et significative de la ventilation, dont le maximum se situe 1 à 2 mn après l'injection (Figure 1, page 68). La ventilation ($\Delta\dot{V}_E$) à 2 mn est de $+ 125 \pm 28$, $+ 212 \pm 49$, $+ 378 \pm 41$ et $+ 637 \pm 92$ ml/kg/mn ($p < 0,01$ comparé aux valeurs basales) respectivement pour des doses de 0,5 - 1,0 - 2,5 et 5,0 mg/kg de céto-doxapram, les taux plasmatiques moyens étant de 1,7 - 3,6 - 6,3 et 10,3 mg/l. Cette réponse décroît rapidement vers les valeurs basales pour les doses de 0,5 et 1,0 mg/kg (Figure 1, page 68). Par contre, une hyperventilation significative ($p < 0,01$) est maintenue à un niveau situé à mi-chemin entre la valeur basale et la valeur maximale obtenue pendant 7 mn pour la dose de 2,5 mg/kg et pendant au moins 13 mn pour la dose de 5,0 mg/kg de céto-doxapram. Le débit inspiratoire moyen (V_t/T_i) présente le même type de réponse que la ventilation minute (Figure 2, page 69). Ces modifications de ventilation sont accompagnées d'une chute significative ($p < 0,01$) de la $PaCO_2$ (Figure 3, page 70). Seule la dose de 5,0 mg/kg de céto-doxapram est accompagnée d'une modification du comportement de l'animal qui se manifeste par une excitabilité, l'animal est plus éveillé, plus réceptif aux bruits.

Effets du céto-doxapram chez les chémodénervés :

Chez les agneaux chémodénervés, aucune modification de la ventilation n'est provoquée par l'injection de 0,5 et 1,0 mg/kg de céto-doxapram (Figure 1, page 68). Par contre, les doses plus importantes de 2,5 et 5,0 mg/kg, correspondant à des taux plasmatiques moyens de 5,1 et 9,3 mg/l, induisent une augmentation immédiate, mais modérée de la réponse ventilatoire, respectivement 2 mn après l'injection de $+ 155 \pm 64$ et $+ 180 \pm 69$ ml/kg/mn. La réponse diminue ensuite, mais elle se maintient à un niveau significativement élevé ($p < 0,01$) par rapport à la valeur basale pendant 5 mn pour la dose de 2,5 mg/kg et 7 mn pour 5,0 mg/kg. Seule la dose de 5,0 mg/kg

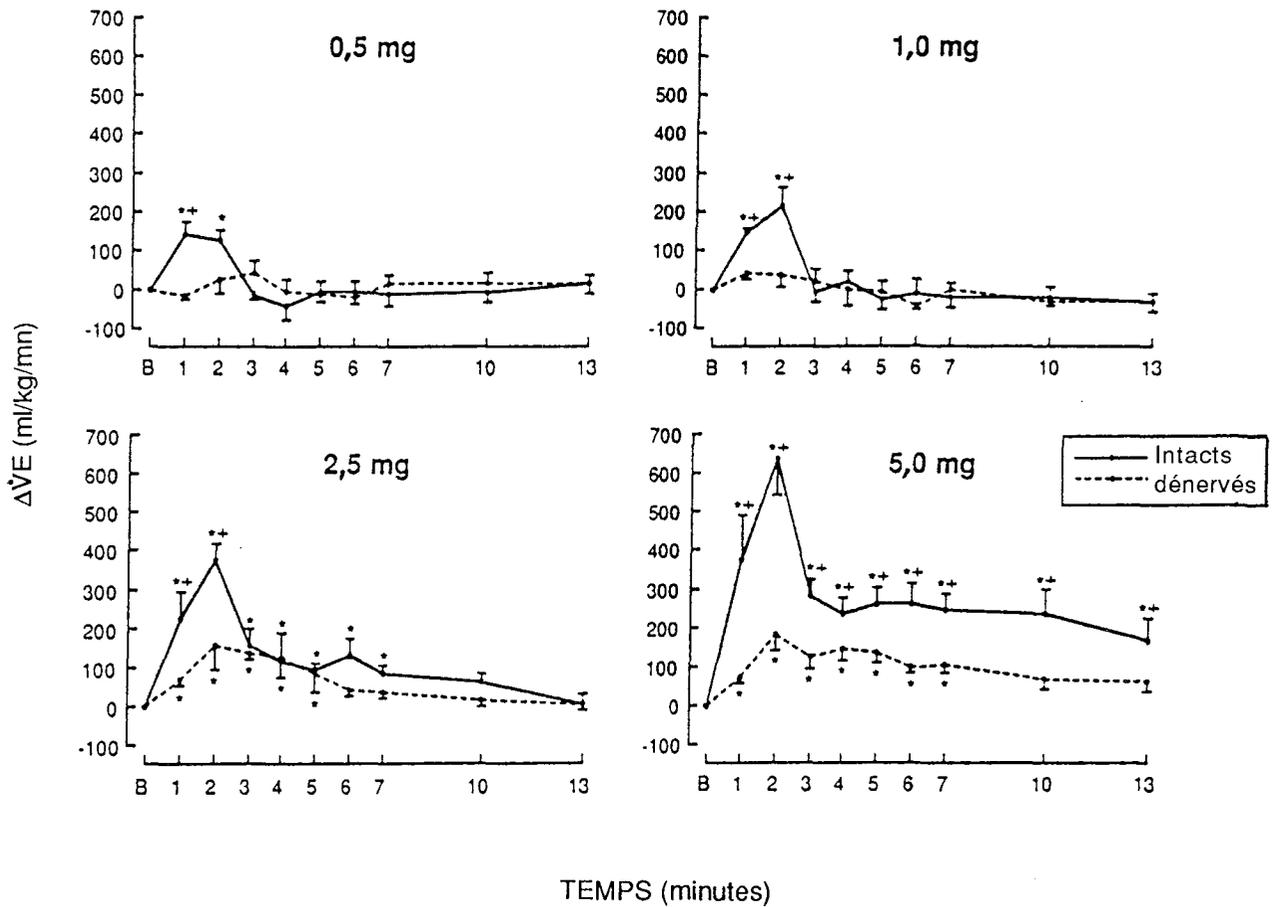


FIGURE 1 : Effet du céto-doxapram sur la ventilation minute.

Variation de ventilation minute ($\Delta\dot{V}_E$) (ml/kg/mn) pour différentes doses de céto-doxapram.

La ligne continue représente les agneaux intacts, la ligne pointillée, les agneaux chémodénervés.

Moyennes \pm ESM pour 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) $p < 0,01$ comparé aux valeurs basales

(+) $p < 0,02$ comparaison entre les groupes.

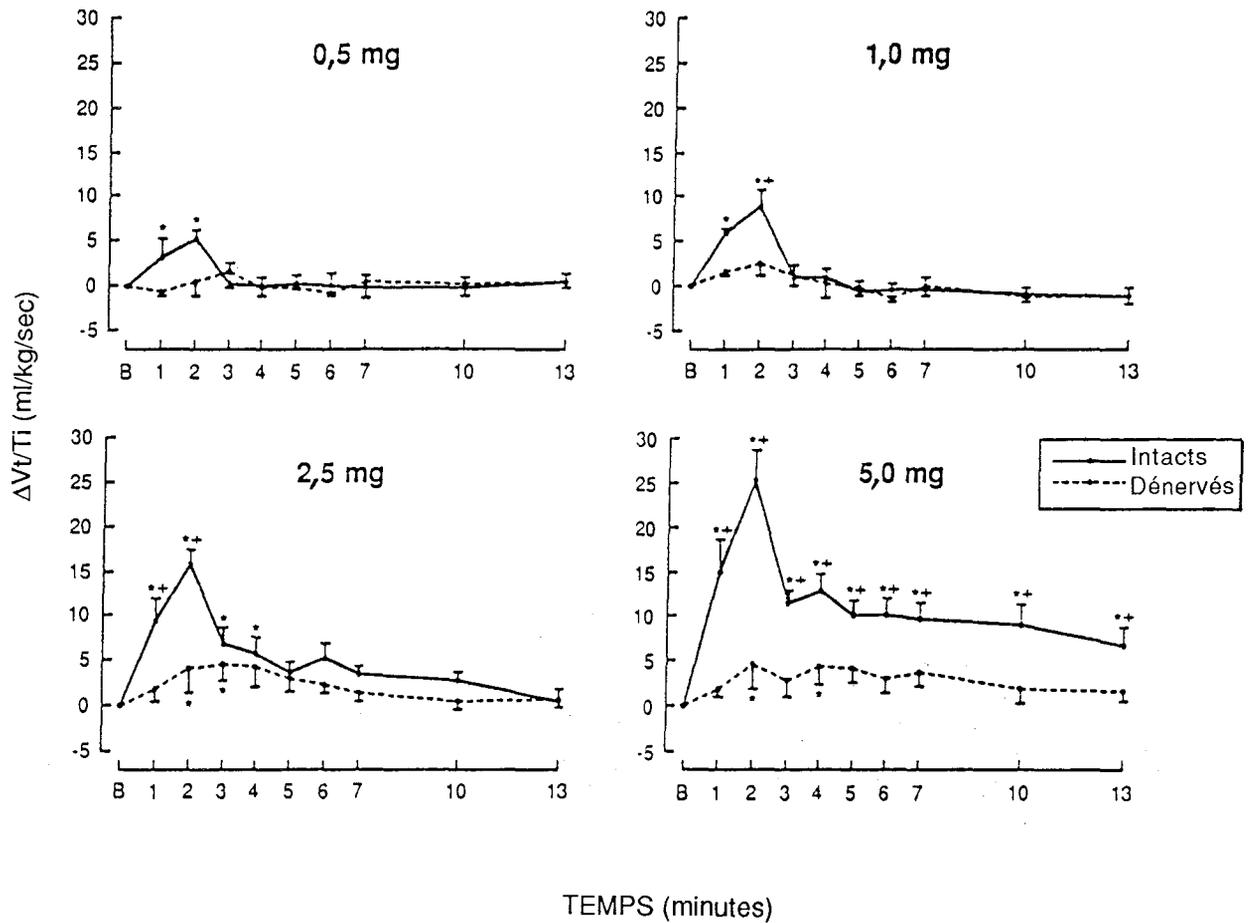


FIGURE 2 : Effets du céto-doxapram sur le débit inspiratoire moyen.

Variations du débit inspiratoire moyen ($\Delta V_t/T_i$) (ml/kg/sec) par rapport aux valeurs basales, pour différentes doses de céto-doxapram.

La ligne continue représente les agneaux intacts, et la ligne pointillée, les agneaux chémodénervés.

Moyennes \pm ESM pour 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) $p < 0,01$ comparé aux valeurs basales

(+) $p < 0,02$ comparaison entre les groupes.

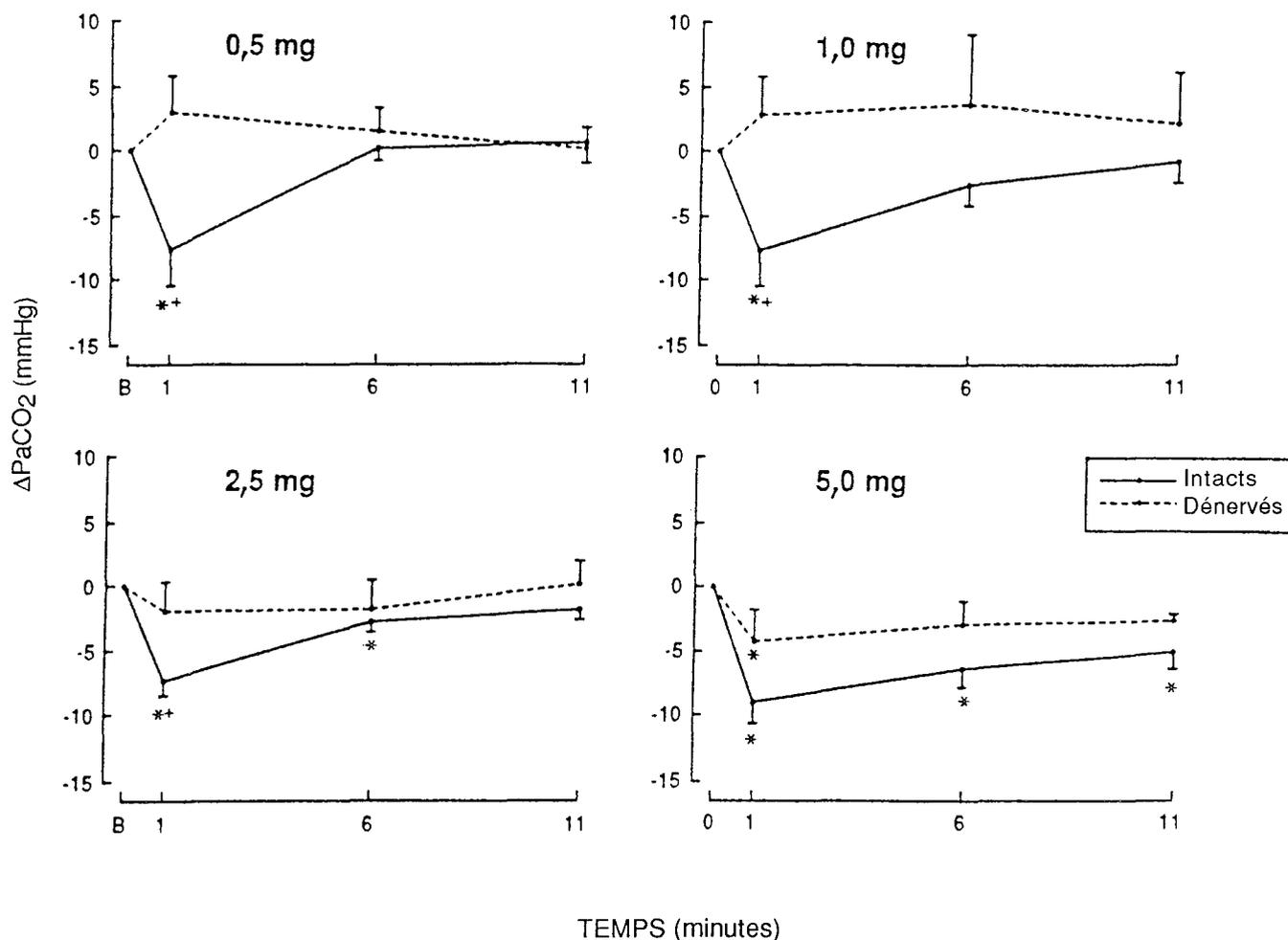


FIGURE 3 : Effet du céto-doxapram sur la PaCO₂.

Variations de la PaCO₂ (ΔPaCO₂) (mmHg) par rapport aux valeurs basales et pour différentes doses de céto-doxapram.

La ligne continue représente les agneaux intacts et la ligne pointillée, les agneaux chémodénervés.

Moyennes ± ESM pour 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) p < 0,01 comparé aux valeurs basales

(+) p < 0,02 comparaison entre les groupes.

provoque une diminution de la PaCO₂ significative uniquement à la première minute (Figure 3, page 70). Ici également, le débit inspiratoire moyen, Vt/Ti, est modifié par le médicament de façon similaire à la ventilation minute (Figure 2, page 69). Les mêmes changements du comportement que chez les agneaux intacts ne sont observés qu'avec la dose de 5,0 mg/kg de céto-doxapram.

Comparaison des effets ventilatoires entre agneaux intacts et agneaux dénervés :

Dans les deux groupes, le changement obtenu concernant $\dot{V}E$ et Vt/Ti est provoqué principalement par une accélération de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant (Tableau 2, page 72). Chaque dose de céto-doxapram induit un pic d'élévation immédiate de la ventilation significativement plus important chez les agneaux intacts que chez les animaux chémodénervés ($p < 0,02$). La ventilation en fonction du temps et pour les doses de 2,5 et 5,0 mg/kg de céto-doxapram est significativement supérieure chez les animaux intacts ($p < 0,02$) (Figures 1 et 2, pages 68 et 69).

Corrélation entre ventilation et concentration plasmatique du médicament :

Le doxapram n'est détecté dans aucun des échantillons prélevés ; seul le céto-doxapram est présent dans le plasma des agneaux intacts et dénervés avec des taux plasmatiques comparables dans les deux groupes (Tableau 3, page 73).

Une corrélation significative entre le pic de $\dot{V}E$ et la concentration de céto-doxapram n'est trouvée que chez les agneaux intacts ($r = 0,73$, $p < 0,0003$). Chez les agneaux dénervés, la corrélation n'est pas significative ($r = 0,39$, $p = 0,1$) (Figure 4, page 74).

TABLEAU 2 : Effet du céto-doxapram sur la fréquence respiratoire et le volume courant

Doses	Groupes	Fréquence respiratoire (f cycles/mn)			Volume courant (Vt ml/kg)		
		Valeurs de base	2 mn	13 mn	Valeurs de base	2 mn	13 mn
0,5 mg/kg	Intacts	65±7,9	73±10	64±8,5	10,1±0,7	11,7±0,7	10,5±0,6
	Dénervés	36±5,7	37±5,2	37±5,6	11,1±1,2	10,9±0,5	11,0±0,6
1,0 mg/kg	Intacts	62±7,8	72±10,7	61±9,3	10,7±0,5	12,0±0,71	10,4±0,6
	Dénervés	43±6,4	45±9,0	41±7,2	10,7±0,6	11,2±0,6	10,5±0,7
2,5 mg/kg	Intacts	56±7,8	72±9,7*	59±10,8	11,1±0,5	14,3±0,7*	11,3±0,9
	Dénervés	39±6,8	51±11,4*	39±6,7	10,2±0,5	11,5±0,6*	9,0±1,9
5,0 mg/kg	Intacts	63±11	88±10*	86±18	10,8±0,7	15,2±0,8*	10,1±0,6
	Dénervés	40±5,7	52±11,2*	45±10,1	11,0±0,8	12,8±0,7*	12,1±1,3

(*) p < 0,01 comparé aux valeurs basales

Moyenne ± ESM pour 5 agneaux dans chaque groupe.

TABLEAU 3 : Concentrations plasmatiques de céto-doxapram

Doses	Groupes	Taux basal	1 mn	6 mn	11 mn
0,5 mg/kg	Intacts	0,0	1,7 (1,0-4,0)	1,0 (0,2-3,6)	0,6 (0,1-1,7)
	Dénervés	0,0	1,9	1,3	1,0
1,0 mg/kg	Intacts	0,5 (0,1-1,8)	3,6 (1,6-8,5)	1,1 (0,4-2,5)	0,7 (0,2-2,1)
	Dénervés	0,8 (0,0-1,3)	3,6 (2,7-4,1)	2,4 (1,7-3,5)	1,7 (1,0-2,7)
2,5 mg/kg	Intacts	0,6 (0,2-1,8)	6,3 (3,7-12,5)	2,3 (1,4-4,6)	2,1 (1,0-4,5)
	Dénervés	1,5 (0,6-2,4)	5,1 (3,3-7,0)	4,4 (1,6-11,0)	3,3 (1,8-6,2)
5,0 mg/kg	Intacts	1,8 (0,9-3,8)	10,3 (5,1-20,1)	3,4 (2,2-8,1)	2,3 (0,8-5,1)
	Dénervés	2,7 (1,6-4,8)	9,3 (6,4-10,7)	6,4 (3,0-8,8)	4,8 (3,4-6,8)

Taux plasmatiques moyens (mg/l) pour 5 agneaux dans chaque groupe.

() : extrêmes.

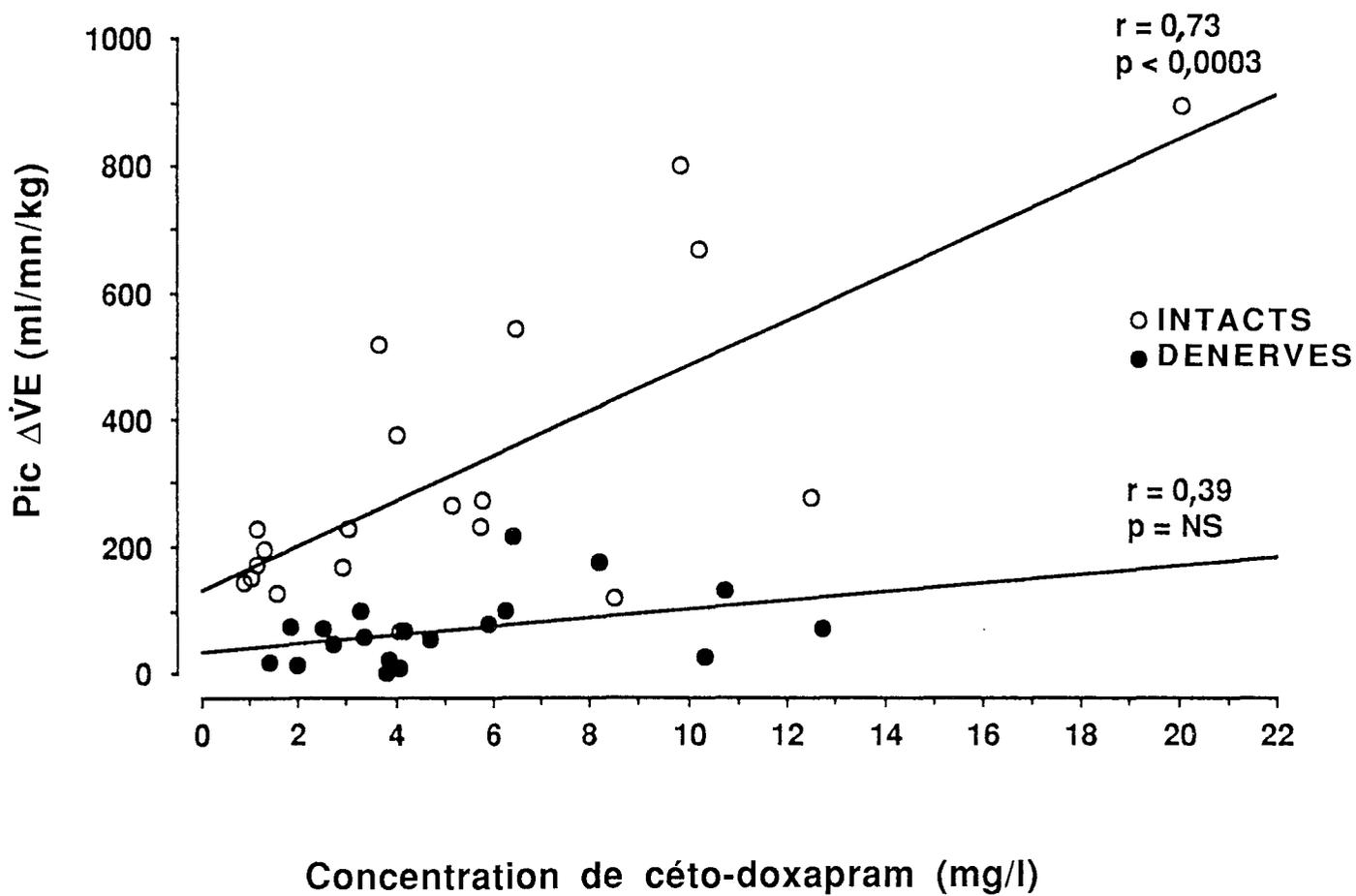


FIGURE 4 : Relation entre le pic de réponse ventilatoire et la concentration plasmatique correspondante de céto-doxapram chez les animaux intacts (cercles vides) et chémodénervés (cercles pleins).

DISCUSSION

Les effets ventilatoires du céto-doxapram ont été évalués chez des agneaux éveillés dans la deuxième semaine de vie, les chémorécepteurs périphériques étant matures à cet âge dans cette espèce (Bureau et Bégin, 1982).

Cette étude démontre que le céto-doxapram, un métabolite actif du doxapram, exerce son action de stimulant respiratoire par l'intermédiaire des chémorécepteurs carotidiens. Pour des doses supérieures à 2,5 mg/kg, ce produit semble également avoir un effet central.

Chez les agneaux intacts, les doses croissantes de céto-doxapram ont entraîné une réponse ventilatoire proportionnelle à la dose donnée et aux taux plasmatiques (Figures 1-4, pages 68,69,70 et 74). La réponse ventilatoire est donc dose-dépendante. Cette réponse a deux phases, l'une précoce, dont l'amplitude est le double de la valeur de base pour la dose de 5,0 mg/kg dont le taux plasmatique moyen est de 10,3 mg/l, les extrêmes étant de 5,1 et 20,1 mg/l ; la seconde phase correspond à un plateau plus tardif qui, pour cette même dose, persiste jusqu'à la fin de l'enregistrement et correspond à un taux plasmatique moyen de 2,3 mg/l compris entre 0,8 et 5,1 mg/l. Ce taux moyen semble correspondre à la concentration minimale efficace pour maintenir l'action ventilatoire du céto-doxapram.

Chez les agneaux chémodénervés, la réponse ventilatoire au céto-doxapram n'a pu être obtenue qu'avec les doses les plus élevées (2,5 et 5,0 mg/kg). Malgré des taux plasmatiques de céto-doxapram comparables à ceux trouvés chez les agneaux intacts (Tableau 3, page 73), le pic et le plateau de réponse ventilatoire ont une amplitude et une durée inférieures à celles obtenues chez les animaux intacts. Le plateau n'a été maintenu qu'avec la dose de 5,0 mg/kg et pendant une durée de 7 mn (le taux plasmatique étant de 6,4 mg/l, compris entre 3,0 et 8,1 mg/l). Les agneaux chémodénervés présentent donc une sensibilité moindre au céto-doxapram et nécessitent une concentration plasmatique supérieure à celle des animaux intacts pour maintenir la réponse ventilatoire.

Les chémorécepteurs aortiques ayant été laissés intacts, on ne peut pas éliminer leur rôle dans la réponse ventilatoire au céto-doxapram. Cependant, chez l'agneau, ces récepteurs semblent avoir un rôle négligeable dans le contrôle respiratoire (Bureau et coll., 1985). En revanche, la chémodénervation carotidienne a permis de supprimer la plus grande partie de la réponse induite par de faibles doses de céto-doxapram et aboli les 2/3 de celle obtenue avec 2,5 mg et 5,0 mg/kg. Ceci démontre clairement le rôle essentiel des chémorécepteurs carotidiens dans les effets ventilatoires précoces du céto-doxapram. L'absence d'une corrélation, chez les agneaux chémodénervés, entre le pic précoce de la réponse ventilatoire et les taux plasmatiques, plaide également en faveur de cet argument.

Chez les animaux intacts et chémodénervés, la dose de 5,0 mg/kg de céto-doxapram a entraîné une modification du comportement. Cette stimulation évidente du système nerveux central pourrait être une preuve indirecte d'une action centrale du céto-doxapram. Puisque l'effet n' a pas été noté aux doses plus faibles, il apparaît dépendant de la dose utilisée.

Il a été démontré, chez l'agneau nouveau-né, que d'autres stimulants respiratoires tels que le doxapram (Blanchard et coll., 1987) ou la caféine (Blanchard et coll., 1986) entraînent une réponse ventilatoire similaire à celle du céto-doxapram. Des doses croissantes de doxapram (Blanchard et coll., 1987) donnent également une réponse ventilatoire biphasique dose-dépendante. Cette réponse est diminuée de plus de 50 % après chémodénervation. Il semble donc que le doxapram et son métabolite stimulent la ventilation par le même mécanisme. Il a également été démontré que les effets ventilatoires de la caféine étaient complètement abolis chez l'agneau chémodénervé (Blanchard et coll., 1986). Les effets ventilatoires de ces trois analeptiques respiratoires dépendent donc largement de l'intégrité des chémorécepteurs périphériques.

En conclusion, l'action ventilatoire du céto-doxapram est dose-dépendante, et s'exerce principalement par l'intermédiaire des chémorécepteurs carotidiens.

Chapitre 3

Réponse ventilatoire à la caféine ou au
doxapram et effet de l'association des
deux médicaments chez l'agneau
nouveau-né

Ce travail est soumis pour publication dans la revue **AMERICAN REVIEW OF
RESPIRATORY DISEASES.**

RESUME

La caféine (CAF) et le doxapram (DOX) sont deux stimulants respiratoires, souvent associés pour traiter les apnées du prématuré. Cette étude a pour but de déterminer l'effet ventilatoire de l'association de ces deux médicaments. Dans deux groupes d'agneaux nouveau-nés âgés de 2 à 5 jours, la réponse ventilatoire est mesurée durant 150 mn. Le premier groupe (CAF/DOX ; n = 5) a reçu une dose de charge de 10 mg/kg de caféine relayée par une dose d'entretien de 0,1 mg/kg/h. Puis ont été injectées des doses croissantes de doxapram : 0,25 - 0,50 - 1,25 et 2,5 mg/kg en 30 mn pour chacune des doses. Le second groupe (DOX/CAF ; n = 5) a reçu une dose de charge de 5,5 mg/kg de doxapram suivie de la dose d'entretien de 1 mg/kg/h ; puis des doses croissantes de caféine de 2,5 - 5,0 - 7,5 et 10,0 mg/kg en 30 mn chacune.

Les résultats (moy \pm ESM) montrent que la dose de charge de caféine, groupe CAF/DOX, augmente la ventilation, \dot{V}_E (ml/kg/mn) de 566 ± 55 à 680 ± 74 (p NS) pour une caféinémie de $14,7 \pm 1,6$ mg/l, et continue à augmenter avec l'addition des doses croissantes de doxapram. Elle atteint 1000 ± 108 ml/kg/mn avec la dose de 2,5 mg/kg de doxapram ; p < 0,01 comparé à la valeur de base et à la valeur obtenue après la dose de charge de caféine.

Dans le groupe DOX/CAF, la ventilation de base s'accroît après la dose de charge de doxapram de 582 ± 50 à 936 ± 75 ml/kg/mn (p < 0,01). Cette augmentation est significativement différente de celle obtenue avec la caféine (p < 0,04). Le taux plasmatique de doxapram est de $5,3 \pm 0,8$ mg/l. L'administration de doses croissantes de caféine ne parvient pas à maintenir l'effet initial de la dose de charge de doxapram, mais les valeurs de VE restent supérieures aux valeurs basales (p < 0,01).

En conclusion, aux doses utilisées, l'action ventilatoire du doxapram seul est plus importante que celle induite par la caféine. Un effet ventilatoire cumulatif est observé quel que soit l'ordre d'administration des deux drogues. Cependant, chez les animaux ayant reçu une dose de charge de caféine, les doses croissantes de doxapram amènent une réponse ventilatoire croissante, alors que dans la situation inverse, les doses croissantes de caféine n'amènent aucun supplément de réponse au-delà de la première dose.

INTRODUCTION

Caféine et doxapram sont des stimulants respiratoires ; leurs effets sur la ventilation ont été bien étudiés chez l'homme et chez l'animal (Turmen et coll., 1981 ; Nishino et coll., 1982 ; Blanchard et coll., 1984 ; Barrington et coll., 1986 ; Mazzarelli et coll., 1986). L'association de ces deux médicaments est fréquente dans le traitement des apnées idiopathiques du prématuré (Alpan et coll., 1984 ; Hayakawa et coll., 1986). Par contre, le retentissement ventilatoire de cette double association n'a pas encore été étudié.

Cette étude est faite chez des agneaux nouveau-nés pour déterminer si les effets sont le résultat d'une addition ou d'une potentialisation d'action, lorsque ces deux médicaments sont utilisés simultanément. Les doses de caféine choisies sont équivalentes à celles données en clinique dans le traitement des apnées centrales. Les doses de doxapram utilisées sont celles proposées par Jamali et coll. (1988), basées sur des données pharmacocinétiques chez le prématuré.

MATERIELS ET METHODES

Dix agneaux nouveau-nés âgés de 2 à 5 jours ont été étudiés. Ils étaient répartis par tirage au sort en deux groupes de cinq animaux. Les groupes sont identifiés par le premier médicament injecté, caféine-doxapram (CAF/DOX) ou doxapram-caféine (DOX/CAF).

Le jour de l'expérimentation, chaque agneau subit la préparation décrite pages 31 et 32.

Le groupe CAF/DOX reçoit une dose de charge de caféine base de 10 mg/kg, par voie intraveineuse en 20 mn. Afin de maintenir un taux plasmatique stable pendant toute la durée de l'expérience, une dose d'entretien de caféine de 0,1 mg/kg/h est donnée en relais à la dose de charge. Dans un second temps, 30 mn après l'injection de la dose de charge de caféine, le doxapram est administré par voie veineuse à doses croissantes : 0,25 puis 0,50 - 1,25 et 2,50 mg/kg en 30 mn pour chaque dose.

Un protocole expérimental comparable est appliqué au groupe DOX/CAF. Le doxapram est administré en dose de charge de 5,5 mg/kg en 20 mn, relayé par une dose d'entretien de 1 mg/kg/h (hydrochloride de doxapram : 1 ml = 20 mg, A.H. Robins). Les doses croissantes de caféine sont de 2,5 - 5,0 - 7,5 et 10 mg/kg administrées aussi par voie veineuse en 30 mn pour chaque dose.

La ventilation et la pression artérielle sont enregistrées pendant 5 mn avant la première injection et durant toute l'étude (150 mn). Les prélèvements de sang artériel sont effectués avant et à la fin de chaque période (30 mn) pour déterminer les gaz du sang et les concentrations plasmatiques des médicaments. Puisque les stimulants respiratoires peuvent modifier le comportement de l'animal, celui-ci est étroitement surveillé durant l'étude. Un schéma expliquant les différentes étapes de l'expérimentation est présenté page 82.

Acquisition des données

L'animal conscient, respirant l'air ambiant et portant son masque facial attaché au pneumotachographe de Fleish n=00 est installé sur un caddie adapté et réservé au laboratoire pour les études respiratoires chez l'agneau nouveau-né. Un temps nécessaire est donné à chaque animal pour qu'il s'habitue à sa position et à

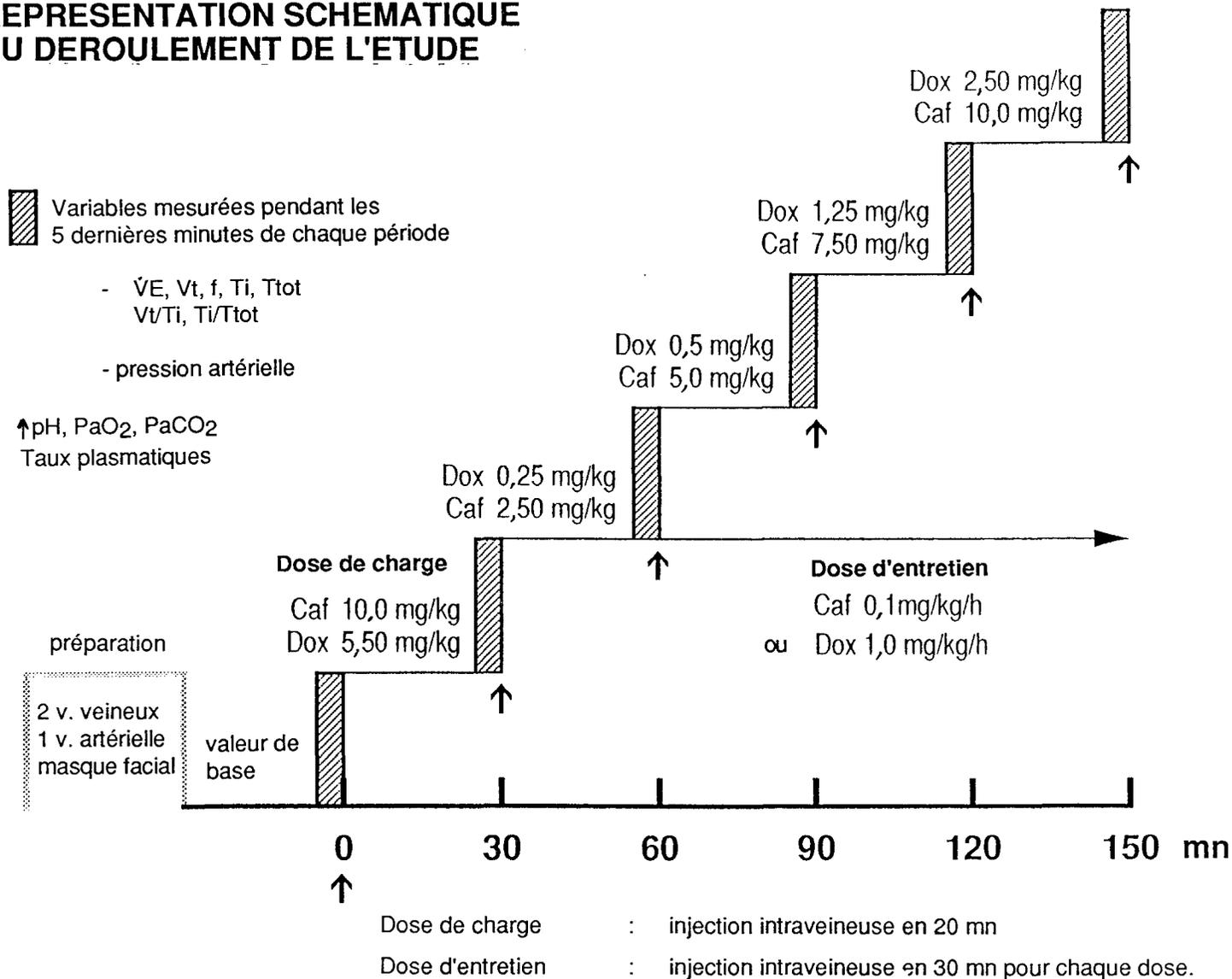
son masque facial, c'est-à-dire jusqu'à établissement d'une respiration calme. Pour chaque variable ventilatoire mesurée (f , V_t , T_i , T_e , T_{tot} , \dot{V}_E , V_t/T_i , T_i/T_{tot}) sont prises en compte la moyenne des 5 minutes avant toute injection (valeurs de base) et celle des 5 dernières minutes de chaque période (de 25 à 30 mn).

La moyenne de la pression artérielle est calculée pour les mêmes périodes de 5 minutes. Les gaz du sang sont corrigés selon la température de l'animal. Les concentrations plasmatiques de doxapram et de méthylxanthines sont mesurées par HPLC (Aranda et coll., 1987, 1988).

Analyse statistique

Le test de l'analyse de variance a été utilisé pour comparer les différentes variables étudiées. Les comparaisons sont effectuées au sein de chaque groupe et entre les deux groupes. Le test-t est appliqué lorsqu'il existe une différence significative. Une différence est notée significative lorsque la probabilité est égale ou inférieure à 0,05. La ventilation minute (\dot{V}_E) et le volume courant (V_t) sont rapportés au poids corporel. Tous les résultats sont exprimés par la moyenne \pm ESM.

REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU DEROULEMENT DE L'ETUDE



RESULTATS

Les deux groupes d'agneaux sont comparables pour l'âge et le poids. Pour le groupe CAF/DOX, ils sont respectivement de $3,4 \pm 0,03$ j et $5,4 \pm 0,5$ kg, et $3,0 \pm 0,06$ j et $4,6 \pm 0,5$ kg pour le groupe DOX/CAF. Les valeurs de base (Tableau 1 ci-dessous) des différentes variables mesurées sont aussi comparables. Les effets de la caféine et du doxapram induits après la dose de charge et après l'association d'un médicament à l'autre sont représentés sur les figures 1A, 1B, 1C et 2 (pages 86 à 89).

TABLEAU 1 : Mesures ventilatoires de base

Variables (moy \pm ESM)	Groupe CAF/DOX (n=5)	Groupe DOX/CAF (n=5)
f (cycle/mn)	$60,9 \pm 6,9$	$53,5 \pm 2,5$
Vt (ml/kg)	$9,6 \pm 1,0$	$11,0 \pm 0,8$
$\dot{V}E$ (ml/kg/mn)	$566,0 \pm 55$	$582,0 \pm 50$
Vt/Ti (ml/kg/sec)	$22,7 \pm 1,6$	$23,4 \pm 2,2$
PaCO ₂ (mmHg)	$40,5 \pm 2,7$	$38,7 \pm 0,6$

f = fréquence respiratoire ; Vt = volume courant ; $\dot{V}E$ = ventilation minute ; Vt/Ti = débit inspiratoire moyen, PaCO₂ = pression partielle du CO₂ artériel.

Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes pour les mesures de base. Les valeurs sont des moyennes \pm ESM de 5 agneaux dans chaque groupe.

Effets pharmacodynamiques

A/ Sur la ventilation

1) DE LA DOSE DE CHARGE

- **Caféine** : la dose de charge de 10 mg/kg de caféine induit une augmentation de la ventilation \dot{V}_E de 20,1 %. Elle passe de $566,0 \pm 55$ à $680,0 \pm 74$ ml/kg/mn (p NS). Le débit inspiratoire moyen, V_t/T_i , augmente de 17,1 % passant de $22,7 \pm 1,6$ à $26,6 \pm 2,5$ ml/kg/sec (p NS). Ces modifications sont dues essentiellement à une accélération de la fréquence respiratoire de 27,5 % passant de $60,9 \pm 6,9$ à $77,4 \pm 12,1$ cycle/mn (p NS), et une réduction du temps inspiratoire de 13,6 % passant de $0,44 \pm 0,03$ à $0,38 \pm 0,04$ sec. (p < 0,01). Aucun changement n'est observé pour le V_t , le T_i/T_{tot} ni pour la $paCO_2$ (Figures 1A, 1B, 1C et 2, pages 86 à 89).

Ces différentes variations ventilatoires sont obtenues pour un taux plasmatique de caféine de $14,7 \pm 1,6$ mg/l (Tableau 2 page 92).

- **Doxapram** : l'injection de la dose de charge de 5,5 mg/kg de doxapram augmente la ventilation \dot{V}_E de 60,8 %, de $582,0 \pm 50$ à $936,0 \pm 75$ ml/kg/mn (p < 0,02). Le débit inspiratoire moyen, V_t/T_i , augmente aussi de $23,4 \pm 2,2$ à $36,6 \pm 2,5$ ml/kg/sec (p < 0,001), représentant une élévation de 56,4 %. Ces changements sont dûs à une augmentation importante de la fréquence respiratoire de $53,5 \pm 2,5$ à $96,0 \pm 12,7$ cycle/mn (p < 0,004), soit une augmentation de 79,4 %, et une réduction significative du temps inspiratoire de 36,7 % de $0,49 \pm 0,02$ à $0,31 \pm 0,03$ (p < 0,001). Par ailleurs, ces modifications s'accompagnent d'une baisse de la $paCO_2$ de $38,7 \pm 0,6$ à $35,0 \pm 1,3$ mmHg (p < 0,01) (Figure 2, page 89). Aucune variation significative n'est observée pour V_t ni le rapport T_i/T_{tot} (Figure 1C page 88).

Le taux plasmatique de doxapram correspondant aux variations ventilatoires observées est de $5,3 \pm 0,8$ mg/l (Tableau 2, page 92).

- **Comparaison des effets des deux médicaments** : les changements obtenus de la $\dot{V}E$ et du Vt/Ti sont presque trois fois plus importants avec le doxapram qu'avec la caféine. Le doxapram induit une augmentation de la ventilation minute de 60,8 % contre 20,1 % pour la caféine ($p < 0,04$). L'augmentation du débit inspiratoire moyen, Vt/Ti , de 56,4 % avec le doxapram est aussi supérieure à celle obtenue avec la caféine, 17,1 % ($p < 0,02$) (Figure 1A, page 86).

2) DE L'ASSOCIATION DES DEUX MEDICAMENTS :

- **Groupe CAF/DOX** : quand le doxapram est ajouté à la caféine, chaque dose induit une augmentation du $\dot{V}E$, du Vt/Ti et de la f dont les valeurs sont significativement plus élevées que celles de base ($p < 0,01$). Pendant que Ti diminue progressivement ($p < 0,01$), le Vt et Ti/T_{tot} ne varient pas (Figures 1A, 1B, 1C, pages 86 à 88). La $paCO_2$ diminue pour une dose de doxapram supérieure ou égale à 0,5 mg/kg ($p < 0,01$) (Figure 2, page 89). Il est à noter que les valeurs ventilatoires obtenues avec les deux dernières doses de doxapram de 1,25 mg/kg et 2,5 mg/kg ne sont pas significativement différentes de celles observées avec la dose de charge de doxapram de 5,5 mg/kg dans l'autre groupe DOX/CAF ; mais elles diffèrent de celles produites par la dose de charge de caféine ($p < 0,02$) dans le même groupe (Figures 1A, 1B, pages 86 et 87). En fin d'expérience, les taux plasmatiques de caféine et de doxapram sont respectivement de $16,0 \pm 1,1$ et de $3,7 \pm 0,8$ mg/l (Tableau 2, page 92).

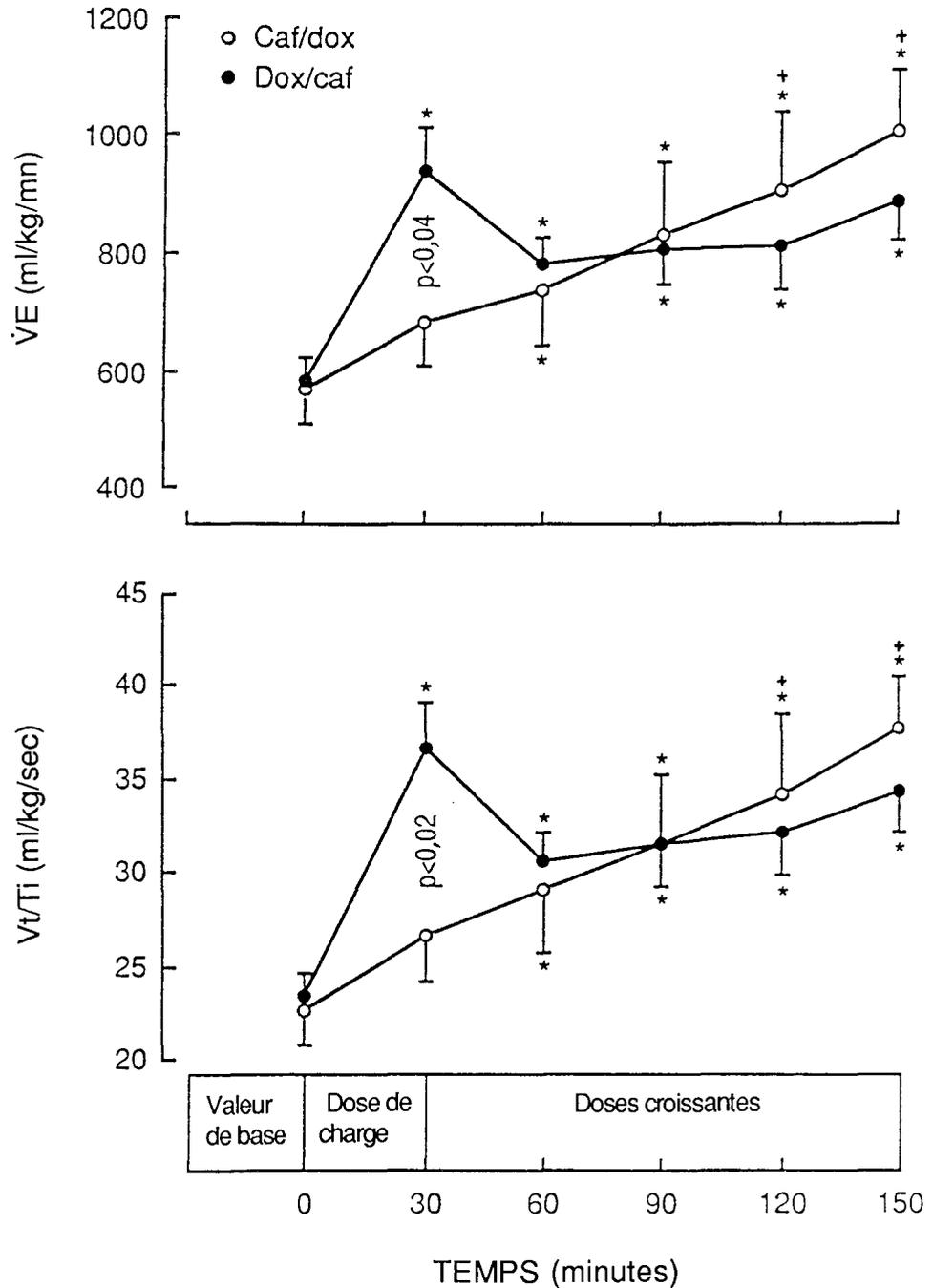


FIGURE 1A : Effet de la caféine et du doxapram sur la ventilation minute et du débit inspiratoire moyen.

VE (haut) : ventilation minute (ml/kg/mn)

Vt/Ti (bas) : débit inspiratoire moyen (ml/kg/sec)

Les cercles vides représentent le groupe CAF/DOX, et les cercles pleins le groupe DOX/CAF.

Les valeurs sont des moyennes \pm ESM de 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) p < 0,01 comparé aux valeurs basales

(+) p < 0,02 comparé à la valeur suivant la dose de charge de caféine.

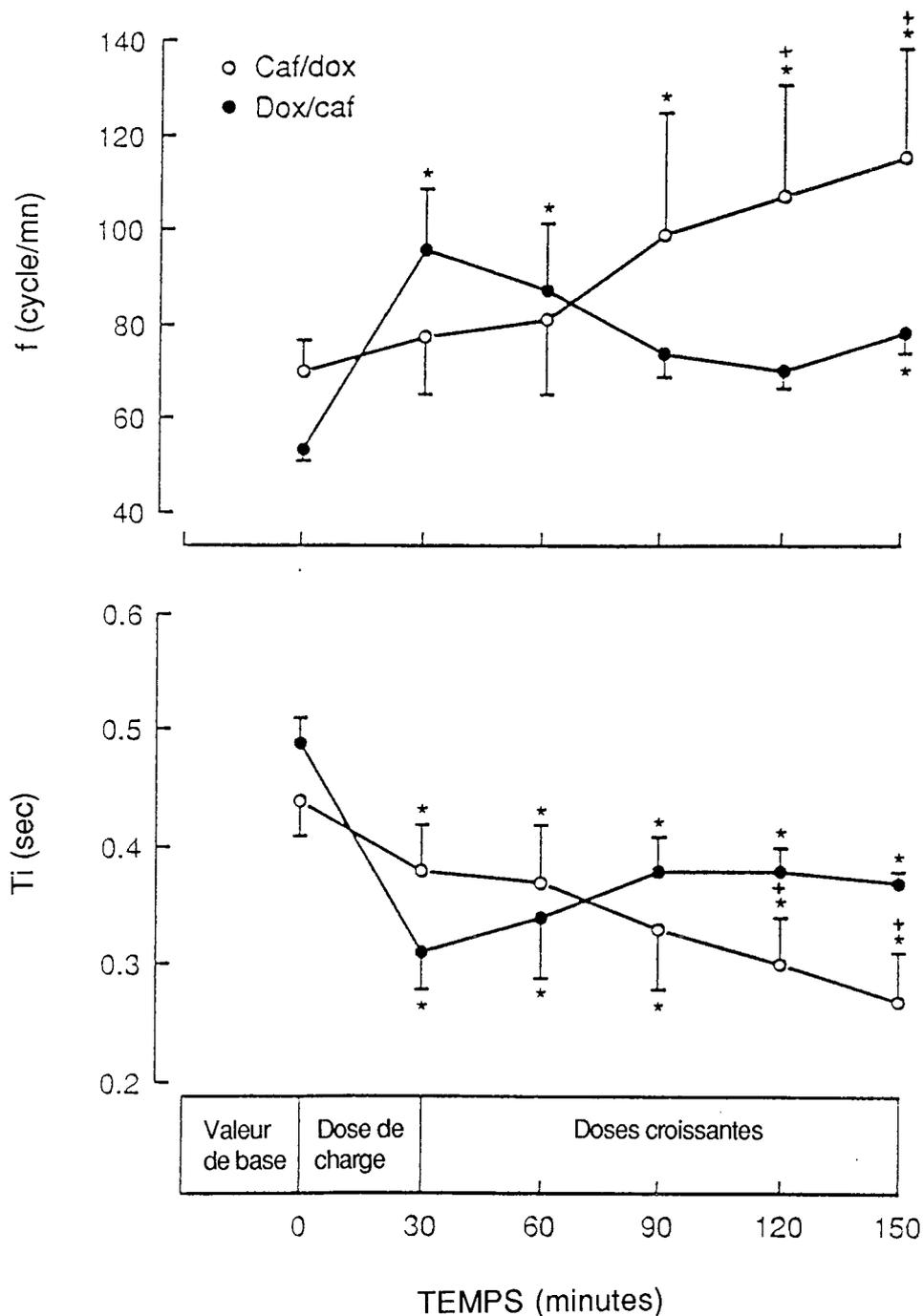


FIGURE 1B : Effet de la caféine et du doxapram sur la fréquence respiratoire et du temps inspiratoire.

f (haut) : fréquence respiratoire (cycle/mn)

Ti (bas) : temps inspiratoire (sec)

Les cercles vides représentent le groupe CAF/DOX et les cercles pleins le groupe DOX/CAF.

Les valeurs sont des moyennes \pm ESM de 5 agneaux dans chaque groupe

(*) $p < 0,01$ comparé aux valeurs basales

(+) $p < 0,02$ comparé à la valeur suivant la dose de charge de caféine.

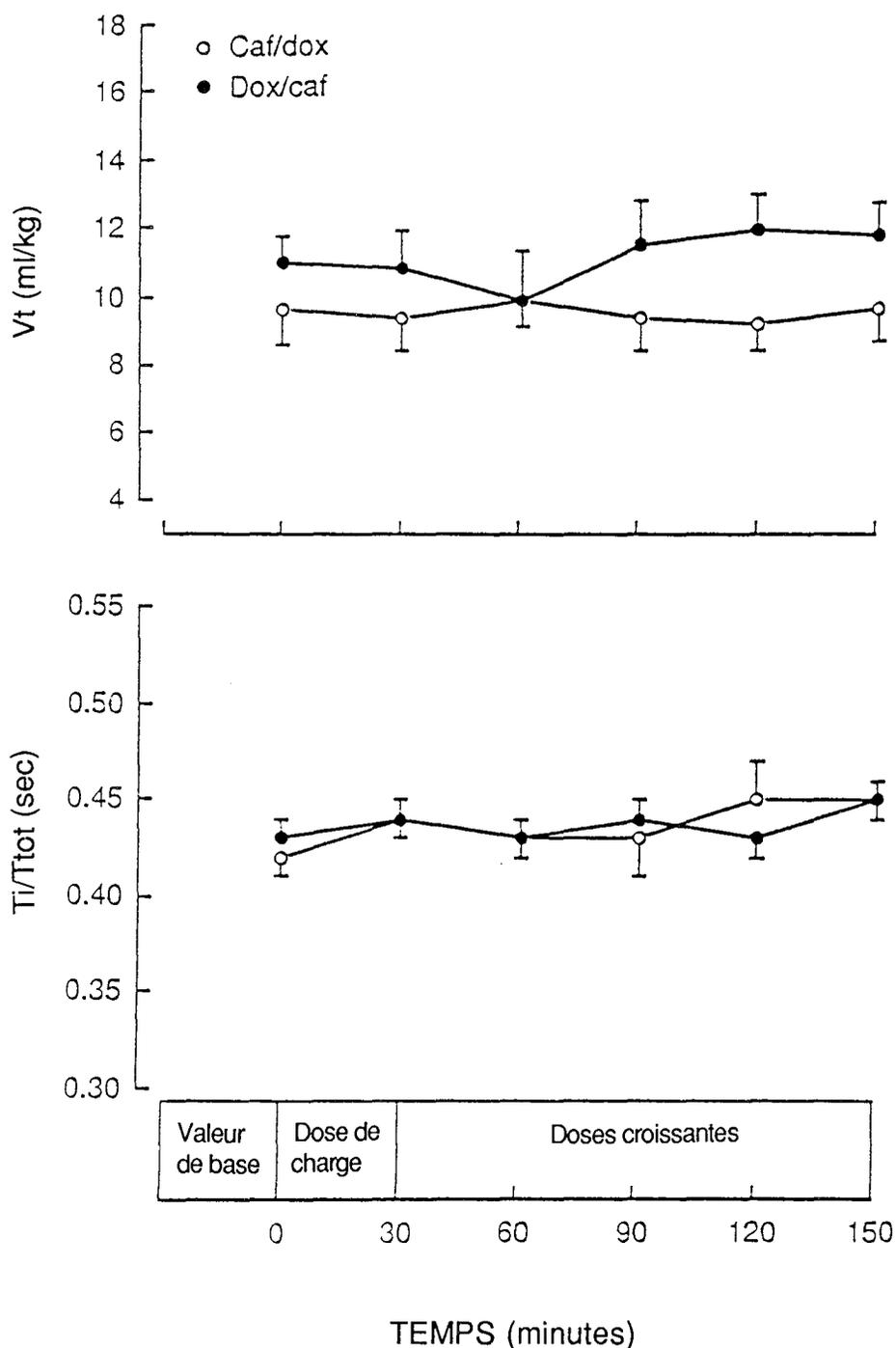


FIGURE 1C : Effet de la caféine et du doxapram sur le volume courant et le temps inspiratoire effectif.

Vt (haut) : volume courant (ml/kg)

Ti/Ttot (bas) : temps inspiratoire effectif (sec)

Les cercles vides représentent le groupe CAF/DOX et les cercles pleins, le groupe DOX/CAF.

Les valeurs sont des moyennes \pm ESM de 5 agneaux dans chaque groupe.

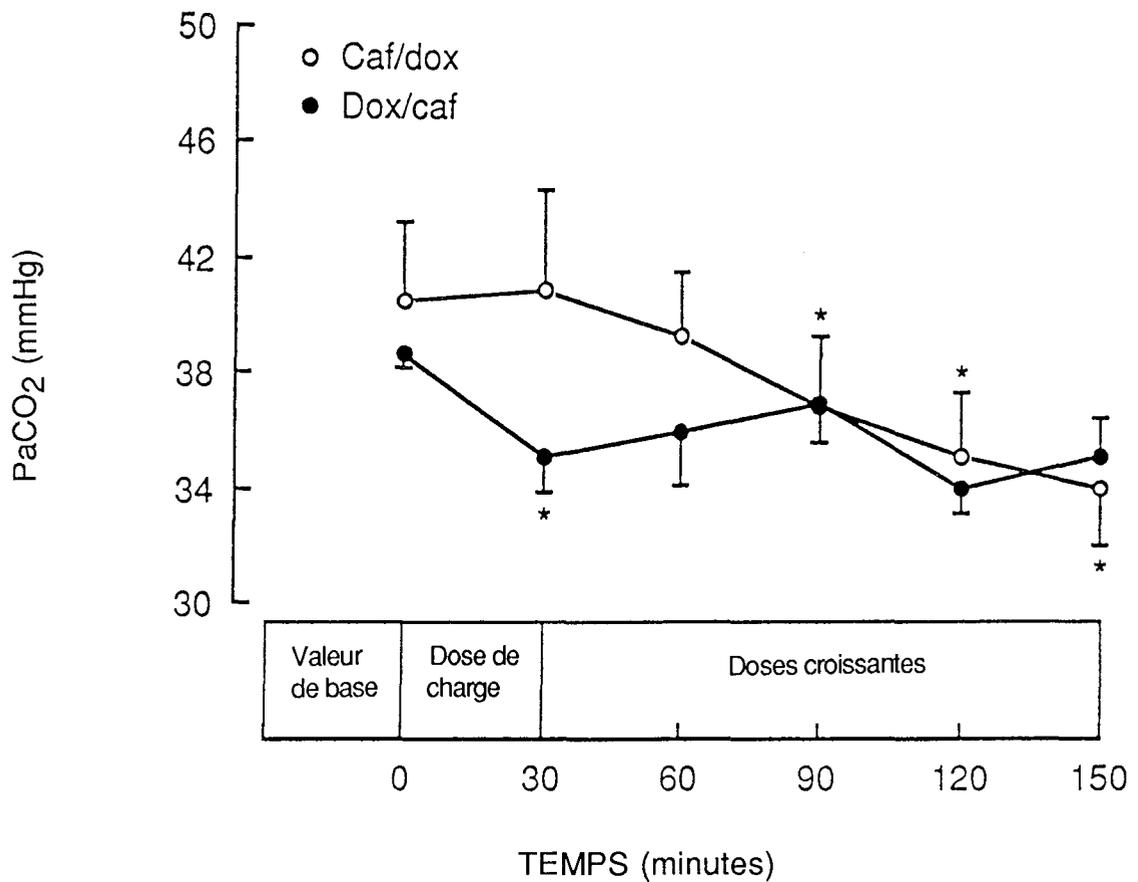


FIGURE 2 : Effet de la caféine et du doxapram sur la pression artérielle de CO₂

Les cercles vides représentent le groupe CAF/DOX et les cercles pleins, le groupe DOX/CAF.

Les valeurs sont des moyennes \pm ESM de 5 agneaux dans chaque groupe.

(*) p < 0,01 comparé aux valeurs basales.

- **Groupe DOX/CAF** : l'injection de doses croissantes de caféine ne parvient pas à maintenir la totalité des effets de la stimulation ventilatoire consécutive à la dose de charge de doxapram. Cependant, les valeurs de \dot{V}_E , V_t/T_i et f restent supérieures aux valeurs de base ($p < 0,01$) (Figures 1A, 1B, pages 86 et 87). A la fin de l'étude, le taux plasmatique de doxapram est de $2,8 \pm 0,3$ mg/l et celui de la caféine est de $39,7 \pm 1,3$ (Tableau 2, page 92).

- **Comparaison entre les deux groupes** : les valeurs de \dot{V}_E , V_t/T_i et de la fréquence ne diffèrent pas entre les deux groupes.

B) Sur la pression artérielle

Seule la dose de charge de doxapram augmente la pression artérielle systolique transitoirement de $88,7 \pm 5,1$ à $95,5 \pm 5,4$ mmHg ($p < 0,01$).

C) Sur le comportement

- **Groupe CAF/DOX** : aucune modification n'est observée après la dose de charge de caféine. Un changement du comportement est noté seulement avec la dernière dose de doxapram de 2,5 mg/kg. Ceci se manifeste par une agitation et une excitabilité sans que nous ayons prévu un moyen de quantification.

- **Groupe DOX/CAF** : une agitation et une excitabilité sont observées chez tous les agneaux à la suite de l'administration de la dose de charge de 5,5 mg/kg de doxapram, alors qu'aucune modification n'est notée lors de l'injection de doses progressives de caféine, les agneaux restant calmes jusqu'à la fin de l'étude.

Concentrations plasmatiques des médicaments

Les concentrations plasmatiques moyennes de caféine et de doxapram dans chaque groupe sont représentées dans le Tableau 2 (page 92) et sur la Figure 3 (page 93).

- **Après la dose de charge** : la dose de 10 mg/Kg de caféine donne un taux plasmatique de $14,7 \pm 1,6$ mg/l, semblable à celui noté chez le nouveau-né (de l'ordre de 8 à 14 mg/l) (Aranda et coll., 1979). La concentration plasmatique de doxapram, après la dose de 5,5 mg/kg est de $5,3 \pm 0,8$ mg/l. Pour cette concentration, chez le nouveau-né, des effets secondaires sont souvent rencontrés (agitation, excitabilité, troubles digestifs) (Barrington et coll., 1986 ; Hayakawa et coll., 1986).

- **Après l'association des deux médicaments**, les doses croissantes de chaque médicament entraînent une augmentation progressive des taux plasmatiques. A 150 mn, fin de l'expérience, pour le groupe CAF/DOX, la caféine plasmatique est de $16,0 \pm 1,1$ mg/l et le doxapram de $3,7 \pm 0,8$ mg/l. Pour le groupe DOX/CAF, les taux plasmatiques sont respectivement de $2,8 \pm 0,3$ et $39,7 \pm 1,3$ pour le doxapram et la caféine.

**TABLEAU 2 : Concentrations plasmatiques de
caféine et de doxapram**

GROUPES				
	CAF/DOX*		DOX/CAF*	
Temps (mn)	Caféine (mg/l)	Doxapram (mg/l)	Doxapram (mg/l)	Caféine (mg/l)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	14,7±1,6	0,0	5,3±0,8	0,0
60	13,6±0,5	0,9±0,2	3,6±0,3	4,0±0,6
90	14,5±1,6	1,3±0,2	3,1±0,3	12,1±0,9
120	11,6±1,1	2,5±0,6	2,7±0,3	24,6±1,4
150	16,0±1,1	3,7±0,8	2,8±0,3	39,7±1,3

(*) Les valeurs sont des moyennes ± ESM de 5 agneaux dans chaque groupe.

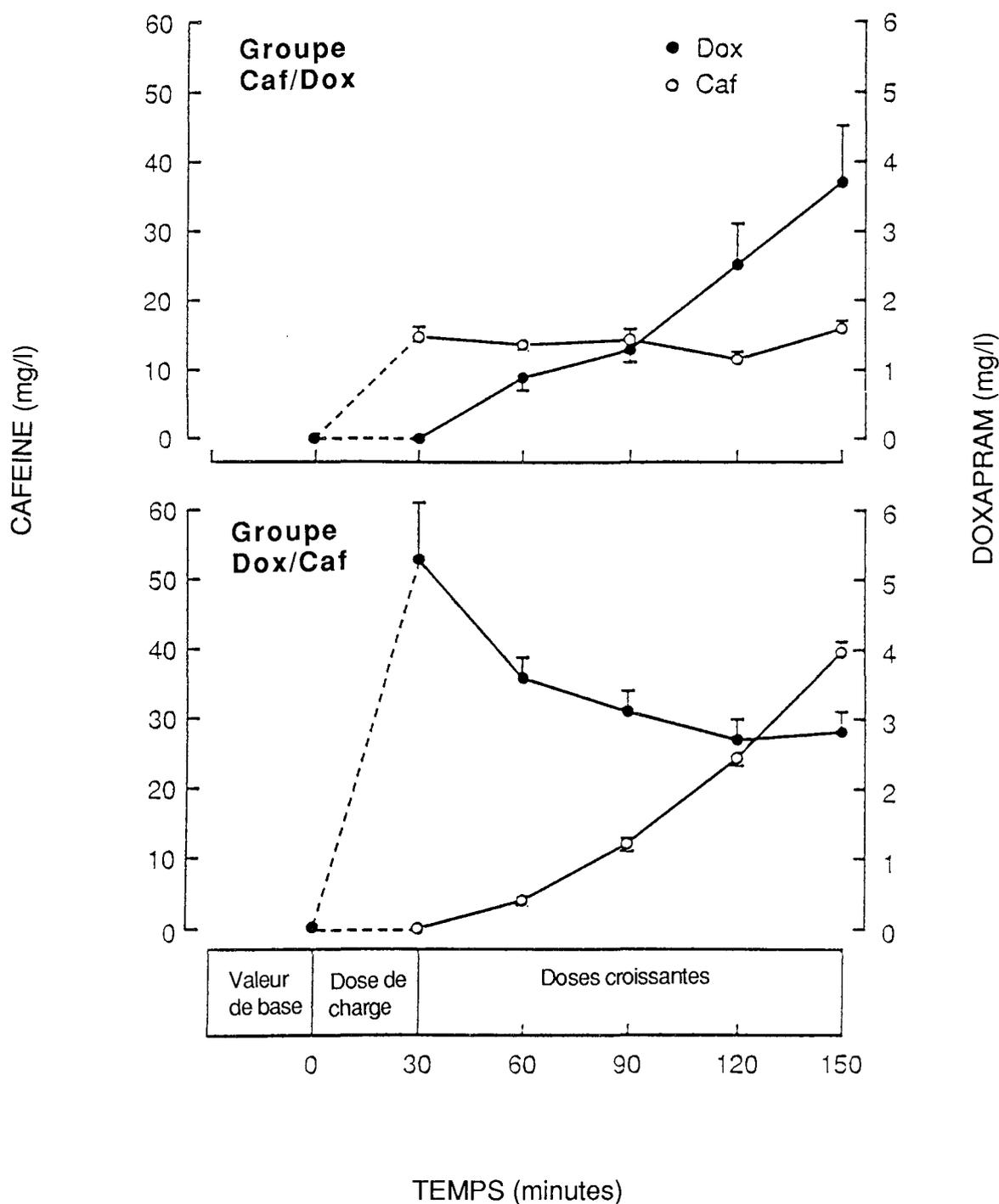


FIGURE 3 : Concentrations plasmatiques de caféine et de doxapram.

Les cercles vides représentent la caféine, les cercles pleins, le doxapram. Les valeurs sont des moyennes \pm ESM de 5 agneaux dans chaque groupe.

DISCUSSION

Chez des agneaux nouveau-nés, non anesthésiés, éveillés et respirant l'air ambiant :

- une dose de charge de 10 mg/kg de caféine ou de 5,5 mg/kg de doxapram induit une augmentation de la ventilation. L'élévation est trois fois plus importante avec le doxapram : 60,8 % qu'avec la caféine : 20,1 % ;

- et lorsque les deux médicaments sont donnés simultanément, on note dans le groupe CAF/DOX, que le doxapram majore l'effet ventilatoire de la caféine et qu'une augmentation plus importante de la ventilation se produit pour chaque nouvelle dose injectée. Ceci n'est pas observé quand la caféine est adjointe au doxapram dans le groupe DOX/CAF.

La caféine stimule la respiration ; cet effet connu chez l'homme ainsi que chez l'animal (Richmond, 1949 ; Turmen et coll., 1981 ; Trippenbach et coll., 1980) est habituellement attribué à une action directe sur les neurones respiratoires. Cette conclusion découle d'observations montrant que l'effet ventilatoire de la caféine persiste après chémodénervation bilatérale des corps carotidiens chez des chiens ayant reçu 20-25 mg/kg de caféine en bolus (Le Messurier, 1936), ou chez des chats ayant reçu 30 mg/kg/h de caféine en perfusion continue sur une durée totale de 3 à 4 heures (Gautier et Bonora, 1982). Cette action centrale est indirectement suggérée, pour Schroeder et coll. (1989), par un accroissement du métabolisme énergétique (exprimé par une augmentation locale de l'utilisation du glucose) de 10 à 15 % obtenue dans la région des centres respiratoires (tronc cérébral) après l'injection de 18 mg/kg/h de caféine à des rats adultes. Contrairement à ce qui est généralement admis, la caféine agit aussi au niveau périphérique : chez des agneaux âgés en moyenne de 82 ± 11 jours, les effets ventilatoires de 10 mg/kg de caféine disparaissent après chémodénervation carotidienne bilatérale (Blanchard et coll., 1986). Il est probable que cette discordance entre les deux études de dénervation soit liée aux différences des doses utilisées. Chez les agneaux intacts,

la caféine induit une réponse ventilatoire immédiate ; la ventilation baisse par la suite et se maintient à un niveau légèrement supérieur aux valeurs basales. L'injection de doses de 10, 30, 50 et 70 mg/kg de caféine à des chats adultes provoque une augmentation progressive de la ventilation sans qu'une différence significative soit notée entre les doses de 50 et 70 mg/kg (Mazzarelli et coll., 1986). L'augmentation de la ventilation par la caféine est due à une accélération de la fréquence respiratoire et à une réduction du temps inspiratoire dans les différentes espèces animales : le chat (Mazzarelli et coll., 1986), le lapin (Trippenbach et coll., 1980) et l'agneau (Blanchard et coll., 1984).

En ce qui concerne le doxapram, les études montrent que son action stimulatrice respiratoire est à la fois centrale et/ou périphérique (Kato et Buckley, 1964 ; Mitchell et Herbert, 1975 ; Scott et coll., 1977). Cette action est fonction de la dose donnée. Une dose supérieure ou égale à 0,25 mg/kg stimule les neurones médullaires, respiratoires ou non, de façon non sélective, alors qu'à des doses moindres, seuls les neurones respiratoires sont stimulés (Hirsh et Wang, 1974). Aux faibles doses de doxapram, la chémodénerivation abolit ou change profondément la réponse ventilatoire (Nishino et coll., 1982 ; Blanchard et coll., 1987). Il a été aussi rapporté que la réponse ventilatoire au doxapram est dose-dépendante et que l'aspect de cette réponse est biphasique (Blanchard et coll., 1987). L'injection de 1,0 - 2,5 - 5,0 et 10,0 mg/kg de doxapram à des agneaux nouveau-nés induit un pic précoce de ventilation suivi par un plateau. Aux doses de 5 et 10 mg/kg, le pic n'est pas plus important que celui obtenu avec 2,5 mg/kg, mais le niveau du plateau est plus élevé. Il semble qu'il y ait une saturation de la réponse ventilatoire avec des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg. La stimulation de la ventilation par le doxapram est due à une accélération de la fréquence et à une diminution du temps inspiratoire (cf. chapitre 1, page 44).

A) Dans la première partie de cette étude, les doses de charge de caféine à 10 mg/kg aussi bien que de doxapram à 5,5 mg/kg induisent une stimulation ventilatoire consécutive à une accélération de la fréquence et une baisse du temps inspiratoire. Il semble qu'aux doses administrées, les mécanismes apparents (accélération de la fréquence et réduction de T_i) par lesquels la caféine et le doxapram modifient le cycle respiratoire chez l'agneau soit de même nature. Cependant, il est difficile de déterminer avec certitude les sites d'action de chacun de ces deux médicaments. Si l'on se réfère aux données de la littérature (Blanchard et coll., 1986), l'effet ventilatoire modéré de la caféine que nous avons obtenu avec un taux plasmatique de $14,7 \pm 1,6$ mg/l serait probablement le résultat d'une action principalement périphérique. La forte réponse ventilatoire (trois fois supérieure à celle de la caféine), obtenue avec une dose de 5,5 mg/kg de doxapram et un taux plasmatique de $5,3 \pm 0,8$ mg/l, serait plutôt le résultat d'une double stimulation centrale et périphérique. Le changement de comportement des agneaux, observé lors de l'administration de doxapram, serait aussi une preuve indirecte de la stimulation du système nerveux central.

B) Dans la deuxième partie de cette étude, quand le doxapram est adjoint à la caféine, groupe CAF/DOX, chaque dose de 0,25 - 0,50 - 1,25 et 2,50 mg/kg majore progressivement la ventilation. Le doxapram exerce un effet ventilatoire additionnel à celui, modéré, induit par la caféine. La stimulation progressive de la ventilation serait due aux effets propres du doxapram qui est fonction de la dose administrée (Blanchard et coll., 1987).

Pour le groupe DOX/CAF, on aurait pu s'attendre à un effet ventilatoire similaire à celui du groupe CAF/DOX, mais la caféine adjointe aux doses de 2,5 - 5,0 - 7,5 et 10,0 mg/kg n'a pu ni maintenir, ni majorer le pic de stimulation ventilatoire produite par le doxapram. Cependant, elle a maintenu la ventilation à un niveau significativement supérieur aux valeurs basales. La réponse ventilatoire obtenue ici

traduirait mieux la réponse biphasique "pic-plateau" du doxapram, décrite par Blanchard et coll. (1987). Il est connu que l'effet du doxapram donné en bolus dure moins d'une heure (Blanchard et coll., 1987) (cf. Partie 3, chapitre 1, page 38). Or, dans cette étude, l'effet ventilatoire de l'association DOX/CAF se prolonge jusqu'à la fin de l'expérience, soit 150 mn. Ceci suggère que la caféine potentialiserait la durée d'action du doxapram (plateau) et permettrait son maintien au-delà d'une heure au moins. Si la caféine à 2,5 mg/kg maintient l'effet ventilatoire obtenu dans la seconde phase de la réponse au doxapram, l'accroissement des doses n'amène aucun effet supplémentaire. En d'autres termes, l'effet potentialisateur de la caféine est maximal avec cette première dose de 2,5 mg/Kg. Il est possible qu'une relation dose-effet de la caféine puisse être observée avec des doses inférieures à 2,5 mg/kg.

Au vu de ces résultats, le doxapram, aux doses utilisées en clinique, produit, chez l'agneau nouveau-né, un effet ventilatoire plus important que la caféine. Lorsque les deux médicaments sont utilisés simultanément, le doxapram exerce un effet additionnel à celui de la caféine, dose-dépendant, alors que les doses croissantes de la caféine rajoutées au doxapram n'amènent aucun supplément de réponse au-delà de la première dose de 2,5 mg/Kg.

CONCLUSION

Caféine et doxapram sont des stimulants respiratoires d'usage souvent simultané dans le traitement des apnées idiopathiques du prématuré. L'activité du doxapram chez l'homme à différents âges est de courte durée et paraît être liée non seulement à la molécule mère, mais aussi à son métabolite principal, le céto-doxapram. Les différentes études expérimentales que nous avons réalisées chez l'agneau ont eu pour objectif d'élucider quelques points de pharmacodynamique et de cinétique du doxapram. Les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

1) le céto-doxapram, principal métabolite oxydé du doxapram, possède des propriétés de stimulant respiratoire. Il est donc un nouvel analeptique respiratoire.

2) Le doxapram, avant qu'il soit oxydé en céto-doxapram, maintient son propre effet de stimulant respiratoire. Ainsi, les deux molécules, doxapram et céto-doxapram, sont pharmacologiquement actives. Il est possible que lorsque les deux agents sont présents dans le plasma, l'activité ventilatoire soit le résultat de leur activité cumulée.

3) La courte durée d'action ventilatoire du doxapram n'est pas due seulement à son métabolisme rapide en céto-doxapram, mais aussi au fait que ces deux substances sont éliminées rapidement.

4) Le céto-doxapram, comme sa molécule mère, le doxapram, produit une stimulation ventilatoire qui est dose-dépendante.

5) L'activité ventilatoire du céto-doxapram dépend largement de l'intégrité des chémorécepteurs périphériques, en particulier carotidiens, ceci pour des doses inférieures ou égales à 1,0 mg/kg. Au-delà de cette dose, l'effet ventilatoire serait dû à une double action centrale et périphérique.

6) Le doxapram, à la dose de charge de 5,5 mg/kg proposée en clinique, produit une stimulation ventilatoire trois fois supérieure à celle induite par la dose usuelle de 10 mg/kg de caféine.

7) Lorsque les deux médicaments, caféine et doxapram, sont associés, un effet ventilatoire cumulatif est observé. Cet effet est dose-dépendant quand le doxapram est adjoint à la caféine ; dans la situation inverse, les doses croissantes de caféine n'amènent aucun effet supplémentaire au-delà de la première dose injectée.

RESUME FRANCAIS

Caféine et doxapram sont des stimulants respiratoires d'usage courant, souvent prescrits en association pour traiter les apnées du prématuré. Cependant, les travaux sur le doxapram sont encore fragmentaires. Nos trois études ont consisté à préciser certains aspects pharmacologiques du céto-doxapram, principal métabolite du doxapram, supposé actif, du doxapram et de l'association jusqu'ici empirique de caféine et doxapram. Nous les résumerons séparément.

1. Effets pharmacodynamiques et cinétique du céto-doxapram et doxapram

Le doxapram (DOX) est principalement métabolisé par oxydation en céto-doxapram (CETO-DOX), supposé pharmacologiquement actif. Cette étude détermine l'effet ventilatoire et l'aspect cinétique du CETO-DOX et du DOX. Deux groupes de 5 agneaux âgés de 2 à 6 jours, éveillés et sans sédatif sont étudiés. Ils reçoivent du CETO-DOX ou du DOX à la dose de 2,5 mg/kg I.V. en bolus. La réponse ventilatoire est enregistrée au moyen d'un masque facial relié à un pneumotachographe avant et une heure après l'injection. Les taux plasmatiques des deux produits sont déterminés par HPLC. La différence de ventilation, $\Delta \dot{V}E$ % (moyenne \pm DS) est la suivante :

Groupes	$\Delta \dot{V}E$ % \pm DS		
	1 mn	5 mn	20 mn
CETO-DOX	45,7 \pm 13,7*	27,8 \pm 18,0*	4,8 \pm 10,6
DOX	55,9 \pm 20,0*†	48,5 \pm 16,2*†	30,0 \pm 20,7*†

* p < 0,01 comparé aux valeurs basales ; † p < 0,02 comparé au CETO-DOX

Le pic de $\dot{V}E$ correspond à des taux plasmatiques respectivement de $5,3 \pm 3,7$ et de $3,1 \pm 0,3$ pour le CETO-DOX et le DOX. Le profil cinétique des deux produits est caractérisé par 1) une demi-vie de distribution alpha en moyenne de 0,23 h (0,1 à 0,32) et 0,21 h (0,1 à 0,30) pour le CETO-DOX et le DOX respectivement, 2) une demi-vie d'élimination bêta, moyenne de respectivement 2,26 h (0,7 à 3,4) et 5,2 h (1,2 à 11,6). Le doxapram n'est pas détecté dans le groupe CETO-DOX, alors que le céto-doxapram n'apparaît dans le groupe DOX qu'au-delà de 10 mn après l'injection.

En conclusion, le céto-doxapram et le doxapram sont des stimulants respiratoires. L'action ventilatoire du doxapram est plus marquée que celle du céto-doxapram. Le doxapram est biotransformé irréversiblement en céto-doxapram.

2. Rôle des chémorécepteurs périphériques dans l'action ventilatoire du céto-doxapram

Ayant précédemment démontré que le CETO-DOX est un stimulant respiratoire, le but de cette étude est de déterminer si la réponse ventilatoire au CETO-DOX est : 1) dépendante de la dose, 2) dépendante de l'intégrité des chémorécepteurs carotidiens. Deux groupes d'agneaux (âgés de 10 à 15 jours) sont étudiés. L'un chémo-intact (n = 5) et l'autre chémodénervé (CBD, n = 5) reçoivent toutes les 20 mn successivement 0,5- 1,0 - 2,5 et 5,0 mg/kg en bolus IV. Le taux plasmatique de CETO-DOX est déterminé par HPLC. La ventilation ($\dot{V}E$) est enregistrée par masque facial et pneumotachographe. Chez les agneaux intacts, toute dose de CETO-DOX induit une augmentation immédiate de $\dot{V}E$ dont l'importance croît en fonction de la dose ; $\Delta\dot{V}E$ (moyenne \pm ESM) est respectivement de 125 ± 28 , 212 ± 49 , 378 ± 41 et 637 ± 92 ml/kg/mn (p < 0,01 comparé aux valeurs basales et à chaque valeur obtenue avec la dose précédente).

Une corrélation significative est notée entre le pic de $\dot{V}E$ et les taux plasmatiques correspondants ($r = 0,73$, $p < 0,0003$). Après le pic d'hyperventilation obtenu, on note un retour à la valeur basale pour les doses inférieures à 2,5 mg/kg. Par contre, pour les doses de 2,5 et 5,0 mg/kg, $\dot{V}E$ se maintient à un niveau intermédiaire entre la valeur basale et le pic initial, ceci pour une durée respectivement de 7 et 13 mn. Chez les CBD, le pic de $\dot{V}E$ n'est obtenu que pour les doses de 2,5 et 5,0 mg/kg. ΔVE est significativement moins important ($p < 0,01$) que chez les agneaux intacts : respectivement 155 ± 64 et 180 ± 69 ml/kg/mn.

En conclusion, le céto-doxapram induit une réponse ventilatoire dépendante de la dose administrée. Cette réponse est médiée par les chémorécepteurs carotidiens au moins pour les doses faibles.

3. Réponse ventilatoire à l'association caféine-doxapram

Caféine (CAF) et doxapram (DOX) étant souvent associés dans le traitement des apnées, cette étude est réalisée pour déterminer les effets ventilatoires de cette association. Deux groupes d'agneaux éveillés, âgés de 2 à 5 jours, sont étudiés. L'un (CAF/DOX, $n = 5$) reçoit une dose de charge de 10 mg/kg de caféine relayée par une dose d'entretien de 0,1 mg/kg/h ; puis le doxapram est injecté à doses croissantes de 0,25 - 0,50 - 1,25 et 5,0 mg/kg en 30 mn pour chacune d'elles. L'autre groupe (DOX/CAF, $n = 5$) reçoit une dose de charge de 5,5 mg/kg de doxapram relayée par la dose d'entretien de 1 mg/kg/h, puis des doses croissantes de caféine de 2,5 - 5,0 - 7,5 et 10,0 mg/kg en 30 mn chacune. La ventilation ($\dot{V}E$) est enregistrée par masque facial et pneumotachographe. Dans le groupe CAF/DOX, la dose de charge de caféine augmente VE (moyenne \pm ESM) de 566 ± 55 à 680 ± 74 ml/kg/mn (p NS). La $\dot{V}E$ continue d'augmenter de façon progressive avec l'addition de doses croissantes de doxapram. Elle atteint 1000 ± 108 ml/kg/mn avec la dose

de 2,5 mg/kg de doxapram ($p < 0,01$ comparé à la valeur basale et à celle obtenue après la dose de charge de caféine). Dans le groupe DOX/CAF, la dose de charge augmente $\dot{V}E$ de 582 ± 50 à 936 ± 75 ml/kg/mn ($p < 0,01$). Cette augmentation est plus importante que celle obtenue avec la caféine ($p < 0,04$). Les doses croissantes de caféine ne parviennent pas à maintenir l'effet initial de la dose de charge de doxapram mais les valeurs de $\dot{V}E$ restent supérieures aux valeurs basales ($p < 0,01$).

En conclusion, aux doses utilisées, le doxapram seul induit une réponse ventilatoire plus importante que celle de la caféine. Quant à l'association des deux médicaments, un effet ventilatoire cumulatif est observé. Cet effet est dose-dépendant lorsque le doxapram est rajouté à la caféine, alors que dans la situation où la caféine est adjointe au doxapram, aucun supplément de réponse n'est obtenu au-delà de la première dose.

RESUME ANGLAIS

Three different studies were performed in lambs to determine some pharmacological properties of caffeine and doxapram as currently used in premature infant with apnea. 1) Keto-doxapram, a major and irreversible metabolite of doxapram, is a respiratory stimulant. Keto-doxapram ventilatory response is shorter in duration and in magnitude than doxapram with comparable doses. 2) In lambs with intact carotid body, keto-doxapram induces a dose-dependent stimulation of ventilation while carotid body denervation abolishes or significantly modifies the response, confirming that the respiratory action of keto-doxapram, at least with low doses, is dependent on intact carotid body chemoreflex. 3) In two groups of lambs, clinical doses of caffeine or doxapram produce a ventilatory response three times lower with caffeine than doxapram. However, when both drugs are given concomitantly, a cumulative effect is obtained. This effect is dose-dependent only when doxapram is added to caffeine. In conclusion, keto-doxapram is an active respiratory stimulant, its parent compound doxapram interacts with caffeine in a dose-dependent fashion.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

ALDEN E.R., MANDELBAIN T., WOODRUM D.E. et coll., Morbidity and mortality of infants weighing less than 1000 g in intensive care nursery. **Pediatrics**, 1972, 50 : 40.

ALLEN J.C., GOUGH R.K., Effect of doxapram on heavy sedation produced by intravenous diazepam. **Br. Med. J.**, 1983, 286 : 1181.

ALPAN G., EYAL F., SAGI E. et coll., Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. **J. Pediatr.**, 1984, 104 : 634.

ARANDA J.V., BEHARRY K., REX J., CHAREST-BOULE L., Caffeine enzyme immunoassay in neonatal and pediatric drug monitoring. **Ther. Drug Monitor.**, 1987, 9 : 97.

ARANDA J.V., BEHARRY K., REX J., LINDER N., BLANCHARD P., High pressure liquid chromatographic microassay for simultaneous measurement of doxapram and its metabolites in premature newborn infants. **High Pressure liquid Chromatogr.**, 1988, 11 : 2983.

ARANDA J.C., COOK C.E., GORMAN W. et coll., Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. **J. Pediatr.**, 1979, 94 : 663.

ARANDA J.V., GRONDIN D., SASYNIUK B.I., Pharmacologic consideration in the therapy of neonatal apnea. **Pediatr. Clin. North Am.**, 1981, 28 : 113.

ARANDA J.V., MANDELBERG A., BEHARRY K. et coll., Metabolism of doxapram in premature newborns. **Pediatr. Res.**, 1987, 21 : 232A.

ARANDA J.V., MANDELBERG A., BEHARRY K. et coll., Metabolism of doxapram in premature newborns. **Proceedings of the International Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology**, Juin 1988.

ARANDA J.V., TURMEN T., Methylxanthines in apnea of prematurity. **Clin. Perinatol.**, 1979, 6 : 87.

BAIRAM A., AKRAMOFF L., BEHARRY K. et coll., Enteral absorption of doxapram in premature newborns. **Pediatr. Res.**, 1988, 23 : 323A.

BAIRAM A., AKRAMOFF L., BEHARRY K. et coll., Oral doxapram in premature newborns : plasma levels and clinical effects. **Pediatr. Res.**, 1988, 23 : 440A.

BAIRAM A., AKRAMOFF-GERSHAN L., BEHARRY K. et coll., Gastrointestinal absorption of doxapram in neonates. **Am. J. Perinatol.**, 1990, sous presse.

BAIRAM A., BEHARRY K., LAUDIGNON N. et coll., Metabolism of doxapram in human fetal liver organ culture. **Pediatr. Res.**, 1989, 25 : 64A.

BAIRAM A., BOUTROY M.J., BADONNEL Y., VERT P., Theophylline versus caffeine : comparative effect in the treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. **J. Pediatr.**, 1987, 110 : 636.

BAIRAM A., FAULON M., MONIN P., VERT P., Le doxapram en première intention dans les apnées idiopathiques du prématuré. **Clin. Invest. Med.**, 1987, 10 : 62A.

BAIRAM A., FAULON M., MONIN P., VERT P., Pharmacodynamics of doxapram as a first drug in the treatment of idiopathic apnea of prematurity. **Dev. Pharmacol. Ther.**, article soumis en 1990.

BAIRAM A., VERT P., Low-dose doxapram for apnea of prematurity. **Lancet**, 1986, 1 : 793 (letter).

BARRINGTON K.J., FINER N.N., PETERS K.L., BARTON J., Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. **J. Pediatr.**, 1986, 108 : 125.

BARRINGTON K.J., FINER N.N., TOROK-BOTH G. et coll., Dose-response relationship of doxapram in the therapy for refractory idiopathic apnea of prematurity. **Pediatrics**, 1987, 80 : 22.

BEAUDRY M.A., BRADLEY J.M., GRAMLICH L.M., LEGATT D., Pharmacokinetics of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. **Dev. Pharmacol. Ther.**, 1988, 11 : 65.

BECQUART P., Etude du contrôle chémoréflexe de la ventilation chez le nouveau-né. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Nancy I, 1971.

BLANCHARD P.W., COTE A., HOBBS S. et coll., Abolition of ventilatory response to caffeine in chemodenervated lambs. **J. Appl. Physiol.**, 1986, 61 : 133.

BLANCHARD P.W., HOBBS S., ARANDA J.V., BUREAU M.A., Ventilatory response to intravenous bolus of doxapram in newborn lambs. **Pediatr. Res.**, 1987, 21 : 360A.

BLANCHARD P.W., HOBBS S., COTE A. et coll., Effect of caffeine on ventilation during postnatal maturation of breathing in awake lambs. **Pediatr. Res.**, 1984, 18 : 150A.

BLANCHARD P.W., HOBBS S., COTE A. et coll., Effect of caffeine on ventilation during postnatal maturation of breathing in awake lambs. **Pediatr. Res.**, 1984, 18 : 150A.

BOGGS D.F., BARTLET D., Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. **J. Appl. Physiol.**, 1982, 52 : 455.

BONATI M., LATINI R., MARRA G., Theophylline metabolism during the first month of life. **Pediatr. Res.**, 1981, 15 : 304.

BOPP P., DRUMMOND G., FISHER J., MILIC-EMILI J., Effect of doxapram on control of breathing in cats. **Canad. Anesth. Soc. J.**, 1979, 26 : 191.

BOUTROY M.J., VERT P., ROYER R.J., Caffeine, a metabolite of theophylline during the treatment of apnea in the premature infant. **J. Pediatr.**, 1979, 94 : 996.

BROWN T.M., BRANCHAUD C., ARANDA J.V., Effect of light exposure on hepatotoxicity induced by amino acid-multivitamin solution in vitro. **Pediatr. Res.**, 1989, 25 : 1694A.

BROZANSKI B.S., GUTHRIE R.D., CAMERON W.E., Morphology of genioglossal motoneurons in the developing kitten. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 1987, 135 : 173A.

BRUCE R.B., PITTS J.E., PINCHBECK F., NEWMAN J., Excretion, distribution and metabolism of doxapram hydrochloride. **J. Med. Chem.**, 1965, 8 : 157.

BRYAN M.H., The work of breathing during sleep in newborns. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 1979, 119 : 137.

BUREAU M.A., BEGIN R., Postnatal maturation of the respiratory response to O₂ in awake newborn lambs. **J. Appl. Physiol.**, 1982, 52 : 428.

BUREAU M.A., LAMARCHE J., FOULON P., DALLE D., Postnatal maturation of respiration in intact and carotid body chemodenervated lambs. **J. Appl. Physiol.**, 1985, 59 : 869.

BURKI N.K., Ventilatory effects of doxapram in conscious human subjects. **Chest**, 1984, 85 : 604.

BURNARD E.D., MOORE R.G., NICHOL H., A trial of doxapram in the recurrent apnea of prematurity. In : **Intensive Care in the Newborn, II.**, L. Stern, W. Oh, B. Friis-Hansen Eds., Masson, New York, 1978, p. 143.

BUTCHER-PUECH M.C., HENDERSON-SMART D.J., HOLLEY D., LACEY J.L., Relation between apnea duration and type and neurological status of preterm infants. **Arch. Dis. Child.**, 1985, 60 : 953.

CALVERLEY P.M.A., ROBSON R.H., WRAITH P.K. et coll., The ventilatory effects of doxapram in normal man. **Clin. Science**, 1983, 65 : 65.

CARLO W.A., MARTIN R.J., ABOUD E.F. et coll., Effect of sleep state and hypercapnia on alae nasi and diaphragm EMGs in preterm infants. **J. Appl. Physiol.**, 1983, 54 : 1590.

CARLO W.A., MILLER M.J., MARTIN R.J., Differential response of upper airway and diaphragmatic activities to airway occlusion in infants. **J. Appl. Physiol.**, 1985, 59 : 847.

CAROLL J.L., BUREAU M.A., Decline in peripheral chemoreceptors excitatory stimulation during acute hypoxia in the lamb. **J. Appl. Physiol.**, 1987, 63 : 795.

CURZI-DASCALOVA L., Thoraco-abdominal respiratory correlations in infants : constancy and variability in different sleep states. **Early Hum. Dev.**, 1978, 2 : 25.

DAILY W.I.R., KLAUS M., MEYER A.B.P., Apnea in preterm infants : monitoring incidence, heart rate changes and an effect of environmental temperature. **Pediatrics**, 1969, 43 : 510.

DARNALL R.A., BRUCE R.D., Effects of adenosine and xanthine derivatives on breathing during acute hypoxia in the anesthetized piglet. **Pediatr. Pulmonol.**, 1987, 3 : 110.

DEMPSY J.A., OLSON E.B., SKATRUD J.B., Hormones and neurochemicals in the regulation of breathing. In : **Handbook of Physiology. The Respiratory System**, Cherniack N., Widdicombe J. Eds., American Society of Physiology, Bethesda, Maryland, 1986, 11 : 181.

DRANSFIELD D.A., SPITZER A.R., FOX W.W., Episodic airway obstruction in premature infants. **Am. J. Dis. Child.**, 1983, 137 : 441.

DRUMMOND G.B., PARK G.R., Doxapram and postoperative chest complications. **Anaesthesia**, 1983, 38 : 3.

DURAND M., McCANN E., BRADY J.P., Effect of continuous positive airway pressure on the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. **Pediatrics**, 1983, 71 : 634.

ELDRIDGE F.L., MILLHORN D.E., WALDROP T.G., KILLEY J.P., Mechanism of respiratory effects of methylxanthines. **Resp. Physiol.**, 1983, 53 : 239.

EYAL F., ALPAN G., SAGI E. et coll., Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity : a double-blind controlled study. **Pediatrics**, 1985, 75 : 709.

FELMING P.J., BRYAN A.C., BRYAN M.H., Functional immaturity of pulmonary irritant receptors and apnea in newborn preterm infants. **Pediatrics**, 1978, 61 : 515.

FOOTE W.E., HOLMES P., PRITCHARD A. et coll., Neurophysiological and pharmacodynamic studies on caffeine and on interactions between caffeine and nicotine acid in the rat. **Neuropharmacology**, 1978, 17 : 7.

FRANTZ I.D., ADLER S.M., THACH B.T. et coll., Maturational effects on respiratory responses to carbon dioxide in premature infants. **J. Appl. Physiol.**, 1976, 41 : 41.

FUNDERBURK W.H., OLIVER K.L., WARD J.W., Electrophysiologic analysis of the site of action of doxapram hydrochloride. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 1966, 151 : 360.

GABRIEL M., ALBANI M., Cardiac slowing and respiratory arrest in preterm infants. **Eur. J. Pediatr.**, 1976, 122 : 257.

GERHARDT T., BANCALARI E., Apnea of prematurity. I. Lung function and regulation of breathing. **Pediatrics**, 1984, 74 : 58.

GERHARDT T., McCARTHY J., BANCALARI E., Effects of aminophylline on respiratory center and reflex activity in premature infants with apnea. **Pediatr. Res.**, 1983, 17 : 188.

GIRLING D.J., Changes in heart rate, blood pressure and pulse pressure during apnoeic attacks in newborn babies. **Arch. Dis. Child.**, 1972, 47 : 405.

GUILLEMINAULT C., PERAITA R., SOUQUET M. et coll., Apneas during sleep in infants : possible relationship with sudden infant death syndrome. **Science**, 1975, 190 : 677.

GUPTA P.K., MOORE J., The use of doxapram in the newborn. **J. Obstet. Gynaecol.**, 1973, 80 : 1002.

GUTHRIE R.D., LaFRAMBOISE W.A., STANDAERT T.A. et coll., Ventilatory interaction between oxygen and carbon dioxide in the preterm primate. **Pediatr. Res.**, 1985, 19 : 528.

HAAKE R.E., SAXON L.A., BANDER S.J., HAAKE J.R., Depressed central respiratory drive causing weaning failure, its reversal with doxapram. **Chest**, 1989, 95 : 695.

HADDAD G.G., GANDHI M.R., MELLINS R.B., Maturation of ventilatory response to hypoxia in puppies during sleep. **J. Appl. Physiol.**, 1982, 52 : 309.

HATHORN M.K.S., The rate and depth of breathing in newborn infants in different sleep states. **J. Physiol.**, 1974, 243 : 101.

HAYAKAWA F., HAKAMADA S., KUNO K. et coll., Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity : desirable dosage and serum concentrations. **J. Pediatr.**, 1986, 109 : 138.

HAZINSKI T.A., GRUNSTEIN M.M., SCHLUETER M.A., TOOLEY W.H., Effect of naloxone on ventilation in newborn rabbits. **J. Appl. Physiol.**, 1981, 50 : 713.

HENDERSON-SMART D.J., The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnea in newborn babies. **Aust. Paediatr. J.**, 1981, 17 : 273.

HENDERSON-SMART D.J., PETTIGREW A.G., CAMPBELL D.J., Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. **N. Engl. J. Med.**, 1983, 308 : 353.

HIRCH K., WANG S.C., Selective respiratory stimulating action of doxapram compared to pentylenetetrazol. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 1974, 189 : 1.

HOLLWAY T.E., STANFORD B.J., Effect of doxapram on postoperative oxygenation in obese patients. **Anaesthesia**, 1982, 37 : 718.

HONMA Y., WILKES D., BRYAN M.H., BRYAN A.C., Rib cage and abdominal contributions to ventilatory response to CO₂ in infants. **J. Appl. Physiol.**, 1984, 56 : 1211.

HOPPENBROUWERS T., HODGMAN J.E., HARPER R.M. et coll., Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life. III. Incidence of apnea and periodic breathing. **Pediatrics**, 1977, 60 : 418.

HUNT C.E., INWOOD R.J., SHANNON D.C., Respiratory and nonrespiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome. **Am. Rev. Resp. Dis.**, 1979, 119 : 263.

HUNTER A.R., Doxapram and idiopathic hypoventilation. **Anaesthesiology**, 1984, 39 : 726.

JAMALI F., BARRINGTON K.J., FINER N.N. et coll., Doxapram dosage regimen in apnea of prematurity based on pharmacokinetic data. **Dev. Pharmacol. Ther.**, 1988, 11 : 253.

KATO H., BUCKLEY J.P., Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of doxapram hydrochloride. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 1964, 144 : 260.

KATTWINKEL J., NEARMAN H.S., FANAROFF A., Apnea of prematurity : comparative therapeutic effects of cutaneous stimulations and continuous airway pressure. **J. Pediatr.**, 1975, 86 : 588.

KELLY D.H., SHANON D.C., Periodic breathing in infants with near-miss sudden infant death syndrome. **Pediatrics**, 1979, 63 : 355.

KIRKPATRICK S.M.L., OLINSKY A., BRYAN M.H., BRYAN A.C., Effect of premature delivery on the maturation of the Hering-Breuer inspiratory inhibitory reflex in human infants. **J. Pediatr.**, 1976, 88 : 1010.

KLEMM W.R., Physiologic responses to equivalent doses of doxapram and various analeptic combinations in acute barbiturate narcosis in dogs. **Toxic. Appl. Pharmacol.**, 1966, 8 : 505.

KNILL R., BRYAN A.C., An intercostal-phrenic inhibitory reflex in human newborn infants. **J. Appl. Physiol.**, 1976, 40 : 352.

KORNER A.F., GUILLEMINAULT C., HOED J., BALDWIN R.B., Reduction of sleep apnea and bradycardia in preterm infants on oscillating water beds : a controlled polygraphic study. **Pediatrics**, 1978, 61 : 528.

KOSCH P.C., STARK A.R., Dynamic maintenance of end expiratory lung volume in full-term infants. **J. Appl. Physiol.**, 1984, 57 : 1126.

LaFRAMBOISE W.A., STANDAERT T.A., WOODRUM D.E., GUTHRIE R.D., Occlusion pressure during the ventilatory response to hypoxemia in the newborn monkey. **J. Appl. Physiol.**, 1981, 51 : 1169.

LAGERCRANTZ H., Classical and new neurotransmitters during development: some examples from control of respiration. **J. Dev. Physiol.**, 1984, 6 : 195.

LAGERCRANTZ H., Neuromodulators and respiratory control in the infant. **Clin. Perinatol.**, 1987, 14 : 683.

LAGERCRANTZ H., YAMAMOTO Y., FELDHOLM B.B. et coll., Adenosine analogues depress ventilation in rabbit neonates : theophylline stimulation of respiration via adenosine receptors ? **Pediatr. Res.**, 1984, 18 : 387.

LAHIRI S., DELANEY R.G., Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptors single afferent fibers. **Resp. Physiol.**, 1975, 24 : 249.

- LAHIRI S., HSIAO C., ZHANG R. et coll., Peripheral chemoreceptors in respiratory oscillations. **J. Appl. Physiol.**, 1985, 58 : 1901.
- LAHIRI S., MARET K., SHERPA M.G., Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. **Resp. Physiol.**, 1983, 52 : 281.
- LARENG I., VAYSSE C., CATHALA B., Use of doxapram hydrochloride in the treatment of drug induced toxic comas. **Can. Anaesth.**, 1971, 19 : 1059.
- LAXENAIRE M.C., BOILEAU S., MENU N., DROUET N., Haemodynamic and respiratory effects of post-operative doxapram and almitrine in patients following pneumonectomy. **Eur. J. Anaesth.**, 1986, 3 : 259.
- LE MESSURIER D.H., The site of action of caffeine as a respiratory stimulant. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 1936, 57 : 781.
- LITOVITZ T., The alcohols : ethanol, methanol, isopropanol, ethylene glycol. **Pediatr. Clin. North Am.**, 1986, 33 : 311.
- LONG W.A., LAWSON E.E., Developmental aspects of the effect of naloxone on control of breathing in piglets. **Respir. Physiol.**, 1983, 51 : 119.
- LUGLIANI R., WHIPP B.J., WASSERMAN K., Doxapram hydrochloride : a respiratory stimulant for patients with primary alveolar hypoventilation. **Chest**, 1979, 76 : 414.
- LUNSFORD C.D., CALE A.D., WARD J.W. et coll., 4-(β -substituted ethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinones. A new series of CNS stimulants. **J. Med. Chem.**, 1964, 7 : 302.
- LUSCOMBE D.K., Nicholls P.J., Relationship between respiratory stimulant and convulsivant activity of doxapram hydrochloride in conscious animals. **Pharmacol. Res. Comm.**, 1971, 3 : 369.
- MARCHAL F., CORKE B.C., SUNDELL H., Reflex apnea from laryngeal chemo-stimulation in the sleeping premature newborn lamb. **Pediatr. Res.**, 1982, 16 : 621.
- MARTIN R.J., CARLO W.A., ROBERTSON S.S. et coll., Biphasic response of respiratory frequency to hypercapnea in preterm infants. **Pediatr. Res.**, 1985, 19 : 791.
- MARTIN R.J., NEARMAN H.S., KATONA P.G., KLAUS M.H., The effect of a low continuous positive airway pressure on the reflex control of respiration in the preterm infants. **J. Pediatr.**, 1977, 90 : 976.
- MARTIN R.J., OKKEN A., KATONA P.G., KLAUS M.H., Effect of lung volume on expiratory time in the newborn infant. **J. Appl. Physiol.**, 1978, 45 : 18.

- MARTIN-BODY R.L., JOHNSTON B.M., Central origin of the hypoxic depression of breathing in the newborn. **Resp. Physiol.**, 1988, 71 : 25.
- MARTINEZ A.M., PADBURY J.F., BURNELL E.E. et coll., The effects of hypoxia on (methionine) enkephalin peptide and catecholamine release in fetal sheep. **Pediatr. Res.**, 1990, 27 : 52.
- MATHEW O.P., ROBERTS J.L., THACH B.T., Pharyngeal airway obstruction in preterm infants during mixed and obstructive apnea. **J. Pediatr.**, 1982, 100 : 964.
- MAXWELL D.L., FULLER R.W., NOLOP K.B. et coll., Effects of adenosine on ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. **J. Appl. Physiol.**, 1986, 61 : 1762.
- MAZZARRELLI M., JASPAR N., ZIN W.A., ARANDA J.V., Dose-effect of caffeine on control of breathing and respiratory response to CO₂ in cats. **J. Appl. Physiol.**, 1986, 60 : 52.
- MENON A.P., SCHEFT G.L., THACH B.T., Apnea associated with regurgitation in infants. **J. Pediatr.**, 1985, 106 : 525.
- MILIC-EMILI J., WHITELAW W.A., DRENNE J., Occlusion pressure, a simple measure of the respiratory center's output. **N. Engl. J. Med.**, 1975, 292 : 1029.
- MILLER M.J., CARLO W.A., MARTIN R.J., Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in very preterm infants. **J. Pediatr.**, 1985, 106 : 91.
- MILNER A.D., BOON A.W., SANDERS R.A., HOPKINS I.E., Upper airways obstruction and apnea in preterm babies. **Arch. Dis. Child.**, 1980, 55 : 22.
- MITCHELL R.A., HERBERT D.A., Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid-body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats. **Anesthesiology**, 1975, 5: 559.
- MONIN P., VERT P., ANDRE M. et coll., Transcutaneous PO₂ monitoring (TcPO₂) in the newborn during apneic spells, convulsions, cardiac catheterization and exchange transfusions. **Birth Defects**, 1979, 15 : 469.
- MOSER M.K., LUCHSINGER P.G., ADAMSON J.S. et coll., Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. A double-blind cooperative study. **New Engl. J. Med.**, 1973, 288 : 427.
- MOSS I.R., INMAN J.G., Proopiomelanocortin opioids in brain, CSF and plasma of piglets during hypoxia. **J. Appl. Physiol.**, 1989, 66 : 2280.
- MOSS I.R., INMAN J.G., Neurochemicals and respiratory control during development. **J. Appl. Physiol.**, 1989, 67 : 1.
- MULLER N., GULSTON C., CADE D. et coll., Diaphragmatic muscle fatigue in the newborn. **J. Appl. Physiol.**, 1979, 46 : 688.

MUTTITT S.C., TIERNEY A.J., FINER N.N., The dose response of theophylline in the treatment of apnea of prematurity. **J. Pediatr.**, 1988, 112 : 115.

MYER E.C., MORRIS D.L., ADAMS M.L. et coll., Increased cerebrospinal fluid β -endorphin immuno-reactivity in infants with apnea and in siblings of victims of sudden infant death syndrome. **J. Pediatr.**, 1987, 111 : 660.

NEIMS A.H., VON BROSTEL R.W., Caffeine : metabolism and biochemical mechanisms of action. In : **Nutrition and the Brain**, vol. 6, Wurtman R.J. and Wurtman J.J. Eds., Raven Press, New York, 1983.

NELSON R.M., RESNICK M.B. Long-term outcome of premature infants treated with theophylline. **Sem. Perinatol.**, 1981, 5 : 370.

NISHINO T., MOKASHI A., LAHIRI S., Stimulation of carotid chemoreceptors and ventilation lung by doxapram in the cat. **J. Appl. Physiol.**, 1982, 52 : 1261.

OLINSKY A., BRYAN M.H., BRYAN A.C., Influence of lung inflation on respiratory control in neonates. **J. Appl. Physiol.**, 1974, 36 : 426.

ORLOWSKI J.P., Cerebrospinal fluid endorphins and the infant apnea syndrome. **Pediatrics**, 1986, 78 : 233.

PADBURY J.F., AGATA Y., POLK D.H. et coll., Neonatal adaptation : naloxone increases the catecholamine surge at birth. **Pediatr. Res.**, 1987, 21 : 590.

PARMELEE A.H., STERN E., Development of sleep states in infants. In : **Sleep and Maturing Nervous System**, Clemente C., Purpura D. and Mayer F.E. Eds., Academic Press, New York, 1972, pp. 199-228.

PARMELEE A.H., STERN E., HARRIS M.A., Maturation of respiration in premature and young infants. **Neuropediatrics**, 1972, 3 : 294.

PELIOWSKI A., FINER N.N., A blinded, randomized placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. **J. Pediatr.**, 1990, 116 : 648.

PEREZ-TAMAYO L., HERRERA-PARRA S., BELMAR-QUINONES A., ALMARAZ-UGALDE A., Effect of doxapram hydrochloride on the depressed newborn. In : **Progress in Anaesthesiology**, Proceedings of the 4th World Congress of Anaesthesiologists, Londres, 1968, p. 1027.

PERLMAN J.M., WOLPE J.J., Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn : impact on cerebral circulation. **Pediatrics**, 1985, 76 : 333.

PERRY E.H., BADA H.S., RAY J.D. et coll., Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary, and intraventricular hemorrhage. **Pediatrics**, 1990, 85 : 727.

PHILLIPSON E., Control of breathing during sleep. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 1978, 118 : 909.

PITTS J.E., BRUCE R.B., FOREHAND J.B., Identification of doxapram metabolites using high pressure ion exchange chromatography and mass spectroscopy. **Xenobiotica**, 1973, 3 : 73.

POLAK A., PLUM F., Comparison of new analeptics in barbiturate-poisoned animals. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 1964, 145 : 27.

POLLERI J.O., ZAMBOSCO A.L., MUCHADA R., Dopram as pharmacological ventilator in respiratory depression of newborn. **Dia Med. Uruguayo**, 1969, 36 : 439.

PURPURA D.P., Morphogenesis of visual cortex in the preterm infant. In : **Growth and Development of the Brain Network**, Brazier Ed., Raven Press, 1975.

RALL T.W., Central nervous system stimulants in the methylxanthines. In : **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 7th edition, Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F, Eds., MacMillan, New York, 1985, p. 589.

RICHMOND G.H., Action of caffeine and aminophylline as respiratory stimulants in man. **J. Appl. Physiol.**, 1949, 2 : 16.

RIGATTO H., BRADY J.P., VERDUZCO R., Chemoreceptor reflexes in preterm infants. I. The effect of gestational age and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100 % and 15 % oxygen. **Pediatrics**, 1975, 55 : 604.

RIGATTO H., BRADY J.P., VERDUZCO R., Chemoreceptor reflexes in preterm infants. II. The effect of gestational age and postnatal age on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. **Pediatrics**, 1975, 55 : 614.

RIGATTO H., VERDUZCO R., CATES D.B., Effects of O₂ on the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. **J. Appl. Physiol.**, 1975, 39 : 896.

RIGATTO H., KALAPESI Z., LEAHY F.N. et coll., Ventilatory response to 100 % and 15 % during wakefulness and sleep in preterm infants. **Early Hum. Dev.**, 1982, 7 : 1.

ROBERT R.J., Methylxanthine therapy : caffeine and theophylline. In : **Drug Therapy in Infants : Pharmacologic Principles and Clinical Experience**, Roberts R.J. Ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1984, p. 119.

ROBSON R.H., PRESCOTT L.F., A pharmacokinetic study of doxapram in patients and volunteers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 1978, 7 : 81.

RUNOLD M., LAGERCRANTZ H., FREDHOLM B.B., Ventilatory effect of an adenosine analogue in unanesthetized rabbits during development. **J. Appl. Physiol.**, 1986, 61 : 255.

SAIGAL S., WATTS J., CAMPBELL D., Randomized clinical trial of an oscillating air mattress in preterm infants : effect on apnea, growth and development. **J. Pediatr.**, 1986, 109 : 857.

SANKARAN K., HINDMARSH K.W., WALLACE S.M. et coll., Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin concentrations in prolonged infant apnea (near-miss sudden infant death syndrom). **Dev. Pharmacol. Ther.**, 1986, 9: 224.

SANKARAN K., WIEBE H., SESHIA M.M.K. et coll., Immediate and late ventilatory response to high and low O₂ in preterm and adult subjects. **Pediatr. Res.**, 1979, 13 : 875.

SCHROEDER H., BOYET S., NEHLIG A., Effets de l'administration de caféine et de doxapram sur l'utilisation cérébrale locale de glucose chez le rat. **Circ. Métab. Cerveau**, 1989, 6 : 160.

SCOTT R.M., WHITWAM J.G., CHAKRABARTI M.K., Evidence of a role for the peripheral chemoreceptors in the ventilatory response to doxapram in man. **Br. J. Anaesth.**, 1977, 49: 227.

SHIVPURI C.R., MARTIN R.J., CARLO W.A., FANAROFF A.A., Decreased ventilation in preterm infants during oral feeding. **J. Pediatr.**, 1983, 103 : 285.

SMITH K.G., PRYOR A.L., TOUBAS P.L. et coll., Phenyl-isopropyl-adenosine alters fetal electrocorticogram, breathing and heart rate. **Dev. Pharmacol. Ther.**, 1986, 9 : 1.

SOKAL R.R., ROHLF F.J., **Biometry. The Principles and Practice of Statistics in Biological Research**, Freeman, New York, 1981, p. 254.

SPITZER A.R., FOX W.W., Infant apnea. **Pediatr. Clin. North Am.**, 1986, 33: 561.

STEELE R.J.C., WALKER W.S., IRVINE K.A., LEE D., The use of doxapram in the prevention of postoperative pulmonary complications. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 1982, 154 : 510.

STORRS C.N., Cardiovascular effects of apnoea in preterm infants. **Arch. Dis. Child.**, 1977, 52 : 534.

SURATT P.M., WILHOIT S.C., BROWN E.D., FINDLEY L.J., Effect of doxapram on obstructive sleep apnea. **Bull. Eur. Physiopathol. Resp.**, 1986, 22 : 127.

TAKASHIMA S., BECKER L.E., Prenatal and postnatal maturation of medullary "respiratory centers". **Dev. Brain Res.**, 1986, 26 : 173.

THACH B.T., STARK A.R., Spontaneous neck flexion and airway obstruction during apneic spells in preterm infants. **J. Pediatr.**, 1979, 94 : 275.

TRIPPENBACH T.R., ZINMAN R., MILIC-EMILIE J., Caffeine effect on breathing pattern and vagal reflexes in newborn rabbits. **Resp. Physiol.**, 1980, 40 : 211.

TURMEN T., DAVIS J., ARANDA J.V., Relationship of dose and plasma concentrations of caffeine and ventilation in neonatal apnea. **Sem. Perinatol.**, 1981, 5 : 326.

VON EULER C., On the central pattern generator for the basic breathing rythmicity. **J. Appl. Physiol.**, 1983, 55 : 1647.

WANG S.C., WARD J.W., Analeptics. **Pharmacol. Ther.**, 1977, 3 : 123.

WARD J.W., FRANKO B.V., A new centrally acting agent (AHR-619) with marked respiratory stimulating pressor, and awakening effects. **Fed. Proc.**, 1962, 21 : 325.

WASSERMAN A.J., RICHARDSON D.W., Human cardiopulmonary effects of doxapram, a respiratory stimulant. **Clin. Pharmacol. Ther.**, 1963, 4 : 321.

WEESNER K.M., BOYLE R.J., Successful management of central hypoventilation in an infant using enteral doxapram. **J. Pediatr.**, 1985, 106 : 513.

WINNIE A.P., COLLINS V.J., The search for a pharmacologic ventilator. **Acta Anaesth. Scand.**, 1966, suppl. 23 : 63.

WOLFSON B., SIKER E., CICCARELLI H., A double blind comparison of doxapram, ethamivan and methylphenidate. **Am. J. Med. Sci.**, 1965, April, 391.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

<p>DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I, mention Pharmacologie</p> <p>présenté par: Aida BAIRAM</p> <p><u>SUJET</u>: Etudes expérimentales et applications cliniques du doxapram, neurostimulant respiratoire.</p>	<p>Vu</p> <p>Nancy, le 3 septembre 1990</p> <p>Le Président de thèse Professeur Paul VERT</p> <p><i>Vert</i></p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 24 septembre 1990</p> <p>Le Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Nancy I,</p> <p><i>C. VIGNERON</i></p> <p>C. VIGNERON</p> 	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le - 1 OCT. 1990 ^{no 1964}</p> <p>Le Président de l'Université de Nancy I,</p>  <p>M. BOULANGÉ</p>

Reproduction et Reliures réalisées par
TAP'VITE PLUS SARL
75 Avenue de Strasbourg - 54000 NANCY
Téléphone 83.37.44.16 - Télécopie 83.37.53.15

MOTS-CLES : Apnée, Analeptique, Caféine, Doxapram, Métabolisme, Prématurité, Théophylline, Ventilation.

RESUME :

Différentes études réalisées chez l'agneau montrent que le doxapram, stimulant respiratoire, est irréversiblement métabolisé en céto-doxapram. Chacune des molécules possède une activité analeptique respiratoire propre. L'activité ventilatoire du céto-doxapram est dose-dépendante et essentiellement médiée par les chémorécepteurs périphériques, au moins pour les doses faibles. Elle est du même type que celle décrite pour le doxapram. Pour des doses usuelles en clinique, le doxapram induit une stimulation ventilatoire trois fois supérieure à celle provoquée par la caféine (stimulant respiratoire de référence). Lorsque le doxapram et la caféine sont associés, quel que soit l'ordre, un effet ventilatoire cumulatif est observé.