

	<b>Guide clinique de pratique</b>
	<b>Unité néonatale</b>
<b>GUIDE CLINIQUE SUR LE TRAITEMENT DES CONVULSIONS NÉONATALES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS DE 34 SEMAINES DE GESTATION ET PLUS</b>	

**CATÉGORIE :** Neurologie

#### **DOCUMENTS OU AUTRES OUTILS ASSOCIÉS**

- Pas de FOPR associée
- Autre document associé : algorithme de traitement des convulsions chez le nouveau-né  $\geq$  34 semaines de gestation en néonatalogie au CHU Sainte-Justine
- Regroupement d'ordonnances associé : « *Prise en charge initiale - convulsions néonatalogie* »

#### **ÉLÉMENTS DE CONTEXTE**

Il existe une grande variabilité dans la prise en charge des convulsions néonatales selon les établissements de santé et les équipes médicales. Cette variabilité s'explique par le peu de données probantes permettant de baliser les choix thérapeutiques en néonatalogie. Les experts recommandent néanmoins que les institutions se dotent d'un algorithme issu d'un consensus d'experts locaux de façon à accélérer la prise en charge et réduire les délais de traitement. L'instauration d'un algorithme permet de réduire la progression en *status epilepticus*, de réduire la durée d'hospitalisation chez les survivants (Samanta 2021) et d'uniformiser la prise en charge, ce qui facilite la réévaluation périodique de la pratique choisie.

Au CHU Sainte-Justine, le comité neurologie-néonatalogie a produit un premier algorithme de traitement des convulsions en 2016. Cet algorithme a été présenté aux services de néonatalogie et de neurologie, rapidement accepté et utilisé par les équipes médicales, et évalué dans quelques projets de recherche (Richard 2018). Une mise à jour de cet outil a été réalisée en 2021. Le présent guide expose les principaux changements apportés à l'algorithme et les raisons

ayant motivé les choix de traitement. Il propose également des éléments supplémentaires à considérer lors du traitement des convulsions néonatales.

## **POPULATION CIBLE**

L'algorithme publié en 2016 s'adressait aux nouveau-nés à terme. Afin de s'harmoniser à la pratique sur nos unités, ce guide clinique et l'algorithme associé s'adressent maintenant aux nouveau-nés de 34 semaines de gestation et plus. Ce changement offre l'avantage d'utiliser un seul et unique algorithme pour traiter les convulsions néonatales chez l'ensemble de nos patients avec encéphalopathie anoxo-ischémique sous hypothermie thérapeutique (actuellement indiquée au CHU Sainte-Justine pour les nouveau-nés  $\geq 35$  semaines de gestation et  $\geq 1\ 800$  g). La vaste majorité des données consultées pour orienter les choix de traitement dans ce guide portent sur des enfants nés à terme ou presque à terme. Le traitement des convulsions chez le nouveau-né avant 34 semaines de gestation n'est pas bien établi et doit faire l'objet d'une individualisation. Au CHU Sainte-Justine, la majorité des convulsions néonatales sont décrites chez les enfants nés à terme (Richard 2018).

L'algorithme est conçu pour la prise en charge **initiale** des convulsions, avant que l'étiologie ne soit déterminée. Les deuxièmes et troisièmes lignes de traitement peuvent différer de l'algorithme si l'équipe de neurologie estime que la réponse au traitement peut être améliorée par l'administration d'un traitement particulier (p. ex. : épilepsies néonatales causées par des mutations des gènes de canaux ioniques tels que KCNQ).

Au CHU Sainte-Justine, dans les dernières années, l'encéphalopathie anoxo-ischémique constitue l'étiologie la plus fréquente des convulsions en période néonatale (environ 2/3 des cas), devant les hémorragies intracrâniennes, les accidents vasculaires cérébraux et les infections du système nerveux central (Martinez 2022).

## **IDENTIFICATION DES CONVULSIONS ET INDICATIONS DE TRAITEMENT**

Les convulsions néonatales peuvent aggraver un processus sous-jacent d'insulte cérébrale (Vespa 2007, Fabricius 2008, Younkin 1986, Miller 2002, Shah 2014), et contribuer à augmenter le risque de séquelles neurodéveloppementales à long terme (Shah 2014, Glass 2018, Ronen 2007, Garfinkle 2011). La dissociation entre les convulsions électriques et cliniques chez le nouveau-né, ajoutée à la difficulté de différencier les mouvements non convulsifs des mouvements convulsifs, justifie la nécessité du suivi par électroencéphalogramme (EEG).

Le *gold-standard* est le monitoring EEG conventionnel (montage complet néonatal). Une consultation en neurologie et une requête pour EEG devraient être demandées. Tous les nouveau-nés avec suspicion de convulsions devraient être surveillés par l'aEEG (*amplitude integrated encephalography*) lors de l'évaluation initiale. Cet outil a comme avantage de pouvoir être installé par l'équipe soignante 24 heures sur 24, même lorsque les technologues de neurologie ne sont pas disponibles. Si des convulsions sont enregistrées, l'EEG devrait être mis

en place et maintenu jusqu'à ce que le nouveau-né ne convulse plus pendant 24 heures (Shellhaas 2011).

### **TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE : PHÉNOBARBITAL**

Depuis plusieurs années, le phénobarbital est le traitement recommandé en première ligne pour les convulsions néonatales (OMS 2011). Dans une petite étude randomisée contrôlée publiée en 1999, le phénobarbital (n = 30) et la phénytoïne (n = 29) étaient d'efficacité similaire pour le traitement initial des convulsions néonatales électriques (43 % vs 45 %, respectivement) (Painter 1999). Les avantages relatifs du phénobarbital, pour son administration et sa tolérance, expliquent pourquoi il est positionné comme anticonvulsivant de choix en néonatalogie.

Dans les dernières années, le lévétiracétam a gagné en popularité en néonatalogie, et a même été utilisé en première intention dans certains centres (Sharma 2020, Wagner 2021). Certaines études ont comparé l'efficacité du lévétiracétam à celle du phénobarbital en première ligne de traitement. Une étude de cohortes rétrospective (n = 44) a observé une meilleure réponse avec le lévétiracétam chez les enfants traités pour une encéphalopathie anoxo-ischémique (Rao 2018), mais son devis rétrospectif entraîne plusieurs biais de confusion qui limitent l'interprétation des résultats. Une étude prospective contrôlée (n = 100) a également montré une supériorité du lévétiracétam en première ligne pour les convulsions cliniques néonatales (Gowda 2019), mais l'absence de confirmation électrophysiologique des convulsions restreint la validité de cette étude. Certaines analyses rétrospectives arrivent à des résultats contraires, montrant une faible efficacité du lévétiracétam en première ligne comparativement au phénobarbital (Wagner 2021), et proposent que les traitements concomitants (notamment les benzodiazépines) puissent influencer l'efficacité du lévétiracétam.

Récemment, l'étude NEOLEV2 a comparé l'efficacité du phénobarbital (n = 30) et du lévétiracétam (n = 53) pour le traitement initial des convulsions néonatales électriques (Sharpe 2020). Il s'agit d'une étude multicentrique avec plan chassé-croisé, randomisée, contrôlée et à double insu qui révèle que l'efficacité du phénobarbital (80 % pour une dose totale de 20 à 40 mg/kg) est supérieure à celle de lévétiracétam (28 % pour une dose totale de 40 à 60 mg/kg) (RR 0,35; IC<sub>95%</sub> 0,22-0,56). Ces données issues d'une étude dont le devis est robuste confirment la place du phénobarbital en première ligne (Samanta 2021, Shellhaas 2021).

En 2016, l'algorithme du CHU Sainte-Justine prévoyait un schéma de dose de charge de phénobarbital plus agressif en cas de *status epilepticus* (20 mg/kg/dose, puis 20 mg/kg/dose x 1 dose PRN) qu'en cas de récurrence de convulsions (posologie habituelle de 20 mg/kg/dose, puis 10 mg/kg/dose x 2 doses PRN). Cette pratique est maintenue, et l'algorithme présente l'information différemment afin qu'elle soit plus rapidement repérable.

## **TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE : DONNÉES LIMITÉES**

Les données sont insuffisantes pour déterminer l'anticonvulsivant de deuxième ligne le plus efficace pour le traitement des convulsions néonatales (Samanta 2021, Shellhaas 2021). Les études sont peu nombreuses, de petite taille, souvent rétrospectives et limitées par de nombreuses limites méthodologiques. Il s'agit le plus souvent de séries de cas ou d'études non randomisées évaluant des enfants présentant des convulsions d'étiologie variées.

Les éléments suivants ont été considérés dans la détermination des choix de traitement au CHU Sainte-Justine : accessibilité, facilité et rapidité de préparation et d'administration, profil d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, profil pharmacocinétique, expérience clinique et recul d'utilisation au CHU Sainte-Justine.

Les médicaments les plus souvent cités pour le traitement aigu des convulsions néonatales sont le lévétiracétam, la phénytoïne (ou son promédicament, la fosphénytoïne), la lidocaïne, les benzodiazépines (le midazolam ou le lorazépam) ainsi que le topiramate (SickKids 2020, Samanta 2021, Shellhaas 2021, McPherson 2021).

### ***Lévétiracétam***

En plus d'être mieux toléré que la phénytoïne, le lévétiracétam peut être administré plus facilement et plus rapidement. Ceci a été démontré dans de grandes études pédiatriques, lorsque ces molécules ont été comparées pour le traitement de convulsions réfractaires aux benzodiazépines (Dalziel 2019, Lyttle 2019).

En néonatalogie, une revue d'études observationnelles hétérogènes rapporte sur une cinquantaine de nouveau-nés traités au lévétiracétam en deuxième ligne : selon ces données, l'efficacité globale se chiffrerait à 63 %, avec une variabilité importante dans les publications (32 % à 84 %) (McHugh 2018). Quoique l'objectif principal de l'étude NEOLEV2 était de comparer l'efficacité du phénobarbital et du lévétiracétam en première ligne, le plan chassé-croisé de l'étude permet d'observer l'efficacité du lévétiracétam en deuxième ligne. NEOLEV2 demeure à ce jour la seule étude prospective, randomisée et contrôlée ayant évalué l'efficacité du lévétiracétam en deuxième ligne après le phénobarbital. Les bénéfices rapportés sont modestes, avec l'arrêt des convulsions pour seulement 1 bébé sur les 6 traités en deuxième ligne dans cette étude (dose totale de lévétiracétam de 60 mg/kg) (Sharpe 2020). Des données supplémentaires sont requises pour évaluer l'efficacité du lévétiracétam en deuxième ligne après le phénobarbital en néonatalogie. Une revue d'utilisation a été amorcée par l'équipe de neurologie-néonatalogie pour valider la perception favorable de l'équipe médicale quant à l'efficacité et la tolérance du lévétiracétam sur nos unités.

L'étude NEOLEV2 suggère qu'une dose de charge de lévétiracétam de 60 mg/kg est bien tolérée et légèrement plus efficace qu'une dose de 40 mg/kg (Sharpe 2020). La dose de charge suggérée dans l'algorithme a donc été majorée à 60 mg/kg par voie intraveineuse.

Toutes les publications en néonatalogie à ce jour rapportent une administration en perfusion intermittente de 15 minutes. Certaines références pédiatriques et adultes ont évalué, à petite échelle, l'administration plus rapide des doses de charge (en 5 ou 6 minutes) ou des doses de maintien (2 à 5 minutes) (Wheless 2009, Morgan 2020). Cette pratique pourrait s'accompagner d'un risque un peu plus élevé d'effets indésirables locaux lorsqu'une dose de 60 mg/kg est administrée, mais elle peut être justifiée en cas de problèmes d'accès veineux, ou lors d'un *status epilepticus*. L'algorithme reprend ces données en proposant d'emblée une administration en 15 minutes, mais intègre la possibilité d'administrer le médicament plus rapidement (en 5 minutes) en situation urgente.

Le lévétiracétam est une option facile à utiliser en traitement de maintien dans la pratique. Une formulation orale commerciale pédiatrique a été récemment commercialisée au Canada. Contrairement au phénobarbital, le lévétiracétam n'a pas été associé à des impacts neurodéveloppementaux défavorables à ce jour (Maitre 2013, Kanmaz 2020). Contrairement au phénobarbital et à la phénytoïne, plusieurs études animales effectuées avec le lévétiracétam n'ont pas mis en évidence d'effet pro-apoptotique, ni d'interférence avec le développement synaptique (Forcelli 2012, Kaushal 2016). Cependant, selon certains modèles animaux d'encéphalopathie anoxo-ischémique, il pourrait y avoir des effets dose-dépendants sur l'apoptose (Komur 2014, Strasser 2016, Griesmaier 2014).

### **Phénytoïne**

Dans une petite étude américaine, 15 bébés présentant des convulsions électriques réfractaires au phénobarbital ont reçu de la phénytoïne. Le traitement a permis de contrôler les convulsions chez seulement 4 bébés (27 %) (Painter 1999). Une petite étude en Inde plus récente rapporte les données de 15 bébés avec des convulsions cliniques réfractaires au phénobarbital : la phénytoïne a permis de contrôler les convulsions de 10 d'entre eux (67 %) (Pathak 2013). Nous n'avons pas trouvé d'étude supplémentaire permettant de déterminer l'efficacité de la phénytoïne, ou de son promédicament la fosphénytoïne, pour traiter les convulsions néonatales réfractaires.

La lidocaïne est listée dans les options envisageables pour les convulsions réfractaires (Samanta 2021, Shellhaas 2021). Comme la phénytoïne, la lidocaïne est un inhibiteur de canaux sodiques et un antiarythmique de classe Ib. Étant donné les données limitées sur la phénytoïne, l'information sur la lidocaïne est abordée ici, à titre indicatif, pour la classe.

Une petite étude du Royaume-Uni rapporte les données de 5 bébés avec des convulsions électriques réfractaires au phénobarbital : la lidocaïne a permis de contrôler les convulsions chez 3 d'entre eux (Boylan 2004). Au Pays-Bas, une étude rétrospective rassemble 131 nouveaux traités à la lidocaïne en deuxième ligne, après le phénobarbital, avec une efficacité de 21 % (Weeke 2016). Les auteurs rapportent une meilleure réponse lorsque la lidocaïne était utilisée en troisième ligne. L'évolution naturelle des convulsions néonatales pourrait expliquer cette observation.

Étant donné que la lidocaïne n'est pas utilisée sur nos unités de néonatalogie, qu'il s'agit d'un médicament à haut risque qui présente un potentiel d'effets indésirables cardiaques graves, que les données appuyant son utilisation sont limitées et que l'équipe médicale et infirmière n'a pas d'expérience avec l'utilisation de ce médicament, la lidocaïne n'a pas été intégrée à l'algorithme.

En termes d'efficacité, les bénéfices des inhibiteurs de canaux sodiques demeurent imprécis en néonatalogie. Les éléments suivants justifient le *statut quo* pour l'utilisation de la phénytoïne en troisième recours :

- Difficultés d'administration intraveineuse et entérale (incompatibilités, administration lente requise, biodisponibilité entérale très erratique limitant l'utilisation en traitement de maintien);
- Effets indésirables (nécrose tissulaire si extravasation, hypotension, bradycardie, arythmies);
- Métabolisme hépatique, nombreuses interactions médicamenteuses, pharmacocinétique non linéaire.

La phénytoïne reste néanmoins envisageable dans un contexte clinique donné, après consultation avec l'équipe de neurologie. Les concentrations visées de phénytoïne totale sont de l'ordre de **30 à 60 mcmol/L en période néonatale** pour tenir compte de la fraction libre plus élevée chez les nouveau-nés.

### **Fosphénytoïne**

La fosphénytoïne est un promédicament hydrosoluble de la phénytoïne, qui est citée par la plupart des experts comme une option préférable à la phénytoïne (McPherson 2020, Samanta 2021, Shellhaas 2021).

L'administration de la fosphénytoïne présente certains avantages, lesquels sont nuancés ici.

- L'administration intramusculaire est possible, mais :
  - (1) présente un avantage clinique limité en néonatalogie puisque les bébés obtiennent rapidement une voie veineuse;
  - (2) le volume à administrer est élevé (0,4 mL/kg/dose pour une dose de charge de 20 mg/kg) et dépasse le plus souvent le volume maximal recommandé de 1 mL pour une administration intramusculaire en néonatalogie;
  - (3) cette voie d'administration est associée à un délai d'action prolongé comparativement à la voie intraveineuse (pic plasmatique à 30 minutes pour une administration intramusculaire, comparativement à 15 minutes pour une administration intraveineuse) (ERFA 2015).

- L'administration de fosphénytoïne intraveineuse est plus rapide que celle de la phénytoïne (10 minutes comparativement à 30 minutes pour une même dose de charge de 20 mg/kg), et mieux tolérée (McPherson 2020). Cela dit, certains effets indésirables demeurent tout de même décrits dans la population adulte (ERFA 2015) :

	Phénytoïne IV (n = 22)	Fosphénytoïne IV (n = 90)
Interruption de la perfusion	67 %	21 %
Motif d'interruption	Douleur, brûlure	Brûlure, prurit, paresthésie

- Selon le fabricant, près de la moitié des patients peuvent ressentir des troubles sensitifs intenses et transitoires lorsque la fosphénytoïne est administrée à vitesse maximale (qui est le plus souvent utilisée en cas de convulsions). Ces effets peuvent justifier une diminution de la vitesse d'administration (ERFA 2015), quoiqu'il soit impossible de documenter la survenue de ces effets sensitifs en néonatalogie.
  - o Le syndrome du *gant violet*, associé à la phénytoïne, a aussi été rapporté à la suite de l'injection de fosphénytoïne (ERFA 2015, Lexi-Comp).
  - o La fréquence d'effets indésirables cardiovasculaires est plutôt similaire entre la phénytoïne et la fosphénytoïne (ERFA 2015).

La présence à la fois de phénytoïne injectable et de fosphénytoïne au CHU Sainte-Justine présenterait un risque de confusion et d'erreurs potentiellement graves, puisque les noms des produits sont similaires et que leurs modalités de préparation et d'administration diffèrent :

- Dose de charge de fosphénytoïne : requiert une dilution avec NaCl 0,9% ou D5%, et peut être administrée par voie intraveineuse en 10 minutes (ERFA 2015, Lexi-Comp)
- Dose de charge de phénytoïne : incompatible avec le dextrose, et requiert une administration intraveineuse en 30 minutes (Lexi-Comp)

De plus, la prescription de la fosphénytoïne se fait en mg « ÉP » ou « équivalent phénytoïne », ce qui peut alimenter la confusion.

L'ajout de la fosphénytoïne au formulaire du CHU Sainte-Justine est un processus qui concerne plusieurs services de l'hôpital et qui demanderait un travail et une collaboration de toutes les parties concernées (urgences, soins intensifs pédiatriques, néonatalogie, neurologie). Même si le prix d'une dose IV de fosphénytoïne est plus de 10 fois supérieur à celui d'une dose IV de phénytoïne (20,63 \$/fiolle vs 1,68 \$/fiolle), le prix par dose de fosphénytoïne demeure acceptable pour la néonatalogie. Pour l'ensemble de l'hôpital, la consommation actuelle de phénytoïne injectable est estimée à environ 560 fioles/année.

Étant donné que la phénytoïne est positionnée dans notre algorithme parmi les dernières lignes de traitement (utilisation peu courante), que nous avons un recul clinique d'utilisation avec la phénytoïne, et que les démarches sont de taille pour remplacer la phénytoïne par la fosphénytoïne dans l'hôpital, il a été convenu de ne pas utiliser la fosphénytoïne pour le moment. Si, après réévaluation de notre pratique, la phénytoïne était appelée à être utilisée plus précocement dans l'algorithme, une transition vers la fosphénytoïne pourrait être

envisagée. Les démarches au comité de pharmacologie pour addition au formulaire devraient alors être complétées, en incluant toutes les équipes concernées dans l'hôpital.

### **Midazolam**

Il s'agit d'un traitement de première ligne des convulsions en pédiatrie (Castro Conde 2005). Cependant, en néonatalogie, les données d'efficacité sont limitées. Les changements développementaux dans l'expression et l'activité des récepteurs GABA et dans l'équilibre des voies de signalisation gabaergique et glutaminergique prédisposent les nouveau-nés à des effets paradoxaux après l'administration de benzodiazépines. Ces aspects de pharmacodynamie développementale peuvent en partie expliquer l'efficacité incertaine des benzodiazépines dans le traitement des convulsions néonatales (Khanna 2013). En 2015, des auteurs ont résumé les données sur l'efficacité du midazolam en traitement de deuxième ligne des convulsions néonatales. Au total, quatre publications (n = 3 à 22) totalisant 46 bébés traités au midazolam : l'efficacité variait grandement (0 à 100%), avec une réponse moyenne de 48 % (van der Broek 2015).

Quelques publications mentionnent l'administration d'une dose de charge de midazolam de 0,05 mg/kg en 10 minutes avant de débiter une perfusion intraveineuse continue (van Rooij 2013, van der Broek 2015, Weeke 2016). Les épisodes d'hypotension associés au midazolam ont le plus souvent été décrits lors d'une dose de charge administrée à un bébé déjà traité par un opioïde (Treluyer 2005), ou après plusieurs heures d'une perfusion continue de midazolam à dose élevée, notamment chez les enfants sous hypothermie thérapeutique (van den Broeck 2015), en raison de l'accumulation considérable du médicament. Les risques d'hypotension associés à l'administration trop rapide de midazolam, et possiblement d'hypoperfusion cérébrale, doivent être mis en balance avec les risques associés au délai requis pour atteindre des concentrations efficaces, en l'absence d'une dose de charge. Une dose de charge de 0,05 mg/kg, administrée à partir de la perfusion en 10 minutes, a été ajoutée à l'algorithme, mais est préconisée seulement si le patient n'a pas déjà reçu du lorazépam.

Pour les benzodiazépines, la neurotoxicité est une préoccupation en néonatalogie. Des études animales ont observé de la neuroapoptose avec l'utilisation du midazolam, et suggèrent que son administration pourrait exacerber l'insulte neuronale aiguë liée au *status epilepticus* (Ahrens 2019). Une étude montre également une altération dose-dépendante de la croissance de l'hippocampe chez les nouveau-nés prématurés exposés au midazolam (Duerden 2016).

### **Lorazépam**

Les données sur l'efficacité du lorazépam pour traiter les convulsions néonatales sont quasi-inexistantes. Son utilisation repose sur l'expérience d'utilisation d'autres molécules de la classe pour traiter les convulsions, la disponibilité du lorazépam en néonatalogie, la rapidité d'administration et le recul clinique d'utilisation local et dans d'autres centres (SickKids 2020). Dans l'algorithme du CHU Sainte-Justine, il est présenté juste avant les options de dernière ligne, pour temporiser en attendant de préciser le plan avec l'équipe de neurologie.



### **Topiramate**

Le topiramate est un autre anticonvulsivant émergent. Il figure parmi les options à considérer après discussion avec le neurologue, mais n'a pas été intégré dans l'algorithme principal pour les raisons suivantes :

- Utilisation documentée principalement pour la prévention des convulsions dans un contexte d'atteinte anoxo-ischémique (Filippi 2009 et 2010); utilisation en contexte de convulsions réfractaires citée dans une seule série de cas rétrospective comptant 6 cas (Glass 2011), en dépit de sondages rapportant une utilisation plus extensive dans les unités de néonatalogie;
- Absence d'une forme parentérale commercialement disponible limitant l'utilisation en situation d'urgence; les concentrations de topiramate sont maximales environ 1,5 à 4 heures après une dose orale à libération immédiate (Micromedex), ce qui n'en fait pas une option intéressante en urgence;
- Instabilité potentielle de la suspension orale formulée à partir des comprimés, limitant l'utilisation de doses de maintien.

### **Lacosamide**

Le lacosamide provoque l'inactivation lente des canaux sodiques potentiel-dépendants, diminuant ainsi l'hyperexcitabilité des membranes neuronales et inhibant des décharges répétées (UBC Canada 2018). Il est commercialisé depuis une dizaine d'années, et est disponible sous forme de comprimés oraux et de solution injectable.

Le lacosamide est bien absorbé par voie entérale, faiblement lié aux protéines plasmatiques, éliminé inchangé par voie rénale (40 %) et métabolisé par les CYP 2C9, 2C19 et 3A4. Son utilisation en néonatalogie se limite à quelques notifications de cas (Flor-Hirsch 2018). Sa pharmacocinétique, son efficacité et son innocuité n'ont pas encore été déterminées en néonatalogie, ce qui limite son utilisation.

Le lacosamide n'a pas été intégré à l'algorithme.

## **VOIES D'ADMINISTRATION ALTERNATIVES**

Les convulsions requièrent un traitement urgent. En l'absence de voie intraveineuse, d'autres voies d'administration peuvent parfois être envisagées, mais les options sont limitées.

Pour les benzodiazépines (lorazépam, midazolam), les voies parentérales suivantes sont possibles :

- Voie transmuqueuse buccale (Lexi-Comp, Almohaish 2021);
- Voie intramusculaire (peut entraîner de la douleur et prolonger le délai d'action) (Almohaish 2021, Lexi-Comp, Micromedex, Ottawa, Ourson 2018).

Pour les autres médicaments, seule la voie d'administration intraveineuse est encouragée.

- Phénobarbital : la voie intramusculaire a été décrite, mais est déconseillée en raison du potentiel irritant, de l'absorption peu fiable et du volume important (pour une dose de 20 mg/kg, la quantité à administrer doit être répartie en deux sites) (Lexi-Comp,

Micromedex, Ottawa, Ourson 2018); la voie sous-cutanée est déconseillée et raison du potentiel irritant et du risque de nécrose (Lexi-Comp, Micromedex, Ottawa); les données sont quasi-inexistantes pour la voie transmuqueuse buccale;

- Lévétiracétam : les données sont quasi-inexistantes pour d'autres voies parentérales (Micromedex); dans les premiers rapports de cas en néonatalogie, la voie orale a été utilisée pour administrer la dose de charge;
- Phénytoïne : les voies intramusculaire et sous-cutanée sont inacceptables (médicament vésicant et alcalin, risque de nécrose) (Lexi-Comp, Micromedex, Neofax, Ourson 2018); aucune donnée n'a été retracée pour la voie transmuqueuse buccale.

## **TRAITEMENT DE MAINTIEN**

Les anticonvulsivants sont essentiels pour mettre fin aux convulsions en phase aiguë et réduire la neurotoxicité associée. Cela dit, des études animales ont montré une neurotoxicité potentielle de plusieurs anticonvulsivants pour le cerveau néonatal. Chez l'humain, des impacts défavorables ont été rapportés pour certains anticonvulsivants. Par exemple, le traitement néonatal au phénobarbital a été associé à un moins bon développement moteur et cognitif, avec un lien selon la dose totale reçue par l'enfant (Maitre 2013). Une étude observationnelle récente a comparé les pratiques de poursuivre ou de cesser les anticonvulsivants avant le congé du nouveau-né. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence pour les issues de neurodéveloppement et d'épilepsie à l'âge de 24 mois (Glass 2021). Sur le terrain, on assiste depuis les dernières années à une diminution du recours aux traitements anticonvulsivants après l'hospitalisation. Dans l'algorithme, les critères d'indication de traitement de maintien ont été modifiés pour être plus restrictifs, et ce afin de refléter les nouvelles données et les changements de pratique.

## **MALADIES MÉTABOLIQUES**

Si des convulsions d'origine métabolique sont soupçonnées, **consulter d'emblée la génétique** afin de s'assurer que les échantillons diagnostiques appropriés seront obtenus.

Devant la suspicion de convulsions sensibles à la pyridoxine, un essai thérapeutique et diagnostique est possible par administration intraveineuse de pyridoxine. On doit s'assurer de surveiller étroitement la fonction respiratoire, avec possibilité d'intubation et de ventilation, car le risque d'arrêt respiratoire après une dose de pyridoxine est documenté. L'essai doit être effectué sous monitoring EEG. Pour cette épreuve, une dose de pyridoxine de 100 mg est administrée par voie intraveineuse. Cette même dose doit être poursuivie par voie intraveineuse (100 mg IV die) ou passée par la suite par voie orale (pyridoxine 30 mg/kg/jour PO, divisé en 2 ou 3 doses par jour).

D'autres suppléments sont possibles : à déterminer selon l'évolution et en consultation avec la génétique et la neurologie :

- Acide folinique 3 à 5 mg/kg/jour PO ou IV divisé en 4 à 6 doses par jour.
- Pyridoxal-5-phosphate 30 mg/kg/jour PO divisé en 4 à 6 doses par jour.

## **RESPONSABLES**

Dre Sophie Tremblay, néonatalogiste : responsable des mises à jour et du suivi

Collaborateurs :

Dr Gregory Lodygensky, néonatalogiste

Dre Anne Lortie, neurologue

Josianne Malo, pharmacienne

Brigitte Martin, pharmacienne

Dre Elana Pinchefsky, neurologue

Marieve Proulx, IPSNN

Dr Grant Mitchell, généticien

## **DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR**

2022-04-19

## **PROCHAINE MISE À JOUR**

2024-04

## **RÉFÉRENCES**

Ahrens S, Ream MA, Slaughter LA. Status Epilepticus in the Neonate: Updates in Treatment Strategies. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(2):8.

Almohaish S, Sandler M, Brophy GM. Time Is Brain: Acute Control of Repetitive Seizures and Status Epilepticus Using Alternative Routes of Administration of Benzodiazepines. *J Clin Med* 2021;10(8):1754.

Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62(3):486-8.

Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005;64(5):876-9.

Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10186):2135-45.

Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol* 2016;79(4):548-59.

ERFA Canada. Monographie Cerebyx® [En ligne]. 2015 [cité le 30 juin 2021]. Disponible : <http://eci2012.net/wp-content/uploads/2015/07/CEREBYX-Fr-Monographie-178818.01-Jul-2015.pdf>

Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol* 2008;119(9):1973-84.

Filippi L, Fiorini P, Daniotti, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr* 2012;12:144.

Filippi L, Poggi C, la Marca G et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr* 2010;157(3):361-6.

Flor-Hirsch H, Heyman E, Livneh A, et al. Lacosamide for SCN2A-related intractable neonatal and infantile seizures. *Epileptic Disord* 2018;20(5):440-6.

Forcelli PA, Janssen MJ, Vicini S, et al. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. *Ann Neurol* 2012;72(3):363-72.

Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(3):222-9.

Glass HC, Numis AL, Gano D, et al. Outcomes After Acute Symptomatic Seizures in Children Admitted to a Neonatal Neurocritical Care Service. *Pediatr Neurol* 2018;84:39-45.

Glass HC, Soul JS, Chang T, et al. Safety of Early Discontinuation of Antiseizure Medication After Acute Symptomatic Neonatal Seizures. *JAMA Neurol* 2021:e211437.

Gowda VK, Romana A, Shivanna NH, et al. Levetiracetam versus Phenobarbitone in Neonatal Seizures - A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr* 2019;56(8):643-6.

Griesmaier E, Stock K, Medek K, et al. Levetiracetam increases neonatal hypoxic-ischemic brain injury under normothermic, but not hypothermic conditions. *Brain Res* 2014;1556:10-8.

Kanmaz S, Altun Köroğlu Ö, Terek D, et al. Efficacy of levetiracetam as first-line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg* 2020. doi: 10.1007/s13760-020-01366-7.

Kaushal S, Tamer Z, Opoku F, et al. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain. *Epilepsia* 2016;57(5):727-34.

Khanna A, Walcott BP, Kahle KT. Limitations of current GABA agonists in neonatal seizures: toward GABA modulation via the targeting of neuronal Cl<sup>-</sup> transport. *Front Neurol* 2013;4:78.

Komur M, Okuyaz C, Celik Y, et al. Neuroprotective effect of levetiracetam on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Childs Nerv Syst* 2014;30(6):1001-9.

Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019;393(10186):2125-34.

Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, et al. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol* 2013;33(11):841-6.

Martinez A, De Carolis M, Marandyuk B, et al. Symptomatic neonatal seizure management and postneonatal epilepsy : A retrospective single center study. Annual Canadian National Perinatal Research Meeting 2022. EF Pinchefskey, communication personnelle, 14 avril 2022.

McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN. A Systematic Review of the Efficacy of Levetiracetam in Neonatal Seizures. *Neuropediatrics* 2018;49(1):12-17.

McPherson C, O'Mara K. Provision of Sedation and Treatment of Seizures During Neonatal Therapeutic Hypothermia. *Neonatal Netw* 2020;39(4):227-35.

Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58(4):542-8.

Morgan O, Medenwald B. Safety and Tolerability of Rapid Administration Undiluted Levetiracetam. *Neurocrit Care* 2020;32(1):131-4.

NeoFax® (version électronique). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, ÉUA. Disponible : <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/cxnaccess?action=neofaxDrugMonograph&drugName> [cité le 30 juin 2021].

Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines on Neonatal Seizures [En ligne]. 2011 [cité le 30 juin 2021]. Disponible : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77756/9789241548304\\_eng.pdf;jsessionid=7016DFA586302FC583290CD8074B35A0?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77756/9789241548304_eng.pdf;jsessionid=7016DFA586302FC583290CD8074B35A0?sequence=1)

Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341(7):485-9.

Pathak G, Upadhyay A, Pathak U, et al. Phenobarbitone versus phenytoin for treatment of neonatal seizures: an open-label randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2013;50(8):753-7.

Rao LM, Hussain SA, Zaki T et al. A comparison of levetiracetam and phenobarbital for the treatment of neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2018;88:212-7.

Richard, Martin B, Desnoux B, et al. Prise en charge des convulsions néonatales, une pratique en évolution. Une étude rétrospective au CHU Sainte-Justine. Affiche présentée au Congrès provincial de la recherche mère-enfant, mai 2018.

Ronen GM, Buckley D, Penney S, et al. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69(19):1816-22.

Samanta D. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures. *Neuropediatrics* 2021;52(2):73-83.

Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2014;99(3):F219-24.

Sharma D, Hussain AM, Sharma SS. Efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020:1-8.

Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20193182.

Shellhaas R. Treatment of neonatal seizures. Dans : UpToDate, Dashe JF (Éditeur), UpToDate, Waltham, MA. [cité le 4 mai 2021]

Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:611-7.

SickKids. Guidelines for the Management of Seizures in Late Preterm and Term Neonates (Gestational age  $\geq$  34 weeks AND Postmenstrual age  $<$  44 weeks) [En ligne]. 2020 [cité le 30 juin 2021]. Disponible : <https://torontocentreforneonatalhealth.com/wp-content/uploads/2020/08/Updated-Neonatal-Seizure-Guidelines-Final-2020.pdf>

Strasser K, Lueckemann L, Kluever V, et al. Dose-dependent effects of levetiracetam after hypoxia and hypothermia in the neonatal mouse brain. *Brain Res* 2016;1646:116-24.

Treluyer JM, Zohar S, Rey E, et al. Minimum effective dose of midazolam for sedation of mechanically ventilated neonates. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(5):479-85.

UBC Canada Inc. Monographie de produit Vimpat® [En ligne]. 2018 [cité le 30 juin 2021]. Disponible : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00048089.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048089.PDF)

UpToDate [En ligne]. Hudson (OH) : Lexicomp, Inc.; 2021 [cité le 30 juin 2021].  
Disponible: <https://www.uptodate.com>

van den Broek MP, van Straaten HL, Huitema AD, et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015;107(2):150-6.

van Rooij LG, van den Broek MP, Rademaker CM, et al. Clinical management of seizures in newborns : diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2013;15(1):9-18.

Vespa PM, Miller C, McArthur D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med* 2007;35(12):2830-6.

Wagner CB, Kreimer AM, Carrillo NP, et al. Levetiracetam Compared to Phenobarbital as a First Line Therapy for Neonatal Seizures: An Unexpected Influence of Benzodiazepines on Seizure Response. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021;26(2):144-150.

Weeke LC, Toet MC, van Rooij LG, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 2016;57(2):233-42.

Wheless JW, Clarke D, Hovinga CA, et al. Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study. *J Child Neurol* 2009;24(8):946-51.

Younkin DP, Delivoria-Papadopoulos M, Maris J, et al. Cerebral metabolic effects of neonatal seizures measured with in vivo <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Ann Neurol* 1986;20(4):513-9.