

INTRODUCTION

Le 30 août 2012, la Food and Drug Administration diffusait un avis contre l'utilisation du sildénafil chez les enfants âgés de 1 à 17 ans, basé sur les résultats de l'article de Barst et al¹. L'article rapporte une mortalité en fonction des doses de sildénafil. La mortalité est de 9% chez les patients recevant une faible dose, de 14 % chez les patients recevant une moyenne dose et de 20% les patients recevant une forte dose.

Référence :

1 : Barst RJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):324-34.

OBJECTIFS

- Comparer les doses prescrites de sildénafil en pédiatrie entre les patients vivants et les patients décédés.
- Comparer les taux de décès en fonction des doses, de l'âge des patients et des renseignements cliniques.

RÉSULTATS

Données démographiques

- 129 patients sont recensés

VARIABLES	Patients vivants	Patients décédés	Patients < 1 an	Patients ≥ 1 an
Nombre total	99	30	90	39
- décédés	-	-	23	7
Âge (jours) : au 18 septembre 2012 ou au décès	1009 (603-1835)	179 (76-529)	681 (282-1122)	2401 (1051-3463)
Poids (kg)	5,96 (4,20-9,00)	4,07 (2,20-8,80)	4,80 (3,47-6,16)	16,00 (10,89-20,00)

Comparaison des patients âgés < 1 an et des patients âgés ≥ 1 an

VARIABLES	Patients < 1 an	Patients ≥ 1 an	p value
Âge (jours) au début du traitement par sildénafil	107 (29-162)	1651 (502-2302)	<0,001
Dose initiale de sildénafil -mg/kg/dose	0,26 (0,21-0,43)	0,26 (0,20-0,35)	0,900
-mg/kg/jour	1,01 (0,59-1,42)	0,98 (0,65-1,29)	0,569
Dose maximale de sildénafil -mg/kg/dose	1,08 (0,98-1,92)	0,80 (0,53-1,06)	<0,001
-mg/kg/jour	4,42 (3,77-7,73)	3,08 (1,91-4,22)	<0,001
Dose médiane de sildénafil -mg/kg/dose	0,75 (0,49-0,98)	0,51 (0,39-0,72)	0,004
-mg/kg/jour	3,00 (1,97-3,95)	1,92 (1,19-2,77)	<0,001
LA dose maximale de sildénafil prescrite -mg/kg/dose	3,00	1,73	-
-mg/kg/jour	12,00	8,83	-
Dose totale (mg/kg/jour)	3,78 (2,19-5,53)	2,51 (1,45-3,55)	0,274
Durée de traitement de sildénafil (jours)	40 (9-168)	33 (6-110)	0,177
Taux de décès (%)	26%	18%	-

Dose de sildénafil	< 2mg/kg/jour	2 à < 4 mg/kg/jour	4 à < 8 mg/kg/jour	≥ 8mg/kg/jour
< 1 an - Patients vivants	12	29	21	5
< 1 an - Patients décédés	7	5	11	0
< 1 an - Taux de décès	37%	15%	34%	0%
≥ 1 an - Patients vivants	11	15	5	1
≥ 1 an - Patients décédés	3	4	0	0
≥ 1 an - Taux de décès	21%	21%	0%	0%

Renseignements cliniques	Cardiomyopathie	Cardiopathie congénitale	Chirurgie cardiaque	Dysplasie broncho-pulmonaire	Hernie diaphragmatique	Autre
< 1 an - Patients vivants	1	8	33	16	5	4
< 1 an - Patients décédés	0	3	2	14	4	1
< 1 an - Taux de décès	0%	27%	6%	47%	44%	20%
≥ 1 an - Patients vivants	2	2	21	2	0	5
≥ 1 an - Patients décédés	0	1	2	0	1	3
≥ 1 an - Taux de décès	0%	33%	9%	0%	100%	38%

DISCUSSION

- Les données de la littérature rapportent :
 - des doses de sildénafil de 0.5-3 mg/kg/dose toutes les 6-12 heures¹ dans l'hypertension artérielle pulmonaire
 - une association entre une forte mortalité et des maladies comme la dysplasie broncho-pulmonaire et l'hernie diaphragmatique^{2,3}
- Plusieurs limites dans cette étude :
 - seules les périodes d'hospitalisation et en clinique externe sont visualisées,
 - les dossiers patients n'ont pas été consultés,
 - la gravité de la maladie au moment du décès des patients n'a pas été évaluée.

Références

1 : Vargas-Origel A et al. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010 Mar;27(3):225-30. 2 : Papoff P et al. Current strategies for treating infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Oct;25 Suppl 3:15-20. 3 : Rocha G et al. Congenital diaphragmatic hernia: experience of 14 years. *Minerva Pediatr*. 2013 Jun;65(3):271-8.

MÉTHODE ET MATÉRIEL

C'est une étude observationnelle et descriptive de tous les patients ayant reçu une prescription de sildénafil entre le 11 juillet 2007 et le 18 septembre 2012 au Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine.

Les données sont extraites de deux logiciels : Gesphar® et Synapse®. Dans Gesphar®, le recueil des données concerne la posologie du sildénafil (c.-à-d. doses, fréquence et voie d'administration, dates de début et de fin de traitement), le poids des patients, la date de naissance des patients et l'état de survie des patients (c.-à-d. vivants ou décédés). Dans le logiciel Synapse®, le recueil des données concerne les renseignements cliniques des patients. La limite d'âge de 1 an utilisée dans la comparaison correspond à l'âge où le patient a commencé son traitement par sildénafil.

Les résultats sont présentés sous forme de médiane (interquartiles).

L'analyse statistique est un test de Student bilatéral au seuil de significativité de 5%.

Comparaison des patients vivants et des patients décédés

VARIABLES	Patients vivants	Patients décédés	p value
Âge (jours) au début du traitement par sildénafil	168 (92-745)	113 (36-220)	0,550
Dose initiale de sildénafil -mg/kg/dose	0,26 (0,19-0,34)	0,26 (0,23-0,41)	0,424
-mg/kg/jour	1,01 (0,60-1,31)	0,96 (0,62-1,22)	0,988
Dose maximale de sildénafil -mg/kg/dose	1,02 (0,78-1,49)	1,09 (0,51-1,85)	0,810
-mg/kg/jour	4,08 (2,94-6,20)	4,35 (1,64-7,40)	0,986
Dose médiane de sildénafil -mg/kg/dose	0,68 (0,43-0,87)	0,76 (0,28-0,99)	0,678
-mg/kg/jour	2,67 (1,60-3,56)	2,88 (0,86-3,96)	0,995
LA dose maximale de sildénafil prescrite -mg/kg/dose	3,00	2,08	-
-mg/kg/jour	12,00	8,33	-
Dose totale (mg/kg/jour)	3,43 (2,08-5,31)	3,37 (1,13-4,79)	0,274
Durée de traitement de sildénafil (jours)	44 (8-229)	24 (9-63)	<0,001
Taux de décès (%)	-	23%	-

Dose de sildénafil	< 2mg/kg/jour	2 à < 4 mg/kg/jour	4 à < 8 mg/kg/jour	≥ 8mg/kg/jour
Patients vivants	23	44	26	6
Patients décédés	10	9	11	0
Taux de décès	30%	17%	30%	0%

Renseignements cliniques	Cardiomyopathie	Cardiopathie congénitale	Chirurgie cardiaque	Dysplasie broncho-pulmonaire	Hernie diaphragmatique	Autre
Patients vivants	3	10	54	18	5	9
Patients décédés	0	4	4	14	5	4
Taux de décès	0%	29%	7%	44%	50%	31%

Analyse des doses en fonction des renseignements cliniques

VARIABLES	Cardiomyopathie	Cardiopathie congénitale	Chirurgie cardiaque	Dysplasie broncho-pulmonaire	Hernie diaphragmatique	Autre
Dose maximale de sildénafil - mg/kg/dose	1,21 (1,13-1,61)	1,03 (1,00-1,16)	1,00 (0,63-1,19)	1,85 (1,45-2,01)	0,98 (0,74-1,04)	0,51 (0,29-0,73)
- mg/kg/jour	4,85 (4,51-6,43)	4,25 (3,86-4,95)	4,00 (2,41-4,74)	7,39 (5,82-8,03)	3,90 (2,96-4,16)	1,53 (0,88-2,26)
Dose médiane de sildénafil - mg/kg/dose	0,73 (0,56-1,17)	0,80 (0,75-0,91)	0,61 (0,38-0,78)	1,00 (0,78-1,27)	0,49 (0,30-0,49)	0,33 (0,25-0,51)
- mg/kg/jour	2,92 (2,23-4,70)	3,00 (2,56-3,49)	2,45 (1,53-3,12)	3,99 (3,12-5,09)	1,96 (1,19-1,97)	1,00 (0,79-1,44)
Dose initiale de sildénafil - mg/kg/dose	0,26 (0,18-0,38)	0,28 (0,23-0,36)	0,25 (0,17-0,31)	0,31 (0,25-0,49)	0,21 (0,10-0,23)	0,25 (0,23-0,38)
- mg/kg/jour	1,04 (0,72-1,53)	1,04 (0,63-1,21)	1,02 (0,66-1,25)	1,03 (0,93-1,94)	0,41 (0,40-0,91)	0,87 (0,70-1,01)
Durée de traitement de sildénafil (jours)	32 (30-56)	51 (20-145)	26 (6-255)	48 (18-77)	39 (2-328)	27 (7-210)
LA dose maximale de sildénafil prescrite - mg/kg/dose	2,00	2,17	2,63	3,00	1,08	1,05
- mg/kg/jour	8,00	8,68	10,53	12,00	4,33	4,21
Dose totale (mg/kg/jour)	6,91 (3,46-12,09)	3,68 (2,74-4,02)	2,90 (1,70-3,97)	5,45 (3,67-6,19)	2,97 (2,29-3,14)	1,36 (1,00-2,06)

CONCLUSION

Parmi les données analysées, seule la durée de traitement par le sildénafil montre une différence significative entre les deux groupes (vivants et décédés). Dans notre analyse, la mortalité ne semble pas reliée aux doses prescrites de sildénafil.

Contact : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Conflit d'intérêt : Aucun. Financement : Aucun

Affiche présentée au Colloque du Regroupement québécois de recherche sur l'usage des médicaments, les 17-18 septembre 2013, Montréal.