

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2010

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Marie-Nathalie NELSON
Née le 20 septembre 1982 à Bordeaux (33)

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2010

**La persistance du canal artériel chez l'enfant grand prématuré :
épidémiologie, prise en charge,
impact du dépistage échographique précoce avec traitement ciblé**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Elie SALIBA
Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE
Monsieur le Professeur Michel MARCHAND
Monsieur le Docteur Antoine BOUISSOU
Madame le Docteur Marie-Catherine VAILLANT

A Vincent avec tout mon Amour

A mes parents, merci de tout cœur pour votre soutien ,pour les valeurs que vous m’avez transmises et pour la passion de la Pédiatrie.

A Vincent et Raphaëlle à qui je souhaite tout le bonheur possible

A Claire avec toute mon affection

A mes grands parents

A Jean, Coco, Bernard, Marie-Ange, Christophe, Véronique et Bernard.

A Bastien et Aude, Julie, Geoffroy et Adam, Laure et Eric et tous mes amis

A mes collègues et amis internes de pédiatrie

A Monsieur le Professeur Elie SALIBA

qui m’a fait l’honneur de partager son savoir dans ma formation en néonatalogie

A Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE

qui m’a fait l’honneur d’être membre de ce jury.

A Monsieur le Professeur Michel MARCHAND

qui m’a fait l’honneur d’être membre de ce jury et de m’accueillir dans son service de chirurgie cardiaque.

A Madame le Docteur Marie-Catherine VAILLANT

qui m’a fait l’honneur d’être membre de ce jury,

A Monsieur le Docteur Antoine BOUISSOU

pour sa gentillesse, sa patience, son aide à la réalisation de ce travail, sa disponibilité et ses encouragements.

Aux services de pédiatrie, de réanimation pédiatrique et néonatale et de chirurgie cardiaque pédiatrique et adulte de Tours

Pour leurs compétences, leur encadrement, leur confiance et les nombreux moments partagés

Je dédie cette thèse

UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche

Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens

Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue

Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie

Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS - 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Guy GINIES

Professeur Jacques LANSAC

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur L. POURCELOT

Professeur J.C. ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P. BARDOS - J. BARSOTTI

A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI

J.P. FAUCHIER - J.M. GRECO - B. GRENIER - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNÈRE - F. LAMISSE - J. LAUGIER

G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ

H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD

Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDÈLLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE

J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALJISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNIER Jean-Marc	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	CHOUTET Patrick	Maladies infectieuses - Maladies tropicales
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	JAN Michel	Neurochirurgie
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LEMARIE Etienne	Pneumologie

	LESCANNE Emmanuel	O.R.L.
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
Mme	MAURAGE Chantal	Pédiatrie
MM.	METMAN Etienne-Henry	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
M.	HUAS Dominique	Médecine Générale

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mlle	BLECHET Claire	Anatomie et Cytologie pathologiques
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GARRIGUE Marie-Ange	Biochimie et Biologie moléculaire
	GAUDY - GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	LECOMTE Thierry	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

MM.	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL – ADDE Christine	Pédiatrie
M.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mmes	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
	GOMES-TEIXEIRA Zulmira	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	BEAUCHAMP Dominique	Orthophoniste
M.M.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier.

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mmes	ARSENE Sophie	Praticien Hospitalier
	SANTALLIER Martine	Orthoptiste.

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

Sommaire:.....Pages

1. Introduction.....	8
2. Le canal artériel de l'enfant prématuré :.....	10
A. Physiologie du canal artériel.....	10
a. Anatomie et histologie.....	10
b. Rôle dans la circulation fœtale.....	11
c. Mécanisme de vasodilatation active.....	12
a) Rôle des prostaglandines.....	12
b) Rôle du monoxyde d'azote.....	13
c) Rôle des autres facteurs.....	13
d. Mécanisme d'adaptation à la vie extra-utérine et fermeture du canal artériel..	14
a) Constriction	15
b) Fermeture anatomique.....	17
B. Physiopathologie de la persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré.....	18
a. Facteur de risque de persistance du canal artériel.....	18
b. Incidence de la persistance du canal artériel.....	19
c. Conséquence circulatoire	19
d. Morbidités associées à la persistance du canal artériel.....	20
a) Sur le plan respiratoire.....	20
b) Sur le plan systémique.....	20
C. Prise en charge diagnostique de la persistance du canal artériel.....	21
a. Signes cliniques.....	21
b. Signes radiologiques.....	22
c. Marqueurs biologiques	22
d. Echographie cardiaque.....	22
D. Prise en charge thérapeutique.....	24
a. Modalité de prise en charge.....	24
a) Approche conservatrice.....	24
b) Approche médicamenteuse.....	25
c) Approche chirurgicale.....	26
b. Controverse sur le moment de prise en charge.....	27
a) Abstention thérapeutique.....	27
b) Traitement prophylactique.....	27
c) Traitement curatif tardif.....	28
d) Traitement curatif précoce.....	29
3. Etudes	30
A. Matériel et Méthode.....	30
B. Résultats	34
a. Comparaison des enfants ayant une persistance du canal artériel et des enfants avec fermeture spontanée du canal artériel	35
b. Comparaison des enfants prématurés avec persistance du canal artériel sans et avec traitement chirurgical.....	36
c. Comparaison du dépistage précoce dans la prise en charge du canal artériel chez l'enfant prématuré et du dépistage tardif.....	40
C. Discussion.....	41
4. Conclusion	45
5. Annexes	45
6. Bibliographie.....	53

1. Introduction :

Le canal artériel est perméable chez tous les nouveau-nés à la naissance. Sa constriction puis sa fermeture font partie du processus normal d'adaptation à la vie extra-utérine. Chez l'enfant grand prématuré, les mécanismes de constriction sont souvent immatures aboutissant à la persistance du canal artériel après 48 h de vie (PCA). L'incidence de la PCA est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Ainsi près de 50% des enfants prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée (SA) nécessite une prise en charge (1,2). Un petit poids de naissance, une maladie des membranes hyalines, une adjonction de surfactant exogène et l'absence de corticothérapie anténatale sont des facteurs favorisant cette PCA chez l'enfant grand prématuré (3).

D'un point de vue physiologique, la PCA met en communication la circulation systémique avec la circulation pulmonaire. En raison de la baisse des résistances vasculaires pulmonaires, on observe un shunt à travers le canal artériel sanguin allant de l'aorte vers la circulation pulmonaire. Cette dérivation du sang vers la circulation pulmonaire réalise un « vol vasculaire » au niveau systémique et un hyperdébit pulmonaire. Chez l'enfant grand prématuré, la persistance du canal artériel est ainsi associée à une augmentation de la morbidité néonatale(4).D'une part, l'hyperdébit pulmonaire est associée à une augmentation du risque d'hémorragie pulmonaire (5), et de bronchodysplasie (6). D'autre part, la diminution du débit systémique par vol diastolique ductal est associée pour certain à un risque augmenté d'hémorragie ventriculaire, d'entérocolite ulcéronécrosante, d'insuffisance rénale, de rétinopathie et à une mortalité accrue (4,7,8,9,10,11)

La prise en charge de la PCA chez l'enfant grand prématuré reste encore à ce jour controversée. Elle repose pour la plupart des équipes sur la fermeture médicamenteuse par l'administration d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (ICOX) (Indométacine ou Ibuprofène),

une ligature chirurgicale pouvant être proposé en cas de persistance malgré le traitement médical (3)

Les stratégies de fermeture sont diverses et peuvent être regroupées en trois groupes. L'administration systématique d'ICOX dans les premières heures de vie de façon prophylactique permet de réduire l'incidence de la PCA et de ses complications (12) mais prend le risque d'exposer inutilement la moitié des grands prématurés aux effets secondaires de ICOX. Certaines équipes proposent une prise en charge plus tardive basée sur la présence de signes cliniques de PCA, mais arrivant parfois en même temps que les complications de celle-ci. Enfin en raison d'une part de la faible sensibilité les premiers jours de vie des signes prédictifs d'une PCA (13, 14) et d'autre part des répercussions cliniques et des complications précoces parfois fatales comme l'hémorragie pulmonaire, certaines équipes ont recherché des signes échographiques précoces prédictifs d'une PCA cliniquement significative (13,15, 16) afin de traiter précocement mais de façon sélective.

Une échographie cardiaque est ainsi réalisée systématiquement en période néonatale précoce pour proposer de façon ciblée un traitement par ICOX. Pour N. Evans (2) chez le prématuré de moins de 29SA, la persistance d'un canal artériel d'un diamètre de plus de 1,5mm, avec un shunt gauche/droit exclusif et un rapport OG/Ao à plus de 1,5 dans les premières 24 heures de vie est associée à un risque accru de PCA ultérieurement cliniquement significative.

Au sein du service de réanimation néonatale du CHU de Tours l'évaluation systématique de la persistance du CA est réalisée par échographie cardiaque dans les 3 premiers jours de vie. Les recommandations australiennes préconisent une échographie dans les premières 24h en vue d'une stratégie de traitement ciblé précoce pré symptomatique de la PCA (2)

Après une mise au point des connaissances sur la persistance du CA du prématuré et sa prise en charge. Nous avons étudié l'épidémiologie de la PCA chez les enfants très grands prématurés au CHU de Tours et l'impact de son dépistage échographique précoce en vue d'un traitement médical ciblé sur la nécessité de fermeture chirurgicale et la morbidité associée à la PCA.

2. Le canal artériel de l'enfant prématuré

A. Physiologie du CA :

a. Anatomie et histologie :

Le canal artériel (CA) dérive du sixième arc aortique gauche distal.(3) Il est situé entre l'artère pulmonaire et l'aorte descendante, réalisant un shunt partiel de la circulation pulmonaire en constituant la voie d'éjection principale du ventricule droit dès 6 SA.

Histologiquement, il est formé d'une intima épaisse riche en substance mucoïde et d'une média possédant une couche épaisse de fibres musculaires lisses disposées en hélice autour du canal et dans des directions opposées. Ces structures jouent un rôle important dans la fermeture du CA. La présence sur les cellules pariétales de récepteurs spécifiques à différents agents tels que le monoxyde d'azote et les prostaglandines confère au canal artériel des propriétés vasoréactives. Le fonctionnement de ces mécanismes n'est pas encore totalement élucidé.

b. Rôle dans la circulation fœtale :

La circulation fœtale est une circulation en parallèle avec 2 shunts :

- Le Foramen ovale : le sang oxygéné venant de la veine ombilicale est préférentiellement dirigé vers le ventricule gauche via le foramen ovale, ainsi la circulation cérébrale et coronaire reçoit du sang plus oxygéné.
- Le canal artériel permet au débit du cœur droit provenant essentiellement de la veine cave supérieure (réalisant 55% du débit sanguin fœtal (DSF)) d'aller vers l'aorte et la circulation placentaire. Les poumons étant non fonctionnels seulement 10% du DSF se dirige vers la circulation pulmonaire du fait des résistances vasculaires pulmonaires élevées.(17)

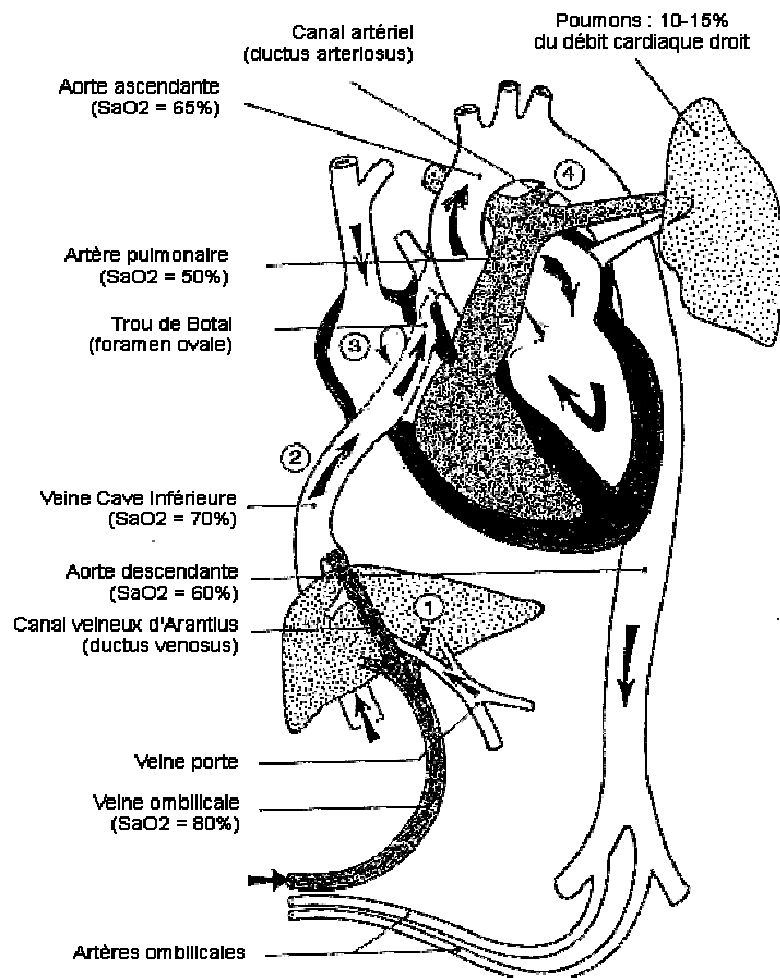


Figure 1 : Circulation fœtale

c. Mécanisme de vasodilatation active :

Au troisième trimestre, les structures se développent grâce au débit, qui les traverse. Le canal artériel a donc la même taille que l'aorte ascendante, car il reçoit 45% du débit sanguin foetal.

Pendant la grossesse, le maintien de l'ouverture du canal artériel est sous la dépendance d'agents vasodilatateurs (18,19). Ils visent à contre-balancer les mécanismes naturels pro-contractiles représentés par le tonus intrinsèque des fibres musculaires lisses ductales soumis aux différents neurotransmetteurs, il s'agit donc d'un phénomène de vasodilatation active. Différentes molécules entrent en jeu dans ce phénomène et toutes ne sont probablement pas entièrement définies. Les deux principales voies métaboliques impliquées dans l'inhibition tonique des cellules musculaires lisses in utero sont celles des Prostaglandines et celles du Monoxyde d'azote (NO). (figure 2)

a) Rôle des prostaglandines.

Les prostaglandines (PG), plus particulièrement la PGE_2 et la PGI_2 (20,21), sont probablement les agents vasodilatateurs les plus importants pour le maintien de l'ouverture du canal artériel en deuxième partie de grossesse.

La PGE_2 se présente essentiellement sous forme circulante synthétisée par les cyclooxygénases au niveau placentaire. Sa production augmente avec l'âge gestationnel (22,23). Le maintien du canal artériel est ainsi en partie dépendant de la circulation placentaire. On note par ailleurs une production locale des prostaglandines E_2 et I_2 au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle; celle-ci semble accessoire par rapport à la part circulante (23).

Les PGE_2 agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules sarcoplasmiques de la paroi vasculaire. Ces récepteurs couplés à une adényl-cyclase augmentent la concentration en adénosine-monophosphate cyclique (AMPc). L'augmentation cytoplasmique d'AMPc agit comme vasodilatateur au niveau du muscle lisse en déprimant l'apport de calcium intra cytoplasmique au niveau des cellules contractiles du canal ; elle inhibe les canaux calcium voltage-dépendant par hyper polarisation de la membrane cytoplasmique via l'activation du canal potassium par une kinase AMPc-dépendante. Elle

empêche aussi la libération de dérivés phosphorés pour la phosphorylation de la myosine nécessaire à la contraction des fibres (22).

b) Rôle du monoxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote (NO) joue aussi un rôle important dans la vasodilatation du canal artériel (22,23,24). La libération de NO s'effectue par une iso-forme de NO-synthétase au niveau endothélial ductal à partir de L-arginine circulante. Il augmente la concentration intracellulaire en guanidyl-monophosphate cyclique (GMPc) par activation d'une guanylate-cyclase NO-induite (25). La formation de GMPc comme celle d'AMPc a une action vasodilatatrice directe en agissant sur la phosphorylation de la myosine (26) ou indirecte par activation des canaux potassiques de la membrane sarcoplasmique des cellules musculaires ductales par l'action d'une kinase GMPc-dépendante. Elle entraîne une inhibition des canaux calciques L-type voltage-dépendant, par hyper polarisation membranaire, qui diminue la concentration de calcium intracellulaire et contribue au relâchement des fibres musculaires lisses (24).

Le NO joue un rôle important dans la maintenance du canal artériel pendant le début de la grossesse avant le rôle des prostaglandines. La production de NO au niveau ductal contrairement à celle au niveau des artères pulmonaires est inversement proportionnelle à la PaO_2 expliquant son importance pendant la période fœtale à faible PaO_2 (24).

c) Rôle des autres facteurs.

D'autres facteurs participent au maintien du canal artériel in utéro :

- L'hypoxie, PaO_2 estimée entre 18 et 28 mmHg pendant la vie fœtale (27), en diminuant aussi la production d'ATP par oxydation dans les tissus, entraîne la fermeture des canaux potassium ATP dépendant des cellules sarcoplasmiques ; elle empêche ainsi, par l'hyper-polarisation membranaire, l'entrée de calcium dans les cellules par fermeture des canaux Ca voltage-dépendant. L'hypoxie empêche aussi la mise en jeu des réactions vasoconstrictrices induites par l'accroissement de la PaO_2 retrouvée à la naissance.

- Le monoxyde de carbone (CO), formé par des hème-oxygénases, présentes au niveau endothélial et musculaire ductal, intervient aussi sur le maintien du canal artériel in utéro (24)

- Les bradykinines dépendant de stimulation endothéliale ont une action vasodilatatrice accessoire en partie en activant la synthèse des prostacyclines.

-L'adénosine a aussi une action mineure sur le maintien du canal artériel (28)

In utéro, la combinaison de l'exposition aux prostaglandines et au NO et la faible tension en oxygène sont les facteurs principaux permettant le maintien ouvert du canal artériel.

d. Mécanisme d'adaptation à la vie extra-utérine et fermeture du canal artériel:

A la naissance, l'exclusion de la circulation placentaire et l'aération pulmonaire (ventilation et perfusion) aboutissent à la fermeture du canal artériel.

Chez le fœtus, le passage d'une oxygénation dépendante du placenta à une oxygénation dépendante du milieu extérieur représente une révolution nécessitant l'adaptation du nouveau-né dès la naissance.

In utéro, la présence de résistances vasculaires pulmonaires élevées est due à une vasoconstriction active des vaisseaux pulmonaires liée à l'action de divers agents vasoconstricteurs. A ces facteurs chimiques s'ajoutent des facteurs mécaniques représentés par l'atélectasie des poumons qui sont remplis de liquide. Ils exercent ainsi une action tensiogène sur les capillaires pulmonaires limitant leur ouverture. Le flux sanguin dans les artères pulmonaires représente alors une faible partie du débit cardiaque in utéro (10 à 15% du débit sanguin foetal) ; il est destiné pour l'essentiel au développement et à la nutrition du tissu pulmonaire (29)

A la naissance les pressions artérielles pulmonaires doivent décroître rapidement pour recevoir la totalité du débit cardiaque qui peut être multiplié de six à dix fois (30) et permettre aux poumons d'assumer leur rôle d'échanges gazeux et métabolique pour l'organisme. Chez le nouveau-né sain l'ouverture de la circulation pulmonaire avec diminution des résistances pulmonaires, l'augmentation des résistances systémiques du fait de la fermeture de la circulation placentaire s'associe à la fermeture normale du canal artériel. Ces deux changements contribuent à la diminution et l'inversion du flux sanguin passant par le canal artériel, devenant gauche-droite (aorte vers artères pulmonaires). Le canal est alors exposé à du sang artériel dont la pression partielle en oxygène (PaO_2) augmente rapidement (80 à 90 mmHg). A l'exception des artères pulmonaires, l'augmentation de la PaO_2 est un facteur vasoconstricteur artériel. Elle semble agir avec une plus importante amplitude au niveau

ductal (31)

La fermeture normale du canal artériel apparaît donc dans les quelques jours après la naissance. Elle s'effectue en plusieurs étapes : la contraction initiale des fibres musculaires de la paroi ductale entraîne une oblitération fonctionnelle de la lumière avec une diminution de la sensibilité des fibres musculaires aux agents vasodilatateurs qui va prévenir sa réouverture, enfin des remaniements histologiques sont responsables de la fermeture anatomique définitive du canal [(23,30,32).

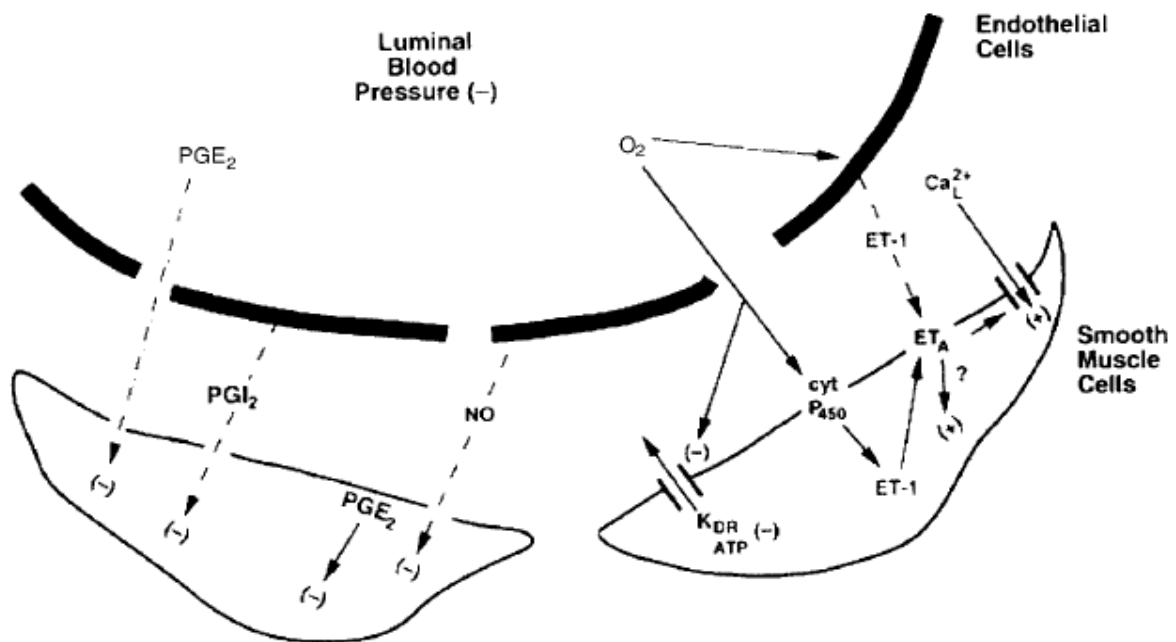


Figure 2 : (23) : facteurs agissant sur la constriction du CA : PGE₂= prostaglandine 2, PGI₂= prostacycline 2, NO= monoxyde d'azote, KDR= canaux potassique voltage dépendant, ATP= adénosine triphosphate, Cyt= cytochrome 425, ET1= endothéline1, ETa= endothéline A.

a) La constriction : (figure 2)

Une étape fonctionnelle dans les premières 72 heures de vie aboutit à la constriction des fibres musculaires lisses spiralées par plusieurs phénomènes : l'action synergique importante de facteurs vasoconstricteurs stimulés par l'augmentation de l'oxygène à la naissance, mais aussi la suppression des agents vasodilatateurs placentaires (prostacycline) après la section ombilicale

- Contraction induite par l'oxygène (22,33)

L'augmentation de la PaO_2 est l'élément indispensable à la fermeture du canal artériel à la naissance. Les mécanismes par lesquels l'oxygène agit au niveau des fibres musculaires lisses ductales ne sont pas encore totalement élucidés, plusieurs voies semblent impliquées. L'effet final est la contraction des fibres musculaires lisses due à l'accroissement de la concentration intracellulaire de calcium ($[\text{Ca}]_i$). L'ouverture des canaux calciques permettant cet accroissement de $[\text{Ca}]_i$ peut être sous la dépendance d'une dépolarisation membranaire (canaux calciques voltage-dépendant L-type), elle est alors induite par la fermeture de canaux potassiques qui entraînent une augmentation de la concentration de potassium extra-cellulaire, ou sous la dépendance d'autres facteurs (canaux Na/Ca ou récepteur-dépendant). L'augmentation de la PaO_2 permet aussi, par oxydation dans le cycle de Krebs, de fournir aux fibres de myosine des molécules d'ATP nécessaires à leur contraction. L'oxygène par une réaction liée au cytochrome P450 active l'endotheline-1 qui via le récepteur ET_A est un puissant agent vasoconstricteur des fibres musculaires lisses. L'expression du cytochrome P450 augmente au cours de la grossesse et peut être induite par la corticothérapie anténatale.

- Elimination de l'effet vasodilatateur des prostaglandines (29,33)

La chute de l'effet vasodilatateur des prostaglandines arrive de façon importante à la naissance. La ligature du cordon ombilical contribue à supprimer l'apport placentaire en PGE_2 circulantes. De plus la dégradation des prostaglandines s'effectue au niveau des artères pulmonaires. Donc l'ouverture de la circulation pulmonaire entraîne une augmentation du catabolisme des prostaglandines diminuant d'autant la concentration de PGE_2 circulantes. Enfin, une action indirecte de l'oxygène est décrite par diminution de la production des prostaglandines au niveau ductal par inhibition de sa PGI_2 -synthétase (18).

Ainsi l'augmentation de la PaO_2 et la perte de l'action vasodilatatrice des prostaglandines à la naissance agissent de façon synergique sur la fermeture du canal artériel. La réduction du flux transductal et la chute des pressions pulmonaires réduira aussi les pressions endoluminales exercées par le sang sur la paroi vasculaire. Ces changements induisent la constriction des fibres musculaires lisses ductales, diminuent leur sensibilité aux agents vasodilatateurs et augmentent leur sensibilité à divers facteurs constricteurs. La contraction ainsi obtenue du canal est une étape nécessaire qui permettra la fermeture

irréversible par remodelage de la paroi vasculaire ductale. Les mécanismes de vasoconstriction liée à l'oxygène à la naissance semblent plus efficaces chez l'enfant à terme que chez le prématuré (29,34). Il semblerait donc que la sensibilité du canal artériel à la vasoconstriction soit plus importante avec le terme du fait de la maturation histologique et de la modification de sensibilité du canal artériel aux agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs (30,35).

Chez un nouveau-né à terme, la première étape de constriction est terminée après 24 heures dans 42% des cas et après 96 heures dans 100% des cas.(3)

b) La fermeture anatomique

Après la naissance, on assiste à un remodelage important de la paroi du canal qui va progressivement involuer pour laisser place à un vestige fibreux : le *ligamentum arteriosum*. Lors de la phase de constriction, les fibres musculaires, disposées en hélice, entraînent une augmentation de l'épaisseur de la paroi vasculaire, proportionnelle à l'intensité de la constriction.

L'oxygénation des cellules musculaires lisses présentes au milieu de la média est à la jonction de deux sources, par filtration luminale et par les vasa vasorum adventiciel, elles ont donc une situation vulnérable. L'augmentation de l'épaisseur de la paroi crée ainsi des zones avasculaires hypoxiques au niveau médial, par diminution de la filtration luminale en oxygène et décroissance des vasa vasorum par hypoxie de la paroi des vaisseaux. Cette hypoxie tissulaire rend les cellules musculaires incapables de répondre à une stimulation vasodilatatrice et déclenche les phénomènes de remodelage vasculaire. (22,23).

Ce remodelage est sous la dépendance de facteurs de croissance vasculaire (VEGF, endothéline-1), de transformation cellulaire (TGF β et NO synthétase endothéliale) sécrétés par les cellules musculaires (32) dont l'expression est d'autant plus importante que la zone avasculaire hypoxique est épaisse.

De plus, ces facteurs induisent le changement de phénotype de certaines cellules musculaires conduisant à la migration de celles-ci dans l'espace sous-endothélial par fragmentation de la limitante élastique interne et la prolifération de cellules endothéliales. L'ensemble de ces remaniements réduit d'autant la lumière du canal artériel (36).

Enfin, l'apoptose cellulaire entraîne des plages de nécrose qui vont s'étendre progressivement à toute la paroi du canal quelques jours après la naissance.

Chez l'homme, les études histologiques du canal artériel en voie de fermeture montrent un œdème sous endothélial avec prolifération de cellules musculaires et des plages de nécrose.

Ces mécanismes de remodelage contribuent à la fermeture définitive du canal artériel et à son involution ; ils débutent à la partie pulmonaire. Ils rendent ainsi le canal artériel insensible aux agents régulant son tonus vasodilatateur et vasoconstricteur.

B. Physiopathologie de persistance du canal artériel chez l'enfant grand prématuré

a. Facteurs de risque de PCA

La prématurité est le facteur de risque principal de persistance du CA. En effet, la maturation du CA se déroule essentiellement au cours du troisième trimestre de grossesse avec une augmentation du nombre de cellules musculaires de la média qui deviennent moins sensibles aux prostaglandines. Chez l'enfant prématuré, cette moindre épaisseur de la média est associée à une diminution du développement des vasa vasorum dans la paroi ductale ne permettant pas d'apporter l'oxygène vasoconstricteur aux cellules musculaires (30). Il existe également une diminution de la réponse constrictive du CA à l'oxygène et une augmentation de la sensibilité de l'effet vasodilatateur des prostaglandines et du monoxyde d'azote. Et le taux circulant de prostaglandines est plus élevé car les poumons catabolisent moins bien les prostaglandines (2).

La constriction du CA n'est alors pas suffisante pour produire une hypoxie dans la média et induire une ischémie qui est l'un des éléments majeurs de la fermeture anatomique du CA (29)

D'autres facteurs ont été associés à une non fermeture de CA :

- Une détresse respiratoire, une hypoxie et une acidose peuvent favoriser une PCA (37).
- Une expansion volumique massive à la naissance provoquant la sécrétion rénale de prostaglandine vasodilatatrice peut induire une PCA (38).
- L'utilisation de furosémide dans les premiers jours de vie induisant la production de prostaglandines favorise l'ouverture du CA.
- L'asphyxie périnatale est associée à un risque accru de PCA (39)

b. Incidence de PCA

L'incidence de la PCA augmente avec la prématurité : en fonction des équipes et des populations près de la moitié des enfants de moins de 28 SA présente une PCA avec une incidence inversement proportionnelle à l'âge gestationnel cette incidence varie entre 55 à 66% chez les enfants nés à 24/25 SA, 48 à 52% pour ceux nés à 26 SA, 42 à 45% pour ceux nés à 27 SA et 32% des 28 SA ont une PCA (1,3,40)

Le très faible poids de naissance est aussi un facteur de risque de PCA: En effet, il est associé à un âge gestationnel plus petit, et souvent à une maladie des membranes hyalines. Ainsi plus de 95% des plus de 1500g ont une fermeture spontanée du CA (17) alors que 64% des moins de 1000 grammes ont une PCA (41,42).

L'absence de corticothérapie anténatale semble aussi être un facteur couramment admis dans la littérature (17,43).

L'incidence de la ligature chirurgicale de la PCA est de 33% à 40% chez les enfants nés à 24SA/25 SA, 24% pour ceux à 26 SA, 12 à 16% pour ceux nés à 27/28 SA (40)

c. Conséquences circulatoires :

A la naissance, l'inversion des niveaux de résistance entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire entraîne une inversion du flux à travers le canal artériel. Les pressions artérielles pulmonaires décroissent rapidement pour recevoir 100% du débit cardiaque et passer à une circulation en série incluant la circulation pulmonaire (44). La chute des résistances vasculaires pulmonaires est due d'une part à la mise en jeu de la ventilation avec le déplissement des alvéoles qui supprime la force tensiogène exercée sur la paroi des artères et d'autre part à l'augmentation de la PaO₂ par inhibition de l'action vasoconstrictive de l'hypoxie. Les résistances vasculaires pulmonaires deviennent donc plus basses que les résistances vasculaires systémiques. On observe à travers le canal artériel une inversion du shunt transductal devenant gauche/ droite, dont l'importance dépend du niveau des résistances pulmonaires par rapports aux résistances vasculaires systémiques et de la taille du CA.

Cela a deux conséquences : un hyper débit pulmonaire et un vol vasculaire systémique. Ces deux phénomènes sont responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité du prématuré.

d. Morbidité associée à la PCA :

Selon Noori (4), la PCA est responsable d'une augmentation de la mortalité chez les enfants prématurés. La mortalité est de 70% chez les enfants avec une PCA après une cure d'ibuprofène contre 23% dans le groupe avec CA fermé. Le diamètre du CA semble aussi agir sur la mortalité en augmentant l'importance du shunt gauche droite.

Le shunt gauche droite entraîne des complications pulmonaires et systémiques.

a) Au plan pulmonaire :

Les détresses respiratoires dues à l'immaturité pulmonaire sont fréquentes. Mais le shunt gauche droite entraînant un afflux de sang dans le territoire pulmonaire va augmenter la perméabilité des capillaires immatures et donc augmenter les pressions oncotiques plasmatiques. Cette augmentation est responsable d'un œdème pulmonaire interstitiel et alvéolaire qui altère la compliance pulmonaire (29,30)

La PCA peut être la source de complications à court et moyen terme :

- à court terme l'hyperdébit pulmonaire sur des vaisseaux immatures et peu compliants a été associé à un risque accru d'hémorragie pulmonaire pouvant être fatale (5)
- à plus long terme, la PCA est associée à une augmentation de l'oxygénodépendance et à la nécessité d'utiliser des pressions élevées en ventilation mécanique et donc à un risque de bronchodysplasie pulmonaire (6,45)

b) Au plan systémique

Du fait d'un vol diastolique, la PCA perturbe la circulation au niveau cérébral et peut être associée à une augmentation du risque de d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) et de leucomalacie péri-ventriculaire. Evans et al (7) ont montré que les facteurs d'HIV étaient l'absence de corticothérapie anténatale et deux facteurs cardiovasculaires avec une baisse de débit du ventricule droit (reflet de la circulation systémique) et un large canal artériel avec un diamètre moyen de 1,6mm. Pladys et al (8) retrouvent une PCA chez 64% des enfants ayant une leucomalacie périventriculaire associée à un débit cardiaque du ventricule gauche et un index de résistance dans l'artère cérébrale antérieure plus élevés. En étudiant la perfusion cérébrale par mesure du débit de la veine cave supérieure, Kluckow et al (5) ont retrouvé une

diminution du débit de la veine cave supérieure chez les enfants porteurs d'un canal artériel persistant. Pour un débit inférieur à 41ml/kg/min dans la VCS dans les premières 48 heures de vie, il existe une augmentation du nombre d'hémorragies intraventriculaires (7). Pour Lemmers, la PCA est associée à une diminution de l'oxygénation tissulaire cérébrale mesurée par spectroscopie du proche infrarouge (NIRS) (46)

La diminution du débit systémique retentit aussi sur la perfusion mésentérique et rénale avec communément une augmentation du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (11). Bertino et al (9) montrent que 58% des ECUN ont une PCA diagnostiquée durant les 48 premières heures de vie. MC Curmin et al (10) ont montré chez le singe sans CA qu'en post prandial immédiat il existait une augmentation de la vitesse dans l'artère mésentérique supérieure associée à une diminution des résistances vasculaires permettant une meilleure extraction de l'oxygène. Ce phénomène n'existe pas chez le singe avec une PCA. Cela pourrait être la source de troubles du métabolisme intestinal et donc contribuer aux difficultés alimentaires.

Clyman et al (20) ont montré une baisse de la filtration glomérulaire qui peut aboutir à une insuffisance rénale.

Cependant la co-morbidité augmente chez les enfants très grands prématurés, aussi aucun lien de causalité liée à la PCA n'a pu être démontré avec certitude. La question de la prise en charge de la PCA reste donc un challenge pour les néonatalogistes.

C. Prise en charge diagnostique :

a. Les signes cliniques (2,3,47)

Le CA est persistant chez tous les enfants après la naissance, mais il est silencieux. Il devient « bruyant » plus tard avec la baisse des résistances pulmonaires

L'auscultation perçoit un souffle continu plus souvent haut situé, sous claviculaire gauche. Il peut être systolique, rude, avec un prolongement diastolique plus ou moins net selon les pressions pulmonaires. Ce signe a été décrit pour la première fois par G.A. Gibson en 1900 à Edimburgh (48) Ce souffle a une haute spécificité (99%) mais une faible sensibilité dans les trois premiers jours (33%), puis la sensibilité augmente après une semaine de vie (94%) (13)

La palpation retrouve une tachycardie et des pouls amples et égaux. Ils sont d'autant mieux perçus que le shunt est important. La pulsatilité des pouls a une spécificité de 74% et une sensibilité de 43%.(41) La différentielle entre la pression artérielle systolique et la pressions artérielle diastolique augmente avec une pression artérielle diastolique qui baisse (41)

L'hyperdébit pulmonaire entraîne une polypnée, une détresse respiratoire, une augmentation des besoins en oxygène, voir un recours à une ventilation assistée (15)

Beaucoup de ces signes sont souvent absents dans la première semaine et leur sensibilité est faible (2).

b. La radiographie pulmonaire (3,49)

Elle retrouve une cardiomégalie (l'augmentation du retour veineux pulmonaire entraîne une dilatation de l'oreillette gauche et donc du ventricule gauche), une surcharge pulmonaire (poumon « blanc »)

c. Marqueurs biologiques:

Le BNP est une chaîne d'acides aminées sécrétée par les ventricules. Il participe à la régulation de la natriurèse, de la diurèse. Il est corrélé à la dysfonction ventriculaire. Il a été décrit un lien entre le taux de BNP et la PCA (50). Mais ce taux de BNP entre 70 et 100pg/ml (51) n'est qu'une aide supplémentaire au diagnostic de PCA et ne peut se passer de l'utilisation de l'échographie.

Une acidose métabolique avec augmentation des lactates pourra être le reflet d'une mauvaise perfusion tissulaire.

d. L'échographie cardiaque

C'est l'examen de référence. La première échographie a été décrite en 1978 par Sahn et al. Il permet de diagnostiquer la PCA et d'étudier le retentissement. Cette échographie a pour but de proposer un moyen d'évaluation précoce de la PCA afin de prédire son caractère cliniquement significatif et d'éviter les complications liées à la PCA

Diagnostic positif

Il est fait en coupe parasternale à gauche petit axe :

- en 2D : image de « trépied » pulmonaire, à la face antérieure du tronc de l'artère pulmonaire, permet de mesurer le diamètre du canal artériel. Une taille supérieure à 1,5 mm a une sensibilité de 81% et une spécificité de 85% pour prédire un CA hémodynamiquement significatif dans les 24 premières heures de vie. (15).
- en doppler couleur : visualisation de la direction du shunt dans le canal artériel et du flux dans le CA.(2) Quand les résistances vasculaires pulmonaires deviennent inférieures aux résistances vasculaires systémiques, le shunt devient gauche droite. Dans les cinq premières heures de vie, il est gauche droit exclusif dans 52% des cas et bidirectionnel dans 42% des cas (avec majorité gauche droite pendant 75% du cycle cardiaque). Il permet également une mesure du diamètre du CA (15)

Retentissement de la PCA :

De nombreux marqueurs échographiques ont été cherchés pour définir des signes de gravité de la PCA et le caractère « significatif » du shunt transductal associé à un risque accru de complications cliniques de la PCA.

- analyse de la direction du shunt dans le canal artériel en doppler pulsé : un shunt gauche droite continu avec vélocité inférieure à 1,5 m/s est associé à un CA cliniquement significatif avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 81%. Le caractère pulsatile reflète l'absence de vasoconstriction. (52).
- analyse en mode TM du rapport oreillette gauche sur aorte(OG/Ao), celui-ci est augmenté du fait de la dilatation de l'oreillette gauche à cause d'un retour veineux pulmonaire important (53) Un rapport OG/Aorte supérieur à 1,5 signifie que le CA est hémodynamiquement significatif (15,29,54) Il fait partie des marqueur de sévérité d'une PCA avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 91% (16)
- analyse du flux dans l'artère pulmonaire gauche: une vitesse télédiastolique dans l'artère pulmonaire gauche supérieure à 0,2m/s, et une vélocité moyenne dans l'APG supérieure à 0,42m/s soit une Intégrale Temps Vitesse (ITV) supérieure à 15 cm sont des marqueurs de CA significatif. Cette mesure est facile à réaliser et elle a une sensibilité de 82% et une spécificité de 100%.(16,55)

- l'augmentation du débit du ventricule gauche supérieure à 300ml/kg/min signifie que le CA est symptomatique avec une sensibilité de 26% et une spécificité de 92%.(15)
- analyse du vol diastolique dans l'aorte descendante :un flux nul ou rétrograde signifie que le shunt à travers le CA est important (2,29)
- l'augmentation de l'index de résistance avec des valeurs proche de 1 et une diminution des vitesses moyennes et télédiastoliques dans les artères cérébrales ou mésentériques signifie que le vol diastolique du canal artériel est important (16,56)

D. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique du canal artériel de l'enfant prématuré reste à l'heure actuelle non consensuelle et soulève encore de nombreuses questions. Les principales questions sont comment et quand traiter une PCA chez le prématuré.

a. Modalité de prise en charge :

a) Conservatrice (3) :

Certaines mesures peuvent être prise pour diminuer le shunt gauche droite à travers le CA :

- La restriction hydrique pour diminuer la production rénale de prostaglandine.
- La correction d'une anémie et l'éviction d'une alcalose respiratoire qui permettent d'augmenter les résistances vasculaires pulmonaires et donc diminuent l'hyperdébit pulmonaire

-La dopamine doit être utilisée préférentiellement en cas d'hypotension artérielle en présence d'une PCA (57). En effet elle augmente la pression artérielle systolique, mais augmente aussi les résistances vasculaires pulmonaires et diminue ainsi le shunt gauche droite a travers le canal. Il améliore ainsi la perfusion systémique représentée par une augmentation du flux dans la veine cave supérieure.

b) Médicamenteuse :

Le canal artériel du prématuré a une sensibilité augmentée aux prostaglandines et à leur effet vasodilatateur sur le CA. L'enzyme cyclo-oxygénase permet la synthèse des prostaglandines à partir d'acide arachidonique. Plusieurs gènes codant pour la cyclo-oxygénase ont été décrits COX 1, COX 2 et COX 3 (variante de COX 1)(58). L'utilisation d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase permet de bloquer la synthèse de prostaglandines. Mais ils sont moins efficaces après J7, car la PCA est due à d'autres phénomènes que les PGE, le NO jouerait un rôle encore mal défini (58,59) Deux médicaments sont actuellement sur le marché. Ils bloquent COX 1 et COX2 a des niveaux et des degrés différents (59) :

- L'indométacine :

La première utilisation remonte à 1976 (60). Il bloque la COX 1 et a un effet vasoconstricteur sur toutes les artères des organes (rein, cerveau, intestin) (59). Il est utilisé chez 60 à 80% des enfants prématurés porteurs d'une PCA (40). Il serait plus efficace si utilisé précocement car le rein éliminerait moins bien le médicament et le CA est plus sensible aux prostaglandines dans la première semaine (61). Mais son efficacité diminue avec l'âge gestationnel : chez les moins de 26SA, l'efficacité serait de 60% et le risque de réouverture après traitement serait augmenté de 20% (58). La perfusion mésentérique et rénale diminue 30 minutes après l'administration d'indométacine et elle ne retrouve pas son état de base 120 minutes après (62). Les effets secondaires sont donc une oligurie, un risque accru d'ECUN et une dysfonction plaquettaire. Mais il n'y a pas de différence sur la mortalité. Les contre-indications sont un saignement actif, une thrombocytopénie, une coagulopathie, une ECUN et une insuffisance rénale préexistante (29) Il prévient les hémorragies intra-ventriculaires de haut grade, en diminuant le flux sanguin cérébral (63), mais n'a pas d'effet sur le développement psychomoteur à 18 mois (64)

La posologie est de 0,2 mg/kg à H0, H12 puis H24 en intraveineuse. La durée de traitement reste discutée. En effet, la réponse à l'indométacine est diminuée chez les enfants de moins de 26 SA : il a été montré que la production de prostaglandines persistait jusqu'à 5 jours malgré les 36 heures de traitement : c'est pourquoi une durée de traitement de 5 à 7 jours a été proposée mais augmente le risque d'ECUN et celui de bronchodysplasie (58). D'autre part, l'augmentation de la dose entre 0,2mg et 0,5 mg/kg/j si l'enfant est plus jeune a également été étudiée, mais n'a que peu d'effet sur la diminution de la PCA et augmente le risque de rétinopathie du prématuré et d'élévation de la créatinine (65). La stratégie proposée par Carmo et al (66) montrent que le fait de vérifier la réponse du CA à l' indométacine après la

première dose (et donc de ne pas traiter s'il est en voie de fermeture) permet de diminuer l'exposition au traitement médical sans affecter le résultat final sur la fermeture du CA.

- L'ibuprofène :

La première étude date de 1996 (67). Il bloque COX 1 de façon non sélective. Il a le même effet sur la fermeture du CA que l'indométacine. Il y a moins de complications rénales (oligurie) (58) et digestives (ECUN) (12). Il ne fait pas varier le flux sanguin cérébral (68) ni le flux sanguin rénal et intestinal (62). Mais il a été décrit des cas d'hypertension artérielle pulmonaire lorsque l'ibuprofène est utilisé de façon prophylactique (69).

La posologie est de 10mg/kg à J1 puis 5mg/kg à J2 et J3 en intraveineux. Cherif et al (70) montrent que l'ibuprofène per os a au moins le même effet qu'en intraveineux et qu'il est associé à moins d'effets secondaires, bien que l'effet rénal soit discuté (71). Cependant il semble y avoir une plus grande variété interindividuelle en ce qui concerne l'absorption et l'élimination de l'ibuprofène par voie orale (72). L'utilisation par voie orale de l'ibuprofène n'est ainsi pas encore recommandée, cela nécessite de plus grandes études.

c) Chirurgicale :

La première ligature du CA a eu lieu en 1938 par R. Gross à Boston et en 1963 sur un prématuré. Elle n'a pas d'indication en première intention ni en prophylactique. Elle est réalisée après l'échec d'un traitement médicamenteux ou en première intention si le traitement pharmacologique est contre-indiqué. Mais le retard de fermeture d'une PCA par chirurgie est associé à une augmentation de la morbi-mortalité (73). Elle est réalisée par thoracotomie gauche sous anesthésie générale. Il y a des risques anesthésiques, infectieux, de paralysie du nerf récurrent et phrénique, d'hémorragie, de ligature accidentelle de l'aorte ou de l'artère pulmonaire, de chylothorax (74), de réouverture lorsque le clip est mal positionné ou lorsqu'il se déloge (75) La morbidité est de 1 à 16% et la mortalité varie de 0 à 10% (58). Plus de 50% des enfants de moins de 1000g nécessitent un support par inotrope en post-opératoire du fait d'une hypotension sévère (76) Une seule étude compare la chirurgie à l'indométacine en prophylactique dans la prise en charge d'une PCA : la ligature chirurgicale augmente le risque de rétinopathie du prématuré et de pneumothorax, mais il n'y pas de différence sur la mortalité, ni sur la bronchodysplasie, l'ECUN et les HIV (77). En revanche, c'est un recours nécessaire lorsque le CA n'est pas fermé après la cure d'indométacine. En effet, la mortalité augmente si on laisse le CA ouvert comparé à un CA fermé chirurgicalement, mais cela n'a pas d'effet sur la bronchodysplasie ni sur l'HIV, ni sur la durée d'hospitalisation (78)

Plusieurs études ont comparé l'utilisation de ces différents moyens de fermeture du CA et surtout les différents moments où l'on doit traiter la PCA.

b. Controverse sur le moment de prise en charge :

(2, 3, 33,63,79)

Les enfants prématurés peuvent fermer spontanément leur CA en deux semaines et donc un traitement précoce risque d'exposer des enfants à des drogues dont ils n'ont pas besoin. Cependant, la PCA est associée à une morbidité néonatale importante, sans pour autant être décrit comme la cause ou la conséquence d'autres facteurs associés à la prématurité. Il y a donc plusieurs approches thérapeutiques : abstention thérapeutique, traiter quand le CA est cliniquement significatif, traiter avant que le CA ne devienne symptomatique et traiter en prophylactique avant qu'on sache s'il y a un CA. Aucune de ces approches n'a montré de bénéfices dans le devenir des prématurés à long terme illustrant l'absence de consensus actuel dans la prise en charge de la PCA du prématuré à travers le monde.

a) Abstention thérapeutique :

Depuis quelques années, se pose la question de l'intérêt d'un traitement d'une PCA ? A cela, plusieurs raisons : peu d'évidence sur le bénéfice d'un traitement d'une PCA, la fermeture du CA par indométacine utilisé de façon prophylactique n'a pas prouvé son efficacité sur le devenir neurologique à long terme, les inhibiteurs des COX ont des effets indésirables et enfin le CA peut se fermer spontanément.

C'est pourquoi une approche conservatrice a été discutée. Elle consiste à une restriction hydrique et à un support ventilatoire. Mais il y a une PCA plus importante que dans les groupes traités (59). Cela expose donc les enfants grands prématurés aux effets délétères d'une PCA, déjà exposés en plus des complications de la prématurité elle-même. De plus, Brooke et al (78) ont montré que l'abstention thérapeutique après une première cure d'indométacine alors que le CA persiste augmentait la mortalité de 33% versus 11% si on réalisait une chirurgie.

b) Traitement prophylactique :

Ment et al (80) ont montré qu'un traitement prophylactique dans les 6 premières heures de vie par indométacine chez tous les prématurés avec un risque élevé de PCA permettait de diminuer le nombre de PCA, le taux d'enfants opérés, le risque d'hémorragies intra-ventriculaires grade 3 par diminution du flux sanguin cérébral et l'extraction d'oxygène par le cerveau (Sekar 2008). Mais l'étude TIPP (81) ne retrouve aucun bénéfice sur le devenir respiratoire, neurologique à 2 ans ni sur la mortalité. Et cette technique expose au médicament 35 à 50% des prématurés dont le CA se serait fermé (59) aux effets secondaires indésirables des médicaments. Il a donc été recommandé de n'utiliser l'indométacine en prophylactique que dans les cas où le risque d'HIV sévère était présent (59)

L'ibuprofène en prophylactique est également non recommandé (82). Il diminue effectivement l'incidence de PCA et le recours à la chirurgie, mais expose un grand nombre d'enfants à une drogue dont ils n'auraient pas besoin. Et à la différence de l'indométacine, il n'a pas d'effet sur l'incidence de l'HIV grade 3 ou 4 et il y aurait des cas d'HTAP (69). Il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'ibuprofène en prophylactique (82)

c) Traitement curatif tardif :

Il s'agit de traiter un CA qui devient cliniquement significatif, c'est-à-dire après le septième jour. Or les prostaglandines jouent un rôle moins important sur la PCA après la première semaine de vie. Il y a une augmentation de la ligature chirurgicale, de la bronchodysplasie, de la durée de ventilation mécanique, d'oxygéno-dépendance et d'ECUN (74,83). Par ailleurs le taux de non-fermeture du CA après le traitement médical tardif est plus important 22% alors qu'il est de 3% en prophylactique. Et ce taux est plus important chez les enfants de plus jeune âge gestationnel (84)

La chirurgie comme traitement tardif (à la place d'un essai de traitement par inhibiteur de la COX) augmente le risque de pneumothorax et de rétinopathie du prématuré grade III et IV, mais n'a pas d'effet sur la durée d'hospitalisation, ni sur la bronchodysplasie, ni sur l'ECUN, ni sur la créatinine, ni sur l'HIV, ni sur le risque d'infection (74)

d) Traitement curatif précoce présymptomatique :

(2,12)

Il semble que ce soit la stratégie optimale (59) : lorsque les inhibiteurs des cyclo-oxygénases sont les plus efficaces et que l'on sélectionne les enfants qui ont un CA en cours de fermeture ou non hémodynamiquement significatif par l'échographie.

Il faut alors définir les critères d'une persistance de canal artériel hémodynamiquement significatif (2). Cela repose sur l'échographie avant H24 (3): CA mesurant plus de 1,5 mm de diamètre dans les trente premières heures de vie (sensibilité de 83% et spécificité de 90%), rapport oreillette gauche sur aorte supérieur à 1,5 après les premières 24 heures de vie (sensibilité de 88% , spécificité de 95%). Cooke et al (84) montrent que l'indométhacine diminue l'incidence de PCA ,la durée d'oxygénodépendance. Mais aucune étude n'a prouvé d'efficacité sur le devenir a long terme. Ohlsson et al (12) prouvent que l'ibuprofène est aussi efficace que l'indométhacine mais diminue le risque d'ECUN, d'oligurie et d'insuffisance rénale aigue. C'est donc le traitement de choix dans cette stratégie thérapeutique.

En conclusion, le traitement de la PCA reste controversé et il n'existe aucun consensus. La prise en charge médicale, reste donc un challenge pour les néonatalogistes dans la prise en charge du prématuré de moins de 29SA.

3. Étude

La prise en charge de la PCA de l'enfant prématuré au CHU de Tours repose sur un dépistage de signes prédictifs d'une PCA avec retentissement clinique (stratégie de traitement pré symptomatique). Ce dépistage est proposé chez les enfants à risque (prématurés nés avant 29 SA) par la réalisation d'une échocardiographie dans les trois premiers jours de vie.

Nous avons étudié, dans la population de ces enfants grands prématurés du CHU de Tours, l'incidence et les facteurs de risque de PCA et la morbidité associée à la PCA, puis à celle d'une chirurgie de canal artériel. Nous avons observé l'impact du dépistage échographique plus précoce (le premier jour de vie) de la PCA selon les recommandations australiennes (2) en vue d'un traitement médical ciblé du canal artériel sur la nécessité de fermeture chirurgicale et la morbidité associée à la PCA.

A. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique au CHU de Tours en recueillant les données issues des dossiers cliniques et de la base de données du service.

- Population

Ont été inclus tous les enfants grands prématurés de moins de 29 SA nés, admis en réanimation et suivis au CHU de Tours entre le 01/01/2006 et le 31/12/2009. Ont été exclus de l'étude les enfants décédés avant 24 heures de vie, les enfants présentant un syndrome poly-malformatif (malformation cardiaque, chromosomique), les enfants de moins de 29SA admis en réanimation mais n'étant pas nés à la maternité du CHU de Tours.

- Protocole de prise en charge des enfants grand prématurés au CHU de Tours

La prise en charge des enfants a été homogène pendant la période d'étude.

À la naissance, les enfants sont transférés en réanimation après une stabilisation initiale.

Sur le plan hydrique et nutritionnel :

Le service a un protocole de nutrition parentérale et entérale standardisé. Et les apports hydriques sont quasiment identiques pour chaque enfant. A J0, la perfusion de base comprend 2g/kg de protéine (primène 10%), associé à 30mg/kg de gluconate de calcium et 6 à 8g/kg de glucides apporté par un sérum glucosé à 10%. Le volume de nutrition parentérale au premier jour est compris entre 70 et 80 ml/kg. Les apports sodiques (NaCl 9‰ et Phocytan) ne sont ajoutés qu'à partir de J3 avec une augmentation progressive jusqu'à 3 à 4 mEq/kg/j de sodium.

Le volume de nutrition parentéral est augmenté progressivement de 10 à 20ml/kg/j jusqu'à un volume de 160ml/kg avec un apport de glucides de 15g/kg/j à J8, un apport de protide de 4 g/kg/j à J7, un apport de lipide de 2g/kg/j

L'alimentation entérale est débutée vers J1 par une nutrition trophique (« mini-entéral feeding ») par du lait maternel pendant 2/3 jours. Puis une augmentation progressive est réalisée selon la tolérance digestive de 20ml/kg et par jour.

Sur le plan respiratoire :

En cas de détresse respiratoire initiale, les enfants sont intubés et reçoivent une dose de surfactant de 200mg/kg. Les enfants sont extubés dès qu'ils présentent des critères d'extubation, un relais est pris par une ventilation non invasive (CPAP sur infant flow) avec une PEP initiale à 5. Une déventilation progressive est ensuite réalisée jusqu'au sevrage. Avant chaque extubation, une dose de charge de caféine 20mg/kg est délivrée en intraveineux.

Sur le plan hémodynamique :

Le canal artériel est étudié par une échographie cardiaque trans-thoracique réalisée par un néonatalogue ou un cardio-pédiatre dans les 3 premiers jours de vie avec évaluation du retentissement hémodynamique. Les modalités de traitements sont protocolisées dans le service de réanimation néonatale. L'indication de traitement médical repose sur les critères échographiques décrits dans la littérature. Ils sont : une taille de canal artériel en doppler couleur supérieure ou égale à 2 millimètres avec un shunt gauche –droite exclusif (micro shunt droite-gauche proto-systolique tolérable), et une ITV dans l'artère pulmonaire gauche supérieur à 0,15m, et vitesse télé diastolique dans l'artère pulmonaire gauche supérieur à 0,20m/s et/ou présence d'un vol diastolique cérébral ou mésentérique. Le traitement repose sur l'utilisation d'ibuprofène (PEDEA® Orphan Europ) en injection intraveineuse lente sur 20 minutes avec une dose de 10mg/kg à J1 puis 5mg/kg à J2 et J3. Une échographie est réalisée avant la troisième dose d'ibuprofène, le traitement peut être arrêté sans troisième dose si le canal artériel est déjà fermé. Le CA est sinon contrôlé après la troisième dose, s'il

est toujours ouvert, une deuxième cure d'ibuprofène (à la même posologie) est débutée. Une échographie cardiaque sera réalisée après chaque dose d'ibuprofène et le traitement arrêté dès la fermeture du CA. Le traitement chirurgical sera réalisé après échec médicamenteux (2 cures complètes) ou contre-indication au traitement médical en présence d'une PCA hémodynamiquement significative sur des critères cliniques et échographiques.

La dopamine doit être utilisée en cas d'hypotension artérielle en présence d'une PCA (57).

- Paramètres étudiés

-Cliniques : Les paramètres étudiés de la population sont l'âge gestationnel, le poids et le sexe de l'enfant, la présence d'une gémellité, l'administration d'une corticothérapie anténatale, le mode de naissance (césarienne ou voie basse), l'APGAR à 5 minutes de vie, la présence d'une infection maternofoetale. Pour étalonner la sévérité de l'état des enfants on utilise le score de CRIB II (« clinical risk index for babies ») qui utilise l'âge gestationnel, le sexe, le poids de l'enfant, la température et les bases excès à son arrivée dans le service de réanimation. Ce score a été validé par l'étude de Parry en 2003 (86).

Concernant la prise en charge néonatale, ont été étudiés la durée de ventilation invasive initiale (heures) et l'administration de surfactant,

Chaque groupe a été étudié sur le plan de la morbidimortalité :

- le développement neuropsychomoteur avec le nombre d'hémorragie intraventriculaire de stade supérieur à 2 et la présence d'une rétinopathie du prématuré

- la présence d'entérocolite ulcéronécrosante

- l'utilisation de dopamine

- sur le plan respiratoire : l'âge du sevrage ventilatoire, l'utilisation de corticothérapie post natal (intraveineuse ou inhalée), l'oxygénodépendance à J28 et 36 semaines d'aménorrhée (SA) ont été notifiés.

- sur le plan nutritionnel : l'âge de sevrage de l'alimentation parentérale .

- sur le plan général : la durée d'hospitalisation en réanimation (jours) , l'âge de sortie de l'hôpital (SA) et le nombre de décès.

Concernant la persistance du canal artériel :

Ont été relevées l'heure de la première échographie cardiaque, la présence ou l'absence d'un canal artériel. Les paramètres échographiques étudiés sur la PCA ont été : taille en millimètres, le rapport OG/Ao, l'ITV dans l'APG, la direction du shunt pour décider de l'indication de traitement.

L'efficacité de la première cure d'ibuprofène, le taux de deuxième cure d'ibuprofène et son efficacité, le taux de chirurgie de canal artériel et enfin le nombre de réouverture ont été enregistrés.

Nous avons étudié, dans un premier temps la population des enfants grands prématurés du CHU de Tours, l'incidence et les facteurs de risque de PCA et la morbidité associée à la PCA, puis à celle d'une chirurgie de canal artériel. Puis nous avons évalué l'impact du dépistage échographique précoce de la PCA sur l'efficacité thérapeutique médicamenteuse, le recours à la chirurgie et la morbidité associée à ce dépistage par un test du χ^2

Analyse statistique :

Pour les différentes valeurs quantitatives, la valeur médiane et les extrêmes ont été relevés. Nous avons étudié les facteurs de risque de PCA chez les enfants prématurés en comparant un groupe d'enfant avec PCA et un groupe indemne. Nous avons ensuite étudié les facteurs de risque de fermeture chirurgicale de ce canal artériel chez les enfants prématurés porteurs d'une PCA en comparant les deux groupes. Enfin nous avons comparé le groupe des enfants ayant eu une échographie de dépistage avant 24 heures de vie et le groupe des enfants ayant eu un dépistage plus tardif. Les paramètres quantitatifs des enfants des groupes ont été comparés en utilisant le test de rang de Mann-Whitney Wilcoxon. Pour les paramètres qualitatifs, le test du χ^2 ou de Fisher exact en fonction des effectifs ont été utilisés. Les valeurs de $p < 0.05$ sont considérées comme significatives.

B. Résultats

128 enfants ont été admis en réanimation après la prise en charge en salle de naissance, 4 enfants sont décédés dans les premières 24h de vie et un enfant avait un syndrome polymalformatif. Sur les 123 enfants 62 ont eu une échographie cardiaque avant 24 heures de vie et 61 ont eu une échographie cardiaque réalisée après 24 heures de vie.

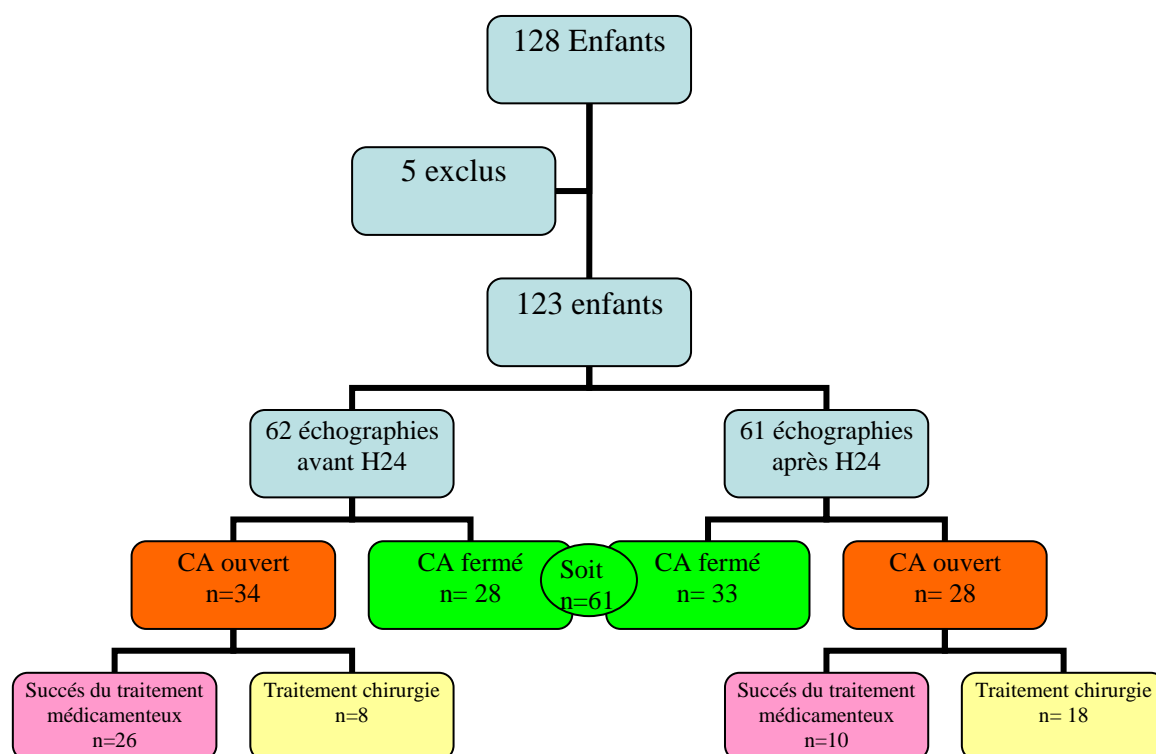


Figure 3 : Algorithme de la population étudiée des enfants nés avant 29 semaines d'aménorrhée au CHU de Tours entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2009.

62 enfants ont présenté une PCA nécessitant une prise en charge médicamenteuse par ibuprofène, 34 dans le groupe où le dépistage de signes prédictifs de PCA a été fait avant H24, 28 . dans le groupe où le dépistage a été fait après H24. 26 (21%) enfants ont nécessité une ligature chirurgicale de leur PCA.

Dans un premier temps, nous avons comparé les enfants avec PCA et sans PCA au CHU de Tours, puis parmi les enfants qui ont une PCA, ceux avec ou sans traitement chirurgical. Et

enfin nous avons étudié l'influence d'un dépistage précoce d'une PCA sur la prise en charge de la PCA et la morbidité néonatale.

a. Comparaison des enfants ayant une PCA et des enfants avec fermeture spontanée du CA

L'incidence de la PCA est inversement proportionnelle à l'âge de naissance et au poids de naissances (Figure 4 et 5).

Figure 4

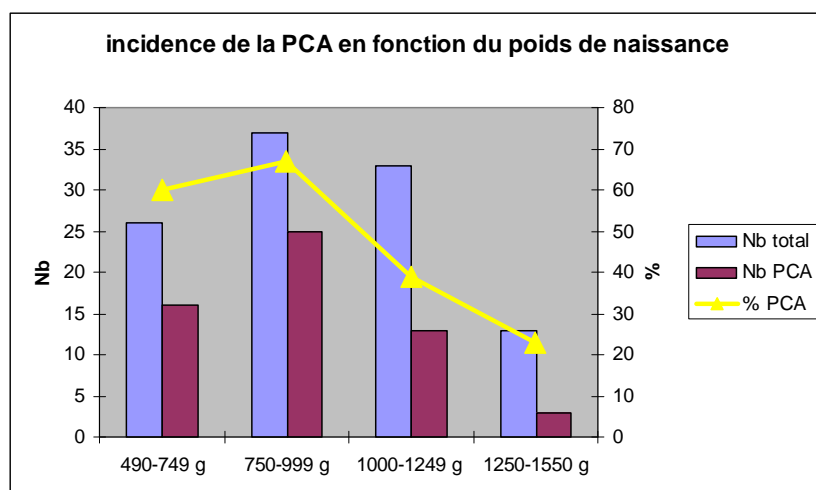
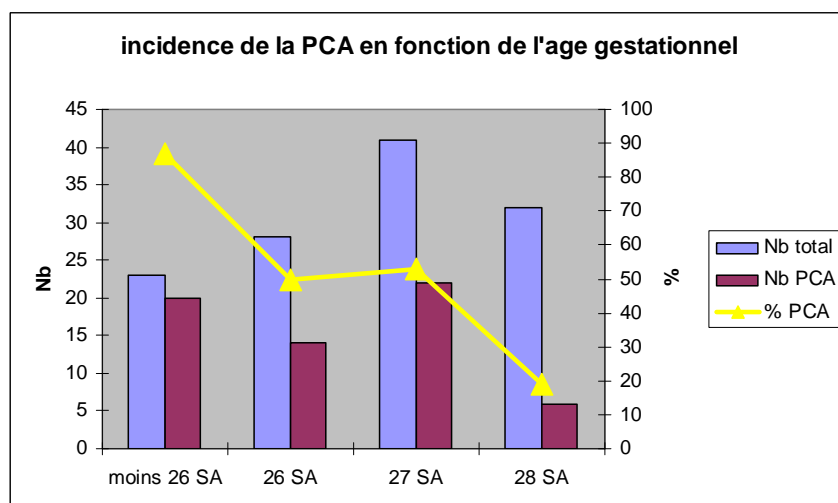


Figure 5



Les facteurs de risque de persistance du CA sont regroupés dans le tableau 1.

En plus d'un faible âge gestationnel et d'un plus petit poids de naissance, les enfants nés au CHU de Tours et dont le CA persiste sont plus souvent issus de grossesses multiples. Lorsqu'un jumeau a une PCA, l'autre l'a également sauf dans un cas sur 11 grossesses multiples. Ils présentent une morbidité initiale plus importante : en effet ils ont un APGAR plus faible, un CRIB plus élevé, sont intubés plus longtemps initialement et reçoivent plus de surfactant artificiel. Par ailleurs, l'heure de la première échographie cardiaque n'influence pas la PCA.

En ajustant sur le terme de naissance dans les sous-groupes des enfants de moins de 27 SA et celui des 27 -28 SA. La PCA est associée à une morbidité néonatale significative. Le devenir à court terme dans les deux groupes est représenté dans le tableau 2.

Les enfants sans CA sont alimentés par une nutrition entérale exclusive plus tôt. En ce qui concerne les paramètres respiratoires, les prématurés porteurs d'une PCA ont une pathologie respiratoire plus importante: ils ont un sevrage ventilatoire (VN,CPAP ou aide nasal) plus tardif et ils ont plus besoin de corticothérapie intraveineuse ou inhalée pour obtenir le sevrage ventilatoire. La PCA entraîne alors une augmentation de la durée d'hospitalisation dans le service de réanimation.. Mais il n'y a pas de différence sur l'oxygène-dépendance à J28 ou à 36 semaines d'aménorrhée et les complications neurosensorielles à court terme. Et la PCA n'est pas associée à une mortalité néonatale significative.

b. Comparaison des enfants avec PCA avec ou sans traitement chirurgical

L'incidence de la ligature du canal artériel dans la population étudiée est proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance (figure 6 à 7), de même pour la population des enfants présentant une PCA (figure 8 et 9). Nous n'avons pas mis en évidence de variation d'incidence dans le pourcentage d'enfant nécessitant une ligature chirurgicale en fonction de l'année de naissance.

Figure 6 : incidence de la ligature chirurgicale du CA dans la population des enfants prématurés de moins de 29 SA en fonction du poids de naissance

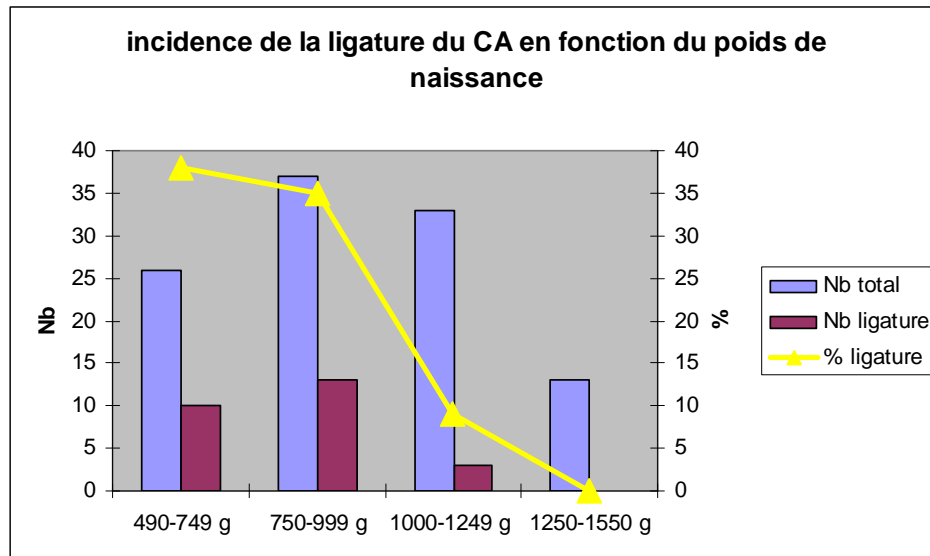


Figure 7 : incidence de la ligature chirurgicale du CA dans la population des enfants prématurés de moins de 29SA en fonction de l'âge gestationnel

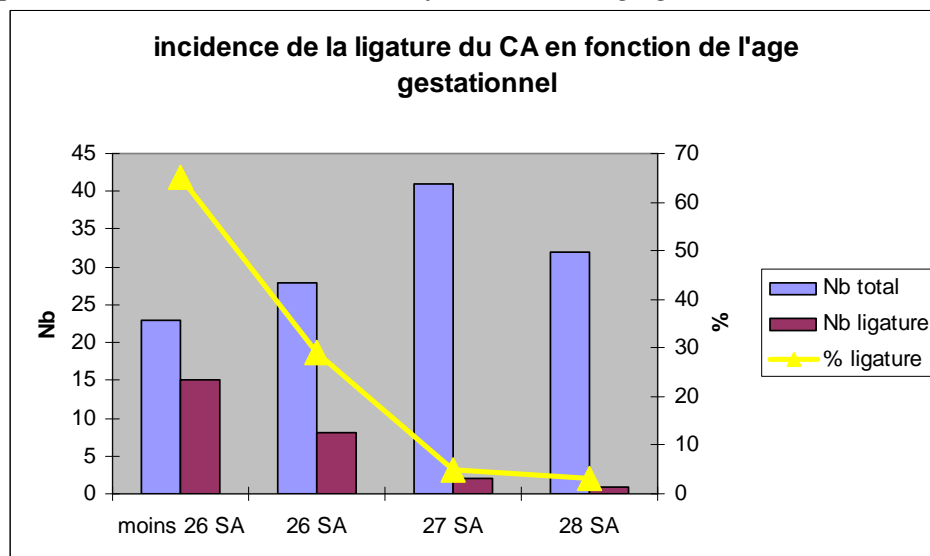


Figure 8 : incidence de la ligature du CA dans la population des enfants prématurés de moins de 29SA ayant une PCA en fonction du poids de naissance

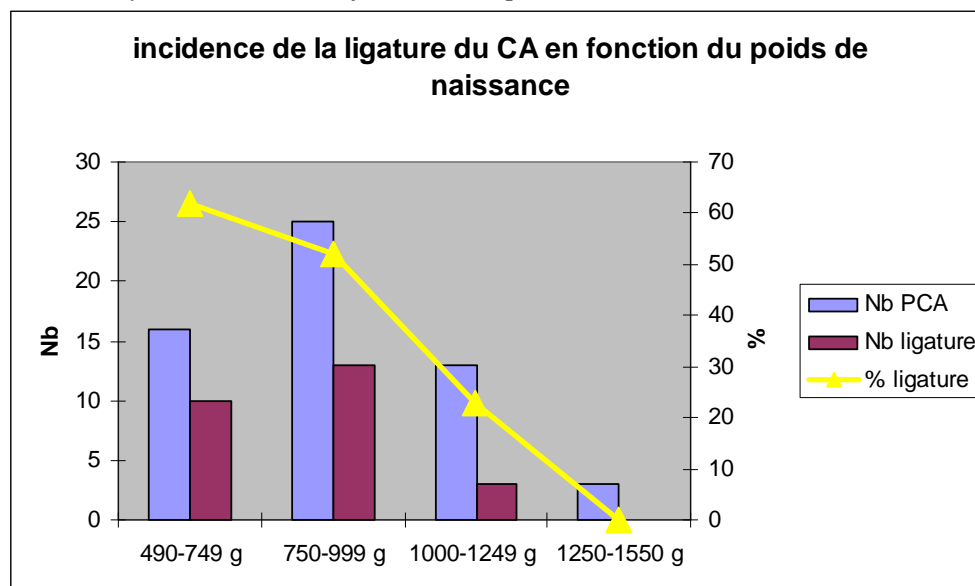
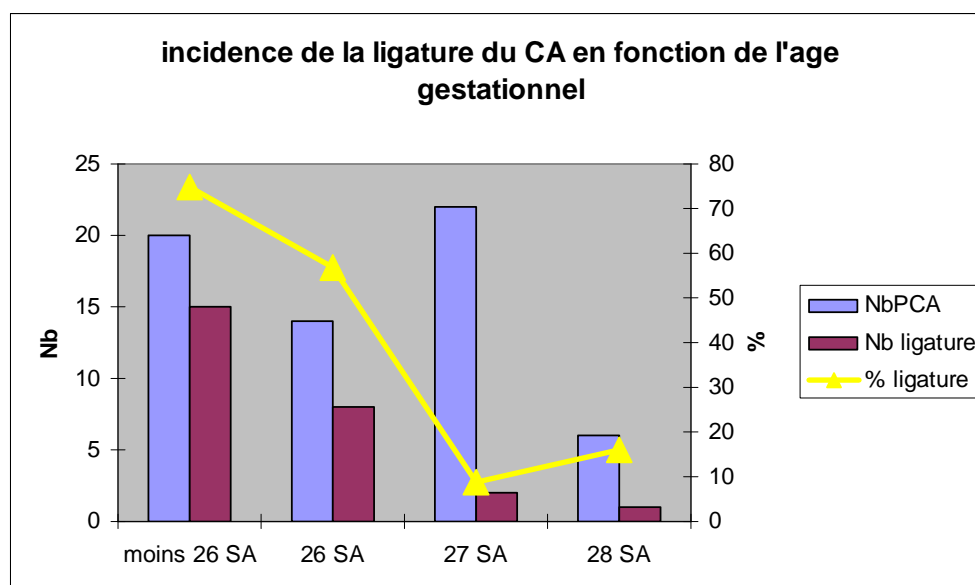


Figure 9 : Incidence de la ligature de CA dans la population des enfants prématurés de moins de 29SA ayant une PCA en fonction de l'âge gestationnel



Dans le tableau 3, nous évaluons les facteurs de risque de ligature du canal artériel. Dans notre population, nous remarquons que les enfants ayant une ligature de CA sont plus jeunes et plus malades initialement. Ils sont plus souvent soumis à un contexte inflammatoire supplémentaire (infection materno-fœtale ou septicémie). D'autres part, les enfants ayant une chirurgie de CA ont le premier dépistage échographique de PCA plus tard que les enfants ne subissant pas de ligature chirurgicale. Une fermeture du CA est associée à un traitement précoce par ibuprofène. L'ajustement en fonction du terme de naissance ne permet pas pour certains paramètres de mettre en évidence de différence significative en raison du faible nombre de l'échantillon.

Les facteurs de morbi-mortalité associés à une cure chirurgicale de PCA sont rassemblés dans le tableau 4.

Les enfants nécessitant une ligature chirurgicale ont une durée de nutrition parentérale plus longue. Sur le plan respiratoire, ils ont un sevrage ventilatoire plus tardif (47 contre 37) et ils ont plus besoin de corticoïdes post-nataux (inhalés ou intraveineux), il existe une différence significative de l'oxygénodépendance à 36 semaines d'aménorrhée. Les enfants avec chirurgie de CA sont hospitalisés plus longtemps en réanimation et en néonatalogie. Ils ont donc un âge de sortie de l'hôpital plus élevé que les enfants avec un CA fermé par ibuprofène. En revanche, il n'existe pas de différence en ce qui concerne la mortalité.

Si un ajustement en fonction du terme de naissance est réalisé. Dans le groupe d'enfants nés avant 27 SA, la nécessité de ligature du CA est associée à une durée de ventilation plus longue et une alimentation entérale totale plus tardive ceux qui rallongent les durées d'hospitalisations. Par ailleurs la nécessité de ligature du CA est associée aux complications graves de la prématurité (bronchodysplasie sévère ou décès néonatal).

Dans le groupe des enfants nés entre 27 et 28 SA les différences sont moins significatives en raison du peu d'enfant nécessitant une ligature du CA.

c. Comparaison du dépistage précoce dans la prise en charge du CA chez l'enfant prématuré :

La population des enfants ayant bénéficié d'un dépistage précoce du CA est comparable à la population des enfants ayant eu une échographie après H24 (Tableau 5). Nous n'avons pas noté de différence significative dans l'année de naissance pour les deux groupes.

Les résultats du tableau 6 regroupent les paramètres du dépistage et son impact sur le traitement médical et chirurgical.

Le dépistage dans les premières 24 heures n'entraîne pas d'augmentation significative de l'incidence de canal artériel nécessitant un traitement médical. Le nombre de PCA est comparable entre les 2 groupes : 55% lors du dépistage avant H24 contre 45% lors du dépistage après H24. L'heure de début de traitement est plus précoce dans le groupe où la PCA a été dépistée plus précocement. Ainsi, l'efficacité de la première cure d'ibuprofène a une tendance à être plus importante dans le groupe ayant eu un dépistage précoce et le nombre d'enfant ayant une deuxième cure d'ibuprofène est moins important. D'autre part, il y a 2,3 fois plus de risque d'avoir recours à une ligature chirurgicale si le dépistage est réalisé après H24 dans la population des moins de 29SA et 2,8 fois plus de risque chez les enfants de moins de 29SA ayant une PCA dépistée après H24. Nous n'avons pas recensé dans notre population d'HTAP secondaire ou autre effet secondaire à l'administration d'Ibuprofène

En ce qui concerne la morbidité associée à la PCA (tableau 7), seulement l'âge de l'alimentation entérale exclusive est significativement différent : en effet, les enfants ayant un dépistage précoce du CA sont plus rapidement alimentés et ont un recours à une nutrition parentérale moins long. La morbidité à long terme n'est par ailleurs pas différente ou non évaluable du fait de l'incidence faible.

C. Discussion

Après présentation épidémiologique de la persistance du canal artériel et de sa prise en charge à Tours, l'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer l'utilité d'un dépistage précoce (le premier jour de vie) de signes prédictifs d'une persistance du canal artériel en vue d'un traitement précoce ciblé de la persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré né avant 29 semaines d'aménorrhée.

La PCA représente un problème courant dans la population des enfants nés avant 29 SA au CHU de Tours puisque la moitié nécessite une prise en charge. L'incidence de la PCA est inversement proportionnelle au terme et au poids de naissance et les facteurs de risque sont ceux communément retrouvés dans la littérature (détresse respiratoire sévère, surfactant, mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, et contexte inflammatoire périnatal).(2,3,17,87) Dans notre étude, la PCA est retrouvée chez des enfants plus jeunes et plus petits ce qui correspond aux incidences retrouvées dans la littérature : 66% des 24-25SA contre 32% des 28SA (2) dans le même sens 66 % des moins de 1000g ont une PCA contre 5% des plus de 1500g(17). Dans notre population, les enfants issus de grossesse gémellaire sont 6 fois plus atteints que les singletons avec le deuxième jumeau atteint si le premier est atteint. Bandhari et al (88) ont montré dans leur étude portant chez des jumeaux prématurés que des facteurs génétiques non identifiés et un environnement commun était responsable de 76% des PCA dans cette population.

La ligature chirurgicale a été nécessaire chez plus d'un tiers des enfants pour lesquels un traitement médical a été proposé soit 21% des naissances. Ce chiffre est retrouvé dans de nombreuses études : 19% dans l'étude de Yang en 2008(89), 25% dans l'étude de Stoll en 2010 (40). Le risque de ligature chirurgicale est d'autant plus important que l'enfant est d'âge gestationnel faible et de petit poids de naissance. La détresse respiratoire sévère et le contexte infectieux périnatal et nosocomial sont aussi des facteurs supplémentaires de risque communément rappelés dans la littérature de non-fermeture du canal artériel malgré un traitement médical. Alexander (43) et al ont aussi montré que les enfants ayant besoin d'une chirurgie de CA sont également plus jeunes et Lee et al(61) ont montré qu'ils étaient également plus petits. Hermes-DeSantis et al (23) rappellent plusieurs raisons à la non fermeture du CA dont une réponse inflammatoire responsable de la production de cytokines (interferon γ et TNF α) qui ont un rôle vasodilatateur indépendant du NO et des prostaglandines.

Dans notre étude, nous notons de façon intéressante que les enfants ayant bénéficié d'un dépistage précoce dans les premières 24 heures de vie et d'un traitement ciblé de la PCA présentent moins de risque de devoir subir une ligature de leur canal artériel. Le troisième volet de nos résultats compare la population des enfants ayant un dépistage avant 24 heures de vie et les enfants ayant une première échographie après le premier jour de vie. Le dépistage dans le premier jour de vie est associé à une diminution du risque de recours à une ligature chirurgicale de 2,3 fois chez tous les prématurés de moins de 29SA et de 2,8 chez les enfants de moins de 29SA ayant une PCA. Le dépistage plus précoce a permis la réalisation d'un traitement médical plus précoce avec une meilleure efficacité de celui-ci.

L'utilisation d'inhibiteur de cyclo-oxygénase dans les 72 premières heures permet d'agir sur la production de prostaglandine vasodilatatrice au niveau ductal. Or à cette période, cette dernière a encore un rôle important dans le maintien ouvert du CA (59). L'indométacine a été initialement utilisée pour le traitement de la PCA (60). L'efficacité du traitement par indométacine a été décrite pour diminuer le recours à la chirurgie. Elle varie de 60 à 80%. Il serait plus efficace si utilisé précocement car le rein éliminerait moins bien le médicament et le CA est plus sensible aux prostaglandines dans la première semaine (61). Mais il existe un risque de complications secondaires rénales (oligurie) et digestives (perforation intestinale) non négligeable. Ment et al(80) avait montré que son utilisation en prophylactique diminuait le risque d'hémorragies intra-ventriculaires de haut grade mais en 2001 l'équipe de Schmidt (81) n'a pas retrouvé de bénéfice au long terme sur le plan neuro-sensoriel.

Un autre inhibiteur des cyclo-oxygénase a été utilisé plus récemment: l'ibuprofène (67). Il a le même effet sur la fermeture du CA que l'indométacine. Il y a moins de complications rénales (oligurie) (58) et digestives (ECUN) (12). Mais il a été décrit des cas d'hypertension artérielle pulmonaire lorsque l'ibuprofène est utilisé de façon prophylactique par augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (69). Son utilisation de manière prophylactique avait déjà montré la diminution du recours à un traitement chirurgical, mais n'est pas recommandée du fait de l'exposition aux effets secondaires d'un médicament chez des enfants dont le canal artériel pourrait se fermer spontanément (85). Il est à noter que nous n'avons pas eu d'effet secondaire lié à l'ibuprofène, en dehors d'une élévation non cliniquement significative de la créatinémie.

Weiss et Clyman (35) ont montré que le facteur de risque de non-fermeture du CA après une première cure d'indométacine était l'âge post-natal tardif. Cela a été confirmé en 2008 par Yang et al. Ils recommandent donc un dépistage précoce des signes prédictifs d'une PCA hémodynamiquement significative pour un traitement plus précoce afin de diminuer ainsi le

risque de chirurgie sans exposer les enfants inutilement à des drogues. C'est ce que préconise également N Evans en 2005 (2) en se basant essentiellement sur le diamètre du CA lors du premier jour. Les critères échographiques ont été beaucoup étudiés dont le diamètre du CA supérieur à 1,5mm (2,15,90) avec une spécificité à 81% et une sensibilité à 85% dans les 24 premières heures (15). D'autres éléments échographiques ont été étudiés comme marqueurs de CA hémodynamiquement significatif: shunt gauche droite(52), rapport oreillette gauche sur aorte supérieur à 1,5 (16,53),vélocité du flux pulmonaire diastolique supérieur à 0,2m/s (29,55) , flux rétrograde dans l'aorte descendante (15). Nous avons pris le parti d'associer tous ces critères pour parvenir à détecter de façon plus spécifique un CA devenant hémodynamiquement significatif.

Les enfants ayant eu besoin de chirurgie pour fermer leur CA ont un premier dépistage échographique plus tardif. Les risques de la chirurgie ont été étudiés dans de nombreuses études. Il y a les risques inhérents au geste comme la paralysie du nerf récurrent ou diaphragmatique, le chylothorax, le pneumothorax, les infections du site opératoire et les risques liés à l'anesthésie (74). Ce n'est pas une méthode infaillible : il y a des risques de réouverture par glissement du clip (75). Cela nous est arrivé chez l'un de nos enfants. En plus Clyman et al(76) montrent que 50% des enfants nécessitant une chirurgie ont besoin d'un support par inotrope en post opératoire par dysfonction du ventricule gauche liée à une augmentation brutale des résistances vasculaires systémiques. Dans notre étude, ce chiffre est moins important (21%), mais il reste plus élevé que celui des enfants dont le CA a été fermé par un traitement médical. Kabra et al (91) ont montré que la chirurgie était un facteur de risque de bronchodysplasie, de rétinopathie du prématuré. Ce n'est pas pour autant que le CA doit rester ouvert. En effet, Raval et al (73) montrent que le fait de laisser un CA persistant après une cure d'indométacine au lieu de le fermer par chirurgie augmente la morbi-mortalité de l'enfant.

Les enfants avec une PCA ont plus de risques de bronchodysplasie et encore plus ceux qui sont opérés. Après la ligature chirurgicale du CA, il y a une diminution du flux sanguin pulmonaire qui peut entraîner des problèmes ventilatoires sur un poumon déjà peu compliant suite à l'œdème créé par la PCA. Ces éléments sont retrouvés dans de nombreuses revues de la littérature (29,30,44,91). Initialement, l'augmentation du flux sanguin pulmonaire par le shunt gauche droite à travers le CA entraîne une augmentation de l'œdème pulmonaire interstitiel et alvéolaire. La conséquence de cet œdème est une diminution de la compliance pulmonaire. Cela nécessite un support ventilatoire plus important et une oxygénodépendance plus longue. (22)

A l'inverse de l'étude d' Evans en 1996 (7), nous ne retrouvons pas de différence significative sur le risque de faire une HIV dans le groupe où le CA persiste par rapport au groupe où le CA se ferme en parti expliqué par la faible incidence de ces complications dans notre population.

Le dépistage précoce associé à un traitement ciblé plus précoce de la PCA ne semble pas montrer de différence significative sur l'évolution des enfants, sauf sur l'autonomie alimentaire des enfants acquise plus précocement. Une alimentation plus tardive des enfants ayant un CA s'explique par le fait d'une diminution du flux mésentérique du fait d'un reverse flow dans les artères systémiques engendré par le CA (10). A la différence de l'indométacine, le traitement par ibuprofène ne fait pas varier le flux dans les artères mésentériques au contraire de l'indométacine qui diminue le débit (62). Donc le traitement du CA ne peut être que bénéfique pour la vascularisation mésentérique.

Notre étude a probablement des effectifs insuffisants pour nous permettre de démontrer des changements sur la morbidité entre nos deux groupes de population (dépistage avant ou après le premier jour de vie de signes prédictifs de persistance d'un canal artériel). Un ajustement en fonction du terme de naissance pourrait également être nécessaire compte tenu de la présence plus fréquente d'une PCA chez les enfants plus jeunes. La réalisation d'une échographie avant H24 n'est pas forcément corrélée à un traitement avant H24. Il existe en effet un décalage entre l'heure de l'échographie et l'heure de début de traitement. Si l'on décidait de traiter les enfants avec un CA au moment de la première échographie, cela pourrait peut-être permettre d'avoir encore moins recours à la chirurgie. Cette différence d'horaire peut s'expliquer par le fait que les critères de signes prédictifs de PCA n'étaient pas tous réunis en application de notre protocole de service nous poussant à définir des critères prédictifs plus spécifiques ou que le CA des enfants s'est réouvert lors d'un épisode infectieux par exemple. Il ne s'agit ici que d'une étude rétrospective monocentrique. Une étude prospective multicentrique aurait plus de poids pour confirmer les premiers éléments de notre étude.

4. Conclusion

En néonatalogie, une des questions les plus fréquentes et les plus controversées reste la prise en charge de la persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré. Il existe de nombreuses prises en charge différentes sans consensus.

Cette étude permet de montrer que le dépistage échographique dans les premières 24 heures de vie de signes prédictifs de la persistance du canal artériel chez les enfants prématurés nés avant 29 semaines d'aménorrhée permet un traitement ciblé par ibuprofène plus précoce et donc une diminution du recours à une ligature chirurgicale.

Une évaluation prospective multicentrique est nécessaire pour affiner les résultats, notamment les répercussions sur la morbidité à long terme dans cette population.

5. Annexes

Tableau n°1 *description de la population des enfants grands prématurés avec ou sans PCA*

*résultats exprimés en médiane et extrêmes RCIU= retard de croissance intra-utérin

	moins de 27 SA			27-28 SA			TOTAL		
	pas de PCA	PCA	p	pas de PCA	PCA	p	pas de PCA	PCA	p
NOMBRE	17	34		44	28		61	62	
TERME (SA)*	26 ^{3/7} 25-26 ^{6/7}	25 ^{5/7} 24 ^{1/7} -26 ^{5/7}	<0.01	27	27 ^{3/7}	NS	27 ^{4/7} (25-28 ^{6/7})	26 ^{1/7} (24 ^{1/7} - 28 ^{4/7})	<0,01
GROSSESSE MULTIPLE	1(6%)	12(35%)	0.03	4(9%)	11(39%)	<0.01	5 (8,2%)	23 (37.1%)	<0,01
SEXE MASCULIN	14(82%)	18(53%)	0.06	27(61%)	21(75%)	NS	41 (67.2%)	39 (61,9%)	NS
CORTICOIDE ANTENATAL	15 (88%)	32 (94%)	NS	35(80%)	22(78%)	NS	50 (82%)	49 (79%)	NS
CESARIENNE	7(41%)	15(44%)	NS	30(68%)	16(57%)	NS	37 (61%)	31 (50%)	NS
POIDS DE NAISSANCE (G)*	854 (460-1150)	764 (510-942)	<0.01	1031 (575-1300)	988 (546-1260)	NS	981 (460-1285)	865 (510-1330)	<0.01
RCIU	3(17%)	3(9%)	NS	4(9%)	4(14%)	NS	7 (11,5%)	7 (11,1%)	NS
CRIB2*	11 (9-14)	12 (9-16)	<0.01	8(5-11)	9(7-13)	0.01	9 (5-14)	11 (4-16)	<0,01
SURFACTANT	16 (94%)	34 (100%)	NS	36(81%)	28(100%)	NS	52 (85.2%)	62 (100%)	NS
NOMBRE DOSE SURFACTANT*	1(0-2)	1(1-3)	0.02	1(0-2)	1(1_3)	0.01	1(0-2)	1(1-3)	<0.01
VENTILATION INVASIVE (H)*	7(0-72)	14(2-816)	0.02	7(0-600)	18(1-408)	<0.01	7 (0- 600)	14 (1-814)	<0,01
1 ^{ERE} ECHO CARDIAQUE (H)*	27(12-60)	30(10-72)	NS	23(8-168)	20(8-36)	NS	26 (8-168)	24 (8-72)	NS
IMF	3 (18%)	15(44%)	NS	5(11%)	2(7%)	NS	8 (13%)	17 (27%)	0.07

Tableau 2: description de la morbidité des enfants avec ou sans PCA. *résultats exprimés en médiane et extrêmes *ROP=rétinopathie du prématuré,HIV=hémorragie intraventriculaire, LMPV=leucomalacie périventriculaire

	MOINS DE 27 SA			27 28 SA			TOTAL		
	PAS DE CA	PCA	P	PAS DE CA	PCA	P	PAS DE CA	PCA	P
NOMBRE D'ENFANTS	17	34		44	28		61	62	
DECES	4	5	NS	1	1	NS	5	6	NS
AGE DECES	14 (2-38)	19 (5-33)	NS	25	8		20 (2-38)	17(5-33)	NS
CREATININE MAX (UMOL/L)*	100 (81-158)	125 (96-166)	0.01	90 (55-180)	99 (82-119)	0.03	91(55-180)	106 (82-166)	0,07
AGE ALIMENTATION ENTERALE TOTALE (J)*	31 (22-59)	45 (30-87)	<0.01	26(11-51)	29(22-91)	0.04	28 (22-59)	39 (22-91)	<0,01
DOPAMINE	0 (0%)	4 (11%)	0.28	2 (5%)	3 (10%)	NS	2 (3%)	7(11%)	NS
HEMORRAGIE PULMONAIRE	1 (5%)	2 (3%)	NS	0 (0%)	1 (4%)	NS	1 (2%)	3 (5%)	NS
ECUN >II	0 (0%)	3 (8%)	NS	1 (2%)	1 (4%)	NS	1 (2%)	4 (6%)	NS
HIV >1	4 (23%)	4 (12%)	NS	6 (13%)	2 (7%)	NS	10 (12%)	6 (10%)	NS
LMPV	1 (5%)	1 (2%)	NS	2 (5%)	2 (7%)	NS	3 (6%)	3 (5%)	NS
ROP >1	2 (12%)	8 (23%)	NS	1 (2%)	0 (0%)	NS	3 (5 %)	8 (13%)	NS
VENTILATION INVASIVE (J)*	2 (0-45)	20 (1-84)	<0.01	1(0-25)	5(0-25)	<0.01	1 (0-45)	13 (0-84)	<0.01
SEVRAGE VENTILATOIRE (JOURS)*	53 (24-183)	67 (35-150)	0.05	43(14-80)	48 (29-90)	0.01	44 (14-183)	56 (29-150)	<0,01
CORTICOTHERAPIE POSTNATALE	8 (61%)	26 (76%)	0.08	7 (15%)	14 (50%)	<0.01	16 (27%)	42 (66%)	<0,01
O2 A J28	13 (100%)	29 (100%)	NS	36 (81%)	26 (92%)	NS	48 (81%)	56 (89%)	NS
O2 A 36SA	5 (29%)	15 (44%)	NS	8 (18%)	5 (17%)	NS	13(22%)	20 (32%)	NS
O2 A 36 SA OU DECES	9 (52%)	20 (58%)	NS	9 (21%)	6 (21%)	NS	18 (29%)	26 (41%)	NS
DUREE HOSPIT EN REA*	40 (25-101)	61 (32-103)	<0.01	33 (4-59)	41 (19-93)	<0.01	35 (4-101)	46 (19-103)	<0,01
DUREE HOSPIT TOTALE*	88 (74-230)	115 (78-163)	<0.01	75 (55-160)	77(60-168)	0.05	79 (55-230)	99 (60-168)	<0.01
AGE DE SORTIE	41 ^{3/7}	42 ^{4/7}	<0.01	39 ^{2/7}	39 ^{3/7}	NS	40	41 ^{1/7}	<0.01
POIDS DE SORTIE	2930 (2150-4925)	2849 (2150-4785)	0.36	2574 (1990-3335)	2515 (2110-2840)	NS	2670 (1990-4925)	2705 (2110-4785)	NS

*Tableau 3 : Comparaison des enfants ayant une chirurgie ou non de PCA** résultats exprimés en médiane et extrêmes ; CA (canal artériel) ; \$ septicémie avant la ligature de canal ou avant J11 (médiane âge de ligature du canal).

	MOINS DE 27 SA			27-28 SA			TOTAL		
	PCA Sans chir	Ligature PCA	P	PCA Sans chir	Ligature PCA	P	PCA Sans chir	Ligature PCA	P
NOMBRE	11	23		25	3		36	26	
TERME (SA) *	26 (24 ^{1/7} -26 ^{5/7})	25 ^{4/7} (24 ^{1/7} -26 ^{3/7})	NS	27 ^{3/7}	27 ^{4/7}	NS	27 ^{2/7} (24 ^{3/7} -28 ^{4/7})	25 ^{5/7} (24 ^{1/7} -28 ^{4/7})	<0,01
GROSSESSE MULTIPLE	1 (9%)	11 (48%)	0,05	9 (36%)	2 (67%)	NS	10 (28%)	13 (50%)	0,11
SEXE MASCULIN	7 (64%)	11 (47%)	NS	18 (72%)	3 (100%)	NS	25 (69%)	14 (54%)	0,25
CORTICOTHERAPIE ANTENATALE COMPLETE	9 (81%)	18 (78%)	NS	20 (80%)	2 (67%)	NS	29 (80%)	20 (77%)	0,6
CESARIENNE	4 (36%)	11 (48%)	NS	13 (52%)	3 (100%)	NS	17 (48%)	14 (54%)	0,8
POIDS DE NAISSANCE (G) *	787 (510-942)	753 (620-905)	NS	982 (546-1330)	1040 (1025-1060)	NS	923 (510- 1330)	786 (620- 1060)	<0.01
RCIU	1 (9%)	2 (9%)	NS	4 (16%)	0 (0%)	NS	5 (14%)	2 (8%)	0,4
CRIB 2*	12 (9-14)	12 (9-16)	NS	9 (7-13)	9 (8-9)	NS	9 (7-14)	12 (8-16)	<0,01
SURFACTANT	10 (91%)	20 (87%)	NS	23 (92%)	3 (100%)	NS	33 (92%)	23 (88%)	NS
DOSE SURFACTANT*	1 (1-3)	1(1-2)	NS	1 (1-3)	1 (1-2)	NS	1 (1-3)	1 (1-2)	NS
DUREE D'INTUBATION INITIALE (H) *	12 (2-342)	15 (2-816)	NS	12 (1-408)	96 (40-216)	0.01	12 (1-408)	30 (2-816)	0,01
HEURE 1ER ECHO CARDIAQUE*	35 (12-72)	37 (10-72)	NS	21 (8-72)	28 (24-48)	0,04	26 (8-72)	36 (10-72)	<0,01
ECHO AVANT H 24	7 (64%)	7 (30%)	NS	19 (76%)	1 (33%)	0,04	26 (72%)	8 (30%)	<0,01
ECHO AVANT H 48	9 (81%)	17 (73%)	NS	24 (96%)	2 (66%)	NS	31 (86%)	16 (61%)	0,03
HEURE DEBUT TRAITEMENT(TTT)*	48 (12-98)	48 (11-144)	NS	33 (9-312)	48 (28-80)	NS	36 (9-312)	48 (11-144)	0,05
TTT AVANT H24	4 (36%)	2 (9%)	0,05	11 (44%)	0 (0%)	NS	15 (42%)	2 (8%)	<0,01
TTT AVANT H48	8 (72%)	13 (56%)	NS	17 (68%)	2 (66%)	NS	25 (69%)	15 (57%)	NS
IMF	4 (36%)	11 (48%)	NS	2 (8%)	0 (0%)	NS	6 (17%)	11 (42%)	0,01
SEPTICEMIE \$	1 (9%)	8 (34%)	NS	3 (12%)	0 (0%)	NS	4 (10%)	8 (30%)	0,04

Tableau 4 : Evaluation de la morbi-mortalité des enfants ayant une cure chirurgicale de PCA

	MOINS DE 27 SA			27-28 SA			TOTAL		
	PCA SANS CHIR	LIGATURE PCA	p	PCA Sans chir	Ligature PCA	p	PCA sans CHIR	Ligature PCA	p
NOMBRE D'ENFANTS	11	23		25	3		36	26	
DECES	2 (18%)	3 (13%)	NS	1 (4%)	0 (0%)		3 (8%)	3 (11%)	NS
AGE DECES	10 (5-14)	23 (19-33)		8			8 (5-14)	23 (19-33)	
CREATININE MAX (UMOL/L)	134 (98-237)	116 (96-239)	NS	100 (67-111)	88 (84-99)	NS	103 (67-237)	110 (84-239)	NS
AGE ALIMENTATION ENTERALE TOTALE (J)*	43 (30-48)	56 (34-87)	0.01	29 (19-91)	31 (30-47)	NS	32 (19-91)	52 (30-87)	<0,01
DOPAMINE	0 (0%)	6 (26%)	NS	2 (8%)	1 (33%)	NS	2 (5,3%)	7 (20,9%)	0.07
HEMORRAGIE PULMONAIRE	0 (0%)	2 (8%)	NS	0 (0%)	1 (33%)	NS	0 (0%)	3 (11,5%)	NS
ECUN > II	0 (0%)	3 (13%)	NS	1 (4%)	0 (0%)	NS	1 (2,6%)	3 (11,5%)	NS
LMPV	0 (0%)	1 (4%)	NS	1 (4%)	1 (33%)	NS	1 (2,6%)	2 (7.6%)	NS
HIV > 1	1 (9%)	3 (13%)	NS	1 (4%)	1 (33%)	NS	2 (5,3%)	4 (15,4%)	NS
ROP > 1	2 (18%)	6 (26%)	NS	0 (0%)	0 (0%)	NS	2 (5,3%)	6 (15,4%)	NS
VENTILATION INVASIVE (J)*	18 (1-30)	21 (9-84)	0.06	4 (0-24)	11 (10-13)	NS	5 (0-30)	19 (9-84)	<0.01
SEVRAGE VENTILATOIRE (J)*	54 (35-93)	89 (45-150)	<0.01	49 (29-90)	44 (35-63)	NS	49 (29-93)	80 (39-150)	<0,01
CORTICOIDE POST NATALE	6 (54%)	20 (86%)	0.02	11 (44%)	3 (100%)	NS	17 (47%)	23 (88%)	<0,01
O2 A J28	9 (100%)	20 (100%)	NS	22 (88%)	3 (100%)	NS	32 (84,2%)	23 (88,5%)	NS
O2 A 36SA	2 (18%)	13 (56%)	0.06	5 (20%)	0 (0%)	NS	7 (18,4%)	13 (50%)	0.01
O2 A 36 SA OU DECES	4 (36%)	16 (69%)	NS	6 (24%)	0 (0%)	NS	10 (27%)	16 (61%)	0.01
DUREE D'HOSPIT EN REA (J)*	46 (32-68)	65 (44-68)	<0.01	41 (19-93)	30 (28-42)	NS	43 (2-93)	62 (19-103)	<0,01
DUREE D'HOSPIT TOTALE(J)*	102 (78-161)	124 (99-163)	<0.01	77 (60-168)	73 (72-102)	NS	90 (60-168)	118 (72-163)	<0,01
AGE DE SORTIE (SA)	41 (37 ^{6/7} -48 ^{4/7})	43 ^{5/7} (39 ^{4/7} -48 ^{6/7})	0.01	39 ^{4/7} (36-51 ^{3/7})	39 ^{5/7} (37 ^{6/7} -42)	NS	39 ^{2/7} (36-51 ^{3/7})	43 (37 ^{6/7} -48 ^{6/7})	<0,01
POIDS DE SORTIE(GRAMMES)*	2646 (2270-3455)	2951 (2150-4785)	NS	2512 (2110-2825)	2647 (2475-2840)	NS	2510 (2110-3455)	2855 (2150-4785)	0,01

*résultats exprimés en médiane et extrêmes

Tableau 5 : Comparaison de la population ayant ou non bénéficiés d'un dépistage précoce

	MOINS DE 27 SA			27-28 SA			TOTAL		
	écho avant H24	écho après H24	P	écho avant H24	écho après H24	P	écho avant H24	écho après H24	P
NOMBRE D'ENFANT	20	31		42	30		62	61	
TERME (SA)*	25 ^{5/7}	26 ^{1/7}	NS	26 ^{5/7}	26 ^{6/7}	NS	27 ^{2/7} (24 ^{1/7} -28 ^{6/7})	26 ^{6/7} (24 ^{3/7} -28 ^{6/7})	NS
GROSSESSE MULTIPLE	3 (15%)	10 (32%)	NS	9 (21%)	6 (20%)	NS	12 (19%)	16 (26%)	NS
SEXE MASCULIN	14 (70%)	18 (51%)	NS	28 (67%)	20 (67%)	NS	42 (67%)	38 (62%)	NS
CORTICOTHERAPIE ANTENATALE COMPLETE	16 (80%)	26 (83%)	NS	33 (79%)	24 (80%)	NS	49 (79%)	50 (82%)	NS
CESARIENNE	10 (50%)	12 (38%)	NS	25 (59%)	21 (70%)	NS	36 (56%)	33 (54%)	NS
POIDS DE NAISSANCE (G)*	801 (460-1080)	795 (570-1150)	NS	1035 (546-1550)	986 (575 -1300)	NS	923 (460-1550)	895 (575-1300)	NS
RCIU	3 (15%)	3 (9.4%)	NS	4 (9.5%)	4 (13%)	NS	7 (11.3%)	8 (11.5%)	NS
APGAR 1MIN*	4	6	NS	5	5	NS	5	5	NS
APGAR 5 MIN*	8	9	NS	8	9	NS	8	9	NS
CRIB 2*	12 (10-16)	11 (9-14)	NS	9 (5 -13)	8 (6-11)	NS	9 (5-16)	10 (6-14)	NS
SURFACTANT	19 (95%)	31 (100%)	NS	38 (90%)	24 (80%)	NS	57 (92%)	55 (90%)	NS
DUREE VENTILATION MECANIQUE INITIALE (H)*	11 (0-792)	12 (1-816)	NS	9 (0-600)	10 (0-216)	NS	9 (0-792)	12 (0-816)	NS
INFECTION MATERNO- FOETALE	6 (30%)	12 (38.7%)	NS	3 (7.1%)	4 (13.3%)	NS	9 (14.5%)	16 (26%)	NS

*résultats exprimés en médiane et extrêmes ; RCIU (retard de croissance intra-utérin)

Tableau n°6 Dépistage échographique et traitement de la PCA.

	Moins de 27 SA			27-28 SA			TOTAL		
	écho avant H24	écho après H24	p	écho avant H24	écho après H24	p	écho avant H24	écho après H24	P
NOMBRE	20	31		42	30		62	61	
1 ^{ERE} ECHOGRAPHIE (H) *	19 (10-24)	48 (26-72)		17 (8-24)	41 (25-168)		18 (8-24)	48 (25-168)	
1 ^{ERE} CURE IBUPROFENE	14 (70%)	20 (64%)	NS	20 (47%)	8 (27%)	NS	34 (55%)	28 (45%)	NS
DEBUT TRAITEMENT (H) *	36 (11-120)	51 (29-144)	0,01	29 (9-332)	36 (28-144)	NS	35 (9-332)	48 (28-144)	0,01
TRAITEMENT AVANT H48	11 (55%)	10 (32%)	NS	14 (33%)	5 (17%)	NS	25 (40%)	15 (24%)	NS
CA FERME APRES 1 ^{ERE} CURE	5/14 (36%)	5/20 (25%)	NS	16/20 (80%)	6/8 (75%)	NS	21/34 (62%)	11/28 (39%)	0,05
2 ^{EME} CURE IBUPROFENE	9/14 (64%)	16/20 (80%)	NS	3 (15%)	3 (38%)	NS	12/34 (35%)	19/28 (68%)	0,02
CA FERME APRES 2EME CURE	2/9 (22%)	1/16 (9%)	NS	2/3 (67%)	1/3 (33%)	NS	4/12 (33%)	2/19 (10%)	NS
LIGATURE CHIRURGICALE /TOTAL	7/20 (35%)	16/31 (52%)	NS	1/42 (2%)	2/30 (7%)	NS	8/61 (13%)	18/62 (29%)	0,05
LIGATURE CHIRURGICALE /PCA	7/14 (50%)	16/20 (80%)	NS	1/20 (5%)	2/8 (25%)	NS	8/34 (23%)	18/28 (64%)	<0,01
REOUVERTURE	1	5	NS	1	2	NS	2	7	0,05

*résultats exprimés en médiane et extrêmes ; CA (canal artériel)

Tableau n° 7 morbidité mortalité néonatale en fonction de l'heure de dépistage

	moins de 27 SA			27-28 SA			TOTAL		
	écho avant H24	écho après H24	p	écho avant H24	écho après H24	p	écho avant H24	écho après H24	P
NOMBRE D'ENFANTS	20	31		42	30		62	61	
DECES	5 (25%)	4 (13%)	NS	2 (4%)	0 (0%)	NS	7 (11%)	4 (7%)	NS
AGE DECES	23 (5-38)	14 (2-20)		17(8-25)			19 (5-33)	8 (2-103)	
CREATININE MAX (UMOL/L)	134 (98-237)	116 (96-239)	NS	96 (67-183)	90 (55-129)	NS	100 (66-237)	100 (55-337)	NS
AGE ALIMENTATION ENTERALE TOTALE (J)*	41 (22-61)	44 (24-87)	NS	27 (10-51)	3 (11-91)	0.04	29 (10-61)	36 (11-91)	<0,01
DOPAMINE	3 (15%)	3 (10%)	NS	4 (9%)	1 (3%)	NS	7 (11%)	4 (7%)	NS
HEMORRAGIE PULMONAIRE	2 (10%)	1 (3%)	NS	0 (0%)	1 (3%)	NS	2 (3%)	2 (3%)	NS
ECUN > II	1 (5%)	2 (6%)	NS	0 (0%)	2 (7%)	NS	1 (2%)	4 (7%)	NS
LMPV	2 (10%)	0 (0%)	NS	2 (5%)	2 (7%)	NS	4 (7%)	2 (3%)	NS
HIV > 1	2 (10%)	6 (19%)	NS	5 (12%)	3 (10%)	NS	7 (11%)	9 (14%)	NS
ROP > 1	3 (15%)	7 (23%)	NS	0 (0%)	0 (0%)	NS	3 (5%)	8 (13%)	NS
VENTILATION INVASIVE (J)*	18 (0-28)	14 (1-84)	NS	2 (0-17)	2 (0-25)	NS	5 (0-35)	7 (0-84)	NS
SEVRAGE VENTILATOIRE (J)*	73 (42-183)	59 (25-150)	NS	49 (29-90)	46 (14-80)	NS	44 (5-187)	51 (3-150)	NS
CORTICOIDE POST NATALE	15 (75%)	22 (71%)	NS	11 (26%)	10 (33%)	NS	26 (42%)	32 (53%)	NS
O2 A J28	17 (85%)	27 (87%)	NS	36 (86%)	26 (86%)	NS	53 (85%)	53 (86%)	NS
O2 A 36SA	8 (40%)	12 (38%)	NS	8 (19%)	5 (17%)	NS	16 (26%)	17 (27%)	NS
O2 A 36 SA OU DECES	13 (65%)	16 (51%)	NS	10 (24%)	5 (17%)	NS	23 (37%)	21 (34%)	NS
DUREE D'HOSPIT EN REA (J)*	57 (40-101)	53 (25-103)	NS	35 (10-70)	38 (4-93)	NS	38 (10-101)	44 (4-103)	NS
DUREE D'HOSPIT TOTAL(J)*	104 (78-230)	107 (74-169)	NS	78 (54-168)	76 (60-160)	NS	88 (54-230)	88 (60-169)	NS
	40 ^{6/7}	40 ^{6/7}		39 ^{4/7}	39 ^{5/7}		40 ^{3/7}	40 ^{6/7}	
AGE DE SORTIE	(37 ^{6/7} -58 ^{4/7})	(37 ^{1/7} -49 ^{3/7})	NS	(36-51 ^{3/7})	(36-50 ^{1/7})	NS	(36-58 ^{4/7})	(36-50 ^{1/7})	NS
	2675	2670		2512	2590		2560	2615	
POIDS DE SORTIE*	(2150-4665)	(2150-4925)	NS	(2130-3010)	(1990-3335)	NS	(2130-4665)	(1990-4925)	NS

6. Bibliographie

1. Evans N. The neonate and the ductus arteriosus ; importance, diagnosis and practical management. *Current Paediatrics* 1995(5) ;114-7
2. Evans N . Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current paediatrics* 2005(15);381-89
3. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonat* 2003(8);425-32
4. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123; e138-44
5. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting , high pulmonary load flow , and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72
6. Bancalari E, Claure N , Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants ; *Biol neonate* 2005;88 :192-201
7. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 1996;75:F183-6
8. Pladys P , Beuchee A, Wodey E , et al. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants . *Acta paediatr* 2001;90:309-15
9. Bertino E , Giuliani F, Prandi G, et al . Necrotizing enterocolitis :risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:437-42
10. MC Curmin D and Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosu on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons .*Pediatrics* 2008;122(6):e1262-67
11. Ryder RW, shelton JD,Guinan ME . Necrotizing enterocolitis : a prospective multicenter investigation . *Am J epidemiol* 1980;112:113-23
12. Ohlsson A,Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and :or low birth weight infants. *Cochrane database syst rev* 2010;14:CD003481
13. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994 ;30 :406-11
14. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudvalli M, nadroo Am, Sutija VG, Yugrakh D. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med* 2005;33(2):161-4
15. Kluckow M,Evans N. Early echocardiographic predictio of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation.*J Pediatr*.1995;127(5):774-9
16. Hajjar M El, Vaksmann G , Rakza and al. Severity of the ductal shunt : a comparison of different markers ; *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90 ;419-22
17. Koch J, Hensley G , Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at the birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21
18. Smith GCS. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev* 1998;50(1) 35-58
19. Coceani F,Kelsey L,Seidlitz E,marks GS, et al .Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implication for the regulation of muscle tone. *Br J Pharmacol*. 1997; 120(4):599-608

20. Clyman RI. Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol* 1987;11:64-71
21. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus *Semin Perinatol* 1980;4:109-13
22. Shannon EG, Hamrick and Georg Hansmann. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010 ;125:1020-30
23. Hermes –DeSantis Er, Clyman RI. Patent ductus arteriosus : pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006 ; 26 : S14-S18
24. Momma K, Toyono M. The Role of nitric oxid in dilating the fetal ductus arteriosus in rat. *Pediatr Res* 1999;49:311-15
25. Fox JJ, Ziegler JW, Ivy DD, Halbower AC, Kinsella JP, Abman SH. Role of nitric oxide and cGMP system in the regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. *Am J Physiol* 1996;271(6):2638-45
26. Walsh RS, Mentzer RM. Role of cyclic nucleotides in relaxation of the fetal lamb ductus arteriosus. *Surgery* 1987 102:313-16
27. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J med* 1976 ; 295(10) :530-3
28. Mentzer RM, Ely SW, Lasley RD, Mainwaring RD, Wright EM, Berne RM. Hormonal role of adenosine in maintaining patency of the ductus arteriosus in fetal lambs. *Ann Surg* 1985;202:223-30
29. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch of Cardio Dis* 2010 ; article in press
30. Markham M. Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant: A Clinical Dilemma. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2006 ;6:151-157
31. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev.* 1975 ;55(1):62-78.
32. Clyman RI, Evans SM et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the role of postnatal constriction, hypoxia and gestation. *Pediatr Res* 1999;45:19-29
33. Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, Pusceddu M. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, October 2010; 23: 34–37
34. Noel S, Cassin S. Maturation of contractile response of the ductus arteriosus to oxygen and drugs. *Am J Physiol* 1976;231(1):240-3
35. Weiss H, Cooper B, RI Clyman , et al . Factors determinig reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71
36. Clyman RI . Mechanisms regulating the ductus arteriosus . *Biol neonate* 2006;89:330-5
37. Thebeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr.* 1975 ;86(1) :120-6
38. Bell MJ, Warburton D, Stonestreet BS. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infant. *New England of Journal of medicine* 1980; 302:598-604
39. Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors : a discriminant analysis model ; *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70(5) 723-7
40. Stoll BJ, Hansen NI, Bell Ef, Higgins RD, Das A et al . Neonatal outcomes of extremely

- preterm infants from the NICHD Neonatal research network. *Pediatrics* 2010 ;126:443-456
41. Chiruvolu A., Punjwani P. ,Ramaciotti C.. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Human Development* 2009;85 :147–149
 42. Chiruvolu A, Jaleel MA .Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates *Early Human Development* 2009 ;85:143–146
 43. Alexander F,Chiu L,Kroh M, Hammel J,Moore J. Analysis of outcome in 298 extremely low birth weight infant with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surgery* 2009;44:112-7
 44. Noori S,Seri I. Treatment of the Patent Ductus Arteriosus: When, How, and for How Long? *J.Pediatr* 2009 ;155: 774-776
 45. Rojas MA, Gonzalez A, bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Chaging trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995 ;126:605-10
 46. Lemmers PM, Toet MC,van Bel F. impact of patent ductus arteriosus and subsequenttherapy indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*;2008;121:142-7
 47. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus ;*Semin Neonatol* 2001;6;49-61
 48. Jaleel MA. Introduction Patent ductus arteriosus: Perspectives on a ‘persistent’ problem. *Early Human Development* 2009 ;85:141
 49. Davis P, Turner-gomes S, Cunningham K,Way C,Roberts R, Schmidt B. precision and accurancy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995 ; 149(10) :1136-41
 50. Mincey H. Patent Ductus Arteriosus and B-Type Natriuretic Peptide in the Premature Infant: A Trial Analysis. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2006 ;6 :pp 163-164.
 51. Choi BM,Lee KH,Eun BL. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:e255-61
 52. Su BH, Wanabe T, Shimizu Met al. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997;77;36-40
 53. Silverman NH, Lewis AB, Heyman MA and Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants . *Circulation* 1974;50;821-25
 54. Iyer P, Evans N, Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 ;70(2) :F112-7
 55. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, and Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr inter* 2001(43);146-51
 56. Weir FJ, Ohlsson A, Ryan ML, Myhr T, Fong K. Influence of patent ductus arteriosuson middle cerebral blood flow velocityin preterm neonates less than1 week old. *Early Human Development* 1995;41 :221-233
 57. Bouissou A, Rakza T, Storme L, et al.Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus effects of dopamine. *J Pediatr* 2008;153:790-4
 58. Van Overmeire B, Chemtobb S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus.*Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005;10 :177e184
 59. Sekar KC and Corff KE Treatment of patent ductus arteriosus :indomethacine or ibuprofen ? *J Perinat* 2008;28:860-2
 60. Friedman WF,Hirschklau MJ,Prinz MP,pitilick PT,Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus artriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976 ;295(10) :526-9
 61. Lee J, Rajdurai VS,tan KW et al; randomized trial prolonged low-dose versus

- conventional-dose indometacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Paediatrics* 2003;112:345-350
62. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, and Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8
 63. Knight BK . The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants . A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73
 64. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL ; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001 ; 344 (26) :1996-72
 65. Jegatheesan P., MD, Janus V., MD, Buchh B., Clyman RI, MD et al. Increased Indomethacin Dosing for Persistent Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr* 2008;153:183-9
 66. Carmo KB, Evans N, Paradisi M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J pediatr* 2009;155:819-22
 67. Varvarigou A, Bardin CL, Aranda JV et al . early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*. 1996;275:539-44
 68. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997 ;131:549-54
 69. Gournay V., Savagner C., Thiriez G., Kuster A., Rozé J.C.. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002; 359: 1486–88
 70. Cherif A, Khrouf N, Kacem S et al . Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;122:1256-61
 71. Erdevi O, Gokmen T, Altug N, Dilmen U. Oral versus intravenous ibuprofen: which better in closing patent ductus arteriosus? *Pediatrics* 2009;123:e763
 72. Sharma PK, Garg SK, Narang A. pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin pharmacol* 2003; 43:968-73
 73. Raval MV. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants who really benefit and what cost? *J Pediatr Surg* 2007;42:69-75
 74. Malviya. Surgical vs medical treatment with COX inhibitor for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants ; *Cochrane database syst rev*; 2008; CD003951
 75. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants : complications of pharmacological and surgical treatment . *J Perinat Med* 2001 ; 29(4) :327-34
 76. Clyman RI, Chorne N ; Patent ductus arteriosus : evidence for and against treatment . *J Pediatr* 2007;150:216-9
 77. Gersony WN, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus : results of national collaborative study. *J Pediatr* 1983 ; 102(6) :895-906
 78. Brooke JM; Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal neonatal* 2005
 79. Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Human Development* 2009 ;85 :151–155
 80. Ment LR, Oh W et al . Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage : a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994;93:543-50
 81. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J med* 2001;344:1966-72

82. Ohlsson A, Walia R, Shah S . Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003481
83. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Maed, and Philips JB. The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2009;154:873-6
84. Narayanan M Cooper B, Weiss H, and Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7
85. Cooke Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infant. *Cochrane database syst rev* 2009
86. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II/ an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003 ; 24 ;361(9371) :1789-91
87. Noori S.. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *Journal of Perinatology* (2010) 30, S31–S37
88. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro j, Buhimschi C, Hussain n, Gruen JR, Zhang H. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in premature newborn. *Pediatrics* 2009;123:669-673
89. Yang C-Z, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr* 2008 ;4(2) :91-96
90. Kwinta P, Rudzinski A, Kruczek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus? *Neonatology* 2009;95:141-8
91. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A ; trials of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants : results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm. *J Pediatr* 2007;150(3):229-34,234.e1
92. Clyman RI, Saha S , Jobe A, Oh W. Indomethacin Prophylaxis for Preterm Infants: The Impact of 2 Multicentered Randomized Controlled Trials on Clinical Practice. *J Pediatr* 2007;150:46-50

RESUME

La persistance du canal artériel (PCA) chez l'enfant grand prématuré est une complication fréquente. Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité néonatale dans cette population. La prise en charge reste à l'heure actuelle non consensuelle et un sujet controversé sur les indications et les modalités du traitement. Nous avons dans un premier temps revu ces modalités de prise en charge. Dans un second temps, nous avons décrit l'épidémiologie de la PCA et de sa prise en charge au CHU de Tours chez les enfants nés avant 29 semaines d'aménorrhée nés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2009. Enfin nous avons étudié, dans cette population, l'intérêt d'un dépistage échographique précoce des signes prédictifs d'une PCA avec un traitement ciblé par ibuprofène sur l'incidence du recours à un traitement chirurgical en comparant les enfants ayant eu un dépistage échographique des signes prédictifs de PCA avant 24 heures de vie et les enfants ayant eu ce dépistage après ces 24 heures.

Sur les 123 enfants retenus, 62 ont eu une échographie avant H24 et 61 après H24. Les facteurs de risque de PCA et de ligature chirurgicale sont un âge gestationnel et un poids de naissance faible ainsi que la sévérité de la détresse respiratoire à la naissance. Nous montrons que la réalisation d'un dépistage plus précoce a permis de débiter un traitement par ibuprofène plus précocement (35^{ème} heure vs 48^{ème} heure), avec une augmentation de son efficacité et une diminution du recours à un traitement chirurgical (22% vs 64%) OR 0.42 [0.05-0.48].

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre mes mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Académie d'Orléans – Tours
Université François-Rabelais
Faculté de Médecine de TOURS

NELSON Marie-Nathalie

Thèse n°

pages – 7 tableaux – 9 figures

Résumé

La persistance du canal artériel (PCA) chez l'enfant grand prématuré est une complication fréquente. Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité néonatale dans cette population. La prise en charge reste à l'heure actuelle non consensuelle et un sujet controversé sur les indications et les modalités du traitement. Nous avons dans un premier temps revu ces modalités de prise en charge. Dans un second temps, nous avons décrit l'épidémiologie de la PCA et de sa prise en charge au CHU de Tours chez les enfants nés avant 29 semaines d'aménorrhée nés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2009. Enfin nous avons étudié, dans cette population, l'intérêt d'un dépistage échographique précoce des signes prédictifs d'une PCA avec un traitement ciblé par ibuprofène sur l'incidence du recours à un traitement chirurgical en comparant les enfants ayant eu un dépistage échographique des signes prédictifs de PCA avant 24 heures de vie et les enfants ayant eu ce dépistage après ces 24 heures.

Sur les 123 enfants retenus, 62 ont eu une échographie avant H24 et 61 après H24. Les facteurs de risque de PCA et de ligature chirurgicale sont un âge gestationnel et un poids de naissance faible ainsi que la sévérité de la détresse respiratoire à la naissance. Nous montrons que la réalisation d'un dépistage plus précoce a permis de débiter un traitement par ibuprofène plus précocement (35^{ème} heure vs 48^{ème} heure), avec une augmentation de son efficacité et une diminution du recours à un traitement chirurgical (22% vs 64%) OR 0.42 [0.05-0.48].

Mots clés :

- persistance du canal artériel
- prématuré
- dépistage échographique

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Elie SALIBA

Membres : Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE

Monsieur le Professeur Michel MARCHAND

Monsieur le Docteur Antoine BOUISSOU

Madame le Docteur Marie-Catherine VAILLANT

Date de la soutenance : vendredi 10 décembre 2010