



HAL
open science

Évaluation de la tension artérielle à l'âge de deux ans des prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée au CHU de Rouen

Noémie Grancher

► **To cite this version:**

Noémie Grancher. Évaluation de la tension artérielle à l'âge de deux ans des prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00915174

HAL Id: dumas-00915174

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00915174v1>

Submitted on 6 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2013

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

GRANCHER Noémie

Née le 13 mars 1984 à Fécamp

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 OCTOBRE 2013

**EVALUATION DE LA TENSION
ARTERIELLE A L'AGE DE DEUX
ANS DES PREMATURES DE MOINS
DE 33 SEMAINES D'AMENORRHEE
AU CHU DE ROUEN**

PRESIDENT DU JURY : PROFESSEUR STEPHANE MARRET

DIRECTEUR DE THESE : DOCTEUR GAELLE PINTO CARDOSO

NNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES
- C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET -
M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B.
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-
DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE
– C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)

M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (Mise en dispo)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (Surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale

M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle
HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME
CB - Centre HENRI BECQUEREL
CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Stéphane Marret,

Pour la qualité de son enseignement,

Pour ses qualités humaines et ses réflexions éthiques,

Pour sa disponibilité et son écoute tout au long de mon parcours,

Pour l'intérêt porté à ce travail,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Gaëlle Pinto Cardoso,

Pour sa disponibilité et son soutien,

Pour ses encouragements tout au long de ce travail,

Pour ses nombreux conseils et ses réflexions pertinentes,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Christophe Marguet,

Pour la qualité de son enseignement,

Pour m'avoir accueilli dans son service au long de mon internat,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

A Madame le Docteur Mireille Castanet,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

A Madame le Docteur Férielle Louillet,

Pour le partage de ses connaissances,

Pour sa disponibilité et son écoute,

Pour son soutien et ses encouragements,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Aux personnes qui ont marqué ma formation :

Ma passion pour la pédiatrie a commencé dès mon externat et s'est confirmée pendant mon internat. Merci pour votre enseignement, votre disponibilité et vos qualités humaines. Trouvez dans ces quelques lignes l'expression de ma profonde reconnaissance.

A l'équipe de Pédiatrie générale :

A Clémentine D, pour son soutien et sa disponibilité au cours des six mois passés aux nourrissons 5.

A Céline C, pour avoir marqué mon parcours depuis mon externat, pour sa gentillesse et son disponibilité au cours de mon internat.

A Philippe F, pour toutes ces journées partagées en médecine 5, pour sa disponibilité et pour le partage de sa passion pour la médecine.

A tous les autres médecins intervenants dans les unités des nourrissons, de médecine 5 et de l'hôpital de jour, pour votre disponibilité et votre enseignement.

Aux infirmières des différentes unités, pour notre travail en équipe auprès des enfants.

A l'équipe de Pédiatrie Néonatale et de réanimation :

A Alexandra C et Caroline L, pour votre gentillesse et vos conseils au cours de mon premier semestre de pédiatrie.

A Thierry B, Sophie G et Aurélie L, pour votre disponibilité, la qualité de votre enseignement et votre gentillesse au cours du semestre en réanimation.

A tous les autres médecins intervenants dans les unités de néonatalogie et réanimation pédiatrique, pour votre disponibilité, votre enseignement et les gardes enrichissantes.

A Richard, Sophie, Maelle, William, Rosemary, Elise et à toute l'équipe infirmière de réanimation pédiatrique, pour votre confiance, votre écoute, votre soutien et vos conseils lors de mon semestre en réanimation pédiatrique.

Aux infirmières de néonatalogie, pour notre travail d'équipe auprès des enfants.

A Sylvie, Patricia et Sabine, pour votre patience et votre disponibilité.

A Catherine L, pour son aide précieuse lors des premiers pas de ce travail.

A l'équipe d'Hémodialyse pédiatrie :

Merci de m'avoir initié à la néphrologie pédiatrique, d'avoir conforté ce choix pour ma pratique future. Merci pour votre gentillesse et votre enseignement.

A Madame le Docteur Françoise Broux,

Pour m'avoir accueilli dans cette unité, pour votre gentillesse et votre disponibilité,

Pour vos encouragements permanents,

Pour votre aide à la réalisation de mon mémoire.

A Florie L, pour ses encouragements, sa bonne humeur et sa disponibilité.

A Marie Christine, Sarah, Eliane, Noémie et Corinne, pour votre bonne humeur, votre soutien et vos conseils au cours des six mois passés ensemble.

A Agnès, Sylviane et Claire, pour votre gentillesse.

A l'équipe de Radiologie pédiatrique :

A Monsieur le Professeur Dacher, Pierre-Hugues V, Marie B, Caroline B, Isabelle B et Franck G, pour m'avoir initiée à la radiologie pédiatrique, pour leur disponibilité et leur enseignement.

A Nathalie P, pour sa gentillesse, sa disponibilité et son soutien au cours de ces six mois.

A toute l'équipe des manipulateurs et des secrétaires du service de radiologie pédiatrique, pour leurs encouragements et leur bonne humeur.

Aux équipes de pédiatrie du service d'accueil des urgences du centre hospitalier du Havre et du service de pédiatrie d'Elbeuf : pour votre accueil, votre enseignement au cours de ces deux semestres.

A ma famille :

A mes parents, pour votre soutien infailible, votre présence au cours de toutes ces années et vos encouragements innombrables. Aux valeurs que vous m'avez transmises et qui me guident chaque jour dans ma vie professionnelle et personnelle. Ces quelques lignes ne seront pas suffisantes pour vous dire tout mon amour et ma reconnaissance.

A ma sœur Justine, pour tous les moments inoubliables de notre enfance, pour son soutien tout au long de ces années qui se poursuit aujourd'hui de l'autre côté de l'Atlantique.

A ma sœur Marie-Charlotte, pour m'avoir supporté comme grande sœur au quotidien ces deux dernières années, pour tous nos rires et nos instants de complicité.

A ma grand-mère, pour son amour, pour être toujours là et voir l'aboutissement de ce travail.

A mes amis :

A Manu, pour notre complicité et notre amitié, pour son soutien infailible malgré les kilomètres et le temps passé au téléphone, pour être présente à chaque moment important de ma vie depuis huit ans...

A Alexandra, pour notre amitié, pour les choses qui ne changent pas malgré la distance et le temps qui passe...

A Elodie, pour toutes les heures de révision pour l'ECN, pour tous les moments passés depuis et pour son soutien.

A Jacques L, pour sa passion du français, ses remarques pour ce travail et pour mon mémoire.

A mes co-internes et amis qui ont contribué à faire de mon internat un moment inoubliable :

A Isa et Aurélie, pour notre semestre ensemble aux nourrissons, pour votre soutien et votre bonne humeur.

A Maud, pour nos semestres ensemble, pour sa disponibilité, son soutien et son sens de l'organisation.

A Léna, Yamina, Laura et Sophie, pour ces six mois inoubliables en réanimation, pour la danse de la "nouille", pour ce souvenir vidéo.

A Alexandre, Stéphanie, Mathilde, Elsa, Alice et Dorothée, pour avoir fait partie de cette belle promotion 2009.

A Guillaume, pour son dévouement à organiser notre internat, pour sa disponibilité.

A Adnan, Pauline, Hélène et Victoria, pour votre soutien pendant ces six derniers mois en radiologie pédiatrique.

A tous les autres amis et personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenue pendant toutes ces années d'études.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	25
LISTE DES FIGURES	27
LISTE DES TABLEAUX	28
1. INTRODUCTION	29
2. MATERIEL ET METHODES	31
2.1 Critères d'inclusion	31
2.2 Critères d'exclusion	31
2.3 Données recueillies	31
2.3.1 Données obstétricales	32
2.3.2 Données néonatales	33
2.3.3 Données recueillies à la consultation de suivi à l'âge de deux ans	36
2.4 Analyses statistiques	38
3. RESULTATS	39
3.1 Caractéristiques de la cohorte	40
3.1.1 Données obstétricales	40
3.1.2 Données néonatales	41
3.1.2.1 Complications respiratoires	44
3.1.2.2 Complications cardiaques	44
3.1.2.3 Complications rénales	45
3.1.2.4 Complications infectieuses	46
3.1.2.5 Complications neurologiques	46
3.1.2.6 Thérapeutiques post-natales néphrotoxiques	48

3.1.3 Données recueillies à la consultation de suivi à l'âge de deux ans	48
3.2 Comparaison des données obstétricales à la tension artérielle à deux ans	52
3.3 Comparaison des données néonatales à la tension artérielle à deux ans	53
3.4 Comparaison des données recueillies lors de la consultation de suivi à la tension artérielle à deux ans	57
4. DISCUSSION	58
4.1 Principaux résultats	58
4.2 Validité interne	59
4.3 Validité externe	64
5. CONCLUSION	78
6. ANNEXES	79
7. BIBLIOGRAPHIE	82
SERMENT D'HIPPOCRATE	101
RESUME	102

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

ALSPAC : *Avon Longitudinal Study of Parents And Children.*

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie.

CA : canal artériel.

CHU : centre hospitalo-universitaire.

Cl Cr : clairance de la créatinine.

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire.

DFG : débit de filtration glomérulaire.

DS : déviation standard.

ETF : échographie transfontanellaire.

HIV : hémorragie intraventriculaire.

HTA : hypertension artérielle.

IC : intervalle de confiance.

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

IRA : insuffisance rénale aigue.

IMC : indice de masse corporelle.

IMF : infection materno-fœtale.

IRA : insuffisance rénale aigue.

IS : infection secondaire.

LMPV : leucomalacie périventriculaire.

MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle.

MMH : maladie des membranes hyalines.

PCN : périmètre crânien de naissance.

P Cr : créatinine plasmatique.

PN : poids de naissance.

p RIFLE : *pediatric Risk, Injury, Fail, Loss, End stage renal disease*.

RCIU : retard de croissance intra-utérin.

SA : semaine d'aménorrhée.

TA : tension artérielle.

TAD : tension artérielle diastolique.

TAS : tension artérielle systolique.

TN : taille de naissance.

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Algorithme d'inclusion des enfants	17
<i>Figure 2</i> : Répartition des enfants selon l'âge gestationnel	20
<i>Figure 3</i> : Répartition de l'ensemble des poids de naissance	21
<i>Figure 4</i> : Répartition des enfants selon le poids de naissance	21
<i>Figure 5</i> : Répartition de la créatinine plasmatique maximale	24
<i>Figure 6</i> : Type d'hémorragie intra-ventriculaire	25
<i>Figure 7</i> : Traitements néphrotoxiques utilisés	26
<i>Figure 8</i> : Répartition de l'âge des enfants lors de la consultation de suivi	27
<i>Figure 9</i> : Répartition de l'ensemble des tensions artérielles mesurées	28
<i>Figure 10</i> : Classification des tensions artérielles	29
<i>Figure 11</i> : Distribution de la tension artérielle à deux ans selon le sexe	32
<i>Figure 12</i> : Traitements néphrotoxiques et tension artérielle à deux ans	34

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1</i> : Répartition du lieu de la consultation	27
<i>Tableau 2</i> : Comparaison des facteurs obstétricaux	30
<i>Tableau 3</i> : Terme de naissance et paramètres anthropométriques selon la tension artérielle à deux ans	31
<i>Tableau 4</i> : Morbidités néonatales et tension artérielle à deux ans	33
<i>Tableau 5</i> : Complications rénales et tension artérielle à deux ans	34
<i>Tableau 6</i> : Paramètres anthropométriques et tension artérielle à deux ans	35

1. INTRODUCTION

De nombreuses avancées ont été faites sur l'évaluation et la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les enfants avec une modification des normes de tension artérielle utilisées dans les dernières décennies [1, 2]. La prévalence de l'hypertension artérielle en pédiatrie a augmenté au cours des dernières années : alors que celle-ci était rapportée en 1989 à 1,1 % des enfants de 10 à 15 ans [3], une étude plus récente chez des enfants américains de 11 à 17 ans a retrouvé une prévalence de l'hypertension de 3,2 % après application des nouvelles *guidelines* de 2004 [4]. Plusieurs études rapportent un risque plus élevé de devenir un adulte hypertendu en cas de tension artérielle élevée pendant l'enfance [5, 6]. La théorie de Barker a créé le concept d'intervention de facteurs environnementaux, notamment nutritionnels, durant la vie fœtale pour la programmation du risque de maladie cardiovasculaire, d'hypertension artérielle, de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique à l'âge adulte [7, 8]. Ce risque est inversement relié au poids de naissance et a été confirmé par de nombreuses études [9 – 11]. D'autres ont proposé l'hypothèse qu'une diminution congénitale du nombre de néphrons interviendrait dans la susceptibilité de certains individus à développer une hypertension artérielle et une insuffisance rénale [12]. L'association de ces deux hypothèses est à l'origine du concept de programmation fœtale [13, 14].

La grande prématurité est définie par une naissance avant 33 semaines d'aménorrhée (SA). Elle représente environ 10 000 naissances par an en France [15]. Le taux de survie des prématurés a augmenté grâce aux avancées techniques et à la collaboration des équipes obstétricales et pédiatriques néonatales. La morbidité de ces enfants reste cependant importante et est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel avec le risque de développer un large éventail de complications à court et à long terme [16], notamment pulmonaires et neurologiques [17, 18]. Plusieurs études ont décrit une association entre petit poids de naissance et hypertension artérielle à l'âge adulte [11, 19] : la tension artérielle augmente d'un à quatre millimètres de mercure (mm Hg) par diminution d'un kilogramme du poids de naissance. De même, il existe une association entre prématurité et hypertension artérielle au cours de la vie avec une tension artérielle plus fréquemment élevée chez les adolescents et jeunes adultes [20 – 22]. Des études se sont également intéressées à l'âge d'apparition de l'hypertension artérielle dans l'enfance : la tension artérielle systolique des enfants entre 7 et 12 ans est plus élevée chez les anciens prématurés [23] et les tensions artérielles systolique et

diastolique à un âge corrigé de 2,5 ans sont plus élevées chez des enfants extrêmes prématurés (23,6 – 26,9 SA) par rapport aux enfants nés à terme [24]. On a également noté une élévation de la tension artérielle systolique chez d'anciens prématurés de très petit poids de naissance (< 1500 g) à partir de l'âge d'un an [25].

L'hypertension artérielle à l'âge pédiatrique est un problème significatif en raison de sa persistance et de la majoration du risque cardiovasculaire au cours de la croissance et à l'âge adulte. La mesure de la tension artérielle annuellement doit donc faire partie de l'examen clinique systématique de tout enfant à partir de trois ans. Avant l'âge de trois ans, elle est mesurée s'il existe des circonstances particulières dont un antécédent de prématurité, de petit poids de naissance ou d'une autre complication néonatale ayant nécessité des soins intensifs [2]. Il est donc crucial de surveiller la population née prématurée pour détecter le plus tôt possible une élévation de la tension artérielle et optimiser sa prise en charge.

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique et rétrospective pour évaluer la tension artérielle à l'âge de deux ans des anciens prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée et rechercher des facteurs de risque en période fœtale et néonatale pouvant être liés à l'existence d'une hypertension artérielle à l'âge de deux ans chez ces ex-prématurés.

2. MATERIELS ET METHODES

Notre étude réalisée au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Rouen est descriptive et monocentrique. Le recueil rétrospectif des informations est basé sur le dossier médical structuré introduit dans le service depuis 2000.

2.1. Critères d'inclusion :

Les patients éligibles étaient les prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée nés entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010, hospitalisés en période néonatale dans le service de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation du CHU de Rouen (maternité de niveau III) et vus en consultation de suivi à l'âge de deux ans, entre le 22^{ème} et le 35^{ème} mois de vie. Nous avons inclus uniquement les enfants avec une mesure de la tension artérielle enregistrée à l'âge de deux ans. Ont également été inclus les enfants avec une tension artérielle mesurée lors d'une autre consultation spécialisée (néphrologie pédiatrique, cardiologie pédiatrique ou extérieure au CHU) et enregistrée dans la console néonatale sur le même intervalle d'âge.

Trois critères étaient nécessaires à l'interprétation de la tension artérielle à l'âge deux ans et donc à l'inclusion dans l'étude : le sexe, l'âge et la taille.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les enfants avec une tension artérielle enregistrée aberrante et non vérifiable dans le dossier.

2.3. Données recueillies :

Nous avons réalisé un recueil de données rétrospectif à partir des dossiers médicaux des enfants. Chaque dossier comportait les informations obstétricales, néonatales et celles recueillies lors de la consultation de suivi à l'âge de deux ans.

2.3.1. Données obstétricales :

Les données sur la période prénatale et l'anamnèse obstétricale regroupaient :

- La gestité et la parité. La multiparité est définie comme un nombre d'enfants par femme supérieur ou égal à deux.
- L'âge de la mère au moment de la grossesse.
- Le caractère simple ou multiple de la grossesse.
- Le diagnostic anténatal d'oligoamnios défini par une mesure échographique de la plus grande citerne à moins de 2 cm ou moins de 250 ml de liquide amniotique au deuxième et troisième trimestre de la grossesse [26].
- L'hypertension artérielle gravidique ou chronique préexistante à la grossesse et la nécessité d'un traitement antihypertenseur. L'utilisation des traitements antihypertenseurs diminue le risque de prématurité et améliore le pronostic du fœtus [27].
- La survenue d'une prééclampsie définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg) survenant après 20 SA et d'une protéinurie supérieure à 0,3 g par 24 heures [28].
- Le diabète gestationnel ou préexistant à la grossesse et la nécessité de règles hygiéno-diététiques ou de recours à l'insuline [29].
- Des antécédents maternels particuliers, notamment une uro-néphropathie connue ou une maladie auto-immune.
- La consommation de tabac et d'alcool.
- La réalisation d'une maturation pulmonaire par corticothérapie anténatale. On parle de cure complète lorsque deux injections de dexaméthasone à 24 heures d'intervalle ont été réalisées par voie intramusculaire chez la mère.

2.3.2. Données néonatales :

Les données concernant la période néonatale recueillies étaient les suivantes :

- Le sexe de l'enfant.
- Le terme de naissance. L'âge gestationnel a été déterminé par la date des dernières règles ou par une échographie précoce avant la 13^{ème} SA. La grande prématurité est définie par un terme de naissance inférieur à 33 SA et l'extrême prématurité par un terme de naissance inférieur à 28 SA.
- Les paramètres anthropométriques à la naissance : poids de naissance (PN), taille de naissance (TN) et périmètre crânien de naissance (PCN). Chaque paramètre a été rapporté aux courbes d'AUDIPOG [30]. Nous avons défini le retard de croissance intra-utérin (RCIU) par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile et la macrosomie par un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG [31].
- Les complications respiratoires :
 - o Maladie des membranes hyalines (MMH) définie par une détresse respiratoire nécessitant l'instillation intra-trachéale de surfactant exogène.
 - o Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) définie par une oxygène-dépendance à 28 jours de vie.
 - o Corticothérapie post-natale systémique administrée en cas de DBP sévère.
- Les complications cardiaques :
 - o Canal artériel (CA) persistant à l'échographie cardiaque, ayant un retentissement clinique et nécessitant un traitement médical et/ou chirurgical. Le traitement médical consiste en l'administration de trois doses d'ibuprofène (10 mg/kg pour la première dose puis 5 mg/kg les deux jours suivants) à 24 heures d'intervalle et le traitement chirurgical en la ligature du canal.
 - o Cardiopathies congénitales : coarctation de l'aorte, communication inter-ventriculaire, foramen ovale, communication inter-auriculaire.
 - o Hypertension artérielle pulmonaire.

- Les complications rénales :

- Insuffisance rénale aiguë (IRA) : L'insuffisance rénale aiguë est un désordre métabolique complexe avec des manifestations s'étalant de la dysfonction modérée à l'insuffisance anurique. Les enfants prématurés présentant une insuffisance rénale aiguë sont plus à risque de développer une maladie rénale chronique ultérieure. Cependant le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë néonatale reste problématique malgré la mise en place en 2007 d'une classification RIFLE (*Risk, Injury, Fail, Loss, End stage renal disease*) modifiée pour la pédiatrie (p RIFLE) [32]. La classification p RIFLE se base sur la modification de la clairance de la créatinine plasmatique calculée selon la formule de Schwartz et la présence d'une oligurie. Ces deux critères sont d'apparition tardive en cas de souffrance rénale, une diurèse normale ou la présence d'une polyurie peuvent s'associer à une atteinte rénale aiguë [33].

La créatinine plasmatique a été mesurée au cours de l'hospitalisation par le laboratoire de biochimie du CHU de Rouen, utilisant la méthode de Jaffé modifiée. Ont été retenues les valeurs de créatinine plasmatique maximale et la dernière mesure avant la sortie. La clairance de la créatinine a été calculée selon la formule de Schwartz au pic de créatinine plasmatique et s'exprime en ml/min/1,73 m² [34].

$$\text{Clairance de la créatinine (Cl Cr)} = \frac{k (k = 29) \times \text{Taille (cm)}}{\text{Créatinine plasmatique (P Cr)}}$$

↓

Cl Cr en ml/min/1,73m²

↓

P Cr en μmol/l

Il n'existe pas à l'heure actuelle de coefficient k validé pour le nouveau-né et le prématuré. Nous avons utilisé un coefficient k à 29 comme dans la formule de Schwartz 1987 servant de référence dans la classification p RIFLE et non un coefficient k à 36,5 utilisé dans la dernière formule de 2009, celui-ci surestimant la clairance de la créatinine calculée [35]. Pour la créatinine plasmatique maximale, nous avons exclu les valeurs inférieures au troisième jour en raison d'une

augmentation majeure durant les 48 premières heures de vie chez les prématurés reflétant la fonction rénale maternelle et non celle de l'enfant [36]. Nous avons donc utilisé comme définition de l'insuffisance rénale aiguë chez le nouveau-né prématuré une diminution de la clairance de la créatinine calculée d'au moins 50 %, associée ou non à une oligurie, en comparaison aux normes selon l'âge [37].

Pour la dernière mesure de créatinine plasmatique, les valeurs mesurées après le 28^{ème} jour ont été retenues : le débit de filtration glomérulaire est bas chez les prématurés avec une large distribution des valeurs normales de créatinine plasmatique dans les premières semaines de vie et la valeur seuil a été retenue à 40 $\mu\text{mol/l}$ [38].

- Hypertension artérielle néonatale définie par une tension artérielle systolique et/ou diastolique supérieure à 2 déviations standards (DS) pour l'âge post-natal et le poids de naissance selon les normes utilisées dans le service durant la période étudiée [39].
 - Immaturité des fonctions tubulaires définie par une capacité limitée de concentration des urines et de rétention du sodium responsable d'une perte rénale de sel.
 - Néphropathies et/ou uropathies malformatives découvertes sur les échographies anténatales ou après la naissance au décours d'une infection secondaire à point de départ urinaire.
- Les complications infectieuses :
- Infection materno-fœtale (IMF) probable définie par la présence de signes cliniques et/ou biologiques avec des prélèvements périphériques positifs, infection materno-fœtale certaine en cas d'hémoculture et/ou de ponction lombaire positive.
 - Infection secondaire (IS) d'origine bactérienne ou fongique probable ou certaine (selon les mêmes critères que précédemment) ayant nécessité un traitement par antibiotique ou antifongique d'au moins 7 jours.

- Les complications neurologiques :
Elles sont définies par des anomalies sur les échographies transfontanellaires (ETF) réalisées dans le bilan neurosensoriel à 7, 21 et 45 jours de vie selon un protocole standardisé.
 - Hémorragie intraventriculaire (HIV) selon la classification de Papile [40].
 - Dilatation ventriculaire sans hémorragie intraventriculaire associée.
 - Leucomalacie périventriculaire (LMPV) hyperéchogène diffuse ou kystique.
- Les thérapeutiques néphrotoxiques utilisées après la naissance ont été recherchées [41] :
 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène sont des inhibiteurs de la prostaglandine synthétase et peuvent provoquer chez les enfants prématurés une oligurie ou une anurie au cours du traitement, par diminution de la perfusion rénale à l'origine d'une diminution du débit de filtration glomérulaire [42, 43].
 - Les aminoglycosides (gentamicine, amikacine, netilmicine et vancomycine) peuvent conduire à des altérations de la fonction tubulaire. Chez le rat, un traitement par aminoglycosides durant la néphrogénèse post-natale conduit à une réduction du capital néphronique [44].
 - L'administration prolongée de furosémide augmente la calciurie. Son association à des apports phosphocalciques importants et à l'immaturité tubulaire favorise la survenue d'une néphrocalcinose chez les prématurés en période néonatale [45].

2.3.3. Données recueillies à la consultation de suivi à l'âge de deux ans :

Les données recueillies lors de la consultation de suivi à l'âge de deux ans étaient :

- L'âge de la consultation en mois.
- Le lieu de la consultation spécialisée : néonatalogie, néphrologie pédiatrique, cardiologie pédiatrique ou consultation externe au CHU (consultation de pédiatrie dans un centre hospitalier périphérique ou dans un cabinet libéral).
- Le poids en kilogramme (kg) et la taille en centimètre (cm) mesurés à la consultation et analysés selon les courbes de référence [46]. La taille sert de référence pour la classification de l'hypertension artérielle.

- Le calcul de l'indice de masse corporelle selon la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (cm)}.$$

L'insuffisance pondérale est définie par un IMC inférieur au 3^{ème} percentile et le surpoids par un IMC supérieur au 97^{ème} percentile selon les courbes de référence française [47].

- La tension artérielle systolique et diastolique a été mesurée par méthode oscillométrique. Cette méthode a prouvé sa fiabilité dans le reflet de la tension artérielle directe chez les nouveau-nés, enfants et adultes. L'appareil Dinamap (*Device for Indirect Noninvasive Automatic Mean Arterial Pressure measurement*) est maintenant largement utilisé en pédiatrie [48].
 - o Chaque mesure a été analysée selon les normes américaines de 2004 et classée en tension artérielle (TA) normale, pré-hypertension artérielle (pré-HTA) ou en hypertension artérielle (HTA) avec une différenciation entre le stade I et le stade II [2]. Les tables des tensions artérielles systolique et diastolique sont détaillées dans l'*annexe 1*.
 - o La valeur la plus élevée pour la tension artérielle systolique et/ou diastolique classe la mesure globale.
 - o Une tension artérielle normale est définie comme une tension artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD) inférieure au 90^{ème} percentile pour le sexe, l'âge et la taille.
 - o La pré-hypertension artérielle est définie par une TAS et/ou TAD supérieure ou égale au 90^{ème} percentile mais strictement inférieure au 95^{ème} percentile pour le sexe, l'âge et la taille.
 - o L'hypertension artérielle est définie comme une TAS et/ou TAD supérieure ou égale au 95^{ème} percentile pour le sexe, l'âge et la taille. L'HTA stade I correspond à une TAS et/ou TAD comprise entre le 95^{ème} percentile et le 99^{ème} percentile plus 5 mm Hg. L'HTA stade II correspond à une TAS et/ou TAD strictement supérieure au 99^{ème} percentile plus 5 mm Hg.
 - o Si la tension artérielle est analysée anormale (pré-hypertension ou hypertension de stade I à II), nous avons recherché la présence d'une annotation dans le dossier concernant cette mesure.
- Les pathologies chroniques pour lesquelles l'enfant a un suivi spécialisé : pneumologique, néphrologique, cardiologique, neurologique.

- Les traitements pris au long cours par l'enfant pouvant influencer sur la tension artérielle, notamment la prise de corticoïdes inhalés ou systémiques.

2.4. Analyses statistiques :

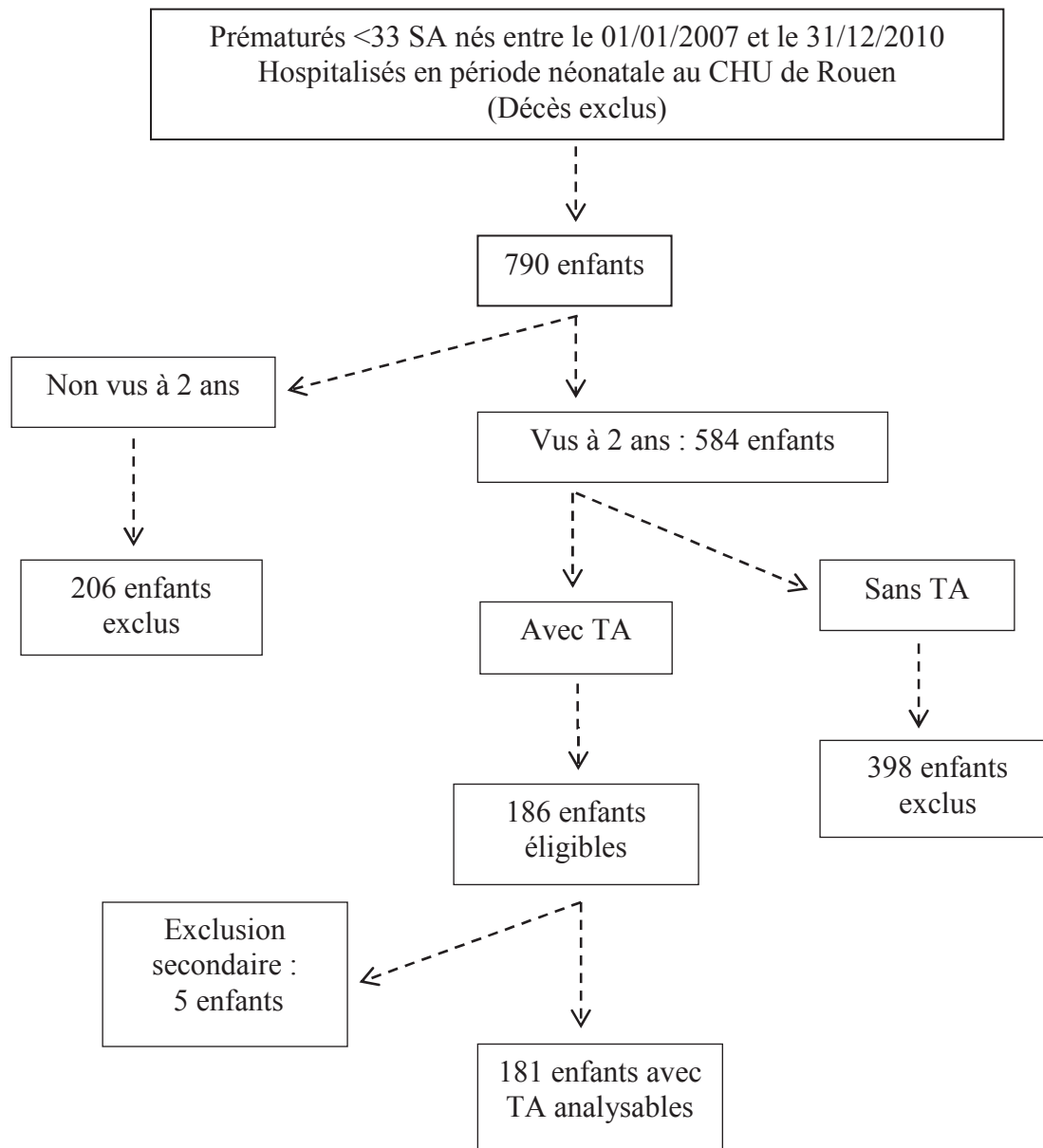
Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse statistique descriptive de la cohorte. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne avec leur écart-type, minimum et maximum.

Dans un second temps, nous avons comparé les enfants avec une tension artérielle anormale à l'âge de deux ans à ceux avec une tension artérielle normale. Nous avons réalisé un test du Chi 2 (ou un test exact de Fisher si l'effectif était trop faible) pour les variables qualitatives et un test de Student pour les variables quantitatives. Nous avons fixé un risque alpha à 5 %. Les calculs ont été réalisés par le logiciel NCSS.

3. RESULTATS

Nous avons inclus 181 ex-prématurés suivis à l'âge de deux ans au CHU de Rouen. La *figure 1* détaille l'algorithme d'éligibilité et d'exclusion des enfants de notre étude.

Figure 1 : Algorithme d'inclusion des enfants.



Sur les quatre années étudiées, seulement 31 % des prématurés vus en consultation de suivi à l'âge de deux ans ont eu une mesure de la tension artérielle. Il est important de noter que le nombre de tensions artérielles mesurées au cours des années a augmenté significativement depuis 2007 ($p < 0,001$). En 2007, seulement 14,8 % des enfants avaient une mesure de la tension artérielle au cours de leur consultation. Ce chiffre a progressivement augmenté pour parvenir à 46,0 % en 2010 suite à l'instauration d'une mesure systématique de la tension artérielle lors des différentes consultations de suivi des prématurés. Nous avons donc inclus 23/155 enfants nés en 2007, 37/140 nés en 2008, 52/139 nés en 2009 et 69/150 nés en 2010.

3.1. Caractéristiques de la cohorte :

3.1.1. Données obstétricales :

L'âge maternel moyen était de 29,5 ans +/- 5,6 ans, avec un âge minimal de 18 ans et un âge maximal de 48 ans. La médiane de la gestité était de 2 grossesses par femme. La médiane de la parité était de 2 enfants par femmes avec 111 enfants nés d'une mère multipare. Dans notre étude, 34,5 % (62/181) des grands prématurés étaient issus de grossesses multiples. Parmi les prématurés inclus, 50 enfants sont nés d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique, 9 d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique et 3 d'une grossesse triple. Il y a eu une grossesse monochoriale biamniotique compliquée d'un syndrome transfuseur – transfusé. Le diagnostic d'oligoamnios a été fait chez 12,2 % (20/164) des prématurés. Il était associé à un retard de croissance intra-utérin dans 25 % des cas.

Parmi les principales complications de la grossesse affectant l'environnement intra-utérin, une hypertension artérielle maternelle était présente chez 29,8 % (54/181) des mères dont cinq préexistaient à la grossesse. Parmi elles, 18,5 % (10/54) ont nécessité un traitement antihypertenseur médicamenteux. Une prééclampsie a été diagnostiquée chez 26,6 % (48/181) des mères. Un diabète gestationnel ou préexistant à la grossesse était présent chez 6,1 % des mères (11/181). Elles ont toutes bénéficié d'un traitement non médical avec application de règles hygiéno-diététiques et trois d'entre elles (27,3 %) ont été traitées par insuline.

Concernant les antécédents maternels, 2,2 % (4/181) des mères présentaient une pathologie uro-néphrologique, 2,8 % (5/181) une maladie auto-immune et 1,1 % (2/181) une hypothyroïdie. Parmi les pathologies uro-néphrologiques recensées, on a retrouvé une néphropathie familiale hyperuricémique liée à une mutation du gène *UMOD*, un reflux vésico-urétéral bilatéral opéré, une sténose de l'artère rénale traitée par angioplastie avec hypertension artérielle maternelle séquellaire et une néphropathie lupique. Les maladies auto-immunes rencontrées étaient une sarcoïdose pulmonaire, un lupus érythémateux disséminé, un purpura thrombopénique idiopathique ayant nécessité des échanges plasmatiques pendant la grossesse, un syndrome des anticorps anti-phospholipides et une maladie de Crohn.

Pendant la grossesse, aucune femme n'a déclaré avoir consommé de l'alcool (11 données manquantes). Le tabagisme actif concernait 26,7 % (34/150) des femmes enceintes avec un nombre moyen par jour de 8,0 cigarettes +/- 4,3 cigarettes avec un minimum de 2,0 par jour et un maximum de 20,0 par jour.

La corticothérapie anténatale a été administrée chez 91,1 % (163/181) des enfants. Parmi eux, 82,3 % (139/163) ont reçu une cure complète de corticoïdes.

3.1.2. Données néonatales :

Parmi les 181 prématurés de notre étude, 51,4 % (93/181) étaient des garçons. Le sex-ratio était de 1,1. Le terme de naissance moyen était de 29,6 SA +/- 2,0 SA. Le terme de naissance médian était de 30,0 SA. 31,5 % (57/181) des enfants étaient extrêmes prématurés. La **figure 2** représente le nombre de prématurés selon l'âge gestationnel.

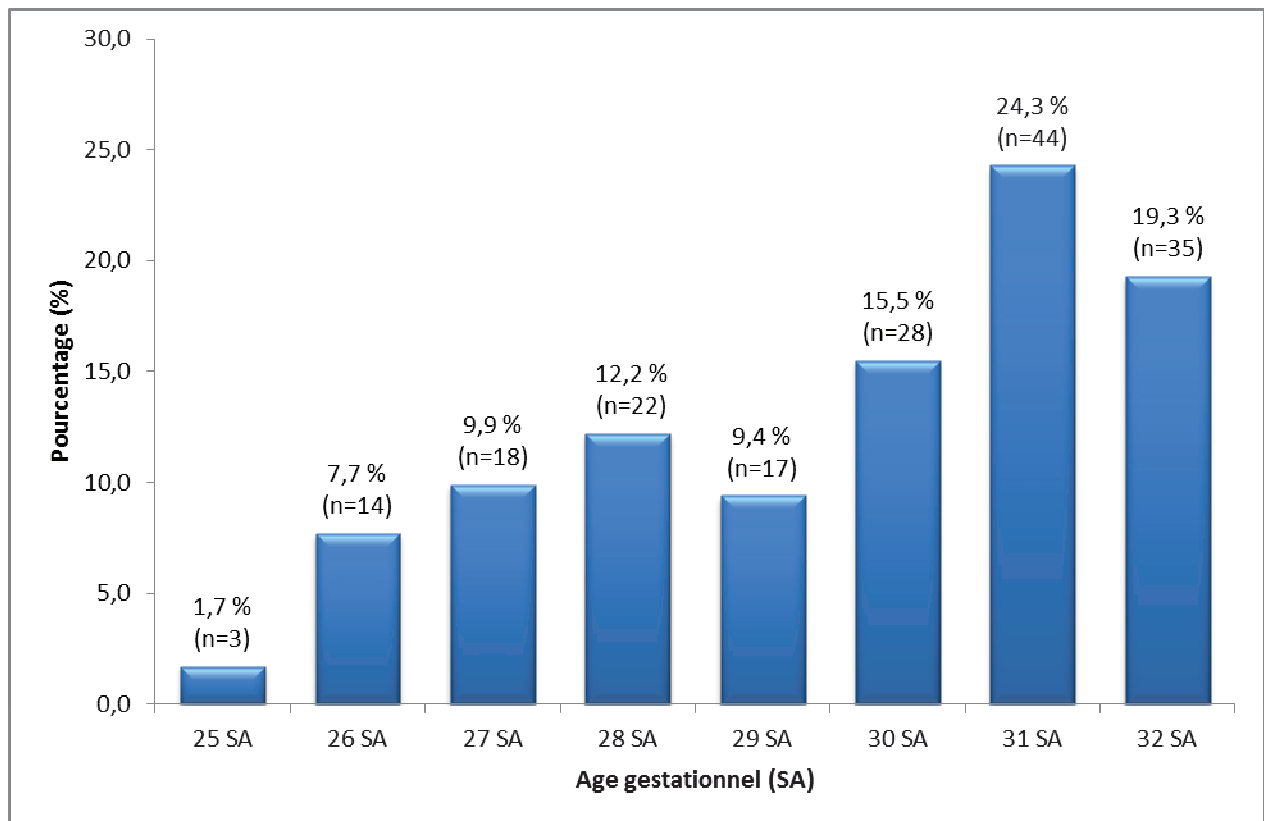


Figure 2 : Répartition des enfants selon l'âge gestationnel.

Le poids de naissance moyen était de 1308,7 g +/- 399,2 g avec un poids minimum de 520,0 g et un poids maximum de 2410,0 g. La **figure 3** représente la répartition des poids de naissance et la **figure 4** la répartition des enfants selon les sous-groupes de poids de naissance.

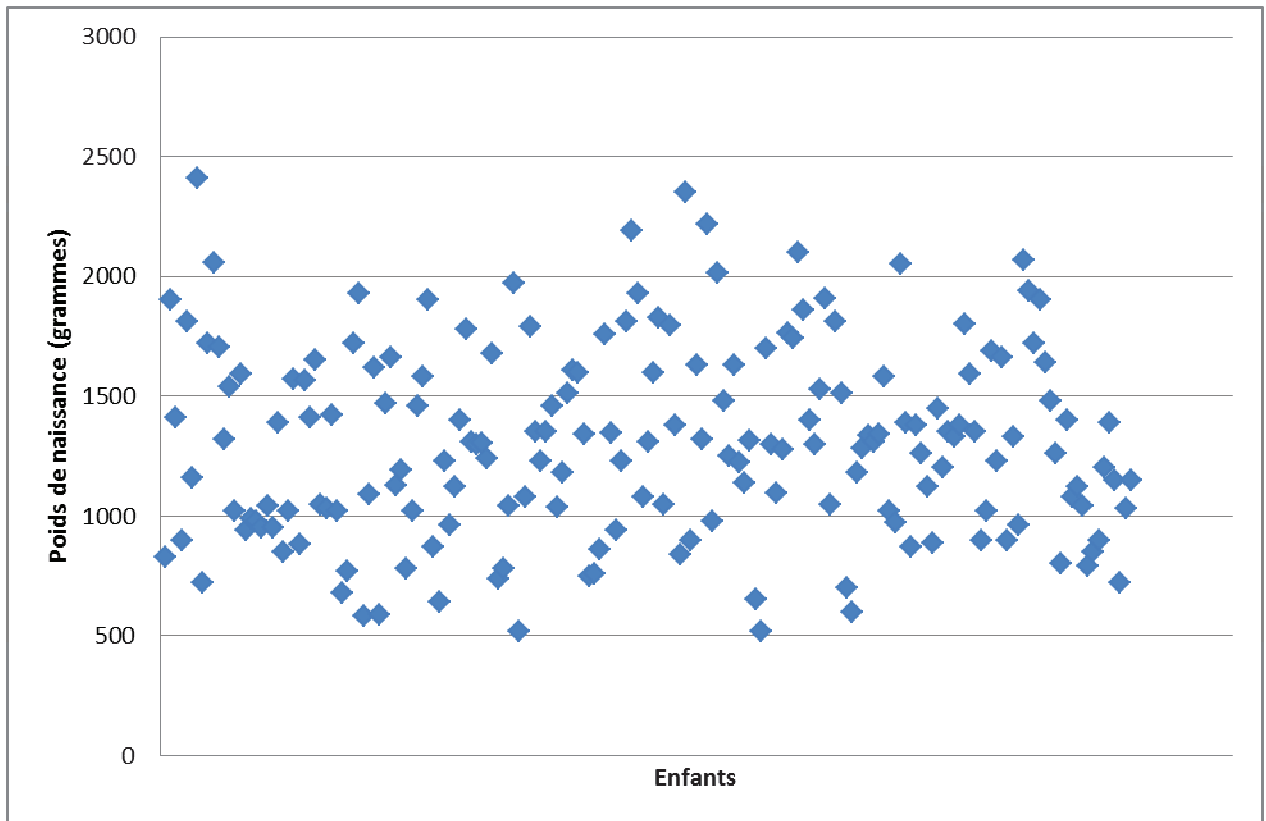


Figure 3 : Répartition de l'ensemble des poids de naissance.

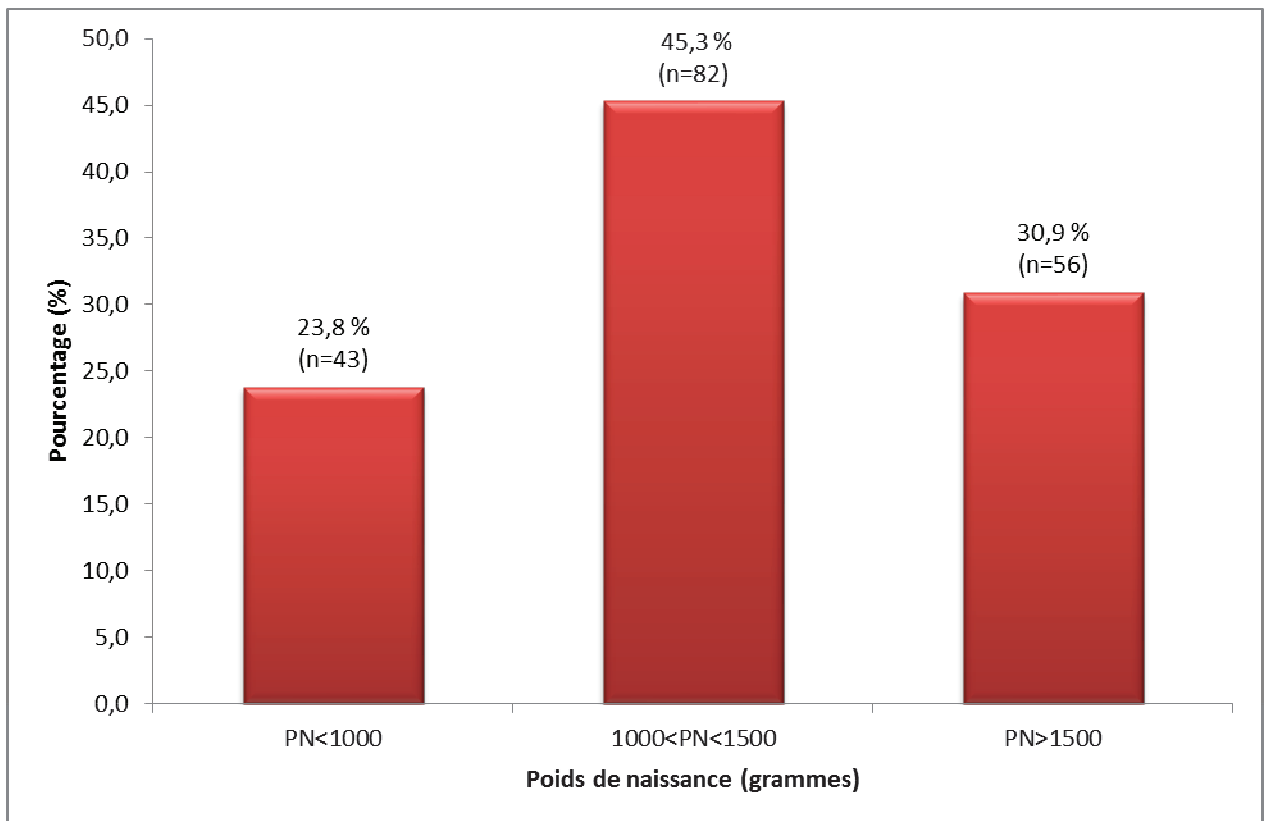


Figure 4 : Répartition des enfants selon le poids de naissance.

Dans notre étude, 15,5 % (28/181) des prématurés étaient hypotrophes avec un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile. Parmi eux, 42,9 % (12/28) avaient un très petit poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile. Avec un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile, 7,7 % (14/181) des enfants étaient macrosomes. La taille de naissance moyenne était de 38,5 cm +/- 3,6 cm avec un minimum de 30,0 cm et un maximum de 49,2 cm. La taille de naissance était inférieure au 10^{ème} percentile chez 12,3 % (20/163) des enfants. Le périmètre crânien de naissance moyen était de 26,8 +/- 2,5 cm avec un minimum de 21,0 cm et un maximum de 32,8 cm. Parmi eux, 23,0 % (41/178) avaient un périmètre crânien de naissance inférieur au 10^{ème} percentile.

3.1.2.1. Complications respiratoires :

Une MMH a été diagnostiquée chez 51,4 % (93/181) des enfants et une DBP à 28 jours de vie chez 29,3 % (53/181). Parmi les enfants atteints de DBP, 35,8 % (19/53) ont reçu un traitement post-natal par corticoïdes : 78,9 % (15/19) ont eu une cure de corticoïdes, 15,8 % (3/19) en ont eu deux et 5,3 % (1/19) cinq. Sur l'ensemble des enfants de notre étude, 10,5 % ont reçu des corticoïdes après la naissance.

3.1.2.2. Complications cardiaques :

Dans notre étude, 24,3 % (44/181) des enfants ont eu un canal artériel persistant. Parmi eux, 88,6 % (39/44) ont bénéficié d'un traitement : 97,4 % (38/39) ont reçu un traitement médical par ibuprofène et 35,9 % (14/39) un traitement chirurgical. Parmi les enfants traités par ligature chirurgicale, 92,9 % (13/14) avaient bénéficié auparavant d'un traitement médical.

Chez 7,2 % (13/181) des enfants, une pathologie cardiaque autre qu'un canal artériel a été diagnostiquée, certaines pathologies pouvant s'associer entre elles. Deux enfants ont présenté une coarctation de l'aorte. Nous avons recensé quatre communications inter-ventriculaires, trois communications inter-auriculaires et deux foramens ovales perméables. Deux enfants présentaient une cardiopathie complexe : un retour veineux pulmonaire anormal partiel gauche et une insuffisance mitrale associée à une bicuspidie aortique sténosée avec

dilatation des cavités gauches secondaires. Une hypertension artérielle pulmonaire a été diagnostiquée chez quatre enfants.

3.1.2.3. Complications rénales :

La créatinine plasmatique maximale a été mesurée chez 90,1 % (163/181) des enfants. Elle était en moyenne de 68,1 $\mu\text{mol/l}$ +/- 24,9 $\mu\text{mol/l}$ avec un minimum de 13,0 $\mu\text{mol/l}$ et un maximum de 192,0 $\mu\text{mol/l}$. Le pic est survenu entre le 3^{ème} et le 45^{ème} jour avec une moyenne au 7^{ème} et une médiane au 5^{ème} jour de vie. La **figure 5** détaille la répartition des taux maximaux de créatinine plasmatique mesurée.

La clairance moyenne calculée selon la formule de Schwartz lors du pic plasmatique était de 18,7 ml/min/1,73 m² +/- 10,0 ml/min/1,73 m² avec une clairance minimale de 4,7 ml/min/1,73 m² et maximale de 96,8 ml/min/1,73 m². La donnée était manquante pour 48 enfants, soit par absence de taille mesurée le jour du dosage de la créatinine plasmatique, soit par non dosage de la créatinine plasmatique lors de la période néonatale. 14,3 % (19/133) des enfants ont présenté une insuffisance rénale aiguë résolutive après traitement symptomatique.

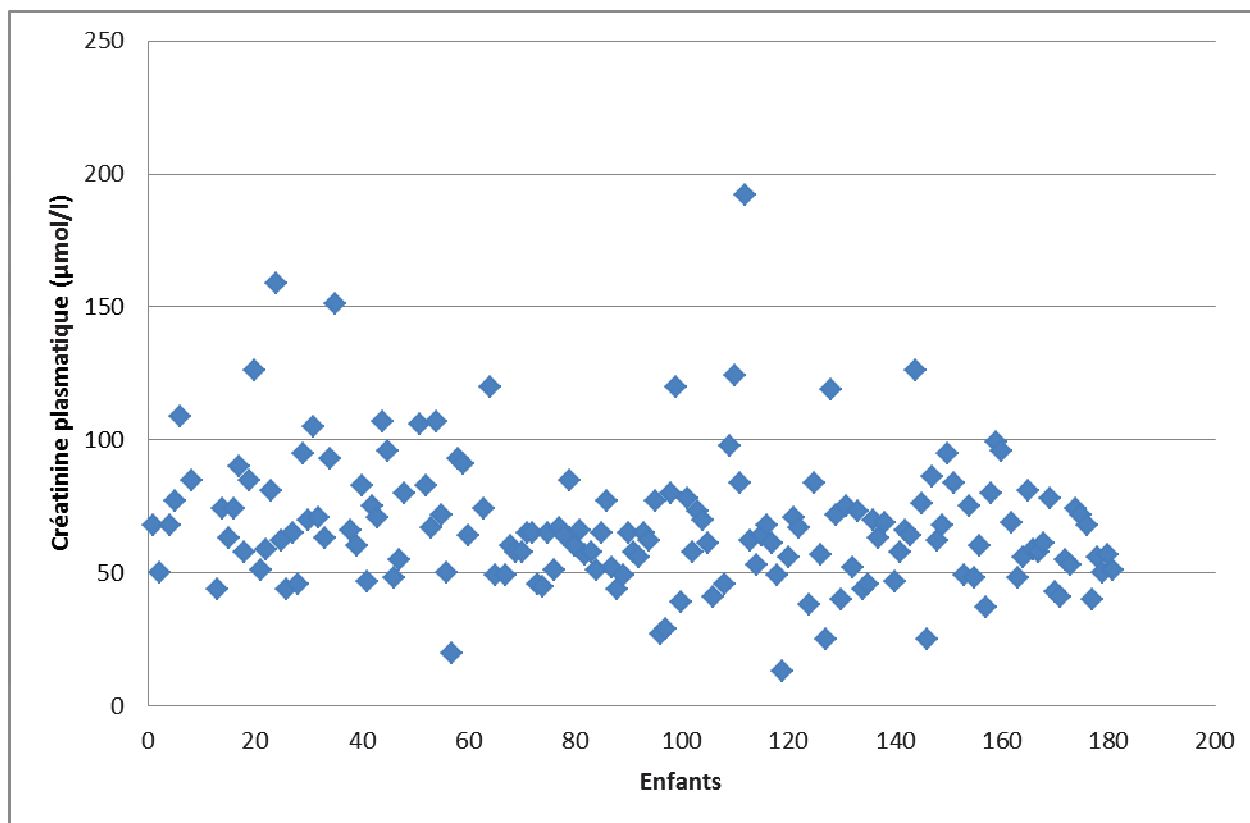


Figure 5 : Répartition de la créatinine plasmatique maximale.

La dernière mesure de la créatinine plasmatique réalisée entre le 28^{ème} jour de vie et l'âge de 7 mois était en moyenne de 28,3 µmol/l +/- 10,8 µmol/l avec un minimum de 10,0 µmol/l et un maximum de 52,0 µmol/l. Elle a été mesurée après le 28^{ème} jour de vie uniquement chez 43,6 % (79/181) des prématurés. Une créatinine plasmatique inférieure au seuil fixé de 40 µmol/l a été retrouvée chez 82,3 % (65/79) d'entre eux.

Parmi les grands prématurés, 10,5 % (19/181) ont eu une tubulopathie. Deux enfants ont présenté une hypertension artérielle néonatale résolutive après traitement : la première est survenue en période infectieuse chez un enfant atteint d'une hypoplasie rénale unilatérale probablement séquellaire d'une thrombose de la veine rénale, la seconde était secondaire à un traitement par corticoïdes dans le cadre d'une DBP sévère. Dans notre étude, 3,9 % (7/181) des prématurés avaient une néphropathie ou une uropathie malformative : deux reflux vésico-urétéraux, trois dilatations des voies urinaires sans reflux associé, une dysplasie multikystique et une thrombose des veines rénales.

3.1.2.4. Complications infectieuses :

Nous avons recensé 3,3 % (6/181) d'infections materno-fœtales certaines. Une infection secondaire a été diagnostiquée chez 24,3 % (44/181) des prématurés. Une entérocolite ulcéro-nécrosante a été recensée chez 5 enfants.

3.1.2.5. Complications neurologiques :

Les ETF ont mis en évidence 7,2 % (13/181) d'hémorragies intra-ventriculaires et 2,8 % (5/181) de leucomalacie périventriculaire. La **figure 6** illustre le type d'hémorragie intra-ventriculaire diagnostiqué.

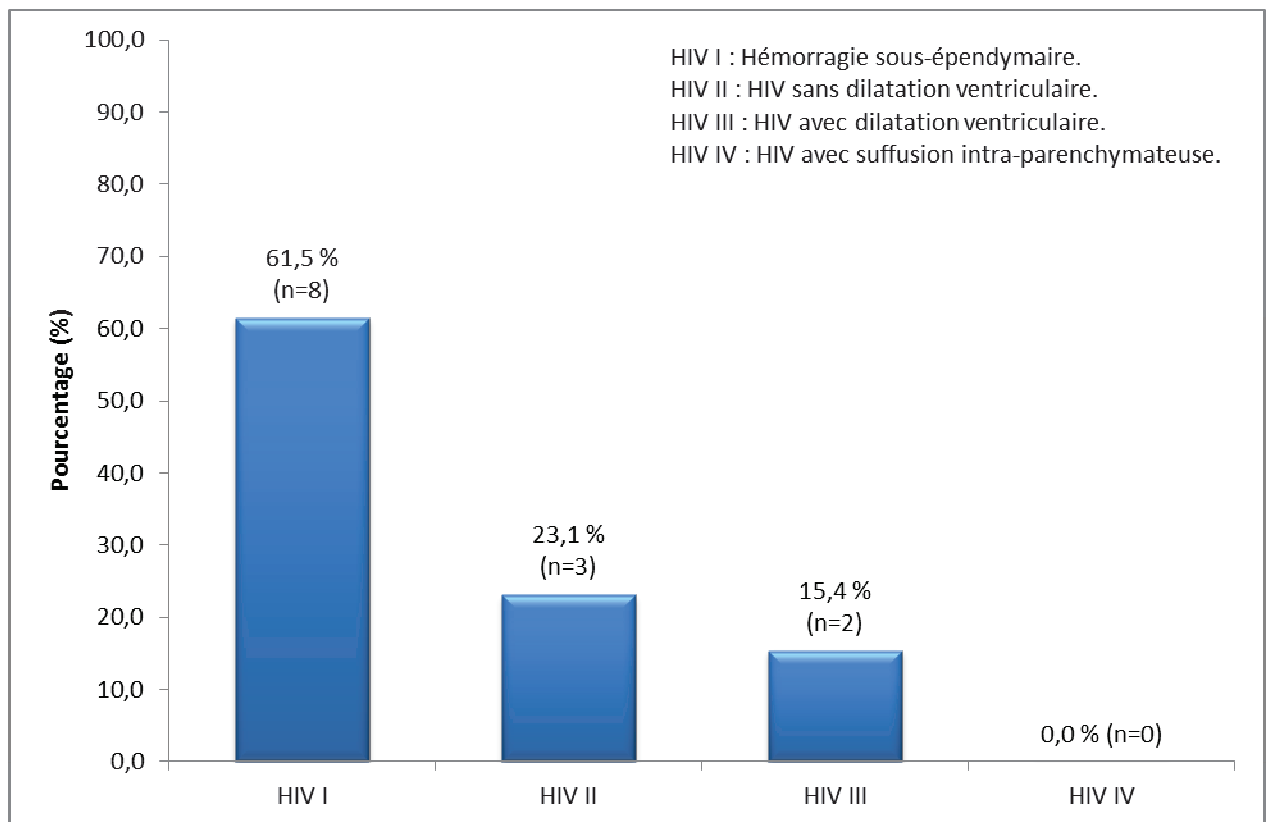


Figure 6 : Type d'hémorragie intra-ventriculaire.

3.1.2.6. Thérapeutiques post-natales néphrotoxiques :

Parmi les quatre traitements néphrotoxiques recensés, 82,3 % (149/181) des enfants en ont reçu au moins un. Plus précisément, 56,4 % (84/149) ont reçu un de ces traitements, 25,5 % (38/149) deux, 16,1 % (24/149) trois et 2,0 % (3/149) quatre. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides, vancomycine et furosémide est détaillée dans la *figure 7*.

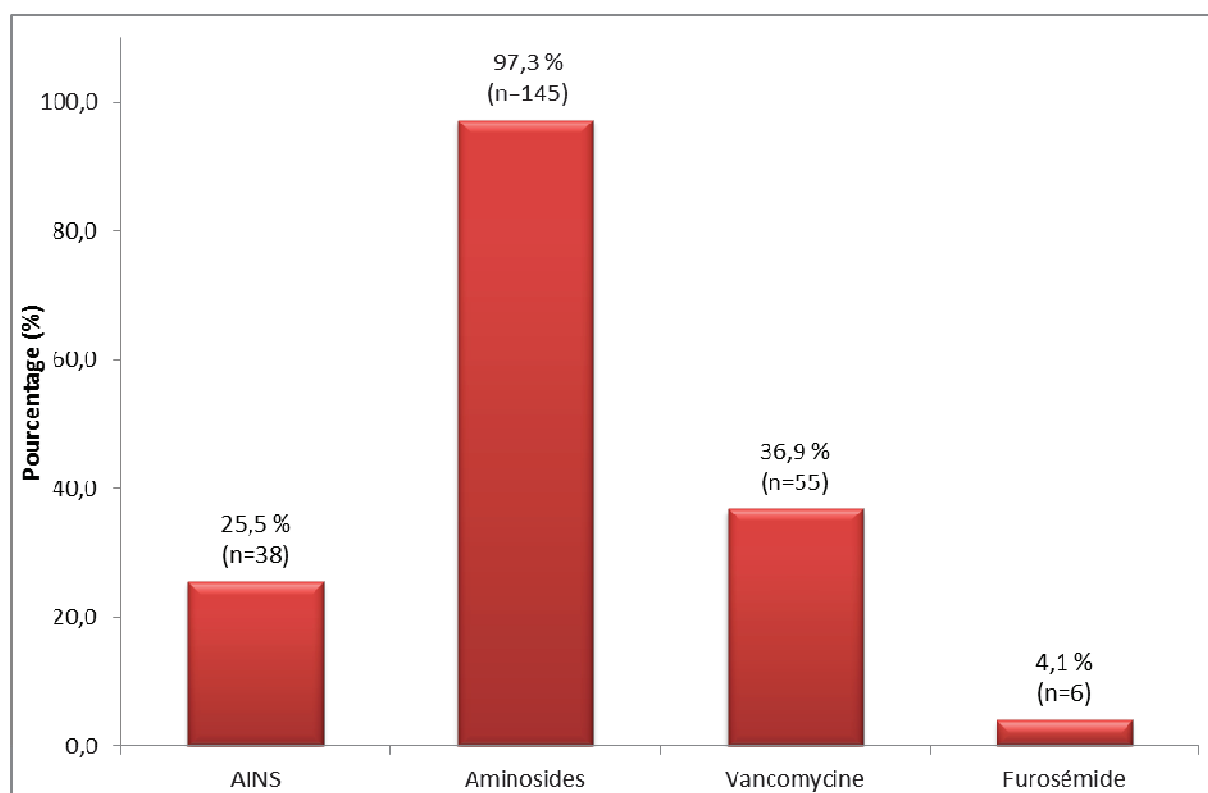


Figure 7 : Traitements néphrotoxiques utilisés.

3.1.3. Données recueillies à la consultation de suivi à l'âge de deux ans :

La consultation de suivi s'est déroulée en moyenne à un âge de 25,5 mois +/- 2,4 mois, les plus précoces ont eu lieu à 22,0 mois et les plus tardives à 35,0 mois. La *figure 8* illustre la répartition des enfants selon l'âge de la consultation avec 58,0 % des enfants vus aux 24^{ème} et 25^{ème} mois. La répartition du lieu de consultation de suivi à deux ans est détaillée dans le *tableau 1*.

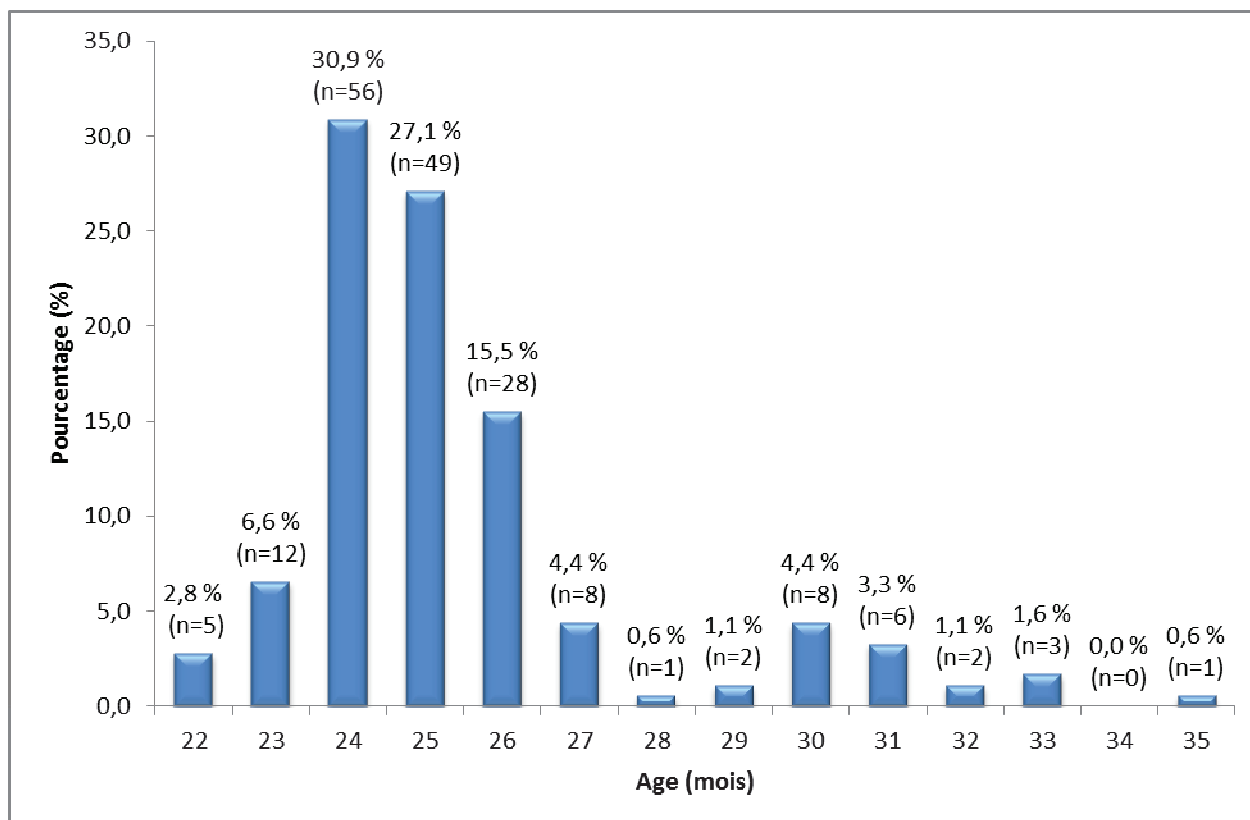


Figure 8 : Répartition de l'âge des enfants lors de la consultation de suivi.

	Nombre d'enfants (N=181)	Pourcentage (%)
Consultation de néonatalogie	169	93,3
Consultation de néphrologie pédiatrique	5	2,8
Consultation de cardiologie pédiatrique	3	1,7
Consultation externe au CHU de Rouen	4	2,2

Tableau 1 : Répartition du lieu de la consultation

Le poids moyen lors de la consultation était de 11,4 kg +/- 1,6 kg avec un minimum de 7,3 kg et un maximum de 16,5 kg. Un poids inférieur à - 2 DS a été recensé chez 17,7 % (32/181) des enfants. La taille moyenne était de 85,6 cm +/- 4,3 cm avec un minimum de 74,5 cm et un maximum de 98 cm. Parmi ces enfants, 7,2 % (13/181) avaient une taille inférieure à - 2 DS. L'indice de masse corporel moyen était de 15,5 kg/m² +/- 1,4 kg/m² avec un minimum de 12,7 kg/m² et un maximum de 20,2 kg/m². Dans notre étude, 23,2 % (42/181) des enfants ont un IMC inférieur au 3^{ème} percentile et 2,8 % (5/181) un IMC supérieur au 97^{ème} percentile.

La *figure 9* illustre la répartition des tensions artérielles systolique et diastolique mesurées lors de la consultation de suivi pour chaque enfant.

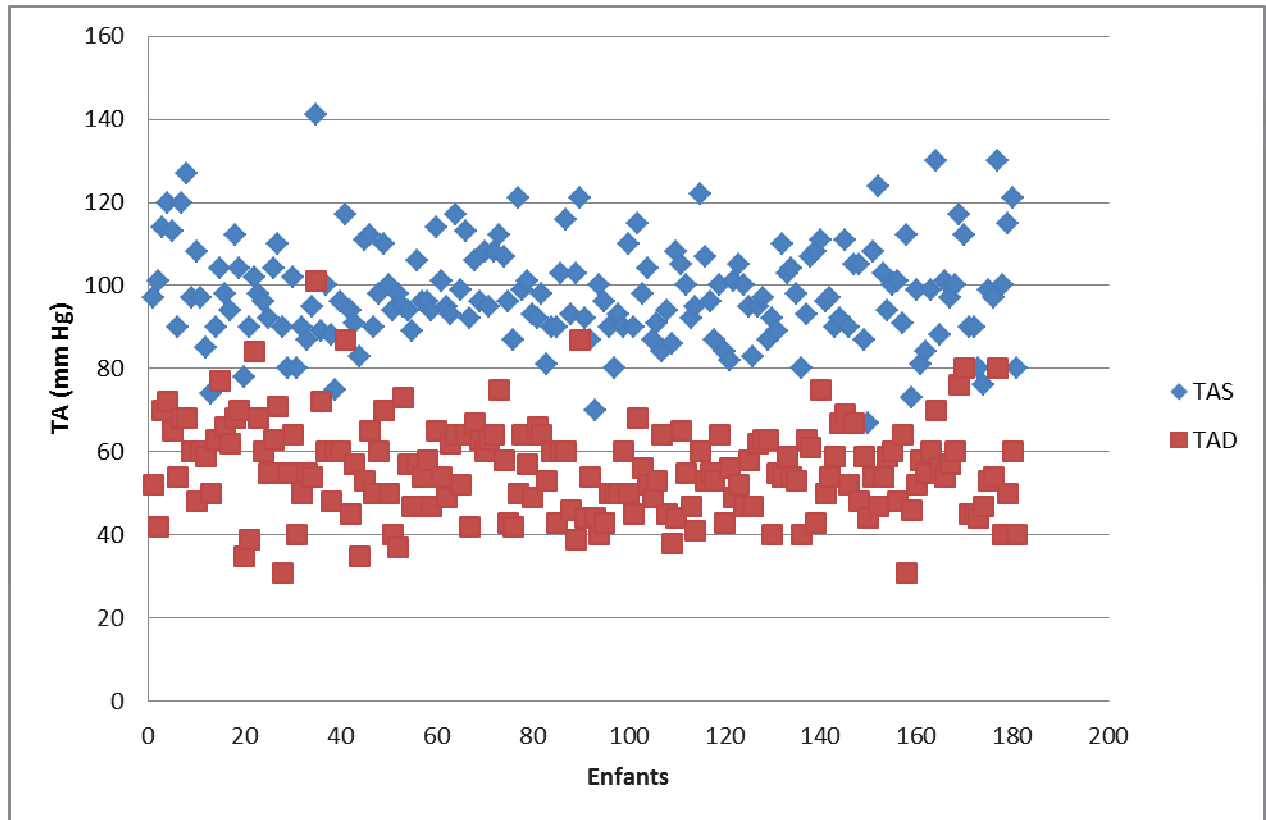


Figure 9 : Répartition de l'ensemble des tensions artérielles mesurées.

La tension artérielle systolique moyenne était de 98 mm Hg +/- 12 mm Hg avec un minimum de 67 mm Hg et un maximum de 141 mm Hg. La médiane de la TAS était de 97 mm Hg. La moyenne du percentile de la TAS était de 72,9 +/- 25,7 percentile. La tension artérielle diastolique moyenne était de 56 mm Hg +/- 11 mm Hg avec un minimum de 31 mm Hg et un maximum de 101 mm Hg. La médiane de la TAD était de 55 mm Hg. La moyenne du percentile de la TAD était de 79,8 +/- 21,9 percentile.

Une tension artérielle normale selon les normes utilisées a été mesurée chez 48,1 % (87/181) des enfants. Parmi les 94 enfants avec une tension artérielle mesurée anormale, 27,7 % (26/94) des enfants avaient des chiffres de pré-hypertension artérielle et 72,3 % (68/94) des chiffres d'hypertension artérielle. La **figure 10** illustre la classification des tensions artérielles mesurées.

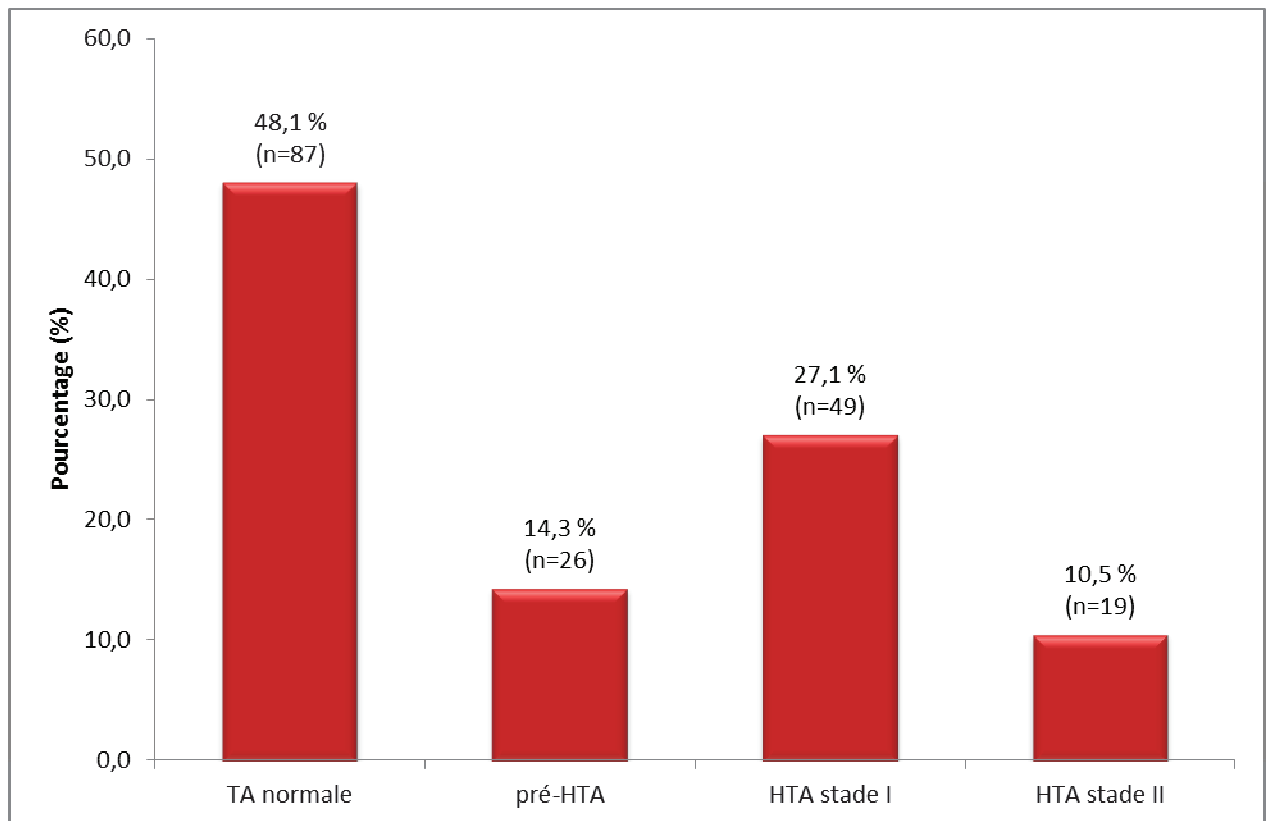


Figure 10 : Classification des tensions artérielles.

Une annotation concernant la tension artérielle a été retrouvée dans seulement 9,4 % (17/181) des dossiers. La tension artérielle a correctement été interprétée dans 82,3 % (14/17) des cas. Parmi les tensions artérielles relevées anormales, celle-ci n'a pas été remesurée le jour même au cours de la consultation. Il était précisé que la tension artérielle serait recontrôlée à la consultation suivante.

Une ou des pathologies nécessitant un suivi régulier en consultation spécialisée étaient présentes chez 65,4 % (53/181) des enfants à l'âge de deux ans. Une pathologie rénale chronique a été retrouvée chez 4,4 % (8/181) des enfants avec une néphropathie tubulo-

interstitielle chronique hyperuricémique, trois reflux vésico-urétéraux, trois uropathies malformatives (un syndrome de jonction unilatéral, un système double dans un contexte polymalformatif et une hypoplasie unilatéral) et un rein unique sur dysplasie multikystique. La moitié de ces enfants présentait une autre pathologie chronique. Une pathologie chronique d'origine non rénale a été retrouvée chez 27,1 % (49/181) des enfants : 66 % (35/53) avaient une pathologie pulmonaire dont 94,3 % d'asthme du nourrisson, 15,1 % (8/53) une paralysie cérébrale, 11,3 % (6/53) une pathologie nécessitant un suivi en cardiologie pédiatrique dont quatre étaient apparues en période néonatale (retour veineux pulmonaire anormale partiel gauche, coarctation de l'aorte, canal artériel persistant). Un enfant était suivi pour un syndrome de Pierre Robin diagnostiqué en période néonatale. Dans notre étude, 14,4 % (26/181) des enfants avaient un traitement au long cours dont 88,5 % (23/26) étaient une corticothérapie (95,7 % sous forme inhalée et 4,3 % systémique).

3.2. Comparaison des données obstétricales à la tension artérielle à deux ans :

La comparaison des facteurs obstétricaux analysés entre les enfants avec une tension artérielle à deux ans normale et ceux avec une tension artérielle anormale (pré-HTA et HTA de stade I ou II) est résumée dans le **tableau 2**. La multiparité apparaît significativement ($p < 0,005$) associée à une tension artérielle normale à l'âge de deux ans. On note une augmentation non significative des tensions artérielles anormales à l'âge de deux ans lors d'HTA maternelle pendant la grossesse et de prééclampsie.

	TA anormale à l'âge de 2 ans	TA normale à l'âge de 2 ans	p
Multiparité	48/94 (51,0 %)	63/87 (72,4 %)	<u>0,003</u>
Oligoamnios	11/86 (12,8 %)	9/79 (11,4 %)	0,783
HTA maternelle	31/90 (34,4 %)	23/83 (27,7 %)	0,339
Prééclampsie	27/90 (30,0 %)	21/83 (25,3 %)	0,490
Diabète gestationnel	7/91 (7,7 %)	4/82 (4,9 %)	0,448
Tabagisme	17/89 (19,1 %)	17/80 (21,3 %)	0,727
Corticothérapie anténatale	87/92 (94,6 %)	76/85 (89,4 %)	0,204

Tableau 2 : Comparaison des facteurs obstétricaux.

3.3. Comparaison des données néonatales à la tension artérielle à deux ans :

Il n'y a pas de différence significative entre les termes de naissance des enfants avec une TA anormale et ceux ayant une TA normale à l'âge de deux ans. Les comparaisons liées au terme et aux paramètres anthropométriques sont résumées dans le **tableau 3**. Seul le périmètre crânien à la naissance inférieur au 10^{ème} percentile est significativement associé ($p < 0,005$) à une tension artérielle anormale à l'âge de deux ans. Le poids de naissance inférieur à 1000 g augmente le risque de tension artérielle anormale à l'âge de deux ans mais ce résultat n'est pas significatif.

	TA anormale à l'âge de 2 ans	TA normale à l'âge de 2 ans	p
Terme moyen (SA)	29,5 +/- 2,0	29,7 +/- 2,0	0,400
Terme < 28 SA	30/94 (31,9 %)	27/87 (31,0 %)	0,898
PN moyen (grammes)	1289,0 +/- 417,0	1328,0 +/- 380,0	0,478
PN < 10 ^{ème} percentile	11/94 (11,7 %)	11/87 (12,6 %)	0,311
TN < 10 ^{ème} percentile	11/83 (13,3 %)	9/81 (11,1 %)	0,675
PCN < 10 ^{ème} percentile	27/92 (29,3 %)	14/86 (16,3 %)	<u>0,038</u>
PN < 1000 g	27/94 (28,7 %)	16/87 (18,4 %)	0,102
PN < 1500 g	66/92 (71,7 %)	59/87 (67,8 %)	0,567
Macrosomie	6/94 (6,4 %)	8/87 (9,2 %)	0,479

Tableau 3 : Terme de naissance et paramètres anthropométriques selon la tension artérielle à deux ans.

La **figure 11** détaille la comparaison selon le sexe de l'enfant et la classification de la tension artérielle à deux ans.

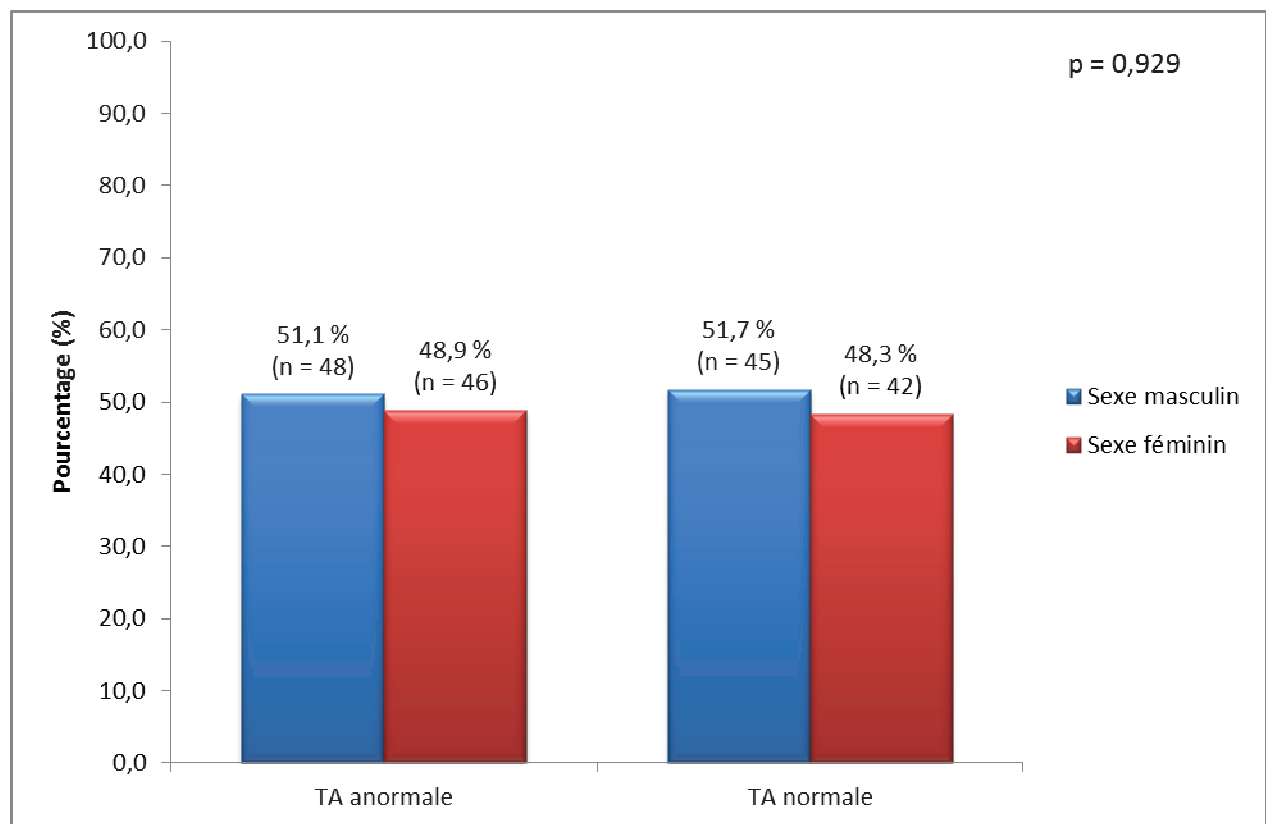


Figure 11 : Distribution de la tension artérielle à deux ans selon le sexe.

Le **tableau 4** détaille les résultats de la comparaison des morbidités néonatales selon la tension artérielle à l'âge de deux ans. On observe une augmentation non significative des tensions artérielles anormales à l'âge de deux ans en cas de MMH et de CA persistant en période néonatale.

	TA anormale à l'âge de 2 ans	TA normale à l'âge de 2 ans	p
MMH	52/94 (55,3 %)	41/87 (47,1 %)	0,270
DBP	27/94 (28,7 %)	26/87 (29,9 %)	0,863
Corticothérapie post-natale	10/92 (10,7 %)	9/86 (10,5 %)	0,930
CA	26/94 (27,7 %)	18/87 (20,7 %)	0,274
Traitement du CA	23/26 (88,5 %)	16/18 (88,9 %)	0,626
Pathologies cardiaques	6/94 (6,4 %)	7/87 (8 %)	0,665
IMF	5/94 (5,3 %)	1/87 (1,1 %)	0,213
IS	23/94 (24,5 %)	21/87 (24,1 %)	0,958
HIV	9/94 (9,6 %)	4/87 (4,6 %)	0,253
LMPV	5/94 (5,3 %)	0/87 (0 %)	0,059

Tableau 4 : Morbidités néonatales et tension artérielle à deux ans.

Dans notre étude, 80,6 % (76/94) des enfants avec une TA anormale et 84,9 % (73/86) des enfants avec une TA normale à deux ans avaient reçu un ou plusieurs traitements néphrotoxiques ($p = 0,474$). La comparaison des différents traitements néphrotoxiques avec la TA à deux ans est détaillée dans la **figure 12**.

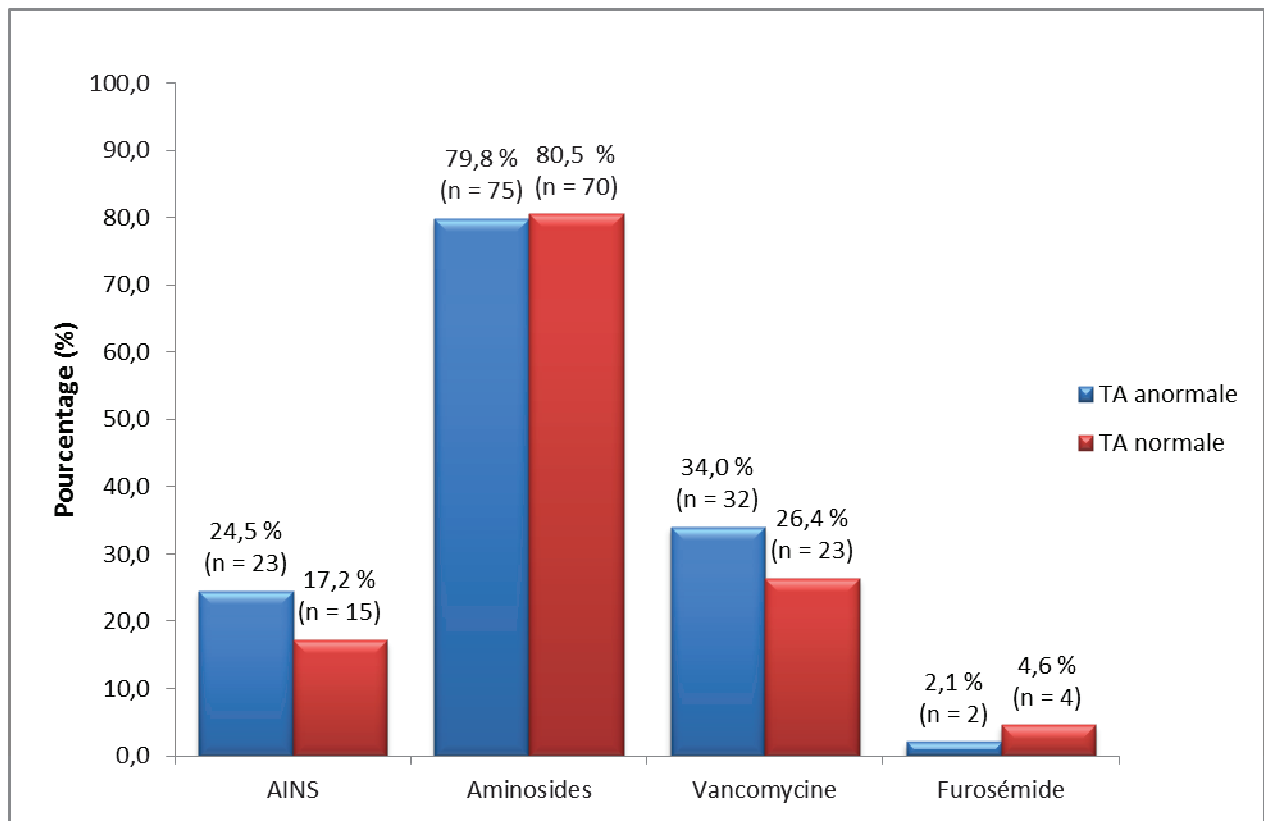


Figure 12 : Traitements néphrotoxiques et tension artérielle à deux ans.

On s'est également intéressé aux complications rénales dont les résultats sont résumés dans le **tableau 5**. Dans notre étude, la fonction rénale néonatale n'influence pas la tension artérielle à l'âge de deux ans.

	TA anormale à l'âge de 2 ans	TA normale à l'âge de 2 ans	p
Tubulopathie	8/94 (8,5 %)	11/87 (12,6 %)	0,364
P Cr maximale ($\mu\text{mol/l}$)	69 +/- 26	66 +/- 23	0,544
Cl Cr (ml/min/1,73 m^2)	18,5 +/- 11,4	19,0 +/- 8,4	0,499
IRA	10/73 (13,7 %)	9/78 (11,5 %)	0,689
Dernière créatinine < 40 $\mu\text{mol/l}$	35/43 (81,4 %)	30/36 (83,3 %)	0,839

Tableau 5 : Complications rénales et tension artérielle à deux ans.

3.4. Comparaison des données recueillies lors de la consultation de suivi à la tension artérielle à deux ans :

Le *tableau 6* résume la comparaison des paramètres anthropométriques mesurés à deux ans selon la tension artérielle.

	TA anormale à l'âge de 2 ans	TA normale à l'âge de 2 ans	p
IMC < 3 ^{ème} percentile	19/94 (20,2 %)	23/87 (26,4 %)	0,321
IMC > 97 ^{ème} percentile	3/94 (3,2 %)	2/87 (2,3 %)	0,714
Poids < - 2DS	20/94 (21,3 %)	12/87 (13,8 %)	0,187
Taille < - 2 DS	8/94 (8,5 %)	5/87 (5,7 %)	0,471

Tableau 6 : Paramètres anthropométriques à deux ans et tension artérielle à deux ans.

Dans notre étude, 31,9 % (30/94) des enfants ayant une TA anormale à deux ans et 26,4 % (23/87) de ceux ayant une TA normale à deux ans présentent une pathologie chronique (p = 0,418).

4. DISCUSSION

4.1. Principaux résultats

Sur les quatre années étudiées, seulement 31 % des prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée ont eu une mesure de la tension artérielle lors de la consultation de suivi à l'âge de deux ans. Nous avons observé une augmentation du nombre de mesures de la tension artérielle : 14,8 % en 2007 versus 46,0 % en 2010. La moitié des enfants présentait une tension artérielle anormale pour l'âge, le sexe et la taille. Parmi ces chiffres anormaux, 27,7 % étaient classés en pré-hypertension artérielle et 72,3 % en hypertension artérielle de stade I ou II. Seuls 9,4 % des dossiers comportaient une annotation sur la tension artérielle mesurée et celle-ci était correctement interprétée dans la majorité des cas.

Parmi les facteurs obstétricaux pouvant affecter la tension artérielle des enfants à l'âge de deux ans, la multiparité est associée plus fréquemment à une tension artérielle normale ($p < 0,05$). L'HTA maternelle pendant la grossesse et la prééclampsie augmentent de façon non significative le risque de tension artérielle anormale à l'âge de deux ans. Dans notre étude, le sexe et l'âge gestationnel n'ont pas d'effet sur la tension artérielle des enfants à l'âge de deux ans. Concernant les paramètres anthropométriques, notre étude a mis en évidence une association significative entre un périmètre crânien à la naissance inférieur au 10^{ème} percentile et une tension artérielle à l'âge de deux ans anormale ($p < 0,05$). Un poids de naissance inférieur à 1000 g augmente également de façon non significative la tension artérielle à l'âge de deux ans. Les différentes morbidités néonatales ne diffèrent pas entre les enfants ayant une tension artérielle normale à l'âge de deux ans et ceux ayant une tension artérielle anormale. La fonction rénale néonatale n'intervient pas sur la tension artérielle à l'âge de deux ans de nos enfants.

4.2. Validité interne

Il s'agit d'une étude monocentrique où les pratiques néonatales sont homogènes et déterminées par des protocoles informatisés. Le recueil des données pour les quatre années a été réalisé de façon rétrospective. Ce recueil rétrospectif a été mené par une seule personne qui a elle-même déterminée si le chiffre de la tension artérielle à l'âge de deux ans était normal ou non, afin de limiter les biais de classification.

Nous avons seulement inclus un tiers de la population éligible. Il s'agit d'une étude sur un faible échantillon de notre population avec uniquement 31 % des anciens grands prématurés ayant eu une mesure de TA à deux ans. Ce faible pourcentage peut fragiliser nos résultats en sous ou surestimant les mesures anormales à l'âge de deux ans. La prise de la tension artérielle pour certains enfants a pu être motivée par une raison particulière, notamment avant 2010 où la prise de la TA n'était pas systématique. Cependant, cette étude est intéressante car il s'agit de la première étude sur l'évaluation de la tension artérielle des anciens prématurés dans notre centre.

La prise de TA en consultation est parfois difficile à réaliser. La méthode oscillométrique utilisée dans notre étude comporte des inconvénients liés à la technique elle-même et au patient [49]. Les recommandations concernant les conditions de réalisation de la mesure (temps de repos avant la mesure, position dans laquelle est effectuée la mesure, taille et position du brassard) n'ont pas pu être vérifiées dans ce recueil rétrospectif. L'utilisation d'un brassard adapté à la taille du bras de l'enfant est nécessaire : un brassard trop petit tend à mesurer des valeurs faussement élevées et un brassard trop grand à minimiser les chiffres de tension artérielle. La hauteur du brassard doit idéalement mesurer les deux tiers de celle du bras de l'enfant (*Annexe 2*) et la longueur doit représenter au minimum 80 % de la circonférence du bras. Un repos de cinq minutes est recommandé. La mesure doit être effectuée au calme, en position assise ou en décubitus dorsal et de préférence au bras droit pour les mesures répétées de la tension artérielle (d'une part en raison d'une possible coarctation de l'aorte qui altérerait une mesure au bras gauche et surtout pour être comparable aux normes) [2]. Elle doit être répétée au moins à deux reprises lors de la même consultation. Le Dinamap mesure une tension artérielle moyenne puis calcule par algorithme les tensions artérielles systolique et diastolique qui sont plus élevées de 10,2 mm Hg et 4,7 mm Hg par

rapport à la méthode auscultatoire (*modèle 8100*), cette différence variant selon le modèle de Dinamap utilisé [50]. Toute mesure de tension artérielle supérieure au 90^{ème} percentile détectée par méthode oscillométrique doit être répétée et vérifiée par la méthode auscultatoire. Il a été également prouvé que l'état calme ou agité de l'enfant de moins de trois ans modifiait la tension artérielle mesurée [51]. Par conséquent, il est donc difficile en consultation de remplir l'ensemble de ces recommandations et certaines de nos mesures peuvent être faussées par des difficultés techniques. Une plus grande proportion de valeurs d'hypertension artérielle a été retrouvée dans les études portant sur des mesures ponctuelles par rapport à celles portant sur des mesures ponctuelles associées à une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) [52, 53]. Si la mesure apparaît être supérieure aux valeurs normales, il est nécessaire de répéter les mesures avant d'explorer une possible hypertension artérielle. L'idéal serait d'utiliser la mesure ambulatoire de la tension artérielle en pédiatrie qui permettrait d'éviter « l'effet blouse blanche » et apporterait une description plus précise. Elle est actuellement considérée comme le *gold standard* dans l'évaluation de l'hypertension artérielle en pédiatrie [54]. En pratique courante, il est difficile de réaliser une MAPA pour tous les enfants pour des raisons matérielles et économiques. La prise ponctuelle de la tension artérielle permet de repérer les valeurs anormales et de proposer d'autres explorations si nécessaire. Elle permet également de sensibiliser les pédiatres à rechercher une hypertension artérielle ou pré-hypertension artérielle en pédiatrie. L'HTA est encore trop souvent sous-diagnostiquées : parmi les 507 enfants hypertendus d'une cohorte américaine, seulement 26 % d'entre eux avaient un diagnostic d'HTA ou de pré-HTA enregistré dans leur dossier médical [55].

Depuis plusieurs années, de nombreuses références de tension artérielle chez l'enfant sont disponibles [2, 56 – 58]. Dans notre étude, nous avons choisi les normes du quatrième rapport américain sur le diagnostic, l'évaluation et le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants et les adolescents [2]. Ces normes sont fonction du sexe, de l'âge et du percentile de la taille. Elles sont basées sur des données épidémiologiques de milliers d'enfants aux Etats-Unis et ont été publiées par le rapport *Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents* en 1987 [59] puis actualisées en 1996 et 2004 [1, 2]. En France, les courbes de référence sont basées sur une étude épidémiologique réalisée au centre de médecine préventive de Nancy entre 1977 et 1979 chez des enfants âgés de 4 à 18 ans, en fonction du sexe et de la taille. Ces normes sont inapplicables à notre population car elles sont

seulement établies pour des enfants âgés de plus de 4 ans [56]. Nous avons donc choisi les normes américaines pour notre étude car elles sont plus récentes que les normes françaises pédiatriques, régulièrement actualisées et utilisables à partir de l'âge d'un an. L'existence de ces normes sous forme de table nécessite l'interprétation de la taille en percentile selon l'âge et semble complexe mais l'apparition de programme électronique pour l'interprétation des normes américaines facilite son utilisation et le classement des valeurs en hypertension artérielle ou pré-HTA.

Il est cependant intéressant de noter que la définition de l'hypertension artérielle basée sur les normes françaises diffère de celle utilisée dans notre étude. En effet, d'après les normes françaises, l'HTA est définie par une tension artérielle supérieure au 97,5^{ème} percentile. En comparant le 97,5^{ème} percentile de la tension artérielle des normes françaises [56] et le 95^{ème} percentile des normes américaines (pour une taille au 50^{ème} percentile) [2], on observe une différence entre les valeurs des deux références dans les deux sexes. En effet, les seuils américains d'HTA sont plus bas que les seuils français pour une taille équivalente (*Annexe 3*). Actuellement les normes françaises et américaines sont utilisées dans la pratique courante en France avec une utilisation préférentielle des normes américaines en France et en Europe et une définition de l'HTA pour des valeurs supérieures au 95^{ème} percentile [58, 60]. Malgré l'harmonisation de la définition de l'HTA chez l'enfant et l'adolescent, il persiste une différence entre les deux références. Pour un garçon de 6 ans, le 95^{ème} percentile des normes américaines de la tension artérielle systolique varie de 109 mm Hg pour une taille au 5^{ème} percentile (107 cm) à 118 mm Hg pour une taille au 95^{ème} percentile (124 cm). Selon les normes françaises, il est respectivement de 117 mm Hg et 122 mm Hg pour une taille de 107 cm et de 124 cm. Ainsi l'utilisation des normes américaines pour notre étude tend à majorer le nombre d'enfants avec des valeurs hypertensives par rapport aux normes françaises. Nous avons choisi ces courbes car la tendance actuelle est à l'utilisation de normes les plus basses devant le risque de lésion des organes cibles avant la confirmation diagnostique d'hypertension artérielle [61]. De plus, une augmentation de la tension artérielle de quelques millimètres de mercure peut influencer significativement sur la morbidité cardiovasculaire. Les résultats d'une méta-analyse sur l'utilisation des traitements antihypertenseurs ont montré qu'une diminution de 10 mm Hg de la TA systolique ou de 5 mm Hg de la TA diastolique réduisait de 25 % le risque de coronaropathie et de 36 % le risque d'accident vasculaire cérébral [62]. Quoiqu'il en soit, une tension artérielle élevée dès l'enfance prédispose à sa

persistance au cours de la croissance et de la vie adulte ; ce phénomène prend le nom de « *tracking* » ou cheminement [63]. Une forte relation entre la tension artérielle dans l'enfance et celle à l'âge adulte a été mise en évidence dans les 50 études d'une méta-analyse récente [64]. Une intervention thérapeutique précoce en cas d'élévation de la tension artérielle permettrait de diminuer ce phénomène de *tracking*. Il a été montré, dans différentes études, une élévation précoce de la tension artérielle chez les enfants prématurés au cours de l'enfance. La tension artérielle systolique apparaît élevée dès l'âge d'un an chez des enfants nés prématurément avec un petit poids de naissance [65]. Ainsi l'élévation de la tension artérielle systolique apparaît comme un facteur de risque pour l'hypertension artérielle à l'âge adulte [6].

Selon la définition du quatrième rapport américain, on parle d'hypertension artérielle pour des tensions artérielles systolique et/ou diastolique supérieures au 95^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et la taille lors de trois consultations différentes [2]. On ne peut donc pas réellement parler d'hypertension artérielle pour nos enfants. Les valeurs recensées ont permis le classement des enfants avec une tension artérielle normale, une valeur de pré-hypertension artérielle ou d'hypertension artérielle. Elles devraient servir de référence pour le suivi de la tension artérielle et l'orientation des enfants avec une valeur élevée. Des recommandations sur la fréquence des mesures en fonction des valeurs obtenues ont été énoncées. Une tension artérielle normale sera surveillée lors de la consultation suivante. Une TA entre le 90^{ème} et 95^{ème} percentile (ou supérieure ou égale à 120/80 mmHg à l'adolescence) sera recontrôlée six mois plus tard après application de mesures hygiéno-diététiques. Une TA entre le 95^{ème} et le 99^{ème} percentile plus 5 mm Hg (stade I) sera recontrôlée une à deux semaines après si l'enfant est asymptomatique ; si les valeurs élevées persistent à deux occasions, l'hypertension artérielle de stade I est confirmée et nécessitera une évaluation des complications et la mise en place d'une prise en charge spécialisée. Une tension artérielle de stade I symptomatique ou supérieure au 99^{ème} percentile plus 5 mm Hg (stade II) nécessitera une évaluation immédiate et la mise en route d'un traitement adapté.

Dans notre étude, une créatinine plasmatique supérieure à 40 $\mu\text{mol/l}$ avant la sortie d'hospitalisation n'a pas eu d'influence sur la tension artérielle chez les enfants à l'âge de deux ans. Cela peut être lié à certaines limites de notre étude. D'une part, le dosage de la créatinine plasmatique après le 28^{ème} jour de vie n'a été que peu réalisé dans notre cohorte (43,6 % des enfants). D'autre part, il existe une large variation de l'âge de la mesure pour les enfants ayant eu un dosage (28^{ème} jour de vie à 7 mois). De plus, le seuil de créatinine plasmatique choisi correspond au nadir de la créatinine plasmatique observé dans une étude pédiatrique. Parmi 291 enfants âgés d'un jour à 17 ans, les concentrations plasmatiques de créatinine atteignaient le nadir d'une valeur de 42 $\mu\text{mol/l}$ à l'âge de quatre mois [38]. Ce résultat est comparable à ceux retrouvés dans les études s'intéressant à la décroissance de la créatinine plasmatique au cours des premières semaines de vie. Ainsi le taux de créatinine plasmatique analysé pendant les huit premières semaines de vie de prématurés de moins de 28 SA se stabilisait et devenait significativement comparable entre trois sous-groupes à partir de la septième semaine de vie : 53 $\mu\text{mol/l}$ pour les 22 à 24 SA, 48 $\mu\text{mol/l}$ pour les 25 à 26 SA et 45 $\mu\text{mol/l}$ pour les 27 à 28 SA [66]. Une autre étude retrouvait un chiffre moyen comparable de 44 $\mu\text{mol/l}$ entre sept et neuf semaines de vie chez d'anciens prématurés [67].

4.3. Validité externe

Bien que les normes de tension artérielle restent peu connues en pédiatrie, de nombreuses études se sont intéressées à la TA notamment chez les enfants et adolescents nés prématurément. Après l'établissement de normes, d'une démarche diagnostique et thérapeutique chez les enfants, les recherches ont porté sur les origines fœtales et néonatales de l'hypertension artérielle, notamment la prématurité, le retard de croissance intra-utérin et leurs conséquences possibles.

A l'âge de deux ans, la moitié de nos enfants présentaient des chiffres anormaux de tension artérielle. Dans la littérature, les chiffres d'hypertension artérielle chez les anciens prématurés sont peu documentés dans l'enfance. A l'adolescence ou chez les adultes jeunes, ils varient entre 13,5 % et 20 % des cas dans deux études [21, 68]. Parmi 80 anciens prématurés à un âge comparable à celui de notre cohorte, une hypertension artérielle est retrouvée chez 33 % des enfants à l'âge d'un an et 15 % à l'âge de deux ans [25]. La prévalence d'hypertension artérielle chez les anciens prématurés n'est pas à ce jour connue sur une grande cohorte.

Bien que les grands prématurés entre 28 et 32 SA représentaient les deux tiers de notre cohorte, l'âge gestationnel n'est pas intervenu sur nos résultats de tension artérielle à l'âge de deux ans. Dans la littérature, des études ont retrouvé une influence de la prématurité sur la tension artérielle à l'adolescence ou chez les adultes jeunes. Comparés à des enfants nés à terme, des adolescents de 16 ans anciens prématurés présentaient une différence moyenne ajustée de 5,1 mm Hg pour la tension artérielle systolique ($p=0,002$) et de 2,1 mm Hg pour la tension artérielle diastolique ($p=0,027$) [21]. Une autre étude chez de jeunes hommes âgés de 18 ans nés à un terme inférieur à 33 SA a montré une augmentation de la tension artérielle systolique de 3 mm Hg comparativement aux hommes nés à terme [68]. L'augmentation de la tension artérielle systolique dans cette étude est apparue inversement proportionnelle à l'âge gestationnel : le risque était 1,48 fois plus important pour les hommes nés entre 29 et 32 SA et 1,93 fois pour ceux nés entre 24 SA et 28 SA. Cette différence persiste avec l'âge chez les jeunes adultes : la tension artérielle systolique était plus élevée chez de jeunes adultes âgés de 18 à 24 ans prématurés de moins de 36 SA et chez de jeunes femmes âgées de 24 à 28 ans nées à un terme inférieur à 32 SA par rapport aux enfants nés à terme [52, 69]. L'impact chez

les anciens prématurés se traduit par une hausse de la consommation de traitements antihypertenseurs à l'âge adulte. Ainsi, parmi les jeunes adultes d'une cohorte suédoise, l'odds ratio de la prescription d'un traitement antihypertenseur était de 2,51 (IC 95 % : 1,11 – 5,68) pour les extrêmes prématurés par rapport aux enfants nés à terme [22].

Toutefois les résultats divergent chez les anciens prématurés à un âge prépubère. D'une part, la cohorte anglaise EPICure (*Extremely Premature Infants*) évaluant la survie et l'état de santé d'extrêmes prématurés nés à un terme de 22 à 26 SA ne retrouvait pas de différence de tension artérielle à l'âge de 6 ans entre les extrêmes prématurés et les enfants témoins nés à terme [70]. Les tensions artérielles systolique et diastolique étaient respectivement plus basses de 2,3 et 2,4 mm Hg chez les extrêmes prématurés ; ces différences ont été imputées au retard de croissance post-natal. D'autre part, une méta-analyse plus récente a présenté un résultat contradictoire pour la tension artérielle dans l'enfance et l'adolescence des anciens prématurés [71]. En effet, les enfants prématurés inclus présentaient un terme de naissance moyen de 30,2 SA (de 28,8 à 34,1 SA), comparable à celui de notre étude et avaient une tension artérielle plus élevée que les enfants nés à terme. La tension artérielle systolique était augmentée de 2,5 mm Hg (IC 95 % : 1,7 – 3,3 mm Hg) pour l'ensemble des études et même de 3,8 mm Hg (IC 95 % : 2,6 – 5,0 mm Hg) pour cinq études remplissant plus de critères de qualité. Dans ce sens, d'autres études ont mis en évidence une tension artérielle plus élevée chez les anciens prématurés avec un âge d'apparition précoce inférieur à trois ans. Chez d'extrêmes prématurés âgés de 2,5 ans, la tension artérielle apparaît plus élevée mais l'effet sur la TA systolique est réduit uniquement aux garçons alors que celui sur la TA diastolique est observé dans les deux sexes [24]. L'analyse des tensions artérielles à l'âge d'un, deux et trois ans de prématurés de petit poids de naissance a mis en évidence une tension artérielle systolique plus élevée dès l'âge d'un an chez ces enfants [65].

Dans notre étude, le retard de croissance intra-utérin n'influence pas la tension artérielle à deux ans mais un poids de naissance inférieur à 1000 g augmente de façon non significative la tension artérielle à l'âge de deux ans. Le seul paramètre anthropométrique significatif est le périmètre crânien inférieur au 10^{ème} percentile : il est plus fréquemment associé à une mesure anormale de la tension artérielle à l'âge de deux ans ($p < 0,05$). Cette différence pourrait s'expliquer par un retard de croissance intra-utérin plus sévère et plus précoce au cours de la grossesse. Dans la littérature, le retard de croissance intra-utérin est

reconnu comme facteur de risque d'élévation de la tension artérielle. Chez des enfants nés à terme, le risque d'hypertension artérielle était 1,8 fois plus élevé dès la petite enfance en cas de RCIU (IC 95 % : 1,2 – 2,7) [72]. Deux études ont retrouvé une augmentation de la tension artérielle systolique dès l'âge d'un an chez les enfants prématurés nés avec un très petit poids de naissance [25, 65]. Une large cohorte de jumeaux suédois a permis de montrer que le jumeau avec le plus petit poids de naissance présentait un risque augmenté d'hypertension artérielle, indépendamment des facteurs génétiques, suggérant l'importance de l'environnement fœtal [73]. Une méta-analyse ayant inclus 20 études s'intéressant à l'association poids de naissance et tension artérielle a mis en évidence une relation inverse entre le poids de naissance et le risque ultérieur d'hypertension artérielle, touchant essentiellement la tension artérielle systolique [74]. Plus précisément, les individus pesant moins de 2,5 kg à la naissance avaient une tension artérielle systolique plus élevée de 2,3 mm Hg que les individus pesant plus de 2,5 kg à la naissance (IC 95 % : 1,24 – 3,33 mm Hg).

La macrosomie n'influence pas la tension artérielle à l'âge de deux ans. En comparant des adolescents nés macrosomes (poids de naissance supérieur à 4000 grammes) à ceux nés à un poids de naissance compris entre 2500 et 4000 grammes, une étude chinoise a observé une augmentation de la tension artérielle systolique chez les adolescents nés macrosomes [75]. Une autre étude suggère que l'association d'un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile pour l'âge gestationnel et d'une augmentation de la tension artérielle décroît avec l'âge [76]. En effet, cette méta-analyse a retrouvé une augmentation des tensions artérielles systolique et diastolique et une prévalence de l'hypertension artérielle plus importante chez les jeunes enfants nés macrosomes comparativement à ceux avec un poids de naissance normal mais celles-ci étaient plus basses chez les adultes.

À ce jour, l'âge gestationnel et le petit poids de naissance apparaissent comme deux facteurs de risque d'égale importance pour l'hypertension artérielle chez les anciens prématurés [71, 74]. Cette association débute précocement dans la petite enfance et se majore à l'âge adulte pour atteindre les seuils d'hypertension artérielle, suggérant une aggravation des effets de la programmation fœtale par la croissance, l'âge et le mode de vie [77].

En plus des paramètres anthropométriques de naissance, nous nous sommes intéressés au poids et à la taille à l'âge de deux ans. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour la tension artérielle à deux ans mais un poids à deux ans inférieur à -2 DS augmente de façon non significative la tension artérielle à l'âge de deux ans. Ce résultat pourrait être secondaire à un retard de croissance extra-utérin ou à l'absence de rattrapage d'un retard de croissance intra-utérin. Il serait d'ailleurs intéressant d'évaluer le lien entre prise de poids post-natale insuffisante et tension artérielle ultérieure car la littérature s'est essentiellement intéressée à l'effet d'une prise de poids importante ou rapide dans l'enfance sur la tension artérielle. Dans notre étude, l'IMC supérieur au 97^{ème} percentile n'intervient pas sur la tension artérielle à l'âge de deux ans mais concerne uniquement 2,8 % des enfants inclus. Différentes études montrent qu'une prise de poids rapide dans l'enfance, que ce soit chez des enfants de petit poids de naissance ou de poids normal, est associée à un risque majoré d'hypertension artérielle et de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte [11, 78, 79]. Deux études menées à l'âge de trois ans retrouvent cet effet dès la petite enfance. Une augmentation rapide de l'IMC dans les six premiers mois de vie est associée à une tension artérielle systolique plus élevée à l'âge de trois ans, en particulier chez les enfants de petit poids de naissance [80]. Une croissance accélérée, survenant le plus souvent chez ceux nés avec un petit poids de naissance, semble également affecter la tension artérielle dans la petite enfance : la tension artérielle systolique augmente de 0,2 mm Hg pour toute augmentation de poids de 100 grammes [81]. De plus une prise de poids et surtout l'augmentation rapide de l'IMC pendant les six premiers mois de vie sont associées avec une augmentation importante du risque d'obésité à l'âge de trois ans, lui-même facteur de risque d'hypertension artérielle [82].

La prématurité et le retard de croissance intra-utérin sont deux facteurs de risque d'altération de la néphrogénèse. En effet celle-ci débute précocement pendant la vie utérine et s'étend de la 6^{ème} à la 36^{ème} SA [83]. Au terme de naissance des prématurés, la néphrogénèse est toujours active. La majorité des néphrons est normalement formée au cours du troisième trimestre de la grossesse [84]. Différentes études animales ont montré que la néphrogénèse se poursuit pendant les premières semaines de la vie extra-utérine mais que cet environnement est sous-optimal pour l'organogénèse [85 – 87]. Chez l'homme, les résultats provenant d'autopsie montrent une augmentation significative du nombre de néphrons formés après la

naissance mais un aspect morphologique anormal des glomérules est souvent observé [88]. Ces résultats suggèrent un nombre réduit de néphrons fonctionnels chez les reins prématurés, rendant ces enfants plus vulnérables à une altération de la fonction rénale, que ce soit en période post-natale précoce ou plus tard dans la vie [89, 90].

La dotation néphronique est en moyenne de 900 000 à un million de néphrons par rein, ce nombre variant approximativement de 200 000 à plus de 2,5 millions [91]. Les enfants prématurés ont des reins de volume inférieur aux enfants nés à terme et donc un nombre de néphrons probablement diminué ainsi qu'un débit de filtration glomérulaire abaissé à un âge corrigé de 38 SA [92]. Le nombre de néphrons est corrélé au poids de naissance : le retard de croissance intra-utérin exerce un effet important sur le développement rénal et serait à l'origine d'une réduction du nombre de néphrons de l'ordre de 30 à 35 % [93 – 95]. De nombreuses études, chez l'animal ou chez l'homme, ont prouvé le lien entre nombre de néphrons et hypertension artérielle. Chez le rat, une diminution du nombre de néphrons par restriction de la croissance post-natale est associée à une augmentation de la tension artérielle [96]. Chez l'homme, l'autopsie de 20 adultes a mis en évidence une réduction du nombre de glomérules par rein chez ceux atteints d'hypertension artérielle comparativement aux personnes du groupe contrôle [97]. De même, parmi 66 enfants néerlandais suivis pour un rein unique congénital (agénésie rénale ou rein dysplasique multikystique), la moitié d'entre eux présentait une hypertension artérielle et/ou une microalbuminurie [98]. Les enfants avec un petit poids de naissance ont, comme précédemment décrit, des reins de taille significativement plus petite et un débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé inférieur aux enfants avec un poids de naissance normal. Ce résultat souligne l'importance du suivi de la tension artérielle, protéinurie et fonction rénale chez tous les enfants ayant une réduction néphronique, surtout s'ils sont nés avec un petit poids de naissance. Il a été démontré que la réduction de la masse néphronique conduisait à des altérations glomérulaires à l'origine d'effets à long terme [99, 100] : l'hyperfiltration compensatrice est associée en premier lieu à une hypertrophie et une hypertension glomérulaire puis à une hypertension artérielle systémique, protéinurie et glomérulosclérose. Ce phénomène est le point de départ d'un cercle vicieux pouvant aboutir à une maladie rénale chronique. Les résultats d'une étude suggèrent une apparition précoce de cette hyperfiltration compensatrice chez les enfants ayant une réduction néphronique. En effet le suivi de prématurés de très petit poids de naissance à l'âge d'un à trois ans a permis d'observer non seulement une augmentation de la tension artérielle

dès l'âge d'un an mais aussi une augmentation du débit de filtration glomérulaire [65]. Les enfants ayant une tension artérielle supérieure au 90^{ème} percentile avaient également un taux plus bas de cystatine C. La cystatine C est une protéine endogène à élimination rénale exclusive. Contrairement à la créatininémie, elle n'est pas influencée par l'âge après un an et par la masse musculaire. Son dosage est plus fiable que celui de la créatinine plasmatique [101]. Coûteux, il est encore peu utilisé en pratique. L'étude précédente retrouvait également un débit de filtration glomérulaire estimé plus élevé à l'âge d'un an chez les enfants avec une TA supérieure au 90^{ème} percentile. Une baisse du DFG estimé était observée à l'âge de trois ans, inversement proportionnelle au poids de naissance et à l'âge gestationnel. Cependant le nombre de néphrons n'est pas le seul facteur contribuant au risque de maladie rénale et une réduction de la dotation néphronique n'est pas suffisante pour être responsable d'une maladie rénale sans l'intervention d'autres facteurs.

La fonction rénale est déterminée par la mesure du débit de filtration glomérulaire. La clairance de l'inuline est le *gold standard* pour cette mesure. L'inuline est un marqueur glomérulaire exogène librement filtré par le glomérule qui n'est ni réabsorbé ni sécrété par le tubule. Mais cette mesure de la clairance urinaire n'est pas utilisée en pratique courante car difficile à réaliser chez le jeune enfant. Nous avons choisi une estimation basée sur le calcul de la clairance de la créatinine plasmatique. La créatinine est librement filtrée par le glomérule mais est aussi sécrétée par le tubule. Cette sécrétion augmente proportionnellement à l'altération du débit de filtration glomérulaire et entraîne une surestimation de celui-ci en cas d'insuffisance rénale sévère [102]. Il faut une perte de fonction du rein de 25 à 50 % pour observer une élévation de la créatinine plasmatique, celle-ci pouvant prendre plusieurs jours pour s'établir [33]. De plus en période néonatale la bilirubine interfère avec la réaction de Jaffé utilisée pour le dosage de la créatinine plasmatique [103]. Cette variable n'a pas été intégrée dans notre étude et pourrait modifier nos résultats. Bien que la clairance calculée de la créatinine plasmatique soit un marqueur peu adapté en période néonatale, elle reste la seule utilisée au quotidien [32]. L'insuffisance rénale aiguë n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur favorisant une élévation de la tension artérielle à l'âge deux ans. Néanmoins des études suggèrent que les nouveau-nés ayant souffert d'une perte de néphrons par atteinte hypoxique, ischémique ou néphrotoxique sont à risque de développer ultérieurement une insuffisance rénale [104, 105]. Les prématurés avec retard de croissance intra-utérin ont un risque accru d'insuffisance rénale aiguë néonatale avec une probable réduction néphronique.

De ce fait, ils sont plus à risque de développer une hypertension artérielle, une protéinurie et à plus long terme une insuffisance rénale chronique [106]. Il reste essentiel de dépister l'apparition d'une atteinte décalée chez les prématurés. La recherche d'une protéinurie et le dosage de la créatinine plasmatique lors de la consultation à deux ans auraient été intéressantes. En effet, une étude réalisée dans une cohorte d'ex-prématurés âgés de 4 ans a retrouvé une albuminurie présente chez 14,4 % d'entre eux [107]. Elle était plus présente chez les enfants ayant une taille supérieure ou égale à - 1 DS (19,3 % vs 6,8 % ; $p < 0,05$). Ces mêmes enfants présentaient également une tension artérielle plus élevée que les enfants ayant une taille inférieure à - 1 DS. Le dépistage de la protéinurie et la surveillance de la croissance rénale permettraient une prise en charge spécifique et l'application précoce des mesures de néphroprotection pour maintenir le capital néphronique fonctionnel le plus longtemps possible.

L'administration de traitements néphrotoxiques a concerné la grande majorité de notre cohorte avec 82,3 % des enfants en ayant reçu au moins un dont une importante utilisation des aminosides. L'effet de ces traitements sur la tension artérielle à l'âge de deux ans n'est pas significatif. Tous ces traitements néphrotoxiques ont prouvé leur efficacité pour chacune de leurs indications chez le nouveau-né. Leur néphrotoxicité a surtout été désignée comme une cause d'insuffisance rénale aiguë [108]. L'administration de traitements néphrotoxiques pendant la grossesse ou la période néonatale peut interférer avec la néphrogénèse et contribuer à un large éventail de séquelles [41, 109, 110]. La littérature s'est essentiellement intéressée aux effets sur la tension artérielle ou la fonction rénale après administration d'indométacine. L'efficacité et les effets secondaires immédiats de l'ibuprofène comparativement à l'indométacine ont été analysés dans de multiples études, l'ibuprofène est apparu aussi efficace dans le traitement médical du canal artériel avec une réduction du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante et d'insuffisance rénale transitoire [43]. Par contre les effets à long terme de l'ibuprofène n'ont pas encore été à ce jour évalués. Concernant l'indométacine, une étude américaine ne retrouvait pas de modification de la tension artérielle systolique à l'âge d'un, deux et trois ans d'anciens prématurés de petit poids de naissance après exposition post-natale à ce traitement [25]. Ce résultat s'accorde aux résultats obtenus dans notre étude pour l'ibuprofène et dans une autre qui a suivi d'anciens prématurés de moins de 33 SA à l'âge de deux et quatre ans et n'a pas observé d'influence de l'administration néonatale

d'indométacine sur la croissance, structure ou fonction rénale [111]. Cependant cette étude a mis en évidence une différence significative après administration de furosémide entre le groupe exposé et le groupe témoin. La durée du traitement apparaissait comme un facteur de risque d'anomalie rénale avec au moins un des résultats suivants : échostructure rénale anormale, clairance de la créatinine plasmatique diminuée et tension artérielle (systolique et diastolique) supérieure au 95^{ème} percentile pour l'âge. L'administration prolongée de furosémide est un des facteurs de risque de néphrocalcinose en période néonatale chez les prématurés d'étiologie multifactorielle [45]. La résolution de la néphrocalcinose néonatale survient spontanément dans la majorité des cas au cours des premières années de vie [112]. Cependant les prématurés atteints de néphrocalcinose peuvent présenter des séquelles glomérulaires et tubulaires à long terme avec une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé. Bien que le faible effectif d'enfants (4 sur 42) atteints d'une néphrocalcinose persistante à un âge moyen de 7,5 ans n'ait pas permis de mettre en évidence un lien avec la tension artérielle, le suivi à long terme semble nécessaire [113].

La vancomycine est largement utilisée en cas d'infection secondaire, suspectée ou confirmée. La néphrotoxicité de la vancomycine est la conséquence d'une altération de la fonction tubulaire, le plus souvent transitoire. Son risque augmente pour un taux résiduel supérieur à 15 mg/l et pour des durées d'utilisation prolongée [114]. Compte tenu de l'immaturation rénale des prématurés, il apparaît essentiel de monitorer le taux résiduel en cours de traitement et d'adapter la posologie pour prévenir ce risque toxique. Son association à une augmentation de la tension artérielle des anciens prématurés n'a pas été retrouvée dans la littérature.

Le sexe n'intervient pas dans nos résultats sur la tension artérielle à l'âge de deux ans. A l'âge adulte, l'effet du sexe sur la tension artérielle est bien documenté dans la littérature : avant la ménopause, les femmes présentent un risque cardiovasculaire plus faible que les hommes pour le même âge, ce risque disparaît après la ménopause et la prévalence d'hypertension artérielle rejoint celle des hommes [115]. Après ajustement pour le sexe, les garçons d'une cohorte d'adolescents américains présentaient une tension artérielle systolique plus élevée et une TA diastolique plus basse que les filles [21]. Ces résultats suggèrent un effet protecteur des hormones sexuelles féminines contre l'hypertension artérielle après la puberté. Cette différence liée au sexe n'est pas retrouvée dans l'enfance.

Les facteurs maternels pouvant affecter le risque de prématurité et de petit poids sont nombreux. Nous nous sommes donc intéressés à la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse (HTA maternelle ou prééclampsie), d'un diabète gestationnel, à l'administration d'une corticothérapie anténatale et à la consommation de tabac ou d'alcool. Nous avons choisi ces facteurs anténataux en raison de leur possible modification par une intervention ciblée et de leur rôle dans la majorité des naissances prématurées et des retards de croissance intra-utérins dans les pays développés [116 – 118].

Les troubles hypertensifs de la grossesse (HTA et prééclampsie) exposent les enfants à un risque plus important de complications cardiovasculaires à l'âge adulte. Dans notre étude, l'HTA maternelle et la prééclampsie augmentent de façon non significative de la tension artérielle à l'âge de deux ans. L'absence de significativité s'accorde avec les résultats d'autres cohortes évaluant la tension artérielle des prématurés dans la petite enfance [24, 119]. Cependant le rôle des troubles hypertensifs de la grossesse devient significatif avec l'âge. Les résultats de deux études menées dans la cohorte anglaise ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) ont retrouvé une augmentation de la tension artérielle à l'âge de 9 à 12 ans chez les enfants nés de mères ayant présenté une HTA gravidique ou une prééclampsie [120, 121]. Une autre étude anglaise s'est intéressée à l'âge de survenue de la prééclampsie et au retentissement que celle-ci pourrait exercer sur la tension artérielle [122]. La survenue d'une prééclampsie avant 34 SA était associée plus fréquemment à une naissance prématurée et à un nouveau-né de petit poids de naissance. Elle était également associée de manière significative à une tension artérielle systolique plus élevée de 6 mm Hg chez les enfants âgés de 6 à 13 ans, comparativement aux enfants nés d'une prééclampsie plus tardive. L'association entre troubles hypertensifs de la grossesse et élévation de la tension artérielle perdure à l'âge adulte : la tension artérielle apparaissait plus élevée à l'âge de 21 ans pour les jeunes femmes dont la mère avait présenté un trouble hypertensif pendant la grossesse [123]. Des facteurs de risque additionnels d'HTA n'ont pas été pris en compte dans cette étude en raison du caractère rétrospectif du recueil des données, notamment les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire ou une obésité maternelle. Pourtant le rôle du poids maternel avant ou pendant la grossesse sur le risque cardiovasculaire pour la descendance a souvent été analysé. D'ailleurs, il existe un lien entre l'élévation de la tension artérielle des enfants et la faible prise de poids de la mère pendant la grossesse. Une cohorte anglaise a constaté qu'une prise de poids réduite entre 18 et 28 SA chez certaines mères était associée à une tension

artérielle significativement plus élevée chez leur enfant à l'âge de 11 ans [124]. De même une prise de poids excessive pendant la grossesse est également associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Ainsi, parmi les mères incluses dans la cohorte anglaise ALSPAC, un poids maternel excessif avant la grossesse ou une prise pondérale précoce durant les 14 premières semaines de la grossesse étaient associés à une adiposité plus importante et à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les enfants à l'âge de 9 ans [125]. Il apparaît donc probable que l'élévation de la tension artérielle chez les enfants d'une mère ayant une obésité prégestationnelle ou une prise de poids excessive pendant la grossesse soit secondaire au risque de surpoids durant l'enfance.

Le diabète gestationnel fait partie des complications fréquemment rencontrées au cours de la grossesse. Il n'influence pas nos résultats pour la tension artérielle à l'âge de deux ans. En plus d'une altération de la néphrogénèse fœtale [126, 127], une étude sur un modèle murin a décrit chez les descendants une augmentation de la tension artérielle, une microalbuminurie et une intolérance au glucose induites par le diabète maternel [128]. Cet effet sur la tension artérielle est également retrouvé chez l'homme. Une méta-analyse récente ayant inclus 13 études a décrit une tension artérielle systolique plus élevée chez les enfants de mère diabétique avec une différence moyenne de 1,88 mm Hg ($p < 0,05$). Cette association était significative pour le diabète gestationnel mais non concluante pour le diabète de type I [129]. Cependant, toutes les études ne s'accordent pas sur cette association. Parmi les enfants d'une cohorte américaine nés à un terme inférieur à 37 SA et un poids de naissance inférieur à 2500 grammes, la présence d'un diabète gestationnel n'était pas associée à une élévation de la tension artérielle à l'âge de 6,5 ans [119]. Le traitement du diabète gestationnel réduit le risque de macrosomie et contribuerait à réduire la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique [130]. L'hypertension artérielle s'associe à plusieurs anomalies métaboliques (obésité abdominale, dyslipidémie et intolérance au glucose) pour définir le syndrome métabolique. Une étude américaine a retrouvé une tension artérielle supérieure au 90^{ème} percentile chez 4,9 % des adolescents en surpoids présentant des critères pour un syndrome métabolique [131]. Il apparaît donc important de dépister et de traiter un diabète gestationnel, mais également de surveiller pendant l'enfance le poids et la tension artérielle des enfants ayant été exposés à un diabète gestationnel.

La corticothérapie anténatale est indiquée chez toute femme à risque imminent d'accouchement prématuré avant 34 SA. L'efficacité des corticoïdes administrés à la mère en anténatal est maintenant bien démontrée avec une diminution de la morbidité et de la mortalité des enfants prématurés [132]. Ce traitement diminue l'incidence de la maladie des membranes hyalines et des hémorragies intra-ventriculaires. Il favorise également la stabilité hémodynamique, la fermeture du canal artériel et aurait un effet bénéfique sur l'incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes [133]. Des études ont également montré un effet favorable sur la maturation de la fonction rénale fœtale et néonatale se traduisant par un démarrage précoce de la diurèse et une augmentation de la réabsorption proximale de sodium [134, 135]. Différentes études s'intéressant à la tension artérielle après administration d'une corticothérapie anténatale n'ont pas montré d'influence significative à l'âge adulte. Une première étude ne montrait pas de différence de tension artérielle à l'âge de 30 ans entre le groupe exposé à la betaméthasone et le groupe placebo [136]. Une autre étude ne retrouvait pas d'effet significatif à long terme sur la tension artérielle mais une diminution du débit de filtration glomérulaire chez les survivants âgés de 19 ans, abaissé de 5 ml/min/1,73 m² après administration anténatale de betaméthasone [137]. De plus, pour des administrations anténatales répétées de corticoïdes, les enfants du groupe traité (traitement initial d'au moins 7 jours et une injection répétée toutes les semaines pour les grossesses < 32 SA à risque à accouchement prématuré persistant) et ceux du groupe témoin n'ont pas présenté de différence significative sur la tension artérielle à l'âge de deux ans [138].

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association entre la consommation maternelle de tabac ou d'alcool et la tension artérielle des enfants à l'âge de deux ans. Petit poids de naissance et réduction néphronique sont associés au tabagisme maternel [139]. L'association possible entre tension artérielle plus élevée chez les enfants et l'exposition anténatale au tabac n'a pas été confirmée à ce jour [117, 119, 140]. Il existe un risque augmenté, dose-dépendant, de prématurité et de retard de croissance intra-utérin en lien avec la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse [141]. L'association entre l'exposition anténatale à l'alcool et l'augmentation de la tension artérielle des descendants a été observée dans une étude expérimentale [142]. Après administration d'éthanol pendant la grossesse, les rats âgés d'un mois avaient une réduction néphronique de 10 à 15 % et une tension artérielle moyenne plus élevée de 10 mm Hg comparativement aux rats dont les mères avaient reçu du sérum salé.

La primiparité et l'âge maternel avancé étant deux facteurs de risque de prématurité [116], nous nous sommes intéressés à leur effet sur la tension artérielle à l'âge de deux ans. La multiparité influence significativement la tension artérielle des prématurés à l'âge de deux ans : elle est plus fréquemment associée à une tension artérielle normale ($p < 0,05$) sans explication évidente. Le lien entre multiparité et tension artérielle élevée chez l'enfant n'a pas été décrit dans la littérature. L'âge maternel n'intervient pas sur la tension artérielle à l'âge de deux ans dans notre étude. Dans la littérature, les résultats des études sur l'âge maternel sont variés et hétérogènes [117]. Une étude investie à partir de la cohorte anglaise ALSPAC ne trouvait pas de relation évidente entre l'âge maternel lors de la grossesse et la tension artérielle dans l'enfance après ajustement des facteurs confondants [143]. Une autre étude américaine portant sur des adolescents ex-prématurés retrouvait un âge maternel plus élevé associé à une tension artérielle systolique supérieure au 90^{ème} percentile [21].

Enfin les différentes morbidités néonatales (pulmonaires, cardiaques, neurologiques et infectieuses) n'influencent pas significativement la tension artérielle à deux ans de nos prématurés. Toutes les études ne s'accordent pas sur l'association entre morbidités néonatales et tension artérielle dans l'enfance. Ainsi la tension artérielle à 2,5 ans n'est pas corrélée avec les principales morbidités néonatales observées dans une cohorte d'extrêmes prématurés : ventilation mécanique, canal artériel persistant, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou 4, rétinopathie sévère ou entérocolite ulcéro-nécrosante [24]. Il en est de même à l'âge de 6,5 ans dans une cohorte américaine de prématurés de moins de 37 SA [119]. Le suivi à l'âge de 13 à 17 ans d'enfants traités pour une dysplasie broncho-pulmonaire n'a pas mis en évidence de différence significative de tension artérielle entre le groupe traité par dexaméthasone et le groupe placebo, même si une tension artérielle systolique supérieure au 95^{ème} percentile a été mesurée chez 15 % d'entre eux [144]. Ce résultat concorde avec celui d'une cohorte américaine retrouvant 16 % des enfants vus à une moyenne d'âge de 9 ans avec une tension artérielle supérieure ou égale au 95^{ème} percentile [145]. Même si dans cette dernière étude, la tension artérielle n'a été mesurée qu'à une seule consultation et par méthode oscillométrique comme dans notre étude, cette proportion non négligeable de tension artérielle anormale souligne l'importance du dépistage et de sa surveillance chez ces enfants au long cours. Une autre étude a mis en évidence une relation

entre une souffrance cérébrale néonatale et une tension artérielle diastolique supérieure au 90^{ème} percentile chez des prématurés à l'adolescence [21] : la survenue néonatale d'une hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV, d'une dilatation ventriculaire sévère ou d'une leucomalacie périventriculaire kystique était associée avec une augmentation de 6,3 mm Hg de la tension artérielle diastolique.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour le développement de maladie cardiovasculaire. Devant l'augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle en pédiatrie, de nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes de programmation fœtale. Ce concept a été proposé pour décrire l'influence de l'environnement intra-utérin ou des conditions de vie post-natales précoces sur le développement de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Des études récentes suggèrent un rôle clé des modifications épigénétiques dans la réponse aux facteurs nutritionnels et environnementaux. Le terme d'épigénétique désigne l'ensemble des changements d'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN. Ces changements, potentiellement réversibles, sont principalement des altérations de la méthylation de l'ADN et des modifications des histones [146].

De nombreux modèles expérimentaux se sont intéressés aux modifications épigénétiques impliquées dans la programmation fœtale de l'hypertension artérielle. Ces modifications surviennent sur des gènes influençant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou le système rénine angiotensine, responsables de la régulation de la tension artérielle. Des altérations du système rénine angiotensine ont ainsi été recherchées chez le rat après une restriction protidique pendant la gestation [147]. Cette étude a mis en évidence une diminution significative de la méthylation du promoteur du gène du récepteur à l'angiotensine II de type I dans les glandes surrénales chez la descendance des rats ayant subi une restriction protidique comparativement au groupe témoin. De cette hypométhylation résultait une augmentation du nombre de récepteurs à l'angiotensine II de type I. L'angiotensine ayant un rôle hypertenseur, cette modification épigénétique favoriserait le développement d'une hypertension artérielle ultérieure. Les résultats d'une autre étude ont également mis en évidence des modifications épigénétiques dans le rein [148]. Après induction d'un retard de croissance intra-utérin par ligature des artères utérines chez la rate enceinte, ses descendants présentaient une augmentation du nombre de cellules rénales en apoptose. Cette perturbation résultait d'une diminution de la méthylation du promoteur du gène p53 à l'origine d'une

augmentation de l'expression de sa protéine. La conséquence clinique se traduisait par une diminution significative du nombre de glomérules, facteur de risque d'hypertension artérielle ultérieure [96, 97]. Dans ces deux modèles, le développement de l'hypertension artérielle semble lié aux modifications épigénétiques secondaires à la perturbation de l'environnement intra-utérin.

Compte-tenu des résultats obtenus dans les nombreuses études animales, l'implication des modifications épigénétiques dans la programmation fœtale des maladies cardiovasculaires suscitent un intérêt croissant chez l'homme. Une étude récente conduite chez des américains d'origine africaine âgés de 14 à 30 ans a observé une différence de méthylation de l'ADN dans les leucocytes entre les sujets hypertendus et les sujets normotendus, avec un taux plus élevé chez les malades [149]. Ce résultat suggère un rôle potentiellement important des modifications de la méthylation de l'ADN dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. Il serait intéressant d'analyser les modifications de la méthylation de l'ADN chez les anciens prématurés et de rechercher un potentiel lien entre l'augmentation de la tension artérielle, maintenant admise à l'adolescence et à l'âge adulte jeune, et les modifications épigénétiques secondaires à la perturbation de l'environnement intra-utérin ou des conditions de vie post-natales précoces. L'identification de cibles épigénétiques pourrait être importante dans la mise en place de stratégies diagnostiques et le développement de nouveaux traitements pour traiter les maladies induites par la programmation fœtale.

5. Conclusion

Cette étude est la première étude dans notre centre sur la tension artérielle à l'âge de deux ans de nos anciens grands prématurés. Malgré l'harmonisation récente de la définition de l'hypertension artérielle chez les enfants, elle reste encore sous-diagnostiquée et peu recherchée : seulement un tiers des anciens prématurés a eu une prise de la tension artérielle lors de la consultation à l'âge de deux ans alors que la moitié de valeurs était anormale. La recherche des facteurs de risque d'augmentation de la tension artérielle est devenue essentielle en raison du phénomène de « tracking ». La prématurité et le petit poids de naissance sont apparus comme deux facteurs de risque d'augmentation de la tension artérielle se manifestant précocement dans l'enfance et pouvant progresser vers l'hypertension artérielle à l'adolescence ou chez les jeunes adultes. Toute naissance prématurée expose à un risque de réduction néphronique, potentiellement majoré un petit poids de naissance, une insuffisance rénale ou de l'administration de traitements néphrotoxiques en période néonatale. Les anciens prématurés sont donc plus vulnérables et il est essentiel de sensibiliser davantage les pédiatres à surveiller leur tension artérielle et leur fonction rénale dès la petite enfance.

Chaque grands prématurés devrait bénéficier d'un dosage de créatinine plasmatique avant la sortie d'hospitalisation vers 36 semaines d'aménorrhée d'âge corrigé, d'une prise annuelle de la tension artérielle et d'une recherche de protéinurie par bandelette urinaire une fois par an également, voire même d'une recherche plus sensible de microalbuminurie sur échantillon, afin de dépister les enfants à risque d'exprimer précocement des signes de réduction néphronique. En cas d'altération de la fonction rénale, des mesures de néphroprotection pourraient être mises en place rapidement pour prévenir la dégradation du capital néphronique : limiter l'excès protidique et l'apport sodé, éviter les traitements néphrotoxiques. Une nouvelle étude prospective incluant ces différents paramètres serait intéressante à réaliser afin de mieux évaluer la tension artérielle des anciens prématurés, l'hypertension artérielle et la microalbuminurie étant deux signes d'apparition précoce en cas d'altération de la fonction rénale.

6. ANNEXES

Annexe 1 : Normes du quatrième rapport américaine de tensions artérielles systolique et diastolique selon le sexe, l'âge et le percentile de la taille [2].

Normes de tension artérielle chez les garçons à l'âge de 2 ans selon le percentile de taille :

TA Percentile	TA systolique en mm Hg							TA diastolique en mm Hg						
	Percentile de taille							Percentile de taille						
	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
50 ^{ème}	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
90 ^{ème}	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
95 ^{ème}	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
99 ^{ème}	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71

Normes de tension artérielle chez les filles à l'âge de 2 ans selon le percentile de taille :

TA Percentile	TA systolique en mm Hg							TA diastolique en mm Hg						
	Percentile de taille							Percentile de taille						
	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
50 ^{ème}	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
90 ^{ème}	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
95 ^{ème}	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
99 ^{ème}	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72

Annexe 2 : Recommandations pour la taille des brassards selon l'âge [2].

Age	Largeur (cm)	Hauteur (cm)	Circonférence maximale (cm)
Nouveau-né	4	8	10
Nourrisson	6	12	15
Enfant	9	18	22
Adolescent	10	24	26
Adulte	13	30	34
Obèse	16 - 20	38 - 42	44 - 52

Annexe 3 : Comparaison des normes françaises de 1980 [56] et américaines de 2004 [2] pour le percentile définissant l'HTA.

Garçons

Taille (cm)	Age pour une taille au 50 ^{ème} percentile (mois)		Percentile TAS / TAD		
	France	USA	France : 97,5 ^{ème}	France : 95 ^{ème}	USA : 95 ^{ème}
95	36	36	117/71	113/66	110/66
105	54	53	118/74	116/69	112/71
115	72	72	122/75	119/71	114/75
125	96	91	125/75	122/73	116/78
135	118	112	128/76	125/74	119/80
145	141	136	131/78	127/75	123/81
155	162	155	135/80	132/77	126/82
165	177	170	144/82	138/80	130/83
175	228	201	151/84	145/82	136/86

Filles

Taille (cm)	Age pour une taille au 50 ^{ème} percentile (mois)		Percentile TAS / TAD		
	France	USA	France : 97,5 ^{ème}	France : 95 ^{ème}	USA : 95 ^{ème}
95	39	38	113/70	110/66	108/68
105	57	56	115/72	112/70	110/72
115	78	73	118/74	115/72	112/74
125	99	91	121/75	118/72	115/76
135	120	113	125/76	123/73	118/78
145	140	134	130/77	127/75	122/80
155	159	151	135/78	127/75	124/81
165	-	-	138/81	131/76	-
175	-	-	145/84	134/80	-

Pour les normes américaines : chez les adolescents une TAS/TAD > 120/80 mm Hg est considérée comme HTA.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996 Oct ; 98(4 Pt 1): 649-58.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug ; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.
3. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr*. 1989 Apr ; 114(4 Pt 1): 664-9.
4. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr*. 2007 Jun ; 150(6): 640-4, 644.e1.
5. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*. 1992 Sep 15 ; 136(6): 633-45.
6. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007 Feb ; 119(2): 237-46.
7. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 1988 Jul 9 ; 297(6641): 134-5.

8. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989 Mar 4 ; 298(6673): 564-7.
9. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, *et al*. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*. 1996 Sep 15 ; 94(6): 1310-5.
10. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996 Dec 15 ; 94(12): 3246-50.
11. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000 Jul ; 18(7): 815-31.
12. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other ? *Am J Hypertens*. 1988 Oct ; 1(4 Pt 1): 335-47.
13. Schreuder MF, Nauta J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Kidney Int*. 2007 Aug ; 72(3): 265-8.
14. Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Jan ; 296(1): F1-9.
15. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, *et al*. Epipage study group. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Mar ; 89(2): F139-44.
16. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008 Jan 19 ; 371(9608): 261-9.

17. Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev.* 2005 Sep ; 81(9): 753-61.
18. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun ; 163(7): 1723-9.
19. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, *et al.* Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation.* 2002 Mar 5 ; 105(9): 1088-92.
20. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frölich M, *et al.* Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth ? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics.* 2005 Sep ; 116(3): 725-31.
21. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr.* 2010 Dec ; 99(12): 1812-8.
22. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol.* 2011 Apr 1 ; 173(7): 797-803.
23. Bonamy AK, Martin H, Jörneskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med.* 2007 Dec ; 262(6): 635-42.
24. Bonamy AK, Källén K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatrics.* 2012 May ; 129(5): e1199-204.

25. Duncan AF, Heyne RJ, Morgan JS, Ahmad N, Rosenfeld CR. Elevated systolic blood pressure in preterm very-low-birth-weight infants ≤ 3 years of life. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jul ; 26(7): 1115-21.
26. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun ; 182(6): 1581-8.
27. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens*. 2002 May ; 16(5): 293-8.
28. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF); Société française de médecine périnatale (SFMP); Société française de néonatalogie (SFNN). [Multidisciplinary management of severe preeclampsia (PE). Experts' guidelines 2008]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Mar ; 28(3): 275-81.
29. Collège national des gynécologues et obstétriciens français; Société francophone du diabète. [Gestational diabetes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Dec ; 39(8 Suppl 2): S139, S338-42.
30. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996 ; 25(1): 61-70.
31. Mamelle N, Munoz F, Martin JL, Laumon B, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. II. Application for the diagnosis of intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996 ; 25(1): 71-7.
32. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May ; 71(10): 1028-35.

33. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* 2009 Feb ; 24(2): 265-74.
34. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun ; 34(3): 571-90.
35. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, *et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar ; 20(3): 629-37.
36. Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KG, Brocklebank JT, Newell SJ, *et al.* Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics.* 1999 Dec ; 104(6): e76.
37. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007 Nov ; 22(11): 1839-48.
38. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child.* 2000 Jan ; 82(1): 71-5.
39. Rasoulpour M, Marinelli KA. Systemic hypertension. *Clin Perinatol.* 1992 Mar ; 19(1): 121-37.
40. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 Apr ; 92(4): 529-34.

41. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FG, Masereeuw R, van den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan ; 6(1): 212-7.
42. 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 Jan 23 ; (1): CD003481.
43. 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*. 2013 Apr 30 ; 4: CD003481.
44. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Malienou R, Meulemans A, Merlet-Benichou C. Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicology*. 1987 Mar ; 43(3): 301-13.
45. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PH, Holscher HC, Zonderland HM, *et al*. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int*. 2000 Nov ; 58(5): 2102-10.
46. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. Auxologie méthode et séquences. Théraplix Paris; 1979.
47. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991 Jan ; 45(1): 13-21.
48. Park MK, Menard SM. Accuracy of blood pressure measurement by the Dinamap monitor in infants and children. *Pediatrics*. 1987 Jun ; 79(6): 907-14.
49. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I- sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ*. 2001 Apr 21 ; 322(7292): 981-5.

50. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 Jan ; 155(1): 50-3.
51. Duncan AF, Rosenfeld CR, Morgan JS, Ahmad N, Heyne RJ. Interrater reliability and effect of state on blood pressure measurements in infants 1 to 3 years of age. *Pediatrics.* 2008 Sep ; 122(3): e590-4.
52. Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol.* 2000 Dec ; 15(3-4): 215-20.
53. Keijzer-Veen MG, Dülger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar ; 25(3): 509-16.
54. Chaudhuri A. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jul ; 28(7): 995-9.
55. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA.* 2007 Aug 22 ; 298(8): 874-9.
56. André JL, Deschamps JP, Gueguen R. [Arterial blood pressure in 17,067 children and adolescents. Variation with age and height]. *Arch Fr Pediatr.* 1980 Aug-Sep ; 37(7): 477-82.
57. de Man SA, André JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, *et al.* Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens.* 1991 Feb ; 9(2): 109-14.

58. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009 Sep ; 27(9): 1719-42.
59. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987 Jan ; 79(1): 1-25.
60. Boyer O. Hypertension artérielle de découverte fortuite. Pas à Pas. *Arch Pediatr*. 2010 ; 17(HS2) : 8.
61. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun ; 21(6): 811-9.
62. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19 ; 338: b1665.
63. André JL, Spyckerelle Y, Gueguen R. [Future of blood pressure in young adults during a 15-year follow-up]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995 Aug ; 88(8): 1187-91.
64. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008 Jun 24 ; 117(25): 3171-80.
65. Frankfurt JA, Duncan AF, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1-3 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2012 Dec ; 27(12): 2285-91.

66. Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A. A gestation- and postnatal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2008 Mar ; 28(3): 226-9.
67. Sonntag J, Prankel B, Waltz S. Serum creatinine concentration, urinary creatinine excretion and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500 g. *Eur J Pediatr*. 1996 Sep ; 155(9): 815-9.
68. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005 Nov 29 ; 112(22): 3430-6.
69. Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr*. 2012 Sep ; 161(3): 390-396.e1.
70. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Mar ; 93(2): F108-14.
71. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012 Feb ; 59(2): 226-34.
72. Shankaran S, Das A, Bauer CR, Bada H, Lester B, Wright L, *et al*. Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Sep ; 160(9): 977-81.

73. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, de Faire U, Kramer MS, Pawitan Y, *et al.* Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation*. 2007 Jun 12 ; 115(23): 2931-8.
74. Mu M, Wang SF, Sheng J, Zhao Y, Li HZ, Hu CL, *et al.* Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Feb ; 105(2): 99-113.
75. Li Y, Wu J, Yu J, Gao E, Meads C, Afnan M, *et al.* The EBM-CONNECT Collaboration. Is fetal macrosomia related to blood pressure among adolescents ? A birth cohort study in China. *J Hum Hypertens*. 2013 Apr 18.
76. Zhang Y, Li H, Liu SJ, Fu GJ, Zhao Y, Xie YJ, *et al.* The associations of high birth weight with blood pressure and hypertension in later life: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2013 Aug ; 36(8): 725-35.
77. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, *et al.* Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013 Jul 20 ; 382(9888): 273-83.
78. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001 Apr 21 ; 322(7292): 949-53.
79. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27 ; 353(17): 1802-9.
80. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J, Kleinman KP, Gillman MW. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J Pediatr*. 2007 Dec ; 151(6): 670-4.

81. Min JW, Kong KA, Park BH, Hong JH, Park EA, Cho SJ, *et al.* Effect of postnatal catch-up growth on blood pressure in children at 3 years of age. *J Hum Hypertens.* 2007 Nov ; 21(11): 868-74.
82. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. *Pediatrics.* 2009 Apr ; 123(4): 1177-83.
83. Woolf AS. Embryology. *In:* Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004: 1113-20.
84. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the dissector method and Cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991 Jun ; 64(6): 777-84.
85. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Dec ; 297(6): F1668-77.
86. Sutherland MR, Gubhaju L, Black MJ. Stereological assessment of renal development in a baboon model of preterm birth. *Am J Nephrol.* 2011 ; 33 Suppl 1: 25-33.
87. Stelloh C, Allen KP, Mattson DL, Lerch-Gaggl A, Reddy S, El-Meanawy A. Prematurity in mice leads to reduction in nephron number, hypertension, and proteinuria. *Transl Res.* 2012 Feb ; 159(2): 80-9.
88. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology (Carlton).* 2013 Mar ; 18(3): 180-2.

89. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, *et al.* Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul ; 22(7): 1365-74.
90. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM. Oligonephropathy of prematurity. *Am J Perinatol.* 2012 Feb ; 29(2): 115-20.
91. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2011 Sep ; 26(9): 1529-33.
92. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: Oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol.* 2013 Sep ; 28(9): 1791-6.
93. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Apr ; 99(4): 296-301.
94. Ingelfinger JR, Schnaper HW. Renal endowment: developmental origins of adult disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Sep ; 16(9): 2533-6.
95. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, Gubhaju L, Zimanyi MA, Black MJ. Low Birth Weight due to Intrauterine Growth Restriction and/or Preterm Birth: Effects on Nephron Number and Long-Term Renal Health. *Int J Nephrol.* 2012 ; 2012: 136942.
96. Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.* 2008 Jul ; 74(2): 187-95.
97. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9 ; 348(2): 101-8.

98. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, Delemarre-Van de Waal HA, Van Wijk JA. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health*. 2008 Jun ; 44(6): 363-8.
99. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996 Jun ; 49(6): 1774-7.
100. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl*. 1997 Dec ; 63: S124-7.
101. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009 May ; 24(5): 929-41.
102. Dubourg L. Exploration fonctionnelle. In: Néphrologie pédiatrique. Cochat P, Bérard E. Doin éditeurs Wolters Kluwer France. 2011 ; 12: 55-58.
103. Vaishya R, Arora S, Singh B, Mallika V. Modification of Jaffe's kinetic method decreases bilirubin interference: A preliminary report. *Indian J Clin Biochem*. 2010 Jan ; 25(1): 64-6.
104. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2003 Sep ; 18(9): 887-93.
105. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol*. 2004 Apr; 28(2): 112-23.
106. Aly H, Davies J, El-Dib M, Massaro A. Renal function is impaired in small for gestational age premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Mar ; 26(4): 388-91.

107. Vieux R, Hascoët JM, Franck P, Guillemin F. Increased albuminuria in 4-year-old preterm-born children with normal height. *J Pediatr*. 2012 Jun ; 160(6): 923-8.e1.
108. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 Dec ; 23(12): 2159-73.
109. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006 ; 29(5): 397-419.
110. Zaffanello M, Bassareo PP, Cataldi L, Antonucci R, Biban P, Fanos V. Long-term effects of neonatal drugs on the kidney. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Oct ; 23 Suppl 3: 87-9.
111. Ojala R, Ala-Houhala M, Ahonen S, Harmoinen A, Turjanmaa V, Ikonen S, *et al*. Renal follow up of premature infants with and without perinatal indomethacin exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jan ; 84(1): F28-33.
112. Porter E, McKie A, Beattie TJ, McColl JH, Aladangady N, Watt A, *et al*. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Sep ; 91(5): F333-6.
113. Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Schell-Feith EA, Zonderland HM, Holscher HC, Wolterbeek R, *et al*. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function ? *Pediatrics*. 2007 Mar ; 119(3): 468-75.
114. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb ; 57(2): 734-44.

115. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension*. 2006 Jun ; 47(6): 1168-74.
116. Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, *et al*. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Sep 10 ; 116(1): 3-15.
117. Brion MJ, Leary SD, Lawlor DA, Smith GD, Ness AR. Modifiable maternal exposures and offspring blood pressure: a review of epidemiological studies of maternal age, diet, and smoking. *Pediatr Res*. 2008 Jun ; 63(6): 593-8.
118. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5 ; 371(9606): 75-84.
119. Belfort MB, Gillman MW, McCormick MC. Prenatal and perinatal predictors of blood pressure at school age in former preterm, low birth weight infants. *J Perinatol*. 2012 Apr ; 32(4): 265-9.
120. Geelhoed JJ, Fraser A, Tilling K, Benfield L, Davey Smith G, Sattar N, *et al*. Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2010 Sep 21 ; 122(12): 1192-9.
121. Lawlor DA, Macdonald-Wallis C, Fraser A, Nelson SM, Hingorani A, Davey Smith G, *et al*. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur Heart J*. 2012 Feb ; 33(3): 335-45.

122. Lazdam M, de la Horra A, Diesch J, Kenworthy Y, Davis E, Lewandowski AJ, *et al.* Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension*. 2012 Nov ; 60(5): 1338-45.
123. Mamun AA, Kinarivala MK, O'Callaghan M, Williams G, Najman J, Callaway L. Does hypertensive disorder of pregnancy predict offspring blood pressure at 21 years ? Evidence from a birth cohort study. *J Hum Hypertens*. 2012 May ; 26(5): 288-94.
124. Clark PM, Atton C, Law CM, Shiell A, Godfrey K, Barker DJ. Weight gain in pregnancy, triceps skinfold thickness and blood pressure in offspring. *Obstet Gynecol*. 1998 Jan ; 91(1): 103-7.
125. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion MJ, Benfield L, *et al.* Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010 Jun 15 ; 121(23): 2557-64.
126. Amri K, Freund N, Duong Van Huyen JP, Merlet-Bénichou C, Lelièvre-Pégorier M. Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes*. 2001 May ; 50(5): 1069-75.
127. Tran S, Chen YW, Chenier I, Chan JS, Quaggin S, Hébert MJ, *et al.* Maternal diabetes modulates renal morphogenesis in offspring. *J Am Soc Nephrol*. 2008 May ; 19(5): 943-52.
128. Chen YW, Chenier I, Tran S, Scotcher M, Chang SY, Zhang SL. Maternal diabetes programs hypertension and kidney injury in offspring. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul ; 25(7): 1319-29.

129. Aceti A, Santhakumaran S, Logan KM, Philipps LH, Prior E, Gale C, *et al.* The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2012 Nov ; 55(11): 3114-27.
130. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun ; 202(6): 643-9.
131. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug ; 157(8): 821-7.
132. Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, Beaufile F. [Antenatal corticosteroids: benefits and risks]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Feb ; 34(1 Suppl): S111-7.
133. Crowley P. WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18 ; (3): CD000065.
134. Cattarelli D, Chirico G, Simeoni U. Renal effects of antenatally or postnatally administered steroids. *Pediatr Med Chir*. 2002 Mar-Apr ; 24(2): 157-62.
135. Dimitriou G, Kavvadia V, Marcou M, Greenough A. Antenatal steroids and fluid balance in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Nov ; 90(6): F509-13.
136. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, *et al.* Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 May 28 - Jun 3 ; 365(9474): 1856-62.

137. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frölich M, Walther FJ, Romijn JA, *et al.*; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Antenatal glucocorticoid treatment is not associated with long-term metabolic risks in individuals born before 32 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Nov ; 93(6): F442-7.
138. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20 ; 357(12): 1179-89.
139. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000 Aug ; 58(2): 770-3.
140. Leary SD, Brion MJ, Lawlor DA, Smith GD, Ness AR. Lack of emergence of associations between selected maternal exposures and offspring blood pressure at age 15 years. *J Epidemiol Community Health.* 2013 Apr; 67(4): 320-6.
141. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA) - a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2011 Nov ; 118(12): 1411-21.
142. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov ; 21(11): 1891-902.
143. Roberts RJ, Leary SD, Smith GD, Ness AR; ALSPAC Study Team. Maternal age in pregnancy and offspring blood pressure in childhood in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Hum Hypertens.* 2005 Nov ; 19(11): 893-900.

144. Jones RA; Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: II. Respiratory status, growth and blood pressure. *Pediatrics*. 2005 Aug ; 116(2): 379-84.
145. Washburn LK, Nixon PA, O'Shea TM. Follow-up of a randomized, placebo-controlled trial of postnatal dexamethasone: blood pressure and anthropometric measurements at school age. *Pediatrics*. 2006 Oct ; 118(4): 1592-9.
146. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet*. 2009 May ; 10(5): 295-304.
147. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJ. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*. 2007 Mar 2 ; 100(4): 520-6.
148. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, Laksana GS, Hsu JL, Lane RH. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Nov ; 285(5): R962-70.
149. Wang X, Falkner B, Zhu H, Shi H, Su S, Xu X, *et al*. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. *PLoS One*. 2013 ; 8(1): e53938.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : La prévalence de l'hypertension artérielle en pédiatrie a augmenté ces dernières années. Malgré l'harmonisation récente de la définition de l'hypertension artérielle et une tolérance moindre des chiffres élevés, celle-ci reste encore sous-diagnostiquée. La prématurité et le petit poids de naissance sont apparus comme deux facteurs de risque d'augmentation de la tension artérielle se manifestant précocement dans l'enfance et pouvant progresser vers l'hypertension artérielle à l'adolescence ou chez les jeunes adultes.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude épidémiologique au CHU de Rouen afin d'évaluer la tension artérielle à l'âge de deux ans et d'analyser les facteurs de risque en période fœtale et néonatale chez d'anciens prématurés.

Résultats : Notre étude est une étude descriptive, monocentrique et rétrospective concernant les prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée. Nous avons inclus 181 anciens prématurés nés entre le 01/01/2007 et le 32/12/2010. Le terme de naissance moyen était de 29,6 SA +/- 2,0 SA et le poids de naissance moyen de 1308,7 g +/- 399,2 g. Sur les 4 années étudiées, seulement 31 % des prématurés ont eu une mesure de la tension artérielle lors de la consultation à l'âge de deux ans, malgré une augmentation du nombre de mesure par année entre 2007 et 2010. La tension artérielle systolique moyenne était de 98 mm Hg +/- 12 mm Hg et diastolique moyenne de 56 mm Hg +/- 11 mm Hg. Une tension artérielle normale, définie par des valeurs inférieures au 90^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et la taille, a été retrouvée chez seulement 48,1 % des enfants. La primiparité et le périmètre crânien de naissance inférieur au 10^{ème} percentile étaient significativement associés à des chiffres de tension artérielle anormale à l'âge de deux ans.

Conclusion : Cette étude est la première étude dans notre centre sur la tension artérielle à l'âge de deux ans de nos anciens prématurés. L'hypertension artérielle chez les enfants reste encore sous-diagnostiquée. Chaque grand prématuré devrait bénéficier d'un dosage de créatinine plasmatique avant la sortie d'hospitalisation vers 36 semaines d'aménorrhée d'âge corrigé, d'une prise annuelle de la tension artérielle et d'une recherche de protéinurie par bandelette urinaire une fois par an également, voire même d'une recherche plus sensible de microalbuminurie sur échantillon, afin de dépister les enfants à risque d'exprimer précocement des signes de réduction néphronique.

Mots-clés : tension artérielle, grande prématurité, retard de croissance intra-utérin, fonction rénale.