



HAL
open science

Effets de l'ibuprofène sur la NIRS rénale dans le traitement du canal artériel chez le grand prématuré

Quitterie Laudouar

► **To cite this version:**

Quitterie Laudouar. Effets de l'ibuprofène sur la NIRS rénale dans le traitement du canal artériel chez le grand prématuré. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01166723

HAL Id: dumas-01166723

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01166723>

Submitted on 23 Jun 2015

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.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen. U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse N°3017

Thèse d'exercice pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 avril 2015

par Mademoiselle Quitterie LAUDOUAR

née le 19 Novembre 1986, à DAX

Effets de l'ibuprofène sur la NIRS rénale dans le
traitement du canal artériel chez le grand prématuré

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur RENESME Laurent

Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur GOUYON Jean Bernard

Membres du jury

Monsieur le Professeur FAYON Michael	Président
Monsieur le Professeur GOUYON Jean Bernard	Juge
Monsieur le Professeur THAMBO Jean Benoit	Juge
Monsieur le Docteur BRISSAUD Olivier	Juge
Monsieur le Docteur RENESME Laurent	Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur FAYON

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GOUYON

Pour avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse.
Recevez ici mes remerciements et ma gratitude.

A Monsieur le Professeur THAMBO

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon travail et de participer au jury de ma thèse
Pour votre enseignement.
Soyez assuré de ma grande considération et gratitude

A Monsieur le Docteur BRISSAUD

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury de ma thèse.
Pour votre enseignement tout au long de mes études.

A Monsieur le Docteur RENESME

Pour votre soutien, votre bienveillance et votre confiance tout au long de ces mois.
Recevez toute ma gratitude pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

A l'équipe médicale et paramédicale du service de réanimation néonatale de l'Hôpital des enfants du CHU de Bordeaux
Sans leur travail et leur dévouement auprès des enfants, cette étude n'aurait pas pu être possible.

REMERCIEMENTS

A mes parents, pour votre précieux soutien, vos valeurs et votre amour.

A mon frère, Lilian, toujours présent pour sa petite sœur.

A ma grande et merveilleuse famille.

A mes super cousins : Milou, Manon la manouche, Clémence (Louenn et Gaya), Marc, Mikael, Miriam, Nelly, Thierry, Pierre, Lisa, Laura...

A mon grand père, Aldo.

A la Dream Team Bordal. Vous êtes merveilleux, ne changez rien, je vous aime.

A Lili et N. Jary, et au bébé en route.

A Anaïs, ma copine de voyage tout autour du monde, du road trip islandais, en passant par les îles grecques, les souk de Marrakech, et jusqu'au fin fond de la Birmanie.

A Toto & S..... Vous êtes mes idoles. What else ?

A Dichoue et Dichou.

A Maidou, merci merci merci de m'avoir vendu la Réunion !

A mes copines et co-internes, à leur soutien, et aux fous rires que l'on a partagés: Elise, Marion, Aurélie, Céline, Camille, Jana, Sandra, Asseel, Julia, Maidou, Sarah, Rapha, Stéphanie, Coco, Céline, Claire, Sophie...

A Julie, merci pour les rando aux 4 coins de la Réunion qui ont permis de m'aérer l'esprit quand j'en avais besoin ... et merci pour ton rhum arrangé !

TABLE DES MATIERES

1. Le canal artériel.....	6
1.1 Embryologie	6
1.2 Physiologie de l'adaptation à la vie extra utérine	7
1.3 Canal artériel et prématurité.....	7
1.4 Diagnostic, apport de l'échographie transthoracique.....	9
1.5 Traitement médical	10
1.5.1 Efficacité	11
1.5.2 Tolérance.....	11
1.5.3 Schémas thérapeutiques	12
1.6 Traitement chirurgical	13
2 La Near Infrared Spectroscopy (NIRS).....	14
2.1 Introduction	14
2.2 Bases physiques de la NIRS	14
2.2.1 Coefficient d'extinction	15
2.2.2 Distance émetteur/récepteur	16
2.2.3 Puissance du laser	19
2.3 Indications	19
2.3.1 Exemple de la NIRS cérébrale	19
2.3.2 Exemple de la NIRS rénale.....	20
2.4 La fraction d'extraction en oxygène	20
2.5 Avantages	21
2.6 Matériel.....	22
3 Justification de l'étude.....	24
4 Matériel et méthode.....	25
4.1 Cadre de l'étude.....	25
4.2 Population d'étude	25
4.3 Protocole de prise en charge du canal artériel du CHU de Bordeaux	25
4.3.1 Indication de diagnostic échographique du canal artériel	25
4.3.2 Critères échographiques de traitement	26
4.3.3 Contre-indications au traitement médical par ibuprofène.....	26
4.3.4 Le traitement	26
4.3.5 Traitement adjuvant.....	27
4.3.6 Surveillance de la tolérance du traitement médical	27
4.3.7 Critères d'arrêt de traitement	27
4.4 Protocole d'utilisation de la NIRS.....	27
4.4.1 Matériel.....	27
4.4.2 Enregistrement et analyse des données.....	28
4.5 Recueil des données	29
4.5.1 Paramètres cliniques.....	29
4.5.2 Paramètres biologiques	29
4.5.3 Paramètres échographiques	30
4.6 Critères de jugement	30
4.6.1 Critère de jugement principal	30
4.6.2 Critère de jugement secondaire	30
4.7 Schéma de l'étude	31
4.8 Analyse statistique des données.....	32
4.9 Ethique	32

5	Résultats	33
5.1	Description de la population	33
5.2	Evolution du canal artériel	38
5.3	Evolution des critères de jugement principaux : NIRS et FTOE rénale	40
5.3.1	Population d'étude	40
5.3.2	Comparaison des groupes CA ouvert et CA fermé en fin de cure	43
5.3.3	Evolution de la FTOE rénale en fonction de délai de la cure	46
5.3.4	Evolution de la FTOE rénale en fonction du poids de naissance	46
5.3.5	Evolution de la FTOE rénale en fonction du terme de naissance	46
5.4	Evolution des critères de jugement secondaires	47
6	Discussion	49
6.1	Principaux résultats et concordance avec la littérature	49
6.1.1	Evolution de la NIRS rénale	49
6.1.2	Evolution de la FTOE rénale	49
6.1.3	Critères de jugement secondaires	51
6.2	Biais de l'étude	51
6.2.1	Faible effectif	51
6.2.2	Les biais de mesure de NIRS	52
6.2.3	Sur la variabilité importante NIRS chez un même enfant	52
6.2.4	Les artéfacts de signal NIRS	53
6.3	Perspectives et apports en pratique clinique	53
7	Conclusion	55
8	Bibliographie	56
9	LISTE DES ABBREVIATIONS	60
10	ANNEXES	61
10.1	Annexe 1 : Hémorragie intra crânienne, classification de Papille	61
10.2	Annexe 2 : Entérocolite ulcéro-nécrosante, classification de Bell	62
10.3	Annexe 3 : Grille de surveillance	63
10.4	Annexe 4 : Score d'Apgar	64

1. Le canal artériel

1.1 Embryologie

Le canal artériel (CA) est une artère fœtale qui se forme à partir du 6^{ème} arc branchial à environ 3-4 semaines de conception. Il connecte l'artère pulmonaire commune, à sa jonction avec l'artère pulmonaire gauche, avec la branche descendante de l'aorte, permettant au sang du ventricule droit de shunter la circulation pulmonaire à haute résistance, vers l'aorte descendante puis jusqu'au placenta via les deux artères ombilicales (cf. Figure 1). Le placenta réalise les échanges gazeux et produit des prostaglandines E1 qui maintiennent le canal ouvert. Ce canal, essentiel pendant la vie fœtale, se ferme après la naissance.

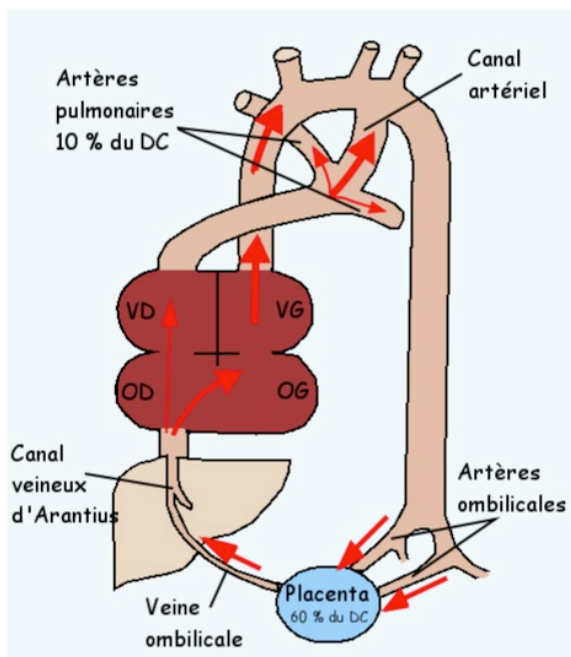


Figure 1. Le canal artériel pendant la vie fœtale

1.2 Physiologie de l'adaptation à la vie extra utérine

Chez un enfant à terme sain, plusieurs mécanismes conduisent à la fermeture du canal artériel (1).

Le débit sanguin pulmonaire est multiplié par six, conséquence de la baisse des résistances artériolaires sous l'effet d'une vasodilatation mécanique liée à l'aération alvéolaire, du monoxyde d'azote endogène et des prostaglandines vasodilatatrices. L'augmentation de la pression artérielle en oxygène (PaO₂) permet ensuite de compléter et pérenniser cette vasodilatation.

L'élévation du débit pulmonaire, ainsi que l'effet des catécholamines, entraîne une augmentation de pression dans l'oreillette gauche. La pression artérielle systémique, en particulier aortique, augmente, alors que la baisse des résistances vasculaires diminue celle de l'artère pulmonaire. Le canal artériel, qui dans la vie fœtale shunte droit - gauche (artère pulmonaire vers aorte) s'inverse pour être transitoirement bidirectionnel puis brièvement gauche - droite.

Sous l'effet d'une élévation de la PaO₂ du sang circulant dans le canal, de la baisse locale de la sécrétion de prostaglandines E₁, celui-ci se ferme par vasoconstriction.

La fermeture est dans un premier temps fonctionnelle (dans les premières minutes à premières heures de vie), la fermeture anatomique ne se faisant qu'après plusieurs jours voire plusieurs semaines de vie.

Dans les premières heures et les premiers jours de la vie extra-utérine ces mécanismes d'adaptation sont réversibles, ce qui rend le nouveau né, y compris né à terme, vulnérable. Ainsi, l'hypoxémie peut entraîner une vasoconstriction artérielle pulmonaire et une réouverture du canal artériel.

1.3 Canal artériel et prématurité

Chez le nouveau né prématuré, la persistance du canal artériel est une pathologie fréquente.

En effet, 67% des prématurés entre 1000 et 1500g ferment leur canal artériel spontanément dans les sept premiers jours de vie et 94% le ferment avant leur sortie d'hospitalisation (2)(3).

Mais chez les prématurés de moins de 1000g, le canal artériel ne se ferme spontanément que dans 30 à 35% des cas (4).

Entre 48 et 72 heures de vie, la fréquence d'un canal artériel symptomatique chez le prématuré de moins de 29 SA varie de 20 à 77%, et chute à 12% chez le prématuré né entre 34 et 37 SA (5).

Les conséquences de la persistance du canal artériel sont très variables, allant de l'absence de symptômes au choc cardiovasculaire.

Les signes cliniques du canal artériel sont classiquement décrits: souffle cardiaque continu sous claviculaire gauche (parfois absent si canal large), pouls bondissant, thrill précordial, tachycardie, hypotension systémique ou augmentation de la différentielle entre pression artérielle systolique et diastolique ; cette dernière étant d'autant plus basse que le vol diastolique par le canal artériel est important.

Ces signes apparaissent entre 2 et 7 jours de vie.

L'acidose respiratoire et/ou métabolique est souvent le premier marqueur biologique. Cette dernière est due à une ischémie systémique qui entraîne une accumulation d'acide lactique.

La morbidité du canal artériel symptomatique est liée à ses conséquences pulmonaires et systémiques.

- Au niveau pulmonaire

Le shunt gauche droit entraîne une augmentation du débit pulmonaire et une insuffisance cardiaque gauche avec une augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire responsable d'un œdème pulmonaire. L'insuffisance cardiaque inclue tachycardie, galop, thrill précordial, rétention hydro-sodée et hépatomégalie.

L'augmentation du débit pulmonaire et l'œdème interstitiel diminue la compliance pulmonaire, augmente les besoins ventilatoires (6) et par conséquent les complications de la ventilation mécanique (pneumothorax, atélectasies, pneumopathies, insuffisance respiratoire chronique et dysplasie broncho-pulmonaire).

L'augmentation du débit pulmonaire peut également entraîner des hémorragies pulmonaires.

- Au niveau systémique

Le canal artériel entraîne également un vol vasculaire systémique (7) et participe au développement d'un iléus abdominal, d'une oligurie, d'une acidose métabolique, de la diminution de la perfusion cérébrale.

Au niveau cérébral, la perfusion cérébrale est évaluable par échographie doppler transfontanellaire (ETF) au niveau de l'artère cérébrale antérieure, par calcul de l'index de résistance (IR).

L'IR décrit par Pourcelot est calculé par mesures des vitesses systolique (Vs) et diastoliques (Vd) selon la formule :

$$IR = (V_s - V_d) / V_s$$

Dans l'étude de Vasiljevic et al., l'IR moyen était de 0.6 +/-0,1 chez les prématurés de 28 à 32 SA (8) . Dans l'étude Aquipage, l'IR moyen était de 0.78 (DS 0.1) et 0,76 (DS 0.1) chez les prématurés de 24-28 SA et de 29-32SA respectivement (9).

L'augmentation de l'IR dans le contexte de CA significatif est liée à l'augmentation de la différentielle entre vitesse systolique et diastolique par le vol diastolique du CA.

Dans les situations extrêmes, on peut observer une absence voire une négativation du flux diastolique (reverse flow) à l'ETF.

Le canal artériel est un facteur de risque de développement d'hémorragie intraventriculaire (10)(11), d'entéocolite ulcéro-nécrosante (12), de dysplasie bronchopulmonaire (2) et d'insuffisance rénale.

1.4 Diagnostic, apport de l'échographie transthoracique

L'échographie permet une étude précise du canal artériel, en permettant une mesure directe de sa taille et du retentissement du shunt qu'il entraîne (13).

La taille du CA se mesure en coupe 2 dimensions (2D). La direction du flux se visualise en mode Doppler Couleur; un flux rouge se rapproche de la sonde et correspond à un shunt gauche vers droit ; un flux bleu à un shunt droit vers gauche. Le Doppler pulsé permet une étude de la vélocité du flux (significatif si <2m/s).

Les signes indirects de CA symptomatique, liés à l'hyperdébit pulmonaire, sont l'enrichissement du flux dans l'artère pulmonaire, l'augmentation de la taille de l'oreillette gauche (OG) exprimé classiquement par le rapport OG/Aorte et l'augmentation de la taille du ventricule gauche, mesurée en fin de diastole.

Les autres signes indirects sont la diminution ou l'absence du flux antérograde en fin de diastole dans l'aorte descendante voire l'apparition d'un flux rétrograde.

Dans le diagnostic échographique du CA symptomatique, il n'y a pas encore de recommandations claires ou de mesures de référence.

En cardiologie, la méthode de référence de la mesure du shunt gauche-droit est la mesure du ratio du débit pulmonaire (Qp) sur le débit systémique (Qs) (14).

Evans (15) rapporte que ce ratio Qp/Qs est corrélé au diamètre du CA en Doppler couleur et au rapport OG/Aorte dans la première semaine de vie, chez les moins de 1500g . Un Diamètre > à 2mm était associé à un Qp/Qs>1.7/1.

El Hajjar et al. (16), ont étudié le débit dans la veine cave supérieure (VCS) comme substitut à la mesure du Qs afin d'éviter le risque de mesure de shunt confondant (comme celui du foramen ovale). Ils trouvaient qu'un diamètre > 1.4mm/kg, un rapport OG/Aorte >1.4/1, une vitesse télédiastolique dans l'artère pulmonaire gauche > 0.2m/s était prédictif d'un ratio débit sortant du ventricule gauche/VCS > 4 (approximativement, Qp/Qs>2) avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90%.

D'après Evans (15), un diamètre inférieur à 1.5 mm, est associé à un shunt inférieur à 1.5/1 et peut donc être considéré comme « petit ». Un diamètre > 2mm est associé à un Qp/Qs>2/1 et est considéré comme « large ».

Entre 1.5 et 2mm, le retentissement du shunt sera variable, et l'évaluation sera faite au cas par cas.

Cette classification n'a été validée que lors de la première semaine de vie, les pressions pulmonaires et systémiques se modifiant par la suite.

L'échographie permet également le suivi du canal artériel lors du traitement médical pour le fermer.

La vitesse maximale du shunt a alors la meilleure valeur prédictive négative tandis que le diamètre du canal a la meilleure valeur prédictive positive de succès de fermeture du CA (17).

1.5 Traitement médical

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (indométacine et ibuprofène), qui permettent de diminuer la synthèse de prostaglandines, sont utilisés pour fermer le canal artériel (18)(19).

1.5.1 Efficacité

De nombreuses études ont comparé l'efficacité de l'indométacine et de l'ibuprofène pour le traitement du canal artériel.

Les doses utilisées dans la littérature pour l'ibuprofène étaient celle du protocole de notre service : 10mg/kg, suivi de deux doses de 5mg/kg à 24 et 48 heures après la première dose, par voie veineuse sur 15 minutes (20)(21). Les doses de l'indométacine ne seront pas développées dans cette étude.

L'étude de Van Overmeire (22), en 2000, multicentrique, sur 148 prématurés de moins de 32 SA a comparé ces deux molécules et n'a pas montré de différence dans le taux de fermeture du canal entre les deux groupes (indométacine 66% versus ibuprofène 70%).

La méta-analyse de Thomas (23) en 2005, n'a pas montré de supériorité d'une molécule par rapport à l'autre.

Le taux de fermeture du canal était équivalent dans les groupes ibuprofène et indométacine dans chacune des études (22)(23).

La revue Cochrane de 2015 (24) a repris 33 études.

Deux études comparaient ibuprofène versus placebo (n=270). L'ibuprofène diminuait la mortalité et la morbidité (RR 0.58, IC 95% 0.38-0.89) et l'échec de fermeture du CA (RR 0.71, IC 95% 0.51-0.99).

Le taux d'échec de fermeture sous ibuprofène et indométacine a été comparé dans 22 études (n=1102). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux molécules (RR 0.98, IC 95%, 0.80-1.20).

Elle concluait que l'ibuprofène était aussi efficace que l'indométacine dans le traitement médical du canal artériel.

1.5.2 Tolérance

La tolérance mésentérique, cérébrale et rénale a déjà été étudiée, et retrouve des modifications significatives dans ces trois territoires dans le groupe indométacine (22)(23).

La tolérance rénale était évaluée par l'évolution de la diurèse et du taux de créatinine et d'urée sériques.

Dans l'étude de Van Overmeire, l'incidence d'oligurie (diurèse $<1\text{mL/kg/h}$) et l'augmentation du taux sérique de créatinine étaient significativement plus importantes dans le groupe indométacine. Plus de prématurés avaient développés une entérocolite, une perforation, une majoration d'HIV dans le groupe indométacine (résultats non significatifs statistiquement). L'incidence des autres complications (bronchodysplasie, sepsis, mortalité) n'était pas différente dans les deux groupes.

Sivanandan, en 2013, n'avait pas montré de différence entre les deux traitements, y compris dans l'incidence de complications (25).

Dans la revue Cochrane de 2015 (24), le risque de développement d'une entérocolite était plus faible dans le groupe ibuprofène versus indométacine (16 études, $n = 865$, RR 0.68, IC 95%, 0.47-0.99).

La durée de support ventilatoire était diminuée dans le groupe ibuprofène par rapport au groupe indométacine ; (six études, $n = 471$, différence moyenne = -2.35 jours, IC 95%, 3.71-0.99).

La revue concluait que l'ibuprofène diminuait le risque d'entérocolite et probablement d'insuffisance rénale (résultats non significatifs) par rapport à l'indométacine.

Il n'a pas été montré de différence significative dans le développement d'une insuffisance rénale entre les deux molécules.

1.5.3 Schémas thérapeutiques

Dani (26) et Fesharaki et al. (27) ont comparé le traitement par ibuprofène à dose standard (10mg/kg-5mg/kg-5mg/kg) et à haute dose (respectivement 20mg/kg-10mg/kg-10mg/kg et 15mg/kg-7.5mg/kg-7.5mg/kg). Les deux études ont inclus 130 enfants. Ils retrouvaient une réduction significative du taux d'échec de fermeture dans le groupe ibuprofène à haute dose (respectivement $p=0.03$ et $p=0.011$). Il n'y avait pas de différence sur les autres critères de jugement (créatinine sérique à J3 après le traitement, oligurie, HIV, entérocolite, bronchodysplasie, sepsis, mortalité, durée d'hospitalisation).

Sosenko (28) a comparé un traitement précoce (groupe randomisé ibuprofène) et un traitement attentiste (groupe randomisé placebo) ; traitement réalisé dès la présence de signes échographiques sans signes cliniques pathologiques. Le groupe randomisé placebo recevait une cure d'ibuprofène si des signes de CA symptomatique apparaissaient (hémorragie

pulmonaire, hypotension artérielle, dégradation respiratoire). L'étude a inclus 105 enfants. Sosenko retrouvait une durée d'oxygénodépendance plus élevée dans le groupe traité précocement ($p=0.05$). Il n'y avait pas d'autres différences significatives entre les 2 groupes.

Lago et al. ont comparé une cure d'ibuprofène par voie intraveineuse continue avec la cure standard en bolus. Dans les deux groupes, les doses étaient les mêmes (10mg/kg-5mg/kg-5mg/kg). Leur étude a inclus 112 enfants. Ils montraient une réduction significative du besoin de fermeture chirurgicale dans le groupe traité par ibuprofène en continu par rapport au traitement standard en bolus.

La revue de la Cochrane de 2015 a repris ces 3 études.

Elle conclue que d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'ibuprofène à haute dose, du traitement précoce et du traitement en continu.

Elle ne donne pas de recommandations sur le schéma thérapeutique.

1.6 Traitement chirurgical

Il consiste à la ligature chirurgicale par thoracotomie gauche. Il ne sera pas détaillé dans cette étude.

2 La Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

2.1 Introduction

La *Near infrared spectroscopy* (NIRS) est une technique non invasive de monitoring de la saturation tissulaire en oxygène utilisée pour mesurer la saturation au niveau cérébral, mésentérique et rénal.

Elle permet de suivre de façon continue et simultanée la perfusion tissulaire de plusieurs organes, au lit du patient, sans perturber les soins courants.

Elle est proposée en néonatalogie pour la surveillance per et post -opératoire de chirurgie cardiaque (29), l'évaluation de la fonction rénale dans les cardiopathies (30), le monitoring du canal artériel (2,31–33), l'évaluation de l'asphyxie périnatale (34), la détection des épisodes ischémiques.

Son innocuité et sa simplicité d'utilisation facilitent son implantation dans les unités de réanimation néonatales et de néonatalogie (35).

La NIRS est connue depuis les années 1980, basée sur les premiers travaux à la fin des années 1970 (36)(37), mais a vu son essor avec les premières publications médicales dans les années 1990 (11)(12) et la commercialisation du premier moniteur en 1993 aux USA.

2.2 Bases physiques de la NIRS

Elle mesure l'oxygénation tissulaire en utilisant les propriétés de la spectrophotométrie c'est à dire d'absorption de la lumière par les tissus traversés. Ce principe connu est aussi utilisé pour la mesure de la saturation pulsée en oxygène.

La source lumineuse utilisée est proche du spectre de l'infra rouge. Elle est transmise dans le tissu traversé (y compris l'os et le muscle) et est en partie absorbée par des chromophores.

L'absorption de la lumière est directement liée à la concentration du chromophore et à la distance parcourue entre la source émettrice et le détecteur.

La technique de la NIRS repose sur la loi de spectrophotométrie appliquée à l'hémoglobine, ou loi de Beer Lambert modifiée (40):

$$[X]=\Delta A / (L \times \varepsilon)$$

[X] est la concentration de chromophore, ici l'hémoglobine.

ΔA est l'atténuation de la lumière (ou absorbance)

L est la distance parcourue par la lumière

ε est le coefficient d'extinction du chromophore

2.2.1 Coefficient d'extinction

Le coefficient d'extinction correspond à l'atténuation de l'énergie du rayonnement à travers le milieu.

Le coefficient d'extinction de l'hémoglobine varie en fonction de la nature de l'hémoglobine et de la longueur d'onde de la lumière émise (dans la zone du proche infrarouge) :

-La fixation de l'oxygène sur l'hème modifie son spectre d'absorption.

Cette propriété permet d'individualiser deux courbes différentes du coefficient d'extinction pour l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine (cf. Figure 2). La différence la plus grande entre ces courbes se situe autour de 650 nm, et les courbes se croisent à 810 nm. En utilisant au moins deux longueurs d'ondes, il est possible de calculer un ratio entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine dans un tissu donné.

Pour rappel l'oxyhémoglobine est un composé formé d'hémoglobine et d'oxygène. C'est un produit d'oxygénation de l'hémoglobine, dans lequel le fer reste à l'état ferreux. L'oxyhémoglobine est de couleur rouge; c'est un composé labile, qui peut céder facilement l'oxygène qu'il a fixé.

Par opposition, la désoxyhémoglobine correspond à une forme réduite de l'hémoglobine où le fer hémique n'est pas lié à l'oxygène. (cf. Figure 3)

-La longueur d'onde (proche de l'infrarouge) de la lumière utilisée contribue également à la qualité du signal NIRS. Une paire de longueurs d'ondes doit être choisie afin d'estimer au mieux les signaux de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine. Dans ce but, différentes valeurs de longueurs d'ondes ont été testées par plusieurs laboratoires,

notamment à 770 et 850 nm, ou bien à 690 et 830 nm. Les deux longueurs d'ondes doivent se trouver de part et d'autre du point isobestique, c'est-à-dire de l'intervalle de longueur d'onde pour lequel les spectres d'absorption des deux chromophores ont le même coefficient d'extinction (cf Figure 2). Ainsi on s'assure qu'une des deux longueurs d'ondes est plus sensible à la désoxyhémoglobine et l'autre à l'oxyhémoglobine.

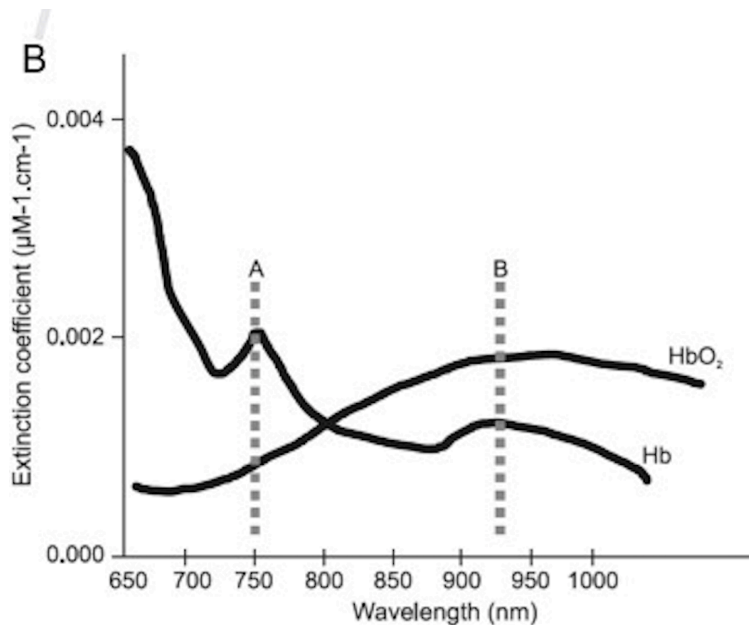


Figure 2. Courbe des coefficients d'extinction

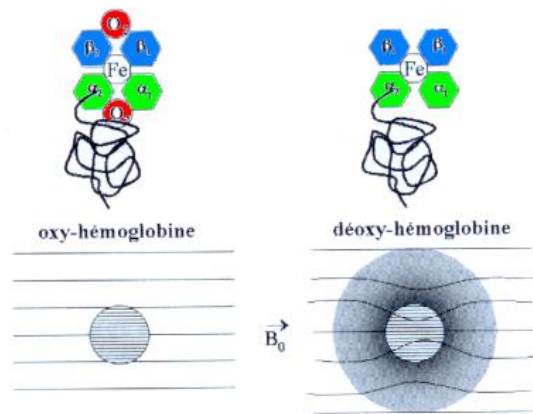


Figure 3. Schéma de l'oxyhémoglobine et de la désoxy-hémoglobine

2.2.2 Distance émetteur/récepteur

La NIRS utilise un émetteur pour envoyer la source lumineuse (soit par une diode, soit par un laser pour une émission plus précise), et un ou plusieurs récepteurs pour réaliser la mesure (cf. Figure 4). Les photons émis vont se disperser dans les tissus traversés, mais certains vont être

réfléchis pour revenir vers la surface. Le trajet de ces photons dessine artificiellement une forme dite en « banane » (cf. Figure 5).

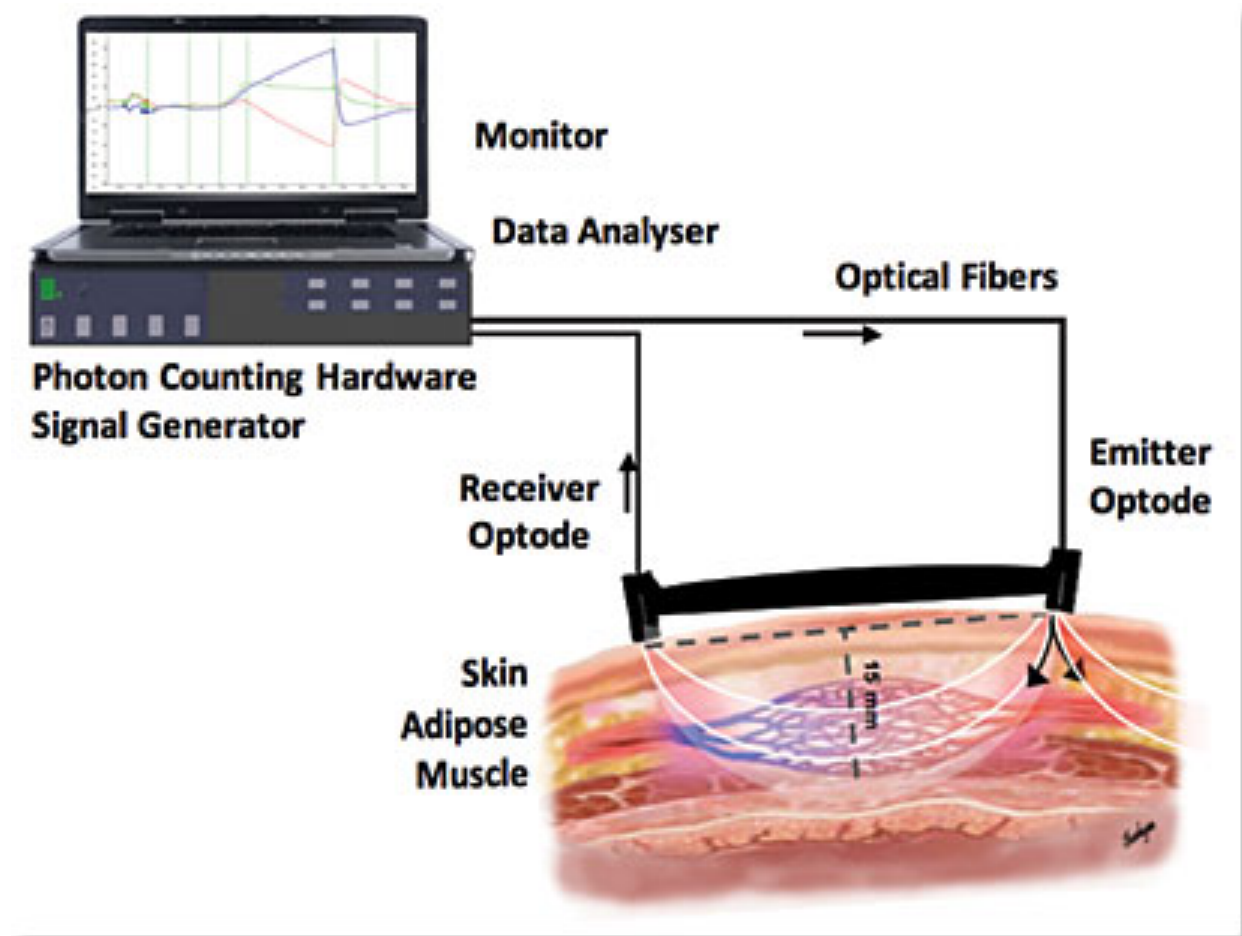


Figure 4. Principe de la NIRS

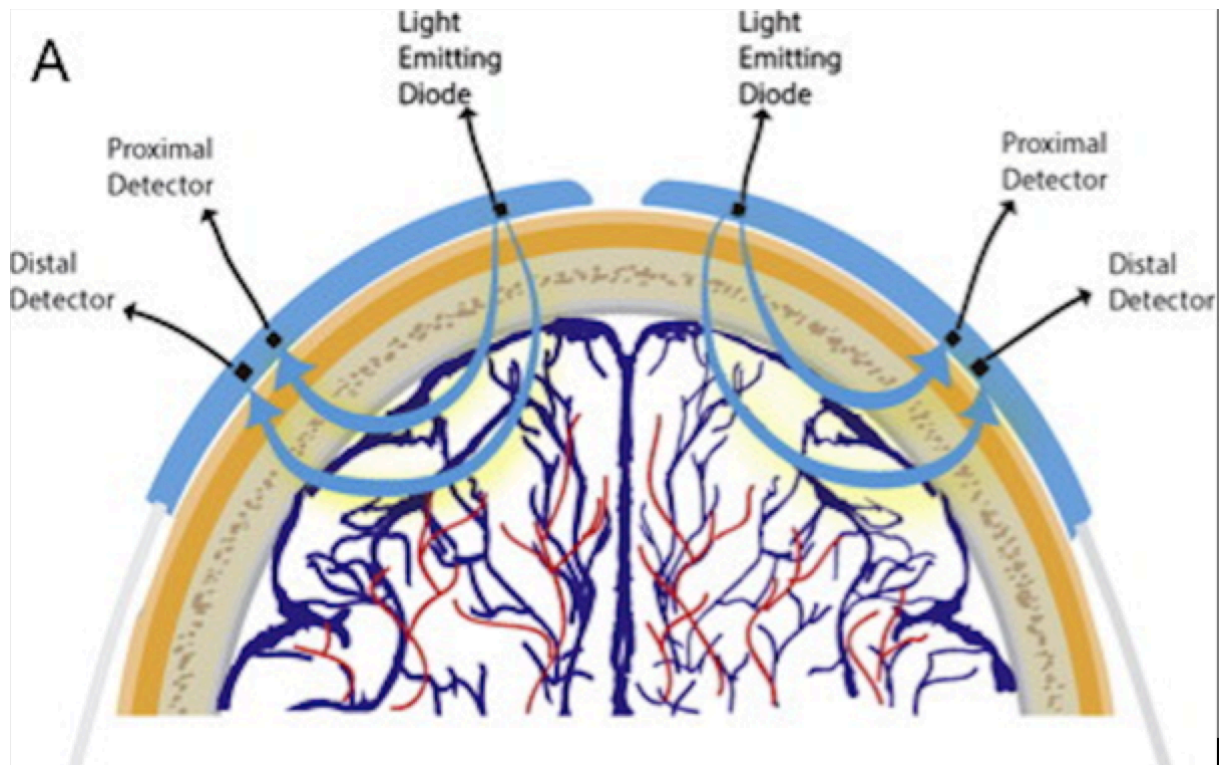


Figure 5. Trajet des faisceaux de la NIRS

La profondeur moyenne de la mesure correspond au tiers de la distance entre l'émetteur et le récepteur. Ce qui représente une mesure entre 0,5 et 1,5 cm en fonction des électrodes utilisées. Plus un détecteur est éloigné de la source, plus la lumière qu'il recueillera aura traversé une grande distance, et aura mesuré des zones tissulaires plus profondes.

Prenant l'exemple de la NIRS cérébrale, plus la pénétration est importante, plus la réponse neuronale mesurée contribuera au signal (et moins aux variations de flux sanguin dans la peau etc.) et plus les structures explorées seront éloignées de la surface du cortex.

Une séparation émetteur-détecteur assez grande est donc nécessaire pour assurer une pénétration suffisante et assurer une mesure corticale et non des tissus de surface.

Cependant, l'augmentation de cette distance va diminuer la résolution spatiale de la mesure, d'une part moins de capteurs pouvant être placés sur la tête, d'autre part car cela diminue le ratio signal sur bruit.

De plus, la distance optimale de séparation peut varier selon l'intensité des sources lumineuses, l'âge de l'enfant et l'aire corticale investiguée.

En effet, chez les nouveau-nés dont les tissus de surface sont fins, une séparation source-détecteur de 3cm permet à la lumière proche infrarouge de pénétrer de 10 à 15mm dans le cortex, et de seulement 3 à 5 mm chez les adultes.

Enfin, certains moniteurs utilisent deux récepteurs (cf Figure 5), ce qui permet de réaliser une mesure avec une soustraction dite « spéciale ». La mesure superficielle est alors soustraite de la mesure profonde. Ainsi, il est possible d'atténuer la mesure de la peau, du tissu sous-cutané et de la voûte osseuse.

2.2.3 Puissance du laser

La puissance du laser est également un paramètre important pour le ratio signal sur bruit des mesures NIRS. L'intensité lumineuse de sécurité se situe entre 2 et 5 mW (jusqu'à 10 mW chez les adultes). Il est tentant d'augmenter la puissance pour obtenir un signal plus fort, cependant le bruit augmente aussi avec l'intensité lumineuse. Le meilleur rapport signal sur bruit résulte alors d'un compromis entre l'augmentation de la force du signal et du bruit à différentes intensités lumineuses.

Dans le cas des nourrissons dont les tissus sont fins, une bonne qualité de signal est atteinte avec de faibles intensités (la plupart des études citées utilisent une puissance de laser entre 0.5 mW et 1.5 mW) afin d'assurer des conditions de sécurité maximales pour les plus jeunes nourrissons.

2.3 Indications

Contrairement à l'oxymétrie pulsée, la NIRS n'inclue pas de pléthysmographie et ne différencie pas le sang veineux et artériel. Elle n'est pas un indicateur de la délivrance en O₂ mais de la balance au niveau de la région étudiée entre demande et apport en oxygène (41).

Le signal reflète la saturation en oxygène « tissulaire » c'est à dire dans les veines, les capillaires, et les artères du tissu étudié.

2.3.1 Exemple de la NIRS cérébrale

La principale utilisation de la NIRS est la mesure de la saturation tissulaire cérébrale. Les électrodes sont placées sur le front du patient, au dessus du sourcil. Les calculs sont basés sur le principe que les tissus étudiés sont principalement composés d'hémoglobine et que l'influence des autres composants tissulaires traversés par les photons comme la mélanine ou la myoglobine est faible. Les tissus cérébraux traversés contiennent des artères, des veines et

des capillaires. Les tissus extra crâniens traversés par les photons ont une vascularisation qui dépend de la carotide externe.

Dans le tissu cérébral, les veines composent entre 70 et 80% du réseau vasculaire, les capillaires 5% et les artères 20 à 25%.

La NIRS cérébrale a été comparée à la saturation en oxygène dans la veine jugulaire (SvJO₂). En situation physiologique, elle est corrélée à la SvjO₂ et est le reflet de l'oxygénation globale cérébrale (42).

Chaque machine donne une valeur issue d'un algorithme propre à chaque constructeur pour corriger les limites techniques de la mesure. La valeur normale est de 70±10%, sans asymétrie, mais baisse avec l'âge (43).

Anatomiquement la mesure réalisée par des électrodes frontales correspond essentiellement au lobe frontal et un peu au lobe pariétal (débit sanguin de l'artère cérébrale antérieure et moyenne), mais ne permet pas la surveillance du lobe occipital ou temporal ni de territoires cérébraux plus profonds.

2.3.2 Exemple de la NIRS rénale

Dans le rein, il est aussi admis que le contenu veineux représente 70% et le contenu artériel 30% du réseau vasculaire total (40).

Pour la saturation tissulaire rénale, Orthmann a montré une corrélation significative entre la NIRS rénale et la saturation en oxygène dans le territoire cave inférieur (prélèvement sur la veine rénale) chez l'enfant de moins de dix kilogrammes(30).

2.4 La fraction d'extraction en oxygène

Afin de mieux étudier la balance entre l'oxygène délivré et consommé, on utilise la fraction d'extraction tissulaire en oxygène (FTOE) qui est calculée de la façon suivante (40) :

$$FTOE = [SaO_2 - StO_2] / SaO_2$$

StO₂ = saturation tissulaire rénale en oxygène

SaO₂ = saturation artérielle en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls

Une augmentation de la FTOE reflète une diminution de l'apport avec une consommation constante tissulaire en oxygène, ou une augmentation de la consommation en oxygène plus importante que l'augmentation de l'apport. L'opposé est également vrai : une baisse de la FTOE reflète une diminution de l'extraction en oxygène sur diminution de la consommation ou sur augmentation de l'apport avec consommation constante (34).

2.5 Avantages

Aucun champ magnétique, ni onde radiofréquence ne sont utilisés. Aucune injection de traceur ou de substance radioactive dans le sang n'est nécessaire. Ceci en fait un outil sans risque.

La mesure est réalisée de façon totalement non-invasive et silencieuse, par la simple émission de lumière traversant différentes couches de tissus biologiques (peau, crâne, liquide céphalo-rachidien, etc.) avant d'atteindre le tissu cible (cortex cérébral, parenchyme rénal etc.). Les capteurs ne dégagent aucune chaleur, il n'y a pas de risque de brûlure cutanée.

Un autre avantage réside dans la mesure conjointe des changements de concentration en oxyhémoglobine et en désoxyhémoglobine et de fournir des données physiologiquement pertinentes sur les corrélats métaboliques de l'activité cérébrale, puisque la somme d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine correspond au volume sanguin régional cérébral.

Les nouveau-nés ainsi que les nourrissons ont une peau plus fine ainsi qu'un crâne moins épais, la lumière atteint donc des régions plus profondes (10-15 mm chez le nouveau-né pour 3-5mm chez l'adulte avec une distance de séparation source-détecteur typique de 3cm). Les jeunes enfants ont aussi moins de cheveux ce qui améliore le contact entre la tête et les capteurs, et réduit les artéfacts et le taux de signal réfléchi.

La NIRS est également moins sensible aux mouvements par rapport à IRM ou EEG, il n'est donc pas nécessaire de maintenir la tête et/ ou le corps du sujet dans une rigidité totale, autre avantage crucial avec les nourrissons.

Enfin, le coût de la machine NIRS est nettement moins élevé que pour l'IRM, proche du coût d'un appareillage EEG.

La limitation majeure de la NIRS cérébrale est qu'elle permet exclusivement l'investigation

des couches superficielles du cerveau, ce qui inclue les aires corticales cruciales pour l'étude du langage de l'audition, de la vision entre autre, mais exclue des structures plus internes qui sous-tendent certaines fonctions cognitives pour lesquels la NIRS ne constitue donc pas un outil de choix (émotions, etc.)

2.6 Matériel

En France, 4 moniteurs sont disponibles pour une mesure de NIRS :

- le moniteur INVOS™ de la société COVIDIEN™, qui est utilisé dans le service.

Quatre capteurs peuvent être utilisés simultanément, pour la mesure cérébrale bilatérale et deux autres mesures tissulaires (cf. Figure 6).

Les capteurs utilisés sont les pediatric SomaSensor (cf. Figure 7). Ces capteurs à diodes mesurent la quantité de photons réfléchés entre deux longueurs d'ondes (730 et 805 nm).

Le capteur SomaSensor possède 2 détecteurs à 3 et 4 cm de distance de l'émetteur. Comme expliqué plus haut, l'intérêt de ce capteur est de réaliser une mesure soustractive, pertinente pour la NIRS cérébrale. Ainsi, le détecteur placé à 3 cm reçoit la lumière émise du scalp et de l'os. Le détecteur placé à 4 cm reçoit la lumière émise du scalp, de l'os, et du tissu cérébral. Par mesure soustractive, le capteur va calculer le spectre d'absorption du tissu cérébral.



Figure 6. Moniteur NIRS INVOS



Figure 7. Capteur pédiatrique NIRS SomaSensor

- le moniteur Equanox™ de la société NONIN™.
- le moniteur ForeSight™ de la société CASMED™ (ce moniteur a la particularité d'utiliser des sources laser et non des diodes).
- le moniteur Inspectra™ de la société HUTCHINSON™ (ce moniteur qui ne réalise pas de soustraction spéciale, est spécifiquement dédié à la mesure tissulaire de l'éminence thénar).

3 Justification de l'étude

La NIRS rénale a été utilisée dans plusieurs études comme nouveau marqueur de l'hémodynamique rénale lors du traitement par ibuprofène.

Guzoglu, en 2014, a étudié les effets de l'ibuprofène oral sur la circulation rénale et mésentérique (44). Il ne mettait pas en évidence de variations significatives de la NIRS ou de la FTOE rénale, quelque soit l'état du canal à la fin de la cure.

Bhatt, en 2012, a comparé les effets de l'ibuprofène et de l'indométacine administrés par voie intra-veineuse (IV) sur la circulation cérébrale, rénale et mésentérique, sur un temps bref autour de l'administration du traitement (60 minutes avant, pendant la perfusion de 30 minutes et 60 minutes après)(45).

L'évolution de la circulation rénale (mesuré par la saturation tissulaire) pendant l'intégralité du traitement par ibuprofène IV n'a jamais été étudié. Bhatt a montré une diminution significative de la NIRS rénale pendant la première injection et pendant 60 minutes après, chez environ 35% des prématurés. Cette baisse est elle ponctuelle ou bien continue-t-elle pendant toute la cure ? L'effet des trois doses d'ibuprofène est il cumulatif sur la NIRS rénale ?

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude pour décrire la modification de l'oxygénation rénale, mesurée par NIRS, lors de l'administration d'ibuprofène par voie IV dans le traitement médical du canal artériel persistant chez le prématuré, et ce pendant la totalité de la cure (soit 72 heures).

4 Matériel et méthode

4.1 Cadre de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique descriptive prospective réalisée dans le service de réanimation néonatale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

4.2 Population d'étude

Ont été inclus les patients répondant aux critères suivants :

- Nouveau-nés prématurés hospitalisés dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital des enfants du CHU de Bordeaux.
- Canal artériel persistant avec critères de traitement par ibuprofène selon le protocole de service.
- Cure complète (3 injections à 24 heures d'intervalle).
- Première ou deuxième cure d'ibuprofène.

Les nouveau-nés ont été inclus sur une période qui s'étend d'août 2013 à Octobre 2014.

4.3 Protocole de prise en charge du canal artériel du CHU de Bordeaux

4.3.1 Indication de diagnostic échographique du canal artériel

Une échographie cardiaque systématique était réalisée entre 24h et 48h de vie chez tous les prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 28SA et/ou de poids de naissance inférieur ou égal à 800g.

4.3.2 Critères échographiques de traitement

-Sur coupe petit axe ou coupe du canal : mesure du diamètre du canal artériel en 2 dimensions supérieur ou égal à 1.5mm (trois mesures au niveau du collet, et calcul de la moyenne des trois mesures).

-Sur coupe petit axe, en mode doppler pulsé : enrichissement du flux diastolique dans l'artère pulmonaire gauche > 0.2 m/secondes.

L'indication de traitement était posée si ces deux critères étaient présents, en l'absence de signes d'hypertension artérielle pulmonaire (pourcentage de shunt droit-gauche dans le canal > 30% de la globalité du cycle cardiaque) et/ou de signes de cardiopathie.

Si on ne retrouvait qu'un seul critère, on évaluait :

-Le rapport OG/Aorte (significatif si > 1,4).

-L'aspect du flux diastolique (présent, absent ou rétrograde) au niveau de l'aorte descendante et de l'artère cérébrale antérieure.

-L'aspect du flux dans le canal en couleur et en doppler pulsé (continu, pulsatile), de la vitesse et du gradient du flux.

4.3.3 Contre-indications au traitement médical par ibuprofène

Les contre-indications au traitement par ibuprofène étaient :

-Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou hémorragie intraventriculaire grade supérieur ou égal à 2 selon la classification de Papile (cf Annexe 1) (46).

-Oligurie < 1mL/kg/heure.

-Entérocolite ulcéro-nécrosante selon les critères de Bell (cf. Annexe 2) (47).

-Thrombopénie (plaquettes <100 G/L).

-Sepsis sévère ou choc septique.

4.3.4 Le traitement

En l'absence de contre-indication, la cure d'ibuprofène se déroulait par voie veineuse sur 3 jours, à raison de 3 doses à 24 heures d'intervalle.

Les doses étaient calculées selon le poids du jour, à la posologie de 10mg par kg le premier jour et de 5mg par kg les 2^{ème} et 3^{ème} jour.

L'ibuprofène était administré par voie veineuse, sur cathéter veineux ombilical ou sur cathéter épicutanéocave, en perfusion lente de 15 à 20 minutes.

4.3.5 Traitement adjuvant

L'alimentation entérale trophique était de base maintenue, puis modifiée en fonction de la tolérance digestive.

L'alimentation parentérale était adaptée chaque jour, selon le protocole de service.

4.3.6 Surveillance de la tolérance du traitement médical

Surveillance clinique : diurèse, saignements, état digestif.

Surveillance biologique : Numération formule sanguine, Plaquettes, Fonction rénale à la fin de la cure (urée, créatinine sérique).

Surveillance échographique : Echographie transfontanellaire à la fin de la cure. Contrôle de l'échographie transthoracique 12 à 24 heures après la dernière dose d'ibuprofène.

Si persistance d'un canal artériel avec critère de significativité, indication d'une deuxième cure d'ibuprofène sur le même schéma, en l'absence de contre-indications.

4.3.7 Critères d'arrêt de traitement

Les critères d'arrêt du traitement étaient :

- L'oligurie (diurèse < 1mL/kg/h).
- Les saignements extériorisés.
- L'entérocolite ou la perforation digestive.

4.4 Protocole d'utilisation de la NIRS

4.4.1 Matériel

Nous avons utilisé pour notre étude le moniteur INVOS™ 5100 Cde la société COVIDIEN™ (Soma-netics Corporation, Troy, Mich., USA), et les capteurs pediatric SomaSensor.

Deux capteurs SomaSensor étaient placés sur chaque nouveau né : un capteur cérébral, sur la région pariéto-frontale gauche ou droite (45) et un capteur rénal, sur la partie postéro-latérale du flanc gauche ou droit, entre les vertèbres thoraciques T10 et T12(48). Les capteurs étaient placés une heure avant la première injection et laissés en place pendant toute la durée de l'étude. Ils étaient changés si besoin (modification de la position initiale, perte d'adhérence à la peau, perte de signal etc).

4.4.2 Enregistrement et analyse des données

Le moniteur enregistrait la NIRS cérébrale et la NIRS rénale toutes les 6 secondes.

L'écran du moniteur n'était pas tourné vers l'enfant, évitant ainsi une stimulation lumineuse.

Les données étaient récupérées sur la mémoire interne de l'appareil ou sur clé USB fournie par le fabricant. Nous avons utilisé les logiciels d'exploitation Nellcor™ Analytics Tool de COVIDIEN™ pour extraire les données de la NIRS sous format Excel.

Les valeurs suivantes étaient considérées comme des artéfacts et non analysées :

- Valeur manquante sur échec de mesure à cause des mouvements du patient ou du déplacement du capteur (49).

- Variation brutale de plus de 15% entre deux valeurs, avec retour à la valeur initiale dans la minute suivante (49)(48).

- Valeur de NIRS supérieure à SpO2 (49)(50).

Pour minimiser l'impact des fluctuations interindividuelles, l'enregistrement des NIRS était débuté une heure avant la première injection, afin d'avoir des valeurs de base pour chaque patients.

Afin de minimiser l'impact des fluctuations individuelles des mesures de saturation tissulaire, nous avons calculé des moyennes de valeurs de NIRS sur des périodes de 20 minutes (51), puis de 60 minutes.

Les valeurs inférieures à 15 étaient éliminées (51).

Enfin, le calcul de FTOE était réalisé de façon horaire selon la formule développée précédemment.

4.5 Recueil des données

4.5.1 Paramètres cliniques

Les données épidémiologiques et cliniques de chaque enfant étaient récupérées sur le dossier médical informatisé (logiciel DXCARE).

Les traitements médicaux étaient recueillis sur le fichier EXCEL de prescription médicale.

Certaines données étaient récupérées sur une grille de surveillance (fichier attaché au classeur EXCEL de prescription, imprimé, et rangé dans le dossier médical, cf. Annexe 3) : mode ventilatoire, Saturation pulsée en oxygène (SpO₂) sus ductale, fraction inspirée en oxygène (FiO₂), pression inspiratoire, pression expiratoire positive (PEP), fréquence cardiaque (FC), PAS (pression artérielle systolique), PAD (pression artérielle diastolique), PAM (pression artérielle moyenne), diurèse.

Le reste des données était récupéré sur la feuille de surveillance horaire paramédicale.

Les caractéristiques suivantes ont été relevées :

- Liées au patient : sexe, terme de naissance, poids de naissance, score d'Apgar à 1 et 5 minutes de vie (cf. Annexe 4), terme corrigé au début du traitement, poids à J1, J2, J3 et J4 du traitement.

- Liées à la pathologie : mode de support ventilatoire, FiO₂, SpO₂ sus ductale, FiO₂, pression inspiratoire, PEP, FC, PAS, PAD, PAM, diurèse, traitement (soutien hémodynamique, antibiothérapie, sédation, citrate de caféine, diurétique, transfusion, nutrition entérale, nutrition parentérale)

- L'évolution : extubation, soutien respiratoire, FiO₂, soutien hémodynamique, diurèse.

4.5.2 Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques suivants ont été relevés lorsqu'ils étaient disponibles à J1, J2, J3 et J4 de la cure d'ibuprofène.

- Hémoglobine (g/dL)

- Plaquettes (G/L)

- Urée (mg/dL)

- Créatinine (μmol/L)

4.5.3 Paramètres échographiques

Les premières échographies diagnostiques ont été réalisées entre 24 et 48 heures de vie.

Les échographies de contrôle de fin de traitement ont été réalisées 12 à 24 heures après la dernière dose d'ibuprofène.

Nous n'avons pas réalisé d'échographie intermédiaire.

4.6 Critères de jugement

4.6.1 Critère de jugement principal

Les critères de jugement principaux étaient :

-L'évolution de la NIRS rénale

-L'évolution de la FTOE rénale

L'évolution de la NIRS rénale et de la FTOE rénale a été étudiée dans l'ensemble de la population de l'étude et pour chaque enfant, par rapport à la valeur de base pré traitement, et en fonction des doses d'ibuprofène.

Nous avons également fait des sous groupes pour comparer les évolutions de ces paramètres : CA ouvert vs CA fermé en fin de cure; cure précoce (<H48) vs cure intermédiaire ou tardive (>H48) ; poids de naissance < 1000g vs \geq 1000g ; terme de naissance < 28 SA vs \geq 28 SA.

Pour chaque sous groupe, nous avons comparé les valeurs de NIRS et de FTOE rénale, moyennées sur 1 heure, à H-1 de la dose n°1, pendant la dose n°1, à H+1 puis H+2 et H+4 de la dose n°1. Nous avons repris les mêmes temps pour les doses n°2 et 3. Nous avons choisi de comparer les variations de NIRS et de FTOE à H+1, H+2 et H+4 de chaque dose car Keating et al. retrouvaient une variation significative de NIRS et de FTOE cérébrale, jusqu'à 4 heures après la dose, avec un pic à H+2 (52).

4.6.2 Critère de jugement secondaire

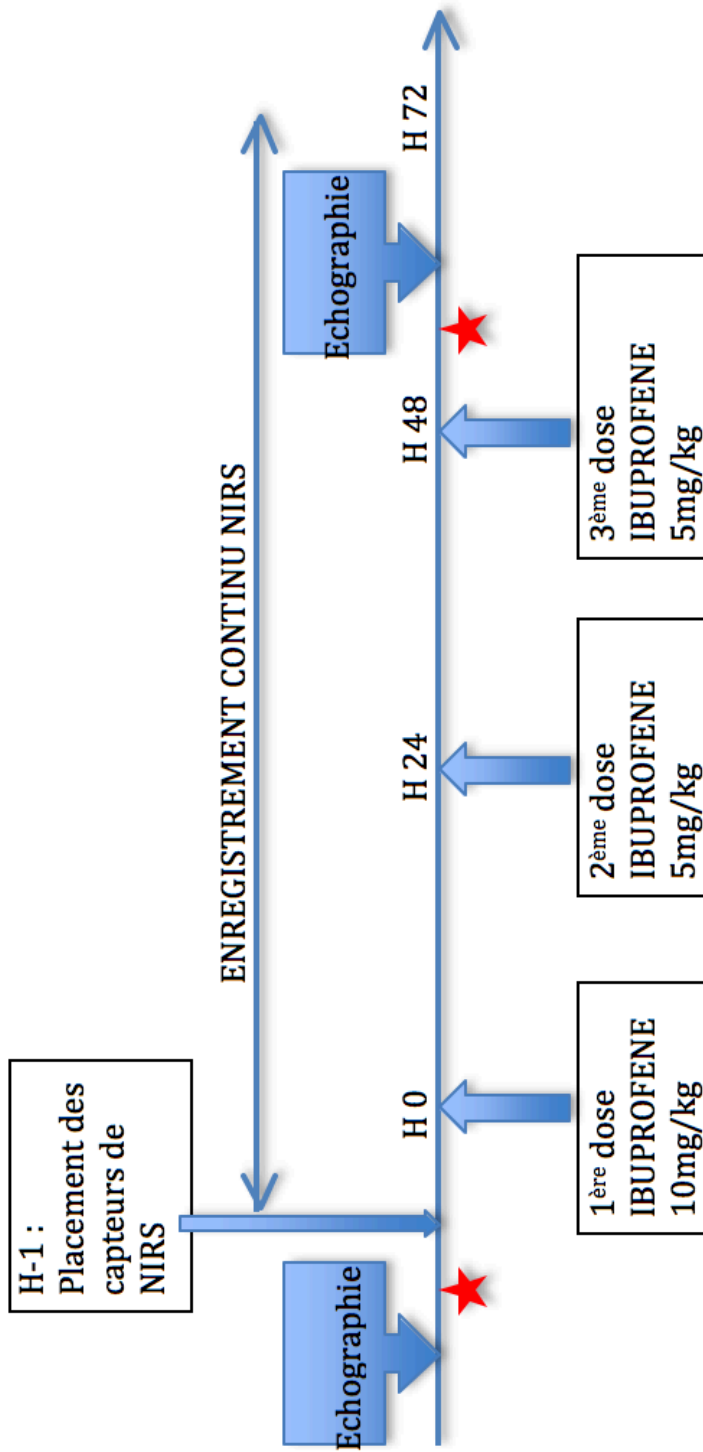
Les critères de jugement secondaires étaient :

-L'état du CA à la fin de la cure.

-L'évolution de la diurèse.

-L'évolution du taux d'urée et de créatinine.

4.7 Schéma de l'étude



★ Bilan sanguin systématique (Hb, plaquettes, urée, créatinine). Les bilans intermédiaires étaient réalisés selon l'appréciation du praticien en charge de l'enfant.

4.8 Analyse statistique des données

Nous avons utilisé le test statistique de Chi2 pour comparer les variables épidémiologiques et cliniques des groupes CA fermé et CA ouvert en fin de cure.

Nous avons utilisé le test des rangs signés de Wilcoxon pour évaluer dans un même groupe l'évolution des critères de jugement principaux (NIRS, FTOE) et secondaires (diurèse, urée, créatinine) selon le temps.

Nous avons utilisé le test de Mann-Whitney pour comparer les critères de jugements principaux (NIRS, FTOE) et secondaires (diurèse, urée, créatinine) dans des groupes non appariés.

Nous n'avons pas réalisé de tests statistiques sur l'évolution des critères de jugement principaux entre les groupes 1^{ère} cure d'ibuprofène et 2^{ème} cure, nos effectifs étant trop faibles.

4.9 Ethique

Un avis consultatif favorable auprès du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) local a été émis. Les parents des enfants hospitalisés dans l'unité étaient informés de la participation potentielle de leur enfant à l'étude par les médecins de l'unité.

5 Résultats

5.1 Description de la population

Douze prématurés ont été inclus sur la durée de l'étude dont 2 qui ont reçu 2 cures d'ibuprofène soit un total de 4 cures d'ibuprofène. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population de notre étude à la naissance sont décrites dans le Tableau 1.

Corticothérapie anténatale (%)	91.6 (11/12)
Terme de naissance (SA)	27.7 ±1.2
Sexe masculin (%)	50 (6/12)
Apgar 1 minute	5.4±3
Apgar 5 minutes	7±2.5
Poids de naissance (g)	985±223
MMH (%)	100
Surfactant 200mg/kg (%)	41.6 (5/12)
Surfactant 300mg/kg (%)	50 (6/12)
Surfactant 400mg/kg (%)	8.4 (1/12)
Infection bactérienne prouvée (%)	8.4 (1/12)
Infection suspectée (%)	50 (6/12)
Pas de facteur de risque d'infection %	41.6 (5/12)

Tableau 1. Caractéristiques de la population (n=12) à la naissance. Les valeurs sont exprimées en moyenne +/- déviation standard ou en pourcentage.

Les caractéristiques de la population à l'inclusion et leur évolution sont décrites dans le Tableau 2.

Age corrigé (SA) à l'inclusion	28.3±1.3
Age (jours) à l'inclusion	3.5±1.9
Paramètres Respiratoires à l'inclusion	
Ventilation mécanique (%)	57 (8/14)
CPAP (%)	35.7 (5/14)
VNI NAVA (%)	7.2 (1/14)
Extubation pendant la cure (%)	50 (7/14)
Thérapeutique	
Sédation à l'inclusion (%)	28.5 (4/14)
Soutien hémodynamique à l'inclusion (%)	14.3 (2/14)
Antibiothérapie à l'inclusion (%)	21.4 (3/14)
Alimentation entérale à l'inclusion (%)	85.7 (12/14)
Diurétiques pendant la cure (%)	28.5 (4/14)
Transfusions CGR pendant la cure (%)	14.3 (2/14)
Evolution clinique	
Poids J1 cure, à l'inclusion (g)	1006±232
Poids J2 cure (g)	1019±248
Poids J3 cure (g)	1036±250
Poids J4 cure (g)	1054±280
Hypotension pendant la cure (%)	28.5 (4/14)

Tableau 2. Caractéristiques de la population (n=14) à l'inclusion et pendant la cure. Les données sont exprimées en moyenne +/- déviation standard ou en pourcentage. CPAP (ventilation en pression positive continue), VNI NAVA (ventilation non invasive contrôlée neuralement), CGR (concentré globulaire rouge).

Le résultat de chaque cure et l'évolution secondaire sont décrits dans la Figure 8.

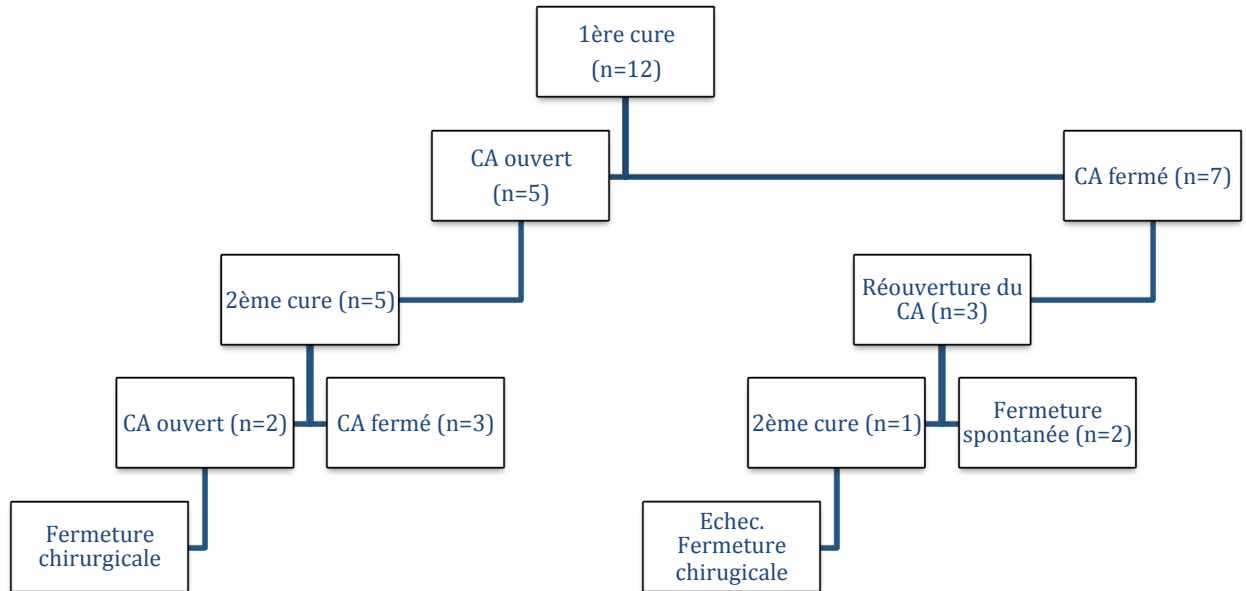


Figure 8. Résultat de chaque cure (n=14) et évolution secondaire.

Trois enfants recevaient des antibiotiques de façon probabiliste au premier jour de la cure. Une infection a été prouvée (*Staphylocoque epidermidis*), l'antibiothérapie pour les deux autres a été arrêtée pendant la cure sur absence d'argument bactériologique ou inflammatoire.

50% des enfants intubés à J1 ont été extubés pendant la cure, en moyenne à J 2.75. Un enfant a été extubé un jour après la cure. Il n'y a pas eu de ré-intubation pendant la cure.

Tous les prématurés en ventilation non invasive étaient traités par citrate de caféine (une dose de charge de 20mg/kg/jour puis dose d'entretien de 5mg/kg/jour).

A l'inclusion, 85.6% (12) inclus recevaient une alimentation entérale minimale, de 1 à 5 mL, 6 fois par jour. Deux étaient à jeun. Un est resté à jeun pendant toute la cure. Un autre a été alimenté à J2. Un a été mis à jeun à J3 sur mauvaise tolérance digestive.

69.2% (9/13) des enfants alimentés n'ont pas eu de modification de la ration entérale pendant toute la cure. 15.4% (2/13) ont été augmentés.

Tous les enfants recevaient une nutrition parentérale à l'inclusion. Elle n'a pas été modifiée pendant toute la cure chez 14.2% (2/14). Elle a été augmentée chez 57.1% (8/14), en moyenne de 32.7ml/kg/jour (min 20 - max 52). Elle a été diminuée chez 28.4% (4/14), en moyenne de 20ml/kg/jour (min 12 – max 28).

Deux enfants avaient un soutien hémodynamique par dopamine à J1 ; l'un sevré à J1 ; l'autre en cours diminution pendant toute la cure. Ces deux enfants étaient intubés/ventilés. La NIRS n'était pas plus basse chez ces enfants.

Quatre enfants ont reçus des diurétiques pendant la cure (Furosémide, lasilix) ; un a reçu du furosémide à 2mg/kg/jour pendant toute la cure ; les 3 autres ont reçu une dose ponctuelle de 0.5mg/kg/jour (2 enfants après une transfusion en CGR, 1 enfant sur l'évaluation clinique). La NIRS rénale ne s'est pas modifiée après l'injection de diurétiques.

50% (4) des enfants intubés/ventilés étaient sédatés par morphiniques (morphine à 10mcg/kg/heure). Un enfant recevait une association d'hypnotique à faible dose (midazolam 8mcg/kg/heure) et de morphinique (morphine 10mcg/kg/heure). Le midazolam était prescrit à faible dose, sans effet hypotensif secondaire. La NIRS rénale n'était pas plus faible chez cet enfant par rapport aux autres inclus.

A l'inclusion 83.3% (5/6) des prématurés extubés étaient sous citrate caféine. Pendant la cure, 100% des quatre enfants extubés étaient sous citrate de caféine dose de charge (20mg/kg/jour) puis d'entretien (5mg/kg/jour).

Deux enfants ont été transfusés à J2 de la cure sur anémie selon le protocole de service. Deux autres enfants ont été transfusés après la cure (à J4 et J5). Nous n'avons pas observé de modification de la NIRS rénale pendant ou au décours de la transfusion.

Après sa fermeture, le canal artériel est redevenu significatif chez 3 enfants, en moyenne 11.6 jours après la cure.

50% (6/12) des enfants ont reçu une 2^{ème} cure.

50% (3/6) des 2^{ème} cures d'ibuprofène ont été efficaces. Les échecs de 2^{ème} cures ont tous été traités par cure chirurgicale (3/6), en moyenne à 27.3 jours de vie.

5.2 Evolution du canal artériel

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques entre les groupes canal ouvert et canal fermé ou non significatif ont été comparées dans le Tableau 3.

Les deux groupes étaient semblables sur les données épidémiologiques (terme de naissance, terme corrigé, poids de naissance et poids à J1, score d'Apgar, sexe).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, notamment sur l'évolution du taux sérique de créatinine, d'urée, et de l'évolution de la diurèse.

Le groupe CA ouvert était significativement plus oxygéo-dépendant que le groupe CA fermé (80% versus 22.2%, p 0.036).

	CA ouvert (5)	CA fermé ou non significatif (9)	p
Caractéristiques de naissance			
Terme naissance (SA)	27.2	27.9	0.42
Sexe masculin (%)	80 (4/5)	33.3 (3/9)	0.12
Apgar 1 minute	5	6.2	0.68
Apgar 5 minutes	7,6	6.4	0.30
Poids naissance (g)	934	994	1
Caractéristiques à l'inclusion			
Terme corrigé (SA)	28.1	28.4	0.54
Age (jours)	3.3	6.6	0.37
Poids J1	1037	989	0.42
Evolution du poids			
Poids J2	1074	988	0.31
Poids J3	1078	1013	0.43
Poids J4	1142	1005	0.38
Paramètres respiratoires			
Ventilation mécanique (%)	80 (4/5)	44.4 (4/9)	0.19
Extubation (%)	20 (1/5)	44.4 (4/9)	0.36
FiO2>21% (%)	80 (4/5)	22.2 (2/9)	0.03*
Thérapeutique			
Soutien hémodynamique (%)	20 (1/5)	11.1 (1/9)	0.64
Antibiotique (%)	40 (2/5)	11.1 (1/9)	0.20
Diurétique (%)	40 (2/5)	22.2 (2/9)	0.48
Sédation (%)	80 (4/5)	0 (0/9)	0,001*
Evolution clinique			
Diurèse (augmentation) (%)	40 (2/5)	33.3 (3/9)	0.80
Diurèse (diminution) (%)	40 (2/5)	66.6 (6/9)	0.33
Urée (augmentation) (%)	80 (4/5)	33.3 (3/9)	0.09
Urée (diminution) (%)	20 (1/5)	66.6 (6/9)	0.09
Episodes hypotensifs (%)	20 (1/5)	33.3 (3/9)	0.59
Evolution biologique			
Creatinine (augmentation) (%)	20 (1/5)	33.3 (3/9)	0.59
Creatinine (diminution) (%)	80 (4/5)	66.6 (6/9)	0.59
Hémoglobine (augmentation) (%)	20 (1/5)	11.1 (1/9)	0.64
Hémoglobine (diminution)(%)	80 (4/5)	88.8 (8/9)	0.64
Plaquettes (augmentation) (%)	20 (1/5)	555 (5/9)	0.19
Plaquettes (diminution) (%)	40 (2/5)	44.4 (4/9)	0.87

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques générales des groupes CA ouvert versus CA fermé. Les données sont exprimées en moyenne ou en pourcentage. *p < 0.05

5.3 Evolution des critères de jugement principaux : NIRS et FTOE rénale

5.3.1 Population d'étude

L'évolution de la NIRS et de la FTOE rénale dans notre population d'étude est décrite dans les Figures 9 et 10.

La NIRS rénale baissait de façon significative une heure après la dose n°2 ($p=0.03$).

La FTOE rénale baissait deux heures après la dose n°1 ($p=0.03$) et augmentait quatre heures après de la dose n°3 ($p=0.02$).

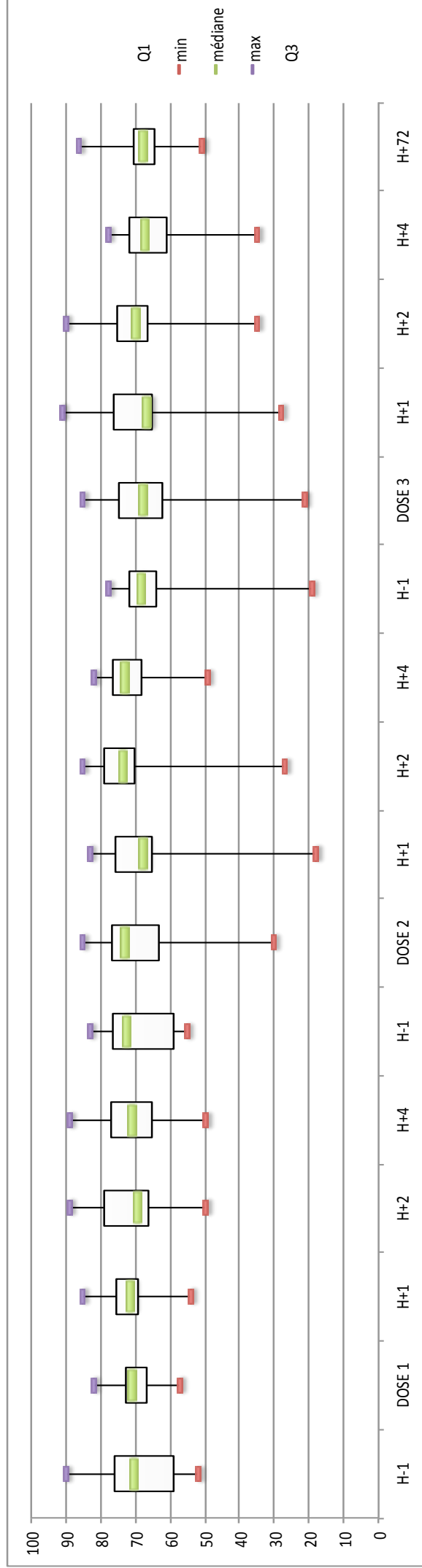


Figure 9. Evolution de la NIRS rénale (n=14), en fonction des doses d'ibuprofène.

Minimum (min), Maximum (max.) 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile, médiane

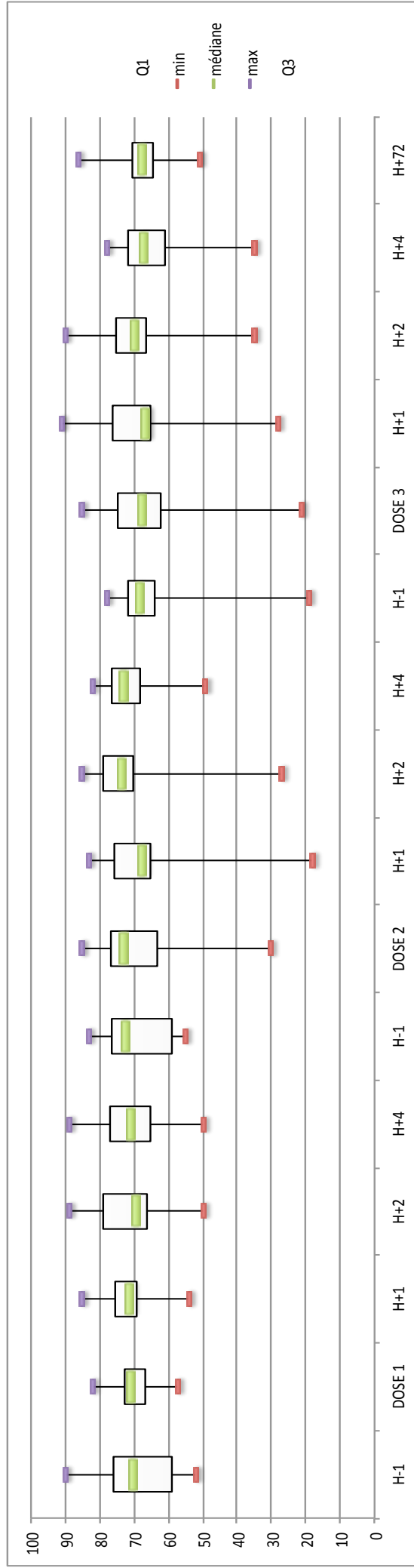


Figure 10. Evolution de la FTOE rénale (n=14) en fonction des doses d'ibuprofène.

Minimum (min), Maximum (max), 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile, médiane

5.3.2 Comparaison des groupes CA ouvert et CA fermé en fin de cure

Dans le groupe CA ouvert, on ne retrouvait pas de variation significative de la NIRS ou de la FTOE mais la NIRS tendait à diminuer à H+1 de la dose n°2 ($p=0.09$).

Dans le groupe CA fermé, la NIRS rénale baissait à H+2 de la dose n°1 ($p=0.049$).

Les variations de la FTOE rénale dans le groupe CA fermé par rapport à l'état de base (la valeur pré traitement de H-1 de la dose n°1) sont présentées dans le Tableau 4.

Les variations de la FTOE rénale dans le groupe CA fermé par rapport à la valeur au moment de la dose n°1 sont présentées dans le tableau 5.

La FTOE tendait à diminuer après la dose n°2 (cf. Tableau 4, $p=0.15$) et à augmenter après la dose 3 (cf. Tableau 5, $p= 0.057$).

On ne retrouvait pas de différence dans les valeurs horaires de NIRS ou de FTOE entre les groupes CA ouvert et CA fermé.

	H-1 dose n°1	dose n°1	H+1 dose n°1	H+2 dose n°1	H+4 dose n°1	H-1 dose n°1	dose n°2	H+1 dose n°2	H+2 dose n°2	H+4 dose n°2	H-1 dose n°2	dose n°3	H+1 dose n°3	H+2 dose n°3	H+4 dose n°3	H-1 dose n°3	dose n°3	H+1 dose n°3	H+2 dose n°3	H+4 dose n°3	H-1 dose n°3	dose n°3	H+1 dose n°3	H+2 dose n°3	H+4 dose n°3
moyenne	0.29	0.26	0.28	0.22	0.27	0.27	0.24	0.25	0.22	0.24	0.25	0.28	0.24	0.26	0.31	0.25	0.28	0.24	0.24	0.26	0.31	0.25	0.28	0.24	0.26
±DS	0.15	0.10	0.12	0.15	0.14	0.10	0.10	0.12	0.07	0.07	0.06	0.09	0.07	0.08	0.09	0.06	0.09	0.10	0.08	0.09	0.06	0.09	0.10	0.08	
p		0.55	0.76	0.32	1.0	0.95	0.42	0.25	0.15	0.19	0.82	0.44	0.36	0.67	0.49	0.81	0.44	0.36	0.67	0.49	0.81	0.44	0.36	0.67	

Tableau 4. Variation de la FTOE rénale dans le groupe CA fermé.
Valeurs comparées à la valeur pré-traitement (H-1 dose n°1). p
significatif si <0.05

	H+1 dose n°1	H+2 dose n°1	H+4 dose n°1	H-1 dose n°1	H-1 dose n°2	H+1 dose n°2	H+2 dose n°2	H+4 dose n°2	H-1 dose n°3	dose n°3	H+1 dose n°3	H+2 dose n°3	H+4 dose n°3	H+72
moyenne	0.28	0.22	0.27	0.27	0.24	0.25	0.22	0.24	0.25	0.28	0.24	0.26	0.31	0.30
±DS	0.12	0.15	0.14	0.10	0.10	0.12	0.07	0.07	0.06	0.09	0.10	0.08	0.09	0.09
p	0.61	0.19	0.37	0.83	0.34	0.36	0.15	0.18	1.0	0.83	0.55	0.94	0.057	0.67

*Tableau 5. Variation de la FTOE rénale dans le groupe CA fermé.
Valeurs comparées à la valeur au moment de la dose n°1. p significatif si <0.05.*

5.3.3 Evolution de la FTOE rénale en fonction de délai de la cure

Dans le groupe cure précoce (n=6), il n'y avait pas de variation significative de la FTOE. Dans le groupe traité après 48 heures de vie (n=8), la FTOE augmentait après la dose n°3 (H-1 dose n°1 versus H+4 dose n°3, $p=0.03$; dose n°1 versus H+4 dose n°3, $p=0.03$).

66.7% (4/6) des enfants traités précocement et 62.5% (5/8) traités après 48 heures de vie avaient fermé leur canal.

On ne retrouvait pas de différence significative dans les valeurs horaires de FTOE entre les groupes cure précoce et cure tardive.

5.3.4 Evolution de la FTOE rénale en fonction du poids de naissance

Dans le groupe d'enfants nés à moins de 1000g (n=9), la FTOE baissait après la dose n°2 (H-1 dose n°1 versus H+2 dose n°2 $p=0.07$; dose n°1 versus H+2 dose n°2 $p=0.01$; dose n°2 versus H+2 dose n°2 $p = 0.05$).

55.5% (5/9) avaient fermé leur canal à la fin de la cure.

Dans le groupe d'enfants nés à 1000 g ou plus (n=5), la FTOE avait tendance à baisser après la dose n°1 (non significatif, $p=0.06$) et à monter après la dose 3 (non significatif, $p=0.06$). Soixante pourcent (3/5) avaient fermé leur CA à la fin de la cure.

On ne retrouvait pas de différence significative dans les valeurs horaires de FTOE en fonction du poids de naissance.

5.3.5 Evolution de la FTOE rénale en fonction du terme de naissance

Chez les enfants nés avant 28 SA (n=10), la FTOE augmentait après la dose n°3 (H-1 dose n°1 versus H+4 dose n°3 $p= 0.01$; dose n°1 versus H+4 dose n°3 $p=0.03$).

Soixante pourcent (6/10) avaient fermé leur canal. 40% (4/10) ont reçu une 2^{ème} cure d'ibuprofène dont cinquante% (2/4) ont permis la fermeture du canal. Les 2 autres enfants ont été opérés à J14 et J26 de vie.

Chez les enfants nés à 28 SA ou après (n=4), il n' y avait pas variation significative de la FTOE rénale. Soixante quinze pourcent (3/4) avaient fermé leur canal après la cure.

Nous n'avons pas comparé la FTOE rénale entre la première cure (n=12) et la deuxième cure d'ibuprofène (n=2).

5.4 Evolution des critères de jugement secondaires

Il n'y avait pas de d'évolution significative de la diurèse, ni dans l'ensemble de la population étudiée, ni quelque soit le statut du canal à la fin de la cure, le poids ou le terme de naissance, ou le timing de la cure.

On ne retrouvait pas de différence significative dans la diurèse journalière entre les groupes canal fermé et canal ouvert (respectivement, diurèse moyenne en millilitres par kilogrammes et par heure, de 3.7 vs 5.4 à J1, 3.2 vs 4.5 à J2 et 3.6 vs 5.5 à J3), les groupes cure précoce et cure tardive (respectivement, diurèse moyenne de 3.7 vs 4.5 à J1, 3.2 vs 3.8 à J2 et 3.02 vs 4.9 à J3), les groupes terme de naissance inférieur à 28 SA ou supérieur ou égal à 28 SA (respectivement, diurèse moyenne de 4.2 vs 4.3 à J1, 3.4 vs 3.9 à J2, 4.2 vs 4.2 à J3) et le poids de naissance inférieur et supérieur ou égal à 1000 grammes (respectivement diurèse moyenne de 4.3 vs 4.0 à J1, 3.5 vs 3.7 à J2, 4.1 vs 4.3 à J3).

Il n'y avait pas de d'évolution significative de l'urée, ni dans l'ensemble de la population étudiée, ni selon le statut du canal à la fin de la cure, le poids ou le terme de naissance, ou le timing de la cure.

On retrouvait un taux d'urée significativement plus élevé 4 jours après la début de la cure dans le groupe traité avant 48 heures de vie comparé au groupe traité tardivement (respectivement 8.3 vs 4.8, $p=0.01$).

On ne retrouvait pas de différence significative sur le dosage d'urée quotidien entre les groupes canal fermé et canal ouvert (respectivement, urée moyenne à 6.9 vs 5.9 à J1, 6.3 vs 7.6 à J2, 7.6 vs 6.4 à J3, 6.1 vs 6.8 à J4), les termes de naissance inférieur à 28 SA ou supérieur ou égal à 28 SA (respectivement, urée moyenne à 6.7 vs 6.2 à J1, 6.9 vs 6.8 à J2, 7.2 vs 6.9 à J3 et 6.4 vs 6.2 à J4) et le poids de naissance inférieur et supérieur ou égal à 1000 grammes (respectivement, urée moyenne de 6.8 vs 6.2 à J1, 6.9 vs 6.9 à J2, 7.2 vs 7.1 à J3 et 6.6 vs 5.8 à J4).

Il y avait une diminution de la créatinine 4 jours après le début de la cure chez les enfants traités après 48 heures de vie (créatinine moyenne de 83.8 à J1 vs 66.1 à J4, $p=0.014$). Le taux de créatinine était significativement plus élevé 4 jours après le début de la cure chez les enfants traités précocement que ceux traités après 48 heures de vie (respectivement, créatinine moyenne de 88.8 vs 66.1 à J4, $p=0.019$).

On ne retrouvait pas de résultats significatifs sur l'évolution de la créatinine, selon le statut du canal à la fin de la cure, le poids ou le terme de naissance.

On ne retrouvait pas de différence significative sur le dosage de créatinine quotidien entre les groupes canal fermé et canal ouvert (respectivement, créatinine moyenne de 86 vs 75 à J1, 90 vs 72 à J2, 91 vs 75 à J3 et 79 vs 68 à J4), les termes de naissance inférieur à 28 SA ou supérieur ou égal à 28 SA (respectivement, créatinine moyenne de 84 vs 78 à J1, 79 vs 86 à J2, 87 vs 79 à J3 et 76 vs 75 à J4) et le poids de naissance inférieur et supérieur ou égal à 1000 grammes (respectivement, créatinine moyenne de 77 vs 92 à J1, 80 vs 82 à J1, 87 vs 79 à J3 et 76 vs 74 à J4).

Les diminutions de NIRS rénale n'ont pas été corrélées à une diminution significative de la diurèse ou une élévation des taux d'urée et de créatinine.

De même, les augmentations de NIRS rénale n'ont pas été corrélées à une augmentation significative de la diurèse ou une diminution des taux d'urée et de créatinine.

Les épisodes hypotensifs n'ont pas été corrélés à une chute significative de la NIRS rénale.

6 Discussion

6.1 Principaux résultats et concordance avec la littérature

6.1.1 Evolution de la NIRS rénale

Dans notre étude, la NIRS rénale baissait de façon significative une heure après la deuxième dose d'ibuprofène. Cette baisse était observée dans le groupe canal artériel fermé. Ce résultat renvoie à Bhatt, qui retrouvaient une baisse significative de la NIRS rénale chez 36,8% des enfants, 60 minutes après l'injection (45).

On ne retrouvait pas de variations significatives entre la NIRS rénale pré traitement (H-1 dose n°1), entre les doses et la NIRS rénale post traitement (H+72).

Après 72 heures, on ne retrouvait pas de variation significative de la NIRS rénale, quelque soit le statut du canal, le poids ou le terme de naissance, ou encore le délai de la cure.

Les variations de diurèse ou des taux de créatinine et d'urée n'étaient pas corrélées à des variations de NIRS.

6.1.2 Evolution de la FTOE rénale

La fraction d'extraction en oxygène rénale diminuait après la deuxième dose d'ibuprofène et augmentait après la troisième dose, et ce de façon plus significative dans le groupe canal fermé.

Si on suppose que la consommation rénale en oxygène varie peu lors de la cure d'ibuprofène, les variations de FTOE peuvent être liées à des variations de la délivrance en O₂. La baisse de la FTOE rénale après la deuxième dose pourrait être secondaire à une augmentation de l'apport en oxygène par fermeture du canal et diminution du vol diastolique de ce dernier. Elle serait donc le reflet de l'efficacité de la dose d'ibuprofène sur le canal.

L'augmentation de la FTOE après la dose n°3 pourrait être due à une diminution des apports en oxygène par vasoconstriction secondaire à l'ibuprofène, et donc le reflet des effets délétères de ce dernier. En effet, d'après Speziale (53), l'ibuprofène entraîne une

vasoconstriction et augmente la résistance au niveau cortical et médullaire, respectivement de 44 et 52% ($p < 0.05$).

Cette interprétation est mise en parallèle avec celle de Keating (52) qui met en évidence une augmentation significative de la FTOE cérébrale après la 1^{ère} dose d'ibuprofène. Il explique ce résultat par la diminution du flux sanguin cérébral sur vasoconstriction secondaire à l'ibuprofène (54), et donc une augmentation de l'extraction en oxygène afin d'assurer une oxygénation tissulaire constante.

Dans notre population d'étude, la FTOE baissait après la première dose d'ibuprofène. Underwood rapporte que l'effet de l'augmentation de la NIRS secondaire à la fermeture du canal est supérieur à sa diminution par vasoconstriction de l'ibuprofène (55). Ceci pourrait expliquer que l'effet de la fermeture du canal artériel (diminution de la FTOE par augmentation de l'apport en oxygène) soit supérieur à l'effet de la vasoconstriction rénale secondaire à l'ibuprofène (augmentation de la FTOE par diminution de l'apport en oxygène).

Keating et al. retrouvaient une modification significative de la FTOE cérébrale jusqu'à 4 heures après l'injection d'ibuprofène avec un pic atteint à H+2. Dans leur étude la FTOE cérébrale moyenne était de 0.20 avant la cure et de 0.22 à la fin de la cure ($p=0.349$), soit une variation non significative entre les valeurs pré et post traitement.

Avant lui, Van Bel et al. (56) et Liem (57) avaient également mis en évidence par échographie une diminution significative du flux sanguin au niveau de l'artère rénale dès 40 minutes après l'injection, avec un pic à H+2 et une diminution significative jusqu'à 4 heures après la dose avec un retour à la normale dans les 12 heures après.

Nos résultats concordent avec la littérature, avec une variation de FTOE rénale visible dès H+1, maximale à H+2 avec des résultats significatifs, une absence de variation entre chaque dose ou entre la valeur pré et post traitement (H-1 dose n°1 versus H+72).

Concernant les autres sous groupes, nous avons mis en évidence une augmentation significative de la FTOE après la 3^{ème} dose chez les sujets traités après 48 heures de vie versus ceux traités précocement et chez les prématurés nés après 28 SA versus ceux nés avant 28SA. Cette augmentation est probablement le témoin d'une meilleure capacité de régulation rénale, avec en réponse à une vasoconstriction, l'augmentation de l'extraction rénale en oxygène,

après 28 SA et après J2 de vie. Des données sur les capacités d'autorégulation rénale vont dans ce sens (58).

Chez le grand prématuré, la crise diurétique dure 2 à 3 jours après la naissance, phase pendant laquelle la diurèse est élevée. Cette phase coïncide avec une réduction de l'eau totale du corps et du poids du nouveau né. Après 5 à 7 jours, la fonction rénale commence à se stabiliser puis s'améliore progressivement (59).

6.1.3 Critères de jugement secondaires

Concernant les critères de jugement secondaires, nous ne retrouvons pas de variation significative de la diurèse, de l'urée ou de la créatinine, ce qui est concordant avec les études déjà réalisées sur l'ibuprofène et ses effets secondaires (22)(21).

Nous avons retrouvé une augmentation significative de l'urée à J4 chez les sujets traités précocement et baisse significative de la créatinine à J4 chez ceux traités après 48 heures de vie, ce qui correspond à l'évolution de la fonction rénale du grand prématuré, comme Thayyil le montre (58).

6.2 Biais de l'étude

6.2.1 Faible effectif

La principale limite de notre étude, était le faible effectif de la population étudiée avec 14 inclusions, qui rend délicate la comparaison entre les différents sous groupes, et qui est responsable d'un manque de puissance. Une autre limite était le manque de groupe contrôle, d'enfants non traités. Nous avons utilisé chaque patient comme son propre contrôle avec des mesures avant, pendant et après l'administration d'ibuprofène. Notre intention n'était pas d'évaluer l'effet du canal artériel sur la NIRS ou la FTOE rénale mais d'évaluer l'effet de l'ibuprofène.

6.2.2 Les biais de mesure de NIRS

La NIRS est un nouvel outil simple et non invasif, mais dont il ne faut pas oublier les limites. En effet, de nombreux biais peuvent perturber le signal et donc la valeur mesurée. La couleur de la peau en est un, la mélanine pouvant interférer avec le signal NIRS comme le décrivent Wassenaar et al. (60).

La composition en réseau artériel, veineux, capillaire et en tissu non vasculaire de la zone étudiée par la NIRS est très variable (50), les valeurs de base de la NIRS ne sont donc pas fixes. Thavasothy met en évidence une différence de 10% entre les sujets (61). La NIRS n'est pas un bon examen de comparaison entre 2 individus, son intérêt réside surtout dans le suivi chez un même sujet.

Cependant, y compris chez un même sujet, la concentration relative de sang artériel et veineux peut varier, et notamment selon la pression partielle en dioxyde de carbone et donc faire varier le signal NIRS (62).

De plus, les changements rapides de distribution de l'hémoglobine entre système artériel et veineux, ainsi que les changements de distance émetteur/récepteur (par œdème notamment), peuvent modifier l'oxymétrie sans nécessairement changer l'oxygénation tissulaire (63).

Il n'y a pas de données claires sur le fait que la mesure de la NIRS au niveau du flanc reflète vraiment la saturation en oxygène du parenchyme rénal, et pas en partie celle du tissu adjacent comme le rapporte Underwood (55). Cependant Ortmann retrouve une corrélation entre les mesures NIRS prises au niveau du flanc et la saturation en oxygène de la veine rénale et de la veine cave inférieure (30).

6.2.3 Sur la variabilité importante NIRS chez un même enfant

Chez un même sujet, la demande en oxygène des différents tissus peut être très variable, avec des phénomènes d'adaptation et d'autorégulation (45). Cette variabilité a été décrite chez le nouveau né à terme, sain (64). Cela doit être d'autant plus le cas chez le nouveau né prématuré, notamment en cas d'hypoxie prolongée, qui entraîne une augmentation de la consommation tissulaire en oxygène (65). Cependant, dans notre étude, aucun sujet n'a subi d'épisodes d'hypoxémie ou d'hypoxie tissulaire prolongés.

Mc Neil montrait également une baisse significative ($p < 0.0001$) avec le temps de la NIRS rénale dans une cohorte de prématurés stables de 24 à 36 SA (64). L'étiologie de cette baisse progressive n'est pas encore claire. Les valeurs n'étaient pas différentes selon le terme de naissance. Il faudrait alors prendre en compte cette baisse et analyser les variations que nous avons observées avec l'âge post natal.

Toujours dans cette même étude, Mc Neil décrivait une variabilité de la NIRS rénale de plus ou moins 15 points pendant en moyenne 8% de la mesure journalière (64) chez un même sujet. Pour l'analyse de nos données, nous avons retiré toutes les variations brutales de NIRS de plus de 15%.

6.2.4 Les artéfacts de signal NIRS

Les artéfacts de signal de NIRS sont plus fréquents sur les régions tissulaires périphériques (comme le rein ou le mésentère) par rapport au cerveau (respectivement 17.78% versus 4.27%) d'après Schmitz (49). Toujours d'après son étude, les artéfacts, plus que les données manquantes, influencent les résultats de NIRS, et ce d'autant plus que la mesure est longue. Pour palier au maximum à ce biais nous avons éliminé les données supposées comme artéfacts. Cependant nous ne pouvons garantir une absence totale de données erronées.

Mintzer avait étudié un coefficient de variation de NIRS (66). Il montrait que ce coefficient était le plus faible dans le tissu cérébral, puis dans le tissu rénal et enfin dans le tissu mésentérique. Comme Schmitz, il démontrait qu'un enregistrement court réduisait la variabilité de la mesure NIRS.

6.3 Perspectives et apports en pratique clinique.

Pour compléter ce travail, il aurait été intéressant d'effectuer cette étude à plus grande échelle, en comparant un groupe traité par ibuprofène à un groupe contrôle non traité.

Cependant ce travail nous donne une piste de réflexion. D'après nos résultats, et l'évolution de la FTOE rénale, il semblerait que lorsque l'ibuprofène est efficace sur le canal artériel dès la deuxième dose, il pourrait être délétère sur le rein avec la troisième dose.

Devant cette hypothèse, une nouvelle stratégie apparaît ; celle d'un traitement échoguidé.

Un étude récente de 2014, réalisée par Bravo, a évalué cette stratégie (67). 28 prématurés avec un traitement échoguidé et 21 prématurés avec un traitement standard ont été inclus. Les enfants du groupe échoguidé ont reçu significativement moins de dose d'ibuprofène, respectivement 2 (1–5.7) et 3 (3–4) ($p = 0.04$), avec un taux de réouverture secondaire du canal artériel comparable (11% versus 5%, $p = 0.6$).

Nous proposons donc de réaliser de manière systématique une échographie de contrôle avant cette dernière dose, afin de la suspendre si le canal artériel est fermé ou devenu non significatif.

7 Conclusion

L'ibuprofène a sa place dans le traitement du canal artériel chez le grand prématuré. Nous n'avons pas mis en évidence dans notre étude de toxicité rénale cumulée (évaluée par la NIRS, la FTOE et la biologie) lors de l'utilisation de l'ibuprofène pour la fermeture du canal artériel. Cependant, il ne faut pas oublier ses effets secondaires et l'absence de donnée sur les effets de ce traitement sur le long terme.

La NIRS rénale, nouvel outil non invasif de suivi continu au lit du malade est intéressant dans le contrôle de l'efficacité et des effets secondaires potentiels de ce traitement. Sa variation pourrait orienter le praticien sur la prise en charge du grand prématuré.

De cette étude ressort une nouvelle stratégie thérapeutique, guidée par l'échographie et adaptée à chaque enfant qui permettrait de limiter les doses d'ibuprofène au minimum nécessaire.

8 Bibliographie

1. Gold F, Aujard Y, Dehan M, Jarreau P-H, Lejeune C, Moriette G, et al. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. Masson. Elsevier Masson; 2009.
2. Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian J Pediatr.* 2008;75(3):277-80.
3. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008;25(10):661-6.
4. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117(4):1113-21.
5. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res.* 1998;43(5):633-44.
6. Cotton RB. The relationship of symptomatic patent ductus arteriosus to respiratory distress in premature newborn infants. *Clin Perinatol.* 1987;14(3):621-33.
7. Spach MS, Serwer GA, Anderson PA, Canent RV, Levin AR. Pulsatile aortopulmonary pressure-flow dynamics of patent ductus arteriosus in patients with various hemodynamic states. *Circulation.* 1980;61(1):110-22.
8. Vasiljević B, Gojnić M, Maglajlić-Djukić S, Antonović O. [Normal values of cerebral blood flow velocities in neonates]. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(3-4):186-91.
9. Brissaud O, Boufkhed S, Joly L, Germain C, Bouvet-Murcia A, Brun M, et al. Cranial ultrasonography and transfontanellar Doppler in premature neonates (24-32 weeks of gestation): dynamic evolution and association with a severe adverse neurological outcome at hospital discharge in the Aquitaine cohort, 2003-2005. *Eur J Radiol.* 2012;81(9):2396-402.
10. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics.* 1980;66(1):42-9.
11. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F183-6.
12. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg.* 1996;224(3):350-5; discussion 355-7.
13. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.
14. Driscoll DJ. LEFT-TO-RIGHT SHUNT LESIONS. *Pediatr Clin.* 1999;46(2):355-68.
15. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):778-85.
16. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5):F419-22.
17. Desandes R, Jellimann J-M, Rouabah M, Haddad F, Desandes E, Boubred F, et al. Echocardiography as a guide for patent ductus arteriosus ibuprofen treatment and efficacy prediction. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2012;13(3):324-7.
18. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.*

2009;123(1):e138-44.

19. Dooley KJ. Management of the premature infant with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am.* 1984;31(6):1159-74.
20. Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A, et al. [Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants]. *An Pediatría Barc Spain* 2003. 2005;63(3):212-8.
21. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD003481.
22. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343(10):674-81.
23. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):135-40.
24. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD003481.
25. Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M. Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2013;30(9):745-50.
26. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):590-6.
27. Fesharaki H, Nayeri F, Asbaq P, Amini E, Sedagat M. Different doses of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus : a randomised controlled trial. *Tehran Univeristy Medical Journal.* 2012;488-93.
28. Sosenko IRS, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(6):929-35.e1.
29. Giliberti P, Mondì V, Conforti A, Haywood Lombardi M, Sgrò S, Bozza P, et al. Near infrared spectroscopy in newborns with surgical disease. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2011;24 Suppl 1:56-8.
30. Ortmann LA, Fontenot EE, Seib PM, Eble BK, Brown R, Bhutta AT. Use of near-infrared spectroscopy for estimation of renal oxygenation in children with heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(6):748-53.
31. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2011;31(7):460-4.
32. Vanderhaegen J, De Smet D, Meyns B, Van De Velde M, Van Huffel S, Naulaers G. Surgical closure of the patent ductus arteriosus and its effect on the cerebral tissue oxygenation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2008;97(12):1640-4.
33. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus. *Neonatology.* 2011;100(3):233-40.
34. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85(2):77-84.
35. Adcock LM, Wafelman LS, Hegemier S, Moise AA, Speer ME, Contant CF, et al. Neonatal intensive care applications of near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol.* 1999;26(4):893-903, ix.

36. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264-7.
37. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage*. 2012;63(2):921-35.
38. Skov L, Pryds O, Friis-Hansen B. [Near infrared spectrophotometry--a non-invasive, continuous method for monitoring of cerebral status in newborn infants]. *Ugeskr Laeger*. 1990;152(23):1646-50.
39. Schmidt S, Lenz A, Eilers H, Lubatschowski H, Krebs D. [Laser spectroscopy in the newborn infant--initial experiences]. *Z Für Geburtshilfe Perinatol*. févr 1989;193(1):24-8.
40. Steppan J, Hogue Jr. CW. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):429-39.
41. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum*. 2004;7(5):E376-81.
42. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Berger F, Lange PE. [Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation]. *Biomed Tech (Berl)*. 2000;45(11):328-32.
43. Chakravarti S, Srivastava S, Mittnacht AJC. Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(1):70-9.
44. Guzoglu N, Sari FN, Ozdemir R, Oguz SS, Uras N, Altug N, et al. Renal and mesenteric tissue oxygenation in preterm infants treated with oral ibuprofen. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2014;27(2):197-203.
45. Bhatt M, Petrova A, Mehta R. Does treatment of patent ductus arteriosus with cyclooxygenase inhibitors affect neonatal regional tissue oxygenation? *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1307-14.
46. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr*. 1983;103(2):273-7.
47. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
48. Westgarth-Taylor C, de Lijster L, van Bogerijen G, Millar AJW, Karpelowsky J. A prospective assessment of renal oxygenation in children undergoing laparoscopy using near-infrared spectroscopy. *Surg Endosc*. 2013;27(10):3696-704.
49. Schmitz J, Pichler G, Schwabegger B, Urlesberger B, Baik N, Binder C. Feasibility of long-term cerebral and peripheral regional tissue oxygen saturation measurements. *Physiol Meas*. 2014;35(7):1349-55.
50. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology*. 2000;93(4):947-53.
51. DeWitt AG, Charpie JR, Donohue JE, Yu S, Owens GE. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1286-94.
52. Keating P, Verhagen E, van Hoften J, ter Horst H, Bos AF. Effect of indomethacin infused over 30 minutes on cerebral fractional tissue oxygen extraction in preterm newborns with a patent ductus arteriosus. *Neonatology*. 2010;98(3):232-7.
53. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate*. oct

1999;76(4):242-52.

54. Pryds O, Greisen G, Johansen KH. Indomethacin and cerebral blood flow in premature infants treated for patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 1988;147(3):315-6.

55. Underwood MA, Milstein JM, Sherman MP. Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2007;91(2):134-9.

56. Van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118(4 Pt 1):621-6.

57. Liem KD, Hopman JC, Kollée LA, Oeseburg B. Effects of repeated indomethacin administration on cerebral oxygenation and haemodynamics in preterm infants: combined near infrared spectrophotometry and Doppler ultrasound study. *Eur J Pediatr.* 1994;153(7):504-9.

58. 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 Off J Calif Perinat Assoc.* 2008;28(3):226-9.

59. Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(4):195-8.

60. Wassenaar EB, Van den Brand JGH. Reliability of near-infrared spectroscopy in people with dark skin pigmentation. *J Clin Monit Comput.* 2005;19(3):195-9.

61. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia.* 2002;57(10):999-1006.

62. Ito H, Ibaraki M, Kanno I, Fukuda H, Miura S. Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(7):852-7.

63. Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, et al. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology.* 2007;106(3):458-62.

64. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2011;31(1):51-7.

65. Meier-Hellmann A, Hannemann L, Schaffartzik W, Specht M, Spies C, Reinhart K. The relevance of measuring O₂ supply and O₂ consumption for assessment of regional tissue oxygenation. *Adv Exp Med Biol.* 1994;345:741-6.

66. Mintzer JP, Parvez B, Chelala M, Alpan G, LaGamma EF. Quiescent variability of cerebral, renal, and splanchnic regional tissue oxygenation in very low birth weight neonates. *J Neonatal-Perinat Med.* 2014;

67. Bravo MC, Cabañas F, Riera J, Pérez-Fernández E, Quero J, Pérez-Rodríguez J, et al. Randomised controlled clinical trial of standard versus echocardiographically guided ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;27(9):904-9.

9 LISTE DES ABBREVIATIONS

AG : âge gestationnel
CA : canal artériel
CAP : canal artériel persistant
CCPPRB : comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale
DésoxyHB : désoxyhémoglobine
DS : déviation standard
EEG : électroencéphalogramme
ETF : échographie transfontanellaire
FC : fréquence cardiaque
FiO₂ : Fraction inspiratoire en oxygène
FR : Fréquence respiratoire
FTOE : fraction d'extraction tissulaire en oxygène
Hb : hémoglobine
IC : intervalle de confiance
IR : index de résistance
IRM : imagerie par résonance magnétique
kg : kilogramme
LVO : débit sortant du ventricule gauche (*left ventricular output*)
max : maximum
mcg : microgramme
mg : milligramme
min : minimum
mL : millilitre
NIRS : Near Infrared Spectroscopy
OG : oreillette gauche
oxyHb : oxyhémoglobine
PA : pression artérielle
PAD pression artérielle diastolique
PAM pression artérielle moyenne
PaO₂ : pression artérielle en oxygène
PAS pression artérielle systolique
PEP : pression expiratoire positive
Qp : débit pulmonaire
Qs : débit systémique
RR : risque relatif
SA : semaine d'aménorrhée
SpO₂ : saturation pulsée en oxygène
SVC : débit dans la veine cave inférieure supérieure
Vd : vitesse diastolique
Vs : vitesse systolique
vs : versus
2D : deux dimensions

10 ANNEXES

10.1 Annexe 1 : Hémorragie intra crânienne, classification de Papille.

Grade	Aspect échographique
I	Hémorragie sous-épendymaire
II	Hémorragie intraventriculaire sans dilatation
III	Hémorragie intraventriculaire avec dilatation
IV	Hémorragie intraventriculaire associée à une lésion hémorragique dans le parenchyme adjacent

10.2 Annexe 2 : Entérocolite ulcéro-nécrosante, classification de Bell.

Stage	Classification	System Signs	Intestinal signs	Radiological signs
IA	Suspected NEC	Temperature instability, apnoea, bradycardia, lethargy	Increased prefeeding residuals, mild abdo distention, vomiting, faecal occult blood positive	Normal or intestinal dilation, mild ileus
IB	Suspected NEC	As Above	Bright red blood from rectum	Same as above
IIA	Proven NEC- mild	As Above	As above, plus absent bowel sounds, +/- abdo tenderness	Intestinal dilation, ileus, pneumatosis intestinalis
IIB	Proven NEC- Moderate	As above plus mild metabolic acidosis and mild thrombocytopenia	As above plus absent bowel sounds, definite abdo tenderness, +/- abdo cellulitis or LRQ mass	As IIA plus portal veingas, with or without ascites
IIIA	Advanced NEC- Severe, bowel intact	As IIB plus hypotension, bradycardia, severe apnoea, combined respiratory and metabolic acidosis, DIC and neutropenia	As above plus signs of generalised peritonitis, marked tenderness and distention of the abdomen	Same as IIB plus definite ascites
IIIB	Advanced NEC- Severe, bowel perforated	As above	As above	As above plus pneumoperitoneum

10.3 Annexe 3 : Grille de surveillance

N° identification :												DATE :													
												Age (en jours) :													
												Age corrigé (en semaine d'age corrigé) :													
												Poids au début de la cure :													
	H-1	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
1ere dose AINS																									
2ème dose AINS																									
3ème dose AINS																									
NIRS cérébrale																									
NIRS rénale																									
mode ventilatoire																									
saO2 sus ductale																									
FIO2																									
P ⁱ inspiratoire																									
PEP																									
FC																									
PAS																									
PAD																									
PAM																									
diurèse																									
	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	H31	H32	H33	H34	H35	H36	H37	H38	H39	H40	H41	H42	H43	H44	H45	H46	H47	
1ere dose AINS																									
2ème dose AINS																									
3ème dose AINS																									
NIRS cérébrale																									
NIRS rénale																									
mode ventilatoire																									
saO2 sus ductale																									
FIO2																									
P ⁱ inspiratoire																									
PEP																									
FC																									
PAS																									
PAD																									
PAM																									
diurèse																									
	H48	H49	H50	H51	H52	H53	H54	H55	H56	H57	H58	H59	H60	H61	H62	H63	H64	H65	H66	H67	H68	H69	H70	H71	H72
1ere dose AINS																									
2ème dose AINS																									
3ème dose AINS																									
NIRS cérébrale																									
NIRS rénale																									
mode ventilatoire																									
saO2 sus ductale																									
FIO2																									
P ⁱ inspiratoire																									
PEP																									
FC																									
PAS																									
PAD																									
PAM																									
diurèse																									

10.4 Annexe 4 : Score d'Apgar

	0	1	2
Coloration	tronc bleu ou pâle	tronc rose extrémités bleues	tronc et extrémités roses
Respiration*	aucune	superficielle	cri vigoureux
Tonus	flasque	moyen	vigoureux
Réactivité**	aucune	faible	vive
Fréquence cardiaque	0	< 100	> 100

Résumé :

La *Near infrared spectroscopy* (NIRS) est une technique non invasive de monitoring de la saturation tissulaire en oxygène qui permet de suivre de façon continue et simultanée la perfusion tissulaire de plusieurs organes, au lit du patient, sans perturber les soins courants.

Elle est de plus en plus proposée chez le grand prématuré, son innocuité et sa simplicité d'utilisation facilitant son implantation dans les unités de réanimation néonatales et de néonatalogie.

Le canal artériel persistant est une pathologie fréquente en réanimation néonatale, qui induit de nombreuses complications. Sa fermeture est nécessaire lorsqu'il devient symptomatique et qu'il entraîne un vol diastolique sur la vascularisation rénale ou cérébrale. Le traitement médical de première intention repose sur les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et notamment sur l'ibuprofène à forte dose, à raison de 3 injections intraveineuses à 24 heures d'intervalles. Plusieurs études ont montré les effets secondaires de l'ibuprofène sur la fonction rénale, mais aucune n'a suivi l'évolution de la saturation tissulaire en oxygène rénale pendant l'intégralité de la durée du traitement.

Notre étude évalue les modifications de la NIRS rénale avant, pendant et jusqu'à 24 heures après la dernière dose, soit pendant une durée totale de 72 heures.

L'étude prospective monocentrique a inclus 12 enfants pour 14 cures.

Nous mettons en évidence une diminution de la fraction d'extraction en oxygène au niveau rénal, après la seconde dose, sur augmentation du débit sanguin rénal secondaire à la fermeture du canal artériel ; et une augmentation de cette fraction après la troisième dose sur diminution des apports par vasoconstriction due à l'ibuprofène. Cette troisième pourrait donc être délétère sur la saturation tissulaire rénale et pourrait être suspendue si un contrôle échographique systématique après la seconde dose confirmait la fermeture du canal artériel.

Mot clés :

Near infrared spectroscopy

Canal artériel

Ibuprofène

Rein

Prématurité

Fraction d'extraction en oxygène

Echographie

Non-invasif

Summary:

The Near infrared spectroscopy (NIRS) is a noninvasive technique for monitoring of tissue oxygen saturation that tracks continuously and simultaneously tissue perfusion several organs, bedside without disrupting routine care. It is increasingly being offered in very premature infants, safety and ease of use facilitating its implementation in neonatal intensive care units and neonatology. The ductus arteriosus is a frequent pathology in neonatal resuscitation, which leads to many complications. Its closure is necessary when it becomes symptomatic and causes diastolic flight on renal and cerebral vasculature. Medical treatment of first line based on the cyclo-oxygenase and including the high-dose ibuprofen, with 3 intravenous injections at 24-hour intervals. Several studies have shown the side effects of ibuprofen on the renal function, but none has followed the evolution of the tissue oxygen saturation in kidney during the entire duration of treatment. Our study evaluates the changes in renal NIRS before, during and up to 24 hours after the last dose, for a total of 72 hours. The single-center prospective study in 14 children includes 12 cures. We show a decrease in the oxygen extraction fraction in the kidney after the second dose of increased renal blood flow secondary to the closure of the ductus arteriosus; and an increase in the fraction after the third dose reduction of contributions by vasoconstriction due to ibuprofen. The third could be harmful to the kidney tissue saturation and could be suspended if a routine ultrasound control after the second dose confirmed the closure of the ductus arteriosus.

Key words:

Near infrared spectroscopy

Ductus arteriosus

Ibuprofen

Kidney

Prematurity

Oxygen extraction fraction

Ultrasound

Non invasive