HAL
open science

Analyse de l'évolution des prématurés après opération du canal artériel : cohorte récente : 2010-2014

Claire Bretagne

To cite this version:

Claire Bretagne. Analyse de l'évolution des prématurés après opération du canal artériel : cohorte récente : 2010-2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01237290

HAL Id: dumas-01237290

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01237290v1

Submitted on 4 Dec 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 d'Amiens - Picardie
Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'Amiens

THESE

Numéro 2015 - 130

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

QUALIFICATION PEDIATRIE

Par

Claire BRETAGNE

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2015

ANALYSE DE L'EVOLUTION DES PREMATURES APRES OPERATION DU CANAL ARTERIEL : COHORTE RECENTE 2010-2014

Président du jury : Pr Philippe MERVIEL

Membres du Jury :

Pr Denis CHATELAIN

Pr Jean-Marc CONSTANS

Pr Jérôme AUSSEIL

Dr Lucie RAZAFIMANANTSOA

Dr Jannick RICARD

Directeur de thèse : Dr Guy KONGOLO

SOMMAIRE

ABBREVIATIONS……3

INTRODUCTION……..6

I- Le Canal Artériel……..8

A. Embryologie-Histologie……8

B. Physiologie……9

1) Période anténatale……..9

2) Période néonatale……..11

C. Causes de la persistance du canal artériel……13

D. Conséquences de la persistance du canal artériel……..14

1) Complications circulatoires……...14

2) Complications pulmonaires et respiratoires……..15

3) Complications digestives……..15

4) Complications rénales……...16

5) Complications cérébrales……..16

II- Evaluation de la sévérité du shunt ductal……17

A. Critères cliniques……..17

B. Diagnostic échographique et évaluation des critères de sévérité……18

1) Evaluation directe du shunt ductal……18

2) Evaluation indirecte du shunt ductal……18

C. Nouveaux marqueurs……20

D. Modalités exploratoires futures……20

III- Prise en charge du canal artériel en pratique dans notre hôpital……22

A. Mesures générales……22

B. Traitement spécifique du canal artériel……22

C. Traitement chirurgical……..23

1) Indication du traitement chirurgical……..23

2) Complications associées à la chirurgie du canal artériel……..23

OBJECTIFS……..24

PATIENTS ET METHODES……..25
I- Population étudiée…….25
II- Paramètres étudiés…….27
III- Analyses statistiques……..29

RESULTATS……...30

DISCUSSION……..42

CONCLUSIONS……..48

ANNEXES……...49

BIBLIOGRAPHIE……...54

REMERCIEMENTS……60

ABBREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine-Mono Phosphate Cyclique
APG	Artère Pulmonaire Gauche
APGAR	Score d'Apgar
ATP	Adénosine-5′-Triphosphate
Ao	Aorte
BNP	Brain natriuretic peptide
CA	Canal artériel
CGR	Concentré de globule rouge
CHU	Centre hospitalier universitaire
CPA	Concentré plasmatique d'aphérèse
DCS	Density Cerebral Spectroscopy
DS	Dérivation standard
ECG	Electro-encéphalogramme
EEG	Electro-encéphalogramme
ECUN	Entérocolite Ulcéro-Nécrosante
EPO	Erythropoïétine
ETF	Echographie trans-fontanellaire
FIV	Fécondation in vitro
GMPc	Guanidyl-monophosphate cyclique
HAS	Haute autorité de santé
HIV	Hémorragie intra ventriculaire
IMF	Infection materno-fœtale
INFγ	Interféron Gamma
IR	Index de résistance
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
LVO	Left ventricular output
MAP	Menace d'accouchement prématuré

NFS	Numération formule sanguine
NIRS	Near infrared spectroscopy
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PaO_2	Pression partielle en oxygène dans le sang artériel
$PaCO_2$	Pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel
PC-IRM	Imagerie par résonance magnétique en produit de contraste
PFC	Plasma Frais Congelé
PGE_2	Prostaglandine E2
NO	Monoxyde d'azote
O_2	Oxygène
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
PPR	Pointes positives rolandiques
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaine d'aménorrhée
SIMF	Suspicion d'infection materno-fœtale
SVC	Superior vena cava
TGFβ	Transforming Growth Factor Beta
TNFα	Tumor Necrosis Factor Alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
2D	2 Dimensions

Mots Clés : Canal artériel, prématurité, cure chirurgicale, bronchodysplasie pulmonaire, hémorragie intra-ventriculaire, entérocolite ulcéro-nécrosante, insuffisance rénale, hémorragie pulmonaire.

INTRODUCTION

Le canal artériel (CA) est essentiel pendant la vie fœtale puisqu'il permet au débit sanguin du ventricule droit de court-circuiter la vascularisation pulmonaire à haute résistance et crée une communication entre l'artère pulmonaire et l'aorte (1). Physiologiquement, la fermeture du CA survient au cours des 72 premières heures de vie. Sa persistance chez l'enfant prématuré est l'anomalie cardiovasculaire la plus fréquente (2). L'incidence a été estimée à 57 pour 100 000 naissances. Cinquante-cinq pourcent des enfants ayant un poids de naissance <1000g ont un CA significatif nécessitant un traitement médical et 70% des prématurés de <28 semaines d'aménorrhée (SA) reçoivent un traitement médical ou chirurgical pour le CA en prévention des complications liées à sa non fermeture (3).

Après la naissance, la pression artérielle pulmonaire baisse et devient inférieure à la pression aortique qui devient plus élevée après la séparation du placenta maternel. Dans ce cas, la persistance d'un CA perméable détermine un shunt vasculaire gauche-droit qui provoque une déviation d'une partie du débit du ventricule gauche vers l'artère pulmonaire avec comme conséquence directe la surcharge de la circulation pulmonaire et la baisse de la perfusion des organes systémiques. Il en résulte des déséquilibres de la distribution des volumes sanguins dans les différents territoires vasculaires qui expliqueraient le risque élevé des complications associées à la persistance du CA comme la détérioration des fonctions pulmonaires, l'hémorragie pulmonaire, la décompensation cardio-circulatoire, l'hémorragie pulmonaire, l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), l'insuffisance rénale, l'hémorragie intraventriculaire (HIV), les leucomalacies péri-ventriculaires (4).

La fermeture spontanée du CA est programmée, procédant par des mécanismes intrinsèques enzymatiques et musculaires agissant dans la paroi ductale. A 3 jours de vie, le CA est fermé chez 95% des nouveau-nés à terme ; par contre, un CA perméable peut persister au-delà de 7 jours chez le prématuré de très faible poids de naissance (2). Cette condition peut occasionner et faciliter la survenue des complications organiques systémiques (atteinte pulmonaire, cardiaque, rénale, neurologique, digestive) (5). Les différents traitements (conservateur, médical ou chirurgical) sont appliqués selon les pratiques de chaque centre de néonatalogie en l'absence de consensus (6). Très peu de consensus existent concernant l'attitude optimale qu'il faut adopter en présence d'un CA persistant chez le prématuré après

la naissance. Cette situation peut être justifiée par plusieurs facteurs : dans certaines séries, la fermeture spontanée du CA demeurait possible même tardivement chez un grand nombre de nouveau-nés, y compris ceux de moins de 30 semaines d'aménorrhée (2). Ces observations ont servi de fondement pour justifier la stratégie conservatrice, qui consiste à éviter toute intervention thérapeutique spécifique et le risque d'effets secondaires associé. Dans ce cas, une réanimation circulatoire et hémodynamique générale permet de maintenir la stabilité de l'enfant jusqu'à la fermeture du CA, minimisant au maximum le risque de complications néonatales. Dans cette stratégie conservatrice, la responsabilité directe du CA vis-à-vis des complications n'est pas reconnue ; celle-ci est au contraire imputée à une prise en charge inadéquate (non-optimale) des troubles de l'homéostasie (hémodynamiques, neuro-végétatifs et humoraux) qui sont observés en présence d'un CA persistant (7).

Le plus souvent, un traitement médicamenteux est proposé pour activer la fermeture du CA. Il s'agit principalement d'inhibiteurs de COX tels que l'indométacine et l'ibuprofène. D'autres principes comme le paracétamol intraveineux (IV) sont proposés mais n'ont pas encore droit de cité. Cependant, la réponse au traitement médicamenteux dépend sensiblement du degré de maturation du nouveau-né (8). Plus la prématurité est importante, plus il y a un risque de non réponse au traitement médicale et de réouverture secondaire du CA (9).

Le recours au traitement chirurgical peut être proposé à tout moment en cas de contre-indication du traitement médical, mais le plus souvent l'indication de la chirurgie intervient après échec du traitement médical. Dans la grande majorité des équipes, la chirurgie du CA intervient en deuxième ligne, après échec du traitement médical, malgré une maîtrise de plus en plus marquée des méthodes et techniques chirurgicales et malgré les faibles risques de complications post-opératoires (10). Ceci est constaté même chez les prématurés présentant plusieurs facteurs de risques de complication et susceptibles de s'aggraver après une cure chirurgicale du CA (11). Les traitements chirurgicaux pourraient donc être proposés plus systématiquement, avant de faire courir un risque d'échec des traitements médicaux.

Nous avons dès lors décidé d'évaluer sur un même centre les complications de la cure chirurgicale sur une cohorte récente d'enfants prématurés en suivant les différents paramètres d'évolution de la fermeture du CA, le taux de mortalité post opératoire et de comparer ces résultats à ceux d'une précédente cohorte de 2004 à 2007 faite sur le CHU d'Amiens-Picardie.

I. I. LE CANAL ARTERIEL

A. Embryologie - Histologie

Le CA est un vaisseau faisant communiquer l'aorte descendante au niveau de l'isthme et l'artère pulmonaire. Il est issu du 6ème arc branchial ou arc pulmonaire, formé au cours des 4ème et 5ème semaines de développement. Cet arc forme, à droite, en sa partie proximale, l'artère pulmonaire droite et la partie distale, à gauche, persiste et constitue le CA (12).

L'épaisseur de la paroi du CA à l'approche du terme est similaire à celui de l'aorte descendante en quelques points (13):

- L'intima est mince et est essentiellement constituée de cellules endothéliales avec du tissu conjonctif lâche.
- La média est de type musculaire, contrairement à l'aorte de type élastique. Les fibres musculaires sont organisées de façon circulaire dans le sens horaire et antihoraire. Elle est séparée de l'intima par une épaisse limitante interne élastique.
- A l'intérieur de l'adventice se trouvent des *vaso vasorum* participant à l'apport énergétique. Ceux-ci se trouvent à une distance maximale de la lumière délimitant une zone avasculaire tout en permettant le maintien d'une homéostasie tissulaire des différents nutriments et de l'oxygène.

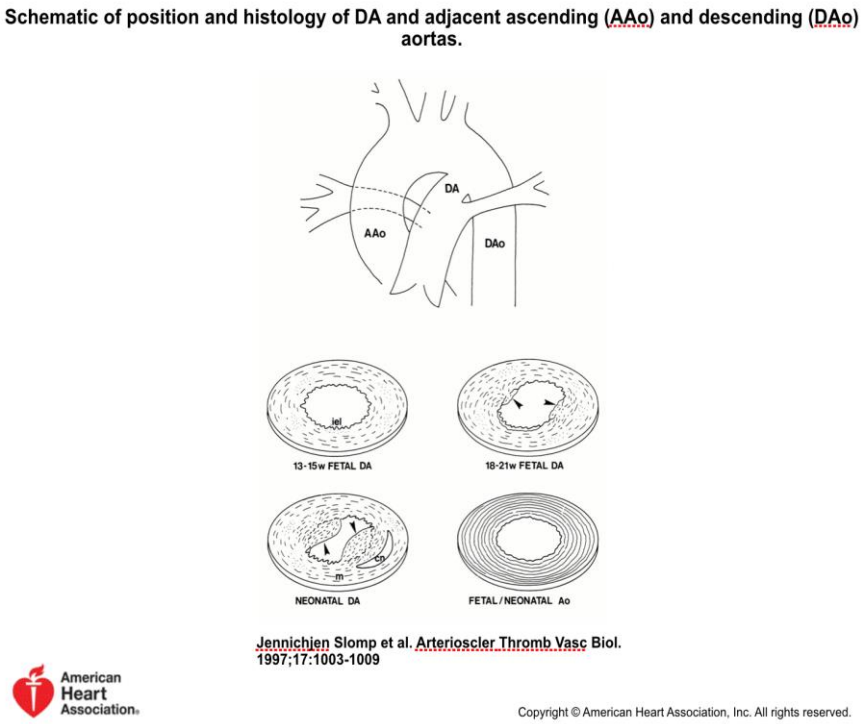


Figure 1.
Histologie du canal artériel et de l'aorte.

B- Physiologie

En raison du développement très tardif des poumons, de la faible capacité des vaisseaux pulmonaires et des résistances vasculaires très élevées, la circulation pulmonaire ne peut pas absorber la totalité du débit sanguin et nécessite la présence de deux shunts : le foramen ovale et le CA (14). Le premier shunt permet une communication directe entre l'oreillette droite et gauche, permettant au sang de l'oreillette droite de passer directement dans l'oreillette gauche à travers le foramen ovale, shuntant ainsi les poumons. Ce shunt permet le développement normal de l'oreillette et du ventricule gauche, entraînant la musculature cardiaque de ce côté du cœur mais le cœur gauche serait surchargé si la totalité du sang devait transiter par ce seul shunt. En outre, le côté droit du cœur ne pourrait pas se développer normalement, si le sang n'y circulait pas et deviendrait hypotrophique. Le sang circule donc également en quantité réduite de l'oreillette droite à travers les valvules tricuspides dans le ventricule droit. Le sang éjecté du ventricule droit va shunter la circulation pulmonaire du fait des résistances vasculaires élevées, et rejoindre directement l'aorte à travers le CA (Figure3).

1) Période anténatale

In utero, la vasodilatation du CA dépend des résistances pulmonaires et des prostaglandines circulantes, essentiellement les prostaglandines E2 (PGE2) ; Les PGE2 sont synthétisées par les cyclo-oxygénases au niveau placentaire. Sa production augmente avec l'âge gestationnel (4). Elles s'accumulent dans la circulation fœtale car elles sont normalement catabolisées dans le poumon en grande partie court-circuité chez le fœtus. Les PGE2 agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules sarcoplasmiques de la paroi vasculaire. Ces récepteurs couplés à une adényl-cyclase augmentent la concentration en adénosine-mono phosphate cyclique (AMPc).

L'augmentation cytoplasmique d'AMPc agit comme vasodilatateur au niveau du muscle lisse en déprimant l'apport de calcium intra cytoplasmique au niveau des cellules contractiles du canal ; elle inhibe les canaux calcium voltage-dépendant par hyper polarisation de la membrane cytoplasmique via l'activation du canal potassium par une kinase AMPc-

dépendante (15). Elle empêche aussi la libération de dérivés phosphorés pour la phosphorylation de la myosine nécessaire à la contraction des fibres.

Le monoxyde d'azote (NO) exerce également un effet vasodilatateur essentiellement en début de grossesse avant le rôle des prostaglandines (16). La libération de NO s'effectue par une iso-forme de NO-synthétase au niveau endothélial ductal à partir de L-arginine circulante. Il augmente la concentration intracellulaire en guanidyl-monophosphate cyclique (GMPc) par activation d'une guanilate- cyclase NO-induite (Figure 2). La production de NO au niveau ductal, contrairement à ce qui se passe au niveau des artères pulmonaires, est inversement proportionnelle à la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO2) expliquant son importance pendant la période fœtale à faible PaO2.

La formation de GMPc comme celle d'AMPc a une action vasodilatatrice directe en agissant sur la phosphorylation de la myosine ou indirecte par activation des canaux potassiques de la membrane sarcoplasmique des cellules musculaires ductales par l'action d'une kinase GMPc-dépendante. Elle entraîne une inhibition des canaux calciques L-type voltage-dépendant, par hyper polarisation membranaire, qui diminue la concentration de calcium intracellulaire et contribue au relâchement des fibres musculaires lisses (17).

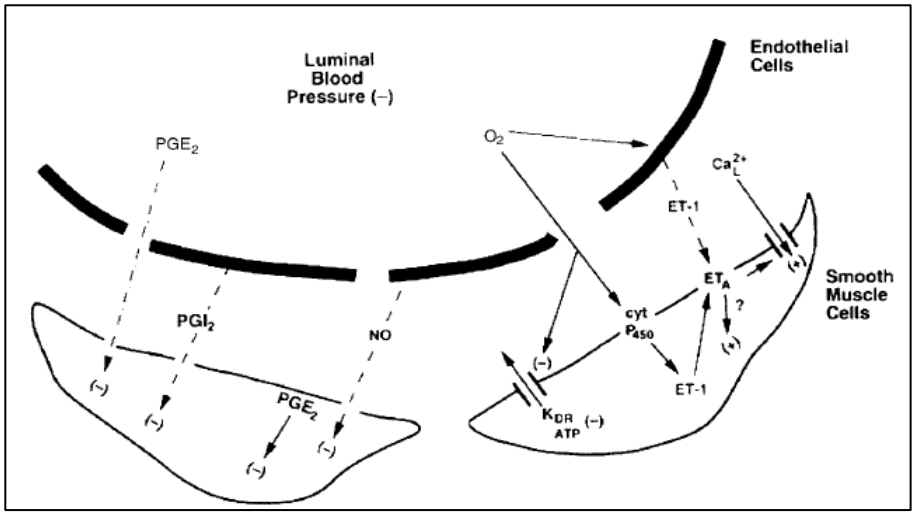
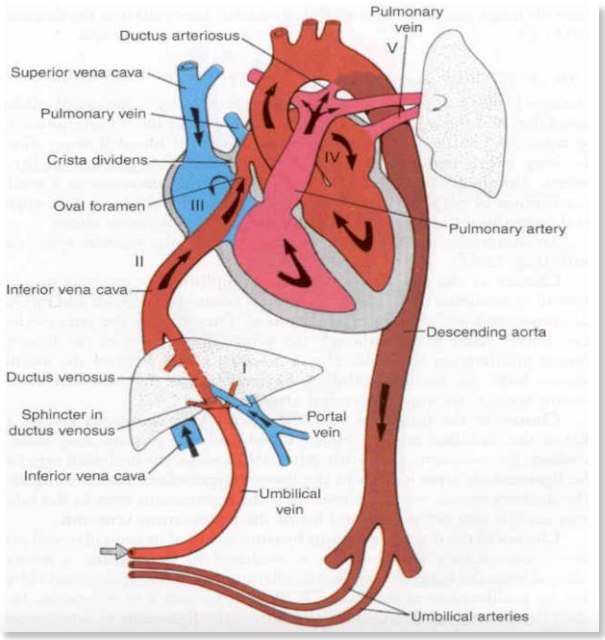


Figure 2 : Facteurs agissant sur la constriction du CA : PGE2= prostaglandine 2, PGI2= prostacycline 2, NO= monoxyde d'azote, KDR= canaux potassique voltage dépendant, ATP= adénosine triphosphate, Cyt= cytochrome 425, ET1= endothéline1, ETa= endothéline A.

En résumé, avant la naissance, le CA reste ouvert grâce à l'association de l'activité des prostaglandines (PGE2) et du NO et grâce à la faible teneur en oxygène. Le sang qui traverse le CA passe de l'artère pulmonaire vers l'aorte, suivant ainsi l'orientation du gradient des pressions (Pression artérielle pulmonaire (PAP) > Pression aortique) existant à ce niveau chez le fœtus (Figure 3).

Figure 3. Circulation fœtale.



2) Période néonatale

A la naissance, avec l'instauration de la respiration, la pression dans les poumons est nettement réduite et la circulation dans les capillaires pulmonaires peut s'établir. La pression dans l'oreillette droite diminue alors par rapport à l'oreillette gauche. Cette inversion des pressions dans les oreillettes, presse le *septum primum* contre le *septum secundum* fermant fonctionnellement le foramen ovale. La ligature des vaisseaux ombilicaux après la naissance supprime le réseau sanguin du placenta à basse pression et la résistance périphérique dans la circulation systémique s'accroît, provoquant une inversion du gradient des pressions entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Le shunt droit-gauche de la période prénatale à travers le CA, devient un shunt gauche-droite. La pression partielle en oxygène dans l'aorte augmente, le sang étant oxygéné directement dans les poumons de l'enfant. En effet, les PAP doivent décroître rapidement pour recevoir la totalité du débit cardiaque qui peut être multiplié de six à dix fois. Ceci permettra aux poumons d'assumer pleinement leur rôle dans les échanges

respiratoires d'oxygène et de la pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel (PaCO2) avec l'air ambiant (milieu environnant) (Figure 4).

Chez le nouveau-né sain, l'ouverture de la circulation pulmonaire consécutive à la diminution des résistances vasculaires pulmonaires, l'augmentation des résistances systémiques du fait de la séparation de la circulation placentaire s'associe à la fermeture normale du CA. Ces deux changements contribuent à la diminution et à l'inversion du flux sanguin passant par le CA, devenant gauche-droit (aorte vers artères pulmonaires). Le canal est alors exposé à du sang artériel dont la PaO2 augmente rapidement. A l'exception des artères pulmonaires, l'augmentation de la PaO2 est un facteur vasoconstricteur artériel. En effet, l'augmentation de la PaO2 est un élément indispensable à la fermeture du CA à la naissance (18). Elle permet la contraction des fibres musculaires lisses due à l'accroissement de la concentration intracellulaire de calcium. Par l'oxydation dans le cycle de Krebs, l'augmentation de la PaO2 permet aussi de fournir aux fibres de myosine des molécules d'ATP nécessaires à leur contraction (19).

De plus, lors de l'accouchement, la ligature du cordon ombilical sépare le nouveau-né du placenta, site de production de PGE2. La dégradation des prostaglandines s'effectue au niveau des artères pulmonaires. Ainsi, parallèlement à l'augmentation de la PaO2, le taux de PGE2 circulant décroît et le flux sanguin à travers le CA diminue favorisant ainsi la constriction du CA du nouveau-né à terme.

A son tour, la constriction du CA entraîne une diminution du débit sanguin à travers celui-ci et ses *vaso vasorum*, élargissant ainsi la zone avasculaire qui passe de 500µm à 1,2mm. La conséquence ultime est la diminution des apports en oxygène dans la paroi ductale. Cette hypoxie stimule la synthèse de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) induisant une angiogenèse, de TGFβ (Transforming Growth Factor beta), et autres facteurs de croissance et de l'inflammation. La paroi ductale s'épaissit aggravant l'hypoxie et diminuant le passage de substances comme le glucose, le glycogène ou l'ATP dans la media ductale. Le phénomène apoptotique ainsi produit amène à un véritable remodelage responsable de la fermeture permanente du CA qui devient un ligament non contractile (20).

Ainsi, à 24 heure de vie, le CA est déjà fermé chez 42% d'enfants nés après 36 SA ; cette proportion augmente à 78%, 90% et à 100% respectivement après 40, 48 et 96 heures de vie (2). Les mécanismes de vasoconstriction liée à l'oxygène à la naissance semblent plus efficaces chez l'enfant à terme que chez le prématuré. Il semblerait donc que la sensibilité du CA à la vasoconstriction soit plus importante avec le terme du fait de la maturation

histologique et de la modification de sensibilité du CA aux agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs (21).

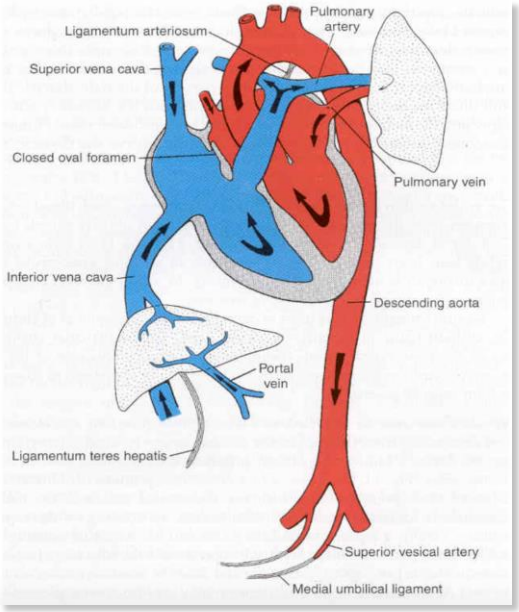


Figure 4. Circulation néonatale.

C- Causes de la persistance du canal artériel

Le diagnostic de persistance du CA se fait le plus souvent à plus de 72h heures de vie avec un CA toujours ouvert visualisé en échographie et un retentissement clinique plus ou moins important (détresse respiratoire, souffle cardiaque, hypotension artérielle...). Il est fréquent chez le prématuré. En effet, la maturation du CA se déroule essentiellement au cours du troisième trimestre de grossesse avec une augmentation du nombre de cellules musculaires de la média qui deviennent moins sensibles aux prostaglandines. A la naissance, la constriction du CA en réponse à l'augmentation de l'oxygène est moins importante et la sensibilité des fibres ductales à l'oxygène est diminuée. Le degré d'hypoxie insuffisant ne permet pas de déclencher la cascade inflammatoire et apoptotique nécessaire à sa fermeture (22). Parmi les substances vasodilatatrices du CA, les plus importantes sont les PGE2 et le NO auxquelles le nouveau-né prématuré est plus sensible qu'un nouveau-né à terme. De plus, la phase de remodelage amenant à la fermeture définitive du CA implique un afflux de cellules inflammatoires (monocytes, macrophages) avec une production et une activation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (INFγ), le tumor

necrosis factor alpha (TNFα) ayant potentiellement des propriétés vasodilatatrices par des voies différentes de celles des prostaglandines ou du NO. Ils rendent ainsi le CA insensible aux agents régulant son tonus vasodilatateur et vasoconstricteur. D'autres facteurs ont été associés à la non fermeture de CA comme la détresse respiratoire, l'hypoxie et l'acidose, l'expansion volumique massive à la naissance provoquant la sécrétion rénale de prostaglandines vasodilatatrices, l'utilisation de diurétique (furosémide) dans les premiers jours de vie induisant la production de prostaglandines qui favorise l'ouverture du CA et l'asphyxie périnatale est associée à un risque accru de persistance du CA (5).

D- Conséquences de la persistance du canal artériel

Le bas débit systémique observé dans les 24 premières heures de vie s'aggrave via un mécanisme de vol diastolique de l'aorte à l'artère pulmonaire entrainant une baisse de la perfusion des organes systémiques (extra-pulmonaires) et une surcharge circulatoire pulmonaire. Ce mécanisme contribue au mécanismes des complications à court et moyen terme qui peuvent survenir dans les divers organes et fonctions physiologiques.

1) Complications circulatoires

L'**hypotension artérielle** du CA traduit surtout la baisse du débit systémique. La baisse de la pression artérielle concerne surtout la composante diastolique, elle est modérée au niveau de la composante systolique. C'est probablement la conséquence de la déviation du sang aortique dans le shunt ductal qui serait maximale pendant la phase diastolique. La pression moyenne est le plus souvent plus basse que la valeur attendue pour l'âge gestationnel et le terme de naissance. La baisse de la pression artérielle diminue la pression de perfusion tissulaire et favorise la survenue des lésions ischémiques (23).

La **baisse du débit sanguin** est la conséquence de la redistribution des volumes circulatoires sanguins provoquée par la déviation du sang dans le shunt ductal. Bien que souvent considérée comme étant la conséquence directe de la baisse des pressions de perfusion tissulaire, leur relation est parfois moins constante dans certains territoires vasculaires à cause de la modification locale de l'impédance vasculaire (24).

La **décompensation cardiaque gauche** : l'augmentation de la précharge du ventricule gauche au cours du CA expose à une augmentation du stress pariétal lorsque la vidange

systolique n'est pas complète. Cette situation est parfois observée lorsque la perfusion myocardique est compromise du fait de la baisse trop importante de la pression diastolique au cours du CA. Cependant, dans la plupart des situations, le réflexe de Franck-Starling est efficace même dans les formes sévères de CA (25).

2) Complications pulmonaires et respiratoires

La membrane alvéolo-capillaire, très fine (<2 μm), est composée d'une seule couche cellulaire avec des jonctions aménageant des passages qui peuvent être forcés par la phase liquide endocapillaire lorsque la pression dans celle-ci s'élève du fait de l'augmentation du flux sanguin pulmonaire secondaire au shunt ductal. La fuite capillaire ainsi organisée fait entrer dans la lumière des alvéoles pulmonaires, le plasma avec des protéines sanguines. La pression oncotique de l'albumine favorise un appel d'eau dans le tissu interstitiel et dans la lumière alvéolaire entraînant une altération des propriétés mécaniques (baisse de la compliance pulmonaire) et augmentation du travail respiratoire et des besoins d'oxygène. Cette situation est selon certains auteurs, un des mécanismes de **l'oxygéno-dépendance** du prématuré et de de la **dysplasie broncho-pulmonaire**.

L'étiologie de la dysplasie broncho-pulmonaire est multifactorielle ; elle se développe sur un terrain d'immaturité pulmonaire, en présence d'un stress oxydatif, de la perturbation de la balance protéases/ anti-protéase et oxydants/antioxydants et d'inflammation pulmonaire qu'elle soit provoquée par l'infection ou par la ventilation mécanique. Ces associations favorisent la formation de zone d'atélectasie, de distension pulmonaire, de zone de fibrose et de perturbation du développement des alvéoles et de la micro-vascularisation pulmonaire. La dysplasie broncho-pulmonaire est caractérisée par une perturbation profonde des échanges respiratoires, une augmentation de la consommation d'oxygène et du travail respiratoire (26). Plus loin, il peut persister des troubles de la croissance somatique chez des enfants ayant présenté une dysplasie broncho-pulmonaire au cours des premiers mois de vie.

L'œdème pulmonaire aigue et l'hémorragie pulmonaire massive sont des complications plus aigues et brutales, également associées à la persistance de CA. L'**hémorragie pulmonaire** est une complication redoutable avec un risque vital (27).

3) Complications digestives

Elles sont la conséquence de l'ischémie intestinale ; il s'agit principalement de troubles de progression de l'alimentation se manifestant par une expression clinique modérée

qualifiée d'entéropathie. Parfois, c'est une complication digestive plus sévère qui survient, l'**ECUN** (28).

4) Complications rénales

La réduction de la perfusion rénale entraîne une baisse de la filtration glomérulaire avec oligo-anurie. Souvent, il s'agit de phases d'**insuffisance rénale** fonctionnelle réversible après rétablissement de la perfusion rénale (29).

5) Complications cérébrales

L'**HIV** est une complication neuro-vasculaire du prématuré d'étiologie multifactorielle dont l'incidence est très élevée chez les prématurés ayant présenté un CA persistant (30). Les mécanismes de l'HIV impliquent l'instabilité de la pression artérielle, mais aussi les mécanismes d'autorégulation cérébrale qui ne seraient pas suffisamment efficaces pour réguler le débit sanguin cérébral chez certains prématurés avec persistance du CA. D'autres facteurs tels que les remplissages vasculaires excessifs, l'utilisation inappropriée des amines vasopressives pour traiter l'hypotension artérielle et les mécanismes de troubles de la coagulation ont également été cité par certains auteurs (31).

II. EVALUATION DE LA SEVERITE DU SHUNT DUCTAL

A. Critères Cliniques

La palpation des **pouls artériels amples** dans les premiers jours de vie chez un prématuré est très évocatrice de CA. Ce signe peut exister sur tous les sites de palpation artérielle, mais est en routine recherché à la palpation des artères fémorales. Les pouls amples traduisent l'élargissement de la différentielle entre les pressions systolique et diastolique.

La **tachycardie** est souvent retrouvée en cas de persistance du CA et peut être expliquée par les réflexes de compensation de l'oxygénation de certaines zones vasculaires de l'organisme. Ce signe peut manquer chez certains patients.

L'**hypotension artérielle** est fréquente ; la baisse de la pression diastolique est souvent plus prononcée que celle de la pression systolique. La pression moyenne est également diminuée.

L'**oligo-anurie** est un signe parfois retrouvée en cas de persistance de CA ; ce signe expliqué par la réduction de la perfusion rénale n'est pas fréquent en pratique.

La présence d'un **souffle cardiaque** continue fait partie de la description classique du CA. L'intérêt diagnostic de ce signe ne doit pas être exagéré car il s'agit d'un signe de canal restrictif peu sévère ; le souffle du CA sévère du prématuré est d'un timbre grave et plus discret à l'auscultation. Dans les formes sévères, le CA est large et ne souffle que très peu.

Beaucoup de ces signes sont souvent absents dans la première semaine et leur sensibilité est faible. Les signes cliniques de gravité de la persistance du CA sont représentés par la survenue d'une insuffisance cardiaque gauche et/ou des signes d'ischémie viscérale tels que ceux de l'insuffisance rénale, de l'ECUN ou de l'HIV. Le diagnostic par les signes cliniques n'est pas assez sensible, ni spécifique. Appliqué dans les conditions actuelles, il entrainerait un retard de la mise en route des traitements (32).

B. Diagnostic échographique et évaluation des critères de sévérité

Le diagnostic du CA des ères industrialisées se fait par échographie-doppler couleur (33). Grace au caractère non-invasif, cet examen a rendu possible le diagnostic très précoce du CA dès le premier jour de vie. L'évaluation par échographie peut être répétée plusieurs fois sans danger, y compris chez le prématuré (34). L'évaluation de la sévérité du CA a été établie selon des critères qui sont essentiellement échographiques. Certains scores ont incorporé des critères de caractéristiques cliniques de l'enfant et des particularités d'évolution. Cependant aucune validation réelle n'a été réalisée pour aucun de ces scores.

Le shunt ductal est la lésion caractéristique du CA persistant, et peut être décrit par ses caractéristiques :

1) Evaluation directe du shunt ductal (35).

Le **diamètre du shunt ductal** est mesuré par échographie sur le mode 2D, le plus souvent après activation du mode couleur. En réalité cette mesure est réalisée pour approcher le volume de sang qui traverse le CA. Il s'agit juste d'une approximation, la mesure exacte est rendue difficile par les limites de la résolution spatiale des échographes qui est du même ordre de grandeur que l'objet mesuré (~ 1 mm).

La **vitesse du flux ductal** est mesurée par la fonction échographique doppler orientée par l'image en 2D. En se référant à la loi de Bernouilli, on peut considérer que plus la vitesse du flux sanguin ductal est élevée, plus le gradient de pression est grand et plus le diamètre du CA est petit.

2) Evaluation indirecte du shunt ductal (36)

La déviation d'une partie du débit aortique dans le shunt ductal augmente le retour veineux dans l'oreillette droite (OD) dont la taille augmente par conséquent. On considère que plus le diamètre de l'oreillette gauche (OG) est élargi pendant la diastole, plus le shunt ductal est important. Pour éviter d'avoir à analyser une mesure de l'OG sensible au gabarit de l'enfant, cette mesure est normalisée par rapport au diamètre de la racine de l'aorte (Ao), une structure dont les dimensions restent indemnes vis-à-vis des changements induits par la persistance du CA. La valeur du rapport des **diamètres OG/Ao > 1,5** est évocatrice d'un shunt ductal sévère. Cette mesure souffre de 2 limites, la grande variabilité inter-opérateur et la coexistence fréquente de foramen ovale qui réduit la valeur du rapport OG/Ao en organisant la vidange passive de l'OG dans l'OD (37).

L'**augmentation des flux pulmonaires diastoliques** : normalement aucun flux sanguin n'entre dans les poumons pendant la phase diastolique mais en cas de persistance du CA, le transfert du flux de l'aorte vers les poumons est plus massif pendant la phase diastolique. Ceci se traduit par une augmentation de la vitesse des flux sanguins dans les branches artérielles pulmonaires pendant la diastole. Une situation caractérisée par une vitesse des flux sanguins diastolique supérieure à 0.20 m/s et totale > 0.40 m/s correspond à critère de sévérité du shunt ductal (27).

L'**augmentation du rapport LVO/SVC** (left ventricular output/superior vena cava) des débits ventriculaire gauche et cave supérieur : ce rapport explore indirectement la contribution relative du débit ductal dans le dédit cardiaque total par la mesure du débit dans la veine cave supérieure. Un rapport LVO/SVC >4 serait en faveur d'un shunt ductal sévère. Ce rapport très fiable, nécessite beaucoup d'entraînement de la part de l'opérateur. Les auteurs conseillent de mesurer les variables accessibles dont ils ont mesuré au préalable la corrélation (36).

Un **index de résistance** (IR) dans les artères des réseaux systémiques est un critère de sévérité du shunt ductal. Il s'agit d'un trouble dû à l'effondrement de la composante diastolique du flux, reflétant probablement une augmentation de la résistance artérielle. Un IR > 0.8 est évocateur de shunt ductal sévère. Cette mesure peut être réalisée au niveau de l'artère cérébrale moyenne, au niveau des branches de l'aorte descendante, les artères mésentériques, le tronc cœliaque et les artères rénales. L'index de résistance est mesuré par doppler guidée par l'image 2D (27).

La **radiographie du thorax** et l'**électrocardiogramme** (ECG) ne sont pas d'un apport spécifique pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité du CA. Dans les cas sévères, la silhouette cardiaque peut être élargie et la vascularisation pulmonaire augmentée. Les signes d'ischémie modérés peuvent également être notés à l'ECG. Cependant ces examens ne font pas partie du bilan d'évaluation classique du CA.

CRITERES DE SEVERITE DU SHUNT DUCTAL

- Shunt gauche-droite avec une vitesse faible < 1,5 m/sec
- Rapport des diamètres OG/Ao > 1.5
- Vitesse moyenne du flux dans l'artère pulmonaire gauche > 0,40 m/s
- Vitesse diastolique du flux sanguine dans l'artère pulmonaire gauche > 0,20 m/s,
- augmentation du débit du ventricule gauche > 300ml/kg/min.
- Index de résistances IR > 0,80 dans l'aorte descendante et dans les artères systémiques

C. Nouveaux marqueurs

Le **BNP** (Brain natriuretic peptide) est une protéine secrétée au niveau de la paroi des oreillettes cardiaques et celles des vaisseaux pulmonaires. La sécrétion de BNP fait partie de la réponse physiologique à la surcharge circulatoire, agissant avec le système rénine angiotensine pour augmenter l'élimination rénale (38). Les dosages plasmatiques de BNP et Pro-BNP, son précurseur inactif, sont actuellement proposé en clinique pour le diagnostic du CA et l'évaluation de la sévérité du shunt ductal (39).

La **Troponine Ic** plasmatique a été trouvée élevée chez les prématurés présentant une persistance de CA perméable. Ce biomarqueur reflète probablement les troubles ischémiques provoqués dans le myocarde par la diminution de la perfusion coronarienne provoquée par la baisse de la pression diastolique (39).

La mesure de la **différentielle des phases pléthysmographiques** entre membres supérieur et inférieur a été proposée comme technique de diagnostic du CA, particulièrement pour l'évaluation de la sévérité du shunt ductal (40). Une différence des phases > 1.65degrés/cm était associée à un shunt ductal significatif. Cependant cette technique aurait des indications plus large qui méritent d'autres évaluations plus approfondies (41).

D. Modalités exploratoires futures

Le CA persistant, lorsque le shunt ductal est sévère, peut avoir un retentissement y compris dans les organes distants. Ainsi, l'exploration peut s'étendre aux techniques utilisées dans chacune de ces spécialités d'organes.

Exploration hémodynamique par IRM (imagerie par résonance magnétique). Le prématuré avec persistance de CA un état clinique instable et il d'autonomie sur plusieurs fonctions et est de ce fait dépendant de nombreuses machines qui assurent le support respiratoire et circulatoire. Dans ce cas, l'évaluation de l'hémodynamique du CA est limitée à la mesure sur quelques gros vaisseaux accessibles à l'échographie par des coupes séquentielles. En réalité le retentissement du CA étant multi-systémique, une évaluation plus complète devrait mesurer dans l'idéal, plusieurs vaisseaux, simultanément. Ces types de mesures sont déjà disponibles en IRM (Imagerie par résonance magnétique) sur des séquences

optimisées de PC-IRM (IRM en produit de contraste) actuellement appliquées sur l'analyse de l'hydrodynamique cérébrale dans les hydrocéphalies de l'adulte et de l'enfant (42). Des études ont également étaient faites sur les nourrissons et des nouveau-nés à terme pour l'étude des débits circulatoires. Ces techniques totalement au point sur le plan méthodologique, ne sont cependant pas encore transportables au lit du patient. Ce type d'évolution est envisageable dans l'avenir puisqu'aujourd'hui, les IRM de laboratoires existent déjà.

Parmi les perturbations provoquées dans le cerveau du fait du CA correspondent à l'ischémie, l'hypoxie tissulaire et la souffrance de la cellule nerveuse. Ces dysfonctionnements sont aujourd'hui explorés par des techniques comme l'**EEG** (électro-encéphalogramme) qui enregistre l'activité électrique cérébrale, quantifie l'intensité de la souffrance neurologique et détecte des patterns typiques tels que le PPR (pointes positives rolandiques), fortement évocateurs de lésions ischémiques de la substance blanche (leucomalacie).

La **spectroscopie cérébrale à l'infrarouge proche** (NIRS) est une modalité exploitée y compris en clinique pour évaluer la qualité de l'oxygénation cérébrale, la consommation d'oxygène par le tissu cérébral et l'intégrité de la fonction de l'autorégulation du débit sanguin cérébrale souvent impliquée dans les mécanismes de l'hémorragie intracrânienne (43).

La **DCS** (Density Cerebral Spectroscopy), technique non invasive procédant par mesure de l'autocorrélation des photons émis, est une alternative plus fine de mesure de CMRO2 et de l'autorégulation cérébrale chez le nouveau-né (44).

L'IRM spectrale, lorsque le développement des appareils transportables sera avancé, permettra d'exploiter des séquences d'analyses métaboliques au lit du patient

Actuellement l'application combinée de ces techniques est proposée dans les structures de santé équipées, dont le CHU d'Amiens (45).

III. PRISE EN CHARGE DU CANAL ARTERIEL EN PRATIQUE DANS NOTRE HOPITAL

La stratégie adoptée dans notre unité correspond au dépistage précoce par une évaluation répétée de l'échographie trans-thoracique à partir de la 6ème heure de vie, chez les prématurés de moins de 32 SA pour détecter le CA et suivre son évolution en évaluant la sévérité du shunt ductal de manière répétée.

A. Mesures générales

Les premières mesures thérapeutiques consistent le plus souvent en une restriction hydrique modérée, l'optimisation de l'oxygénothérapie, de l'équilibre acido-basique, de la thermorégulation et la correction d'une éventuelle anémie.

Le traitement de l'hypotension artérielle recourt à l'administration intraveineuse de la dopamine, utilisée préférentiellement en présence d'une persistance du CA. Les mécanismes d'action sont discutés ; la dopamine augmenterait la pression artérielle systolique mais augmente aussi les résistances vasculaires pulmonaires prévenant ainsi l'aggravation du shunt ductal gauche-droit. L'augmentation de la perfusion systémique par dopamine a été objectivée par l'augmentation du flux sanguin dans la veine cave supérieure (23).

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est de plus en plus utilisée au cours de l'hypotension du prématuré pour suppléer au déficit de cortisone par insuffisance cortico-surrénalienne fonctionnelle. Selon certains, l'association avec l'ibuprofène chez le prématuré augmenterait le risque de perforation gastrique (46).

B. Traitement spécifique du canal artériel

Au-delà de 12 heures de vie, lorsque les critères de sévérité sont reconnus, un traitement spécifique par ibuprofène est proposé pour activer la fermeture du CA. L'ibuprofène qui a obtenu son AMM (autorisation de mise sur le marché) en 2004 en France, est un inhibiteur non spécifique de COX1. Il a la même action que l'indométacine que l'on utilisait précédemment pour activer la fermeture du CA par traitement médical. Il a moins de

complications rénales (oligurie) et digestives (ECUN) que l'indométacine et est associé à moins de variations du flux sanguin cérébral, du flux sanguin rénal et intestinal (47) (48). Une des dernières méta-analyses faites en 2015, montre surtout l'avantage de l'ibuprofène par rapport à l'indométacine concernant la créatinine plasmatique qui augmenterait moins intensément (49).

Les contre-indications de l'ibuprofène sont :

- une infection,
- une HIV, ou toute hémorragie active,
- un trouble de la coagulation (thrombopénie, coagulopathie),
- une ECUN,
- une cardiopathie congénitale ducto-dépendante,
- une atrésie pulmonaire,
- une hypersensibilité à l'ibuprofène ou un de ses excipients.

La dose préconisée est de 10 mg/kg le premier jour puis 5 mg/kg le 2ème et le 3ème jour à 24h d'intervalle. Une seconde cure pourra être réalisée si le CA est toujours significatif (50).

C. Traitement chirurgical

1) Indication du traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué après échec de 2 cures d'ibuprofène et à tout moment, en présence de contre-indications du traitement médical. Elle peut être réalisée par ligature du CA ou par l'application d'un clip après une thoracotomie latérale gauche. Récemment, la fermeture par cathétérisme interventionnel chez le grand prématuré ou enfant de très petits poids a été développée par certaines équipes comme alternative à la chirurgie classique à thorax ouvert. Ces fermetures sont réalisées par coil ou Amplatzer de type ADOIIAS (51). Cependant cette méthode n'a pas encore été généralisée chez le prématuré et n'est réalisée que dans très peu de centres (52).

2) Complications associées à la chirurgie du canal artériel

La mortalité per opératoire reste de nos jours avec un taux entre 1 et 10% (53) (54). Les complications pulmonaires sont plus fréquentes notamment suite à la ventilation mécanique nécessaire lors de la chirurgie, l'anesthésie per opératoire et la thoracotomie.

Cependant les suites opératoires sont généralement simples avec de rares complications à court terme marquées par (55) :

- un pneumothorax,
- un chylothorax,
- une atélectasie,
- des complications médiastinales avec atteinte du nerf récurrent,
- des saignements,
- des infections,
- réouverture du CA par mobilisation du clip chirurgical ou mauvais positionnement.

OBJECTIF

L'objectif de cette étude est l'analyse descriptive de l'évolution clinique des prématurés nés avant 32 SA opérés d'un CA sur le CHU d'Amiens-Picardie sur une cohorte récente entre l'année 2010 et 2014 et de comparer ces résultats à une cohorte plus ancienne entre 2004 et 2007 afin de suivre l'évolution des pratiques sur le CHU d'Amiens.

PATIENTS ET METHODE

I. POPULATION ETUDIEE

Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique descriptive, dans le service de réanimation et de soins intensifs néonatals du CHU d'Amiens-Picardie. Cette étude porte sur une période de 4 ans de Janvier 2010 à Décembre 2014. Nous avons recensé 27 nouveaux nés prématurés opérés du CA sur cette période.

Les critères d'inclusions sont :

- nouveau-né prématuré né à un terme <32 SA
- enfant hospitalisé entre janvier 2010 et décembre 2104
- enfants ayant eu une cure chirurgicale de fermeture du CA.

Les critères d'exclusions sont :

- nouveau-né prématuré d'âge gestationnel ≥ 32 SA
- cardiopathie congénitale ducto-dépendante
- malformation cardiaque.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation des enfants.

Au sein du service de réanimation néonatale du CHU d'Amiens, la prise en charge des enfants a été homogène pendant la période de l'étude en respectant les protocoles du service. Le service a un protocole de nutrition parentérale et entérale standardisé. Et les apports hydriques sont quasiment identiques pour chaque enfant. Le volume de nutrition parentérale est augmenté progressivement de 10 à 20ml/kg/j jusqu'à un volume total d'alimentation de 160-180 ml/kg/j. L'alimentation entérale est débutée au premier jour de vie puis une augmentation progressive est réalisée selon la tolérance digestive de 20ml/kg/j. Le CA est étudié par une échographie cardiaque trans-thoracique réalisée par un néonatologue ou un cardio-pédiatre dans les trois premiers jours de vie avec évaluation du retentissement hémodynamique. Les modalités de traitements sont protocolisées dans le service de

réanimation néonatale. L'indication de traitement médical repose sur les critères échographiques décrits dans la littérature. Sur le service, les critères de sévérité du CA appliqués sont :

- diamètre du CA > 1,5mm
- shunt gauche-droit avec une vitesse maximale < 1m/sec
- vitesse moyenne dans l'artère pulmonaire gauche > 0,40 m/sec
- flux diastolique dans l'artère pulmonaire gauche > 0,20 m/sec
- rapport des diamètres de l'oreillette gauche sur aorte, OG/Ao >1,5

Le traitement du CA repose sur l'utilisation d'ibuprofène en injection intraveineuse avec une dose de 10mg/kg/j à J1 puis 5mg/kg/j à J2 et J3 (50). Pendant toute la durée de ce traitement l'enfant est mis à jeun afin de minimiser les risques de complications notamment de survenue d'entéropathie ou ECUN. Le CA est contrôlé par échographie avant la troisième dose, s'il est toujours ouvert, une deuxième cure d'ibuprofène (à la même posologie) est débutée. Le CA est contrôlé par échographie systématiquement pour vérifier sa fermeture. Le traitement chirurgical sera réalisé après échec médicamenteux (2 cures complètes) ou contre-indication au traitement médical en présence d'un CA persistant et hémodynamiquement significatif sur les critères cliniques et échographiques. La technique chirurgicale employée sur le CHU d'Amiens consistait en une thoracotomie gauche (Figure 5) et section du canal par pose de clip (Figure 6).

Figure 5. Positionnement pour thoracotomie gauche.

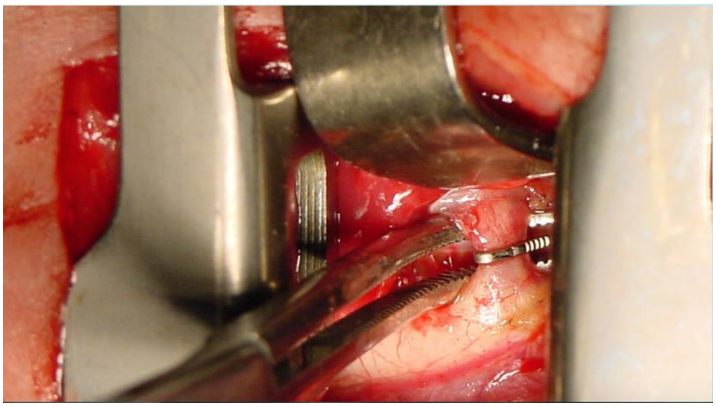


Figure 6. Clip pour ligature du canal artériel.

II. PARAMETRES ETUDIES

Caractéristiques cliniques des patients :

- âge gestationnel (SA)
- poids (g), taille (cm) et périmètre crânien (cm) de naissance, sexe
- retard de croissance intra-utérin (RCIU): le retard est définit selon les courbes AUDIPOG avec un poids de naissance inférieure au 3è Percentile (Annexe 1)
- durée d'hospitalisation en réanimation (jours)

Caractéristiques anténatales :

- grossesse multiple
- âge de la mère, gestité et parité maternelle
- pathologie maternelle lors de la grossesse
- cure de corticoïdes anténatale

Caractéristiques périnatales :

- menace d'accouchement prématuré (MAP)
- naissance par césarienne ou voie basse
- score d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes de vie (Annexe 2)
- chorioamniotite

Le diagnostic de chorioamniotite est fait sur les recommandations actuelles du comité de périnatalité. Il repose sur l'association :

- d'une fièvre maternelle (> 38°C)
- et d'au moins 2 des signes suivants :
  - Sensibilité utérine, contractions utérines
  - Odeur anormale du liquide amniotique
  - Tachycardie fœtale (> 160 battements par minutes)
  - Hyperleucocytose (> 15 000 globules blancs/mm3)
  - Tachycardie maternelle (> 100-120/mn)

Caractéristiques hémodynamiques :

- traitement par amines (molécules, durée du traitement et date d'utilisation par rapport à l'intervention chirurgicale)
- traitement par monoxyde d'azote (NO)

Caractéristiques de ventilation :

- traitement par corticoïdes en post-natal
- mode et durée de ventilation invasive
- nécessité de ventilation par haute fréquence
- traitement par caféine
- gaz du sang pré chirurgical

Caractéristiques hématologiques :

- numération formule sanguine (NFS) et plaquettaire pré-chirurgicale
- transfusions sanguines (globules rouges CGR, plaquettes CPA, plasma PFC) pré et post opératoire
- traitement par érythropoïétine (EPO), spéciafoldine, fer

Caractéristiques per opératoires :

- nombre de cure d'ibuprofène pré opératoire
- âge de la chirurgie du CA
- complications per opératoires

Complications post opératoires :

- hémorragie pulmonaire
- insuffisance respiratoire sévère,
- dysplasie broncho-pulmonaire [persistance d'oxygénothérapie et/ou de besoin de ventilation au-delà de 36 SA (50)]
- infection fongique
- infection bactérienne et durée d'antibiothérapie
- ECUN, entéropathie (Annexe 3)
- HIV (grade 1 à 4), dilatation ventriculaire (Annexe 4)
- insuffisance rénale
- trouble ionique
- œdème, ascite
- hyperglycémie (traitée par insulinothérapie selon le protocole du service dès la présence de 2 glycémies capillaires supérieures à 12 mmol/l associée à une glycosurie)
- ictère et traitement par photothérapie (Annexe 5)

- cholestase néonatale
- acidose métabolique (correspondant à un pH artériel < 7,35 associé à un taux de bicarbonates plasmatique < 22 mmol/L)
- traitement par diurétique
- décès et âge au moment du décès.

III. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne ± écart-type ou par la médiane (minimum – maximum). Les variables qualitatives étaient décrites par l'effectif et la proportion. La significativité des résultats a été retenue pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

Nous avons identifié 27 patients nés prématurément avant 32 SA entre janvier 2010 et décembre 2014, hospitalisés sur le CHU d'Amiens Picardie, ayant nécessité une cure chirurgicale du CA. Trois enfants sont nés à 24 SA, 8 enfants à 25 SA, 6 enfants à 26 SA, 4 enfants à 27 SA, 2 enfants à 28 SA, 2 enfants à 29 SA, 1 enfant à 30 SA et 1 né à 31 SA. Six enfants sont décédés dont un par défaillance multi-viscérale, deux secondairement à une hémorragie pulmonaire, un en per opératoire suite à un arrêt cardio-respiratoire et deux suite à des troubles hémodynamiques sévères en post-opératoire. Parmi les 6 enfants décédés, 2 sont décédés en 2010, 2 en 2011 et 2 en 2012. Il n'y pas eu de décès dans les deux dernières années de cette cohorte. Il n'y a pas eu de seconde cure chirurgicale pour un même patient.

Nous avons retrouvé entre l'année 2010 et 2014, 379 enfants ayant un CA persistant traité ou non, médicalement ou chirurgicalement. La moyenne du poids de naissance était de 1156g et de l'âge gestationnel était de 28,3 SA (Figure A et B). Nous avions donc 7% (27/379) des enfants avec un CA retentissement qui se sont fait opérer du CA sur cette période.

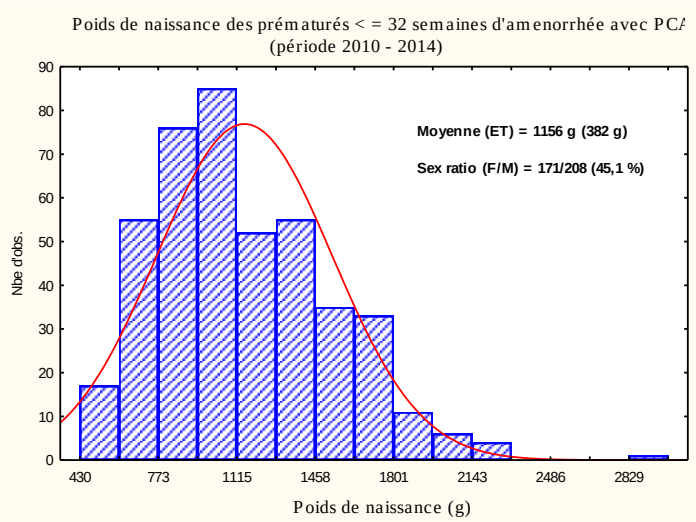


Figure A. Poids de naissance (g) des <32SA avec CA persistant (PCA).

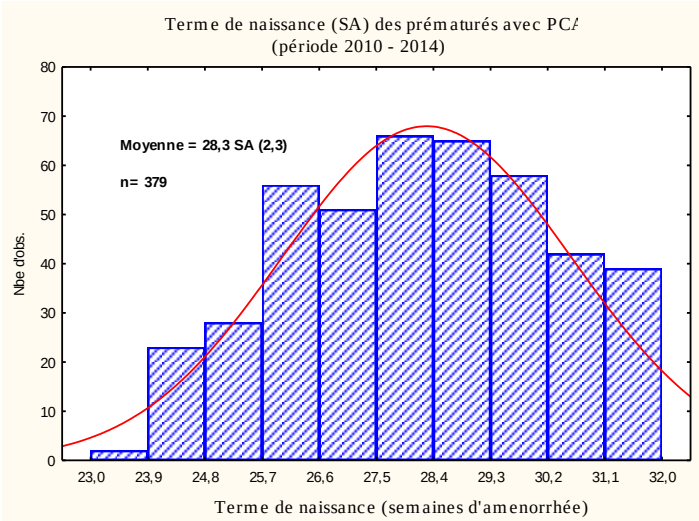


Figure B. Age gestationnel (SA) des <32SA avec CA persistant (PCA)

En reprenant l'ensemble des naissances de < 32SA au sein du service de réanimation du CHU d'Amiens de janvier 2010 à décembre 2014, on retrouvait un total de 741 enfants ayant un poids de naissance moyen de 1254g (Figure C) et un âge gestationnel moyen de 29,1SA (Figure D). L'incidence des prématurés de <32SA traités par chirurgie pour le CA était de 3,6% (27/741).

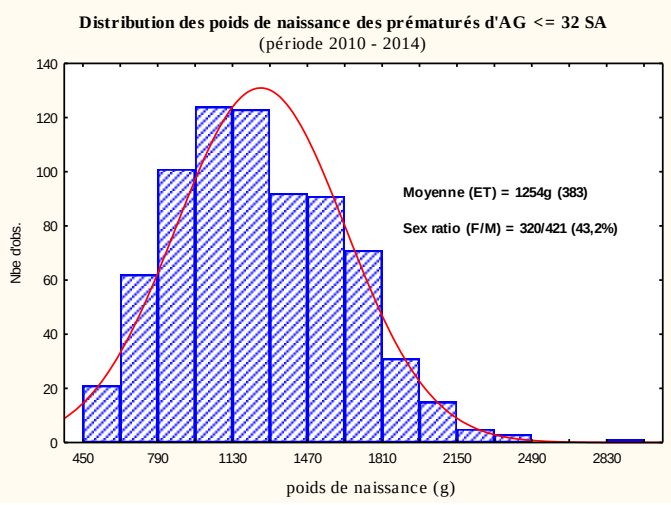


Figure C. Poids de naissance (g) des <32SA.

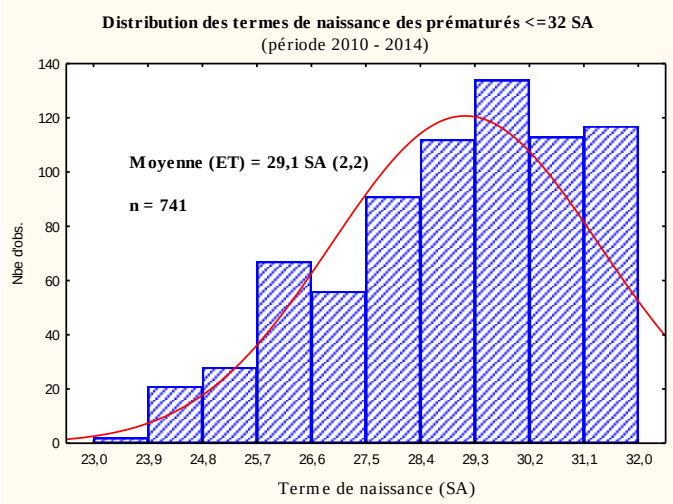


Figure D. Age gestationnel (SA) des <32SA.

Dans la cohorte récente 2010-2014 d'enfants opérés, l'âge gestationnel moyen était de 26,3 SA +/- 1,8 soit une population d'extrêmes prématurés avec un poids de naissance moyen de 952,6 g +/- 284. Le pourcentage de RCIU était faible avec un taux de 15%. Seulement 33% de ces enfants sont nés par césarienne. Un traitement par surfactant a été administré à tous les enfants de notre étude avec nécessité d'une intubation dès J0 de vie sauf pour un enfant né à 30SA. L'APGAR à 1 minute de vie est de 6,5 +/- 3,2, avec une amélioration à 10 minutes de vie et un APGAR en moyenne à 8,8 +/- 1,9. En comparant ces données à la cohorte ancienne de 2004-2007, on retrouve deux populations dont les caractéristiques citées ci dessus sont similaires (p<0,05) (Tableau 1).

L'âge maternel moyen était de 27,5 ans +/- 5,4 dans la cohorte récente. Le taux de grossesse multiple était de 33%. Une cure de corticoïdes anténatale a été administrée pour 73,1% des grossesses. La prématurité était secondaire dans 19,2% à une chorioamniotite,

19,2% à une pré-éclampsie, 15,4% dans un contexte de béance cervicale et 46,2% un contexte de menace d'accouchement prématuré non expliqué. De même, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux cohortes en ce qui concerne les données anténatales ($p<0,05$) (Tableau 2).

Les caractéristiques hémodynamiques des 2 cohortes sont décrites dans le tableau 3. Les amines utilisées étaient principalement la dopamine, la dobutamine et la noradrénaline (NAD). Une association thérapeutique pouvait être utilisée, allant d'une mono à tri-thérapie. On peut voir que 78% des enfants entre 2010-2014 ont nécessité un traitement par catécholamines versus 69% entre 2004-2007 ($p=0,45$) et de la même façon seulement 7 patients (33%) avaient un traitement initié uniquement en post opératoire versus 15 patients (52%) ($p=0,16$). La durée moyenne de ces traitements en post opératoire, sur la durée 2010-2014, était de moins de 6 jours (dopamine : 3,3 jours +/- 1,6, NAD : 5,2 jours +/- 4,7 et dobutamine : 5,3 jours +/- 3).

Tous les enfants ont eu besoin de ventilation mécanique invasive en post opératoire. Le temps de ventilation mécanique totale était significatif entre les deux périodes avec une moyenne de 21 jours +/- 17 en 2010-2014 contre 32,9 jours +/- 21,8 en 2004-2007 ($p=0,03$), alors que le temps moyen de ventilation mécanique en post opératoire était respectivement de 14 jours +/-14 et 19,1 jours +/- 20,4 ($p=0,28$) sachant que quasiment tous nos enfants étaient intubés dès leur naissance et que la cure chirurgicale était réalisée en moyenne à J13 et J15 de vie (Tableau 4).

Le nombre de patient ayant eu au moins une transfusion notamment en globules rouges (CGR) était de 78% en pré opératoire et 59% en post opératoire. En ce qui concerne les transfusions de plasma (PFC), 29,6% des enfants ont eu une transfusion en pré opératoire contre 14,8% en post opératoire. Par contre, le taux de transfusion de plaquettes (CPA) était plus important en post opératoire (22% des enfants vs 0,7% en pré opératoire). Les données concernant la cohorte de 2004-2007 n'étaient pas disponible. Nous avons pu comparer entre les deux périodes, les taux d'hémoglobine et de plaquettes en pré-opératoire. Il y avait un taux d'hémoglobine significatif de 11,6 g/dl +/- 2,2 dans la cohorte récente et de 10,3 g/dl +/- 1,9 dans la cohorte ancienne ($p=0,02$) par contre pas il n'y avait pas de significativité retrouvée pour le taux de plaquettes ($p=0,89$) (Tableau 5).

La majorité des enfants a bénéficié d'une cure médicale du CA par ibuprofène avant de se faire opérer. Dans la cohorte récente, 4 enfants ont eu d'emblée une cure chirurgicale, 7 n'ont eu qu'une seule cure médicale et 16 ont reçu deux cures d'ibuprofène avant d'aller à la chirurgie. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux cohortes en regard de ces traitement pré opératoire ($p<0,05$). La cure chirurgicale du CA s'est faite vers J13 de vie +/- 8 jours en 2010-2014 et à J15 de vie +/- 8,9 jours en 2004-2007 ($p=0,34$) (Tableau 6).

Le tableau 7 montre le taux de complications survenues en post opératoire. La proportion de broncho-dysplasie a diminué de façon significative entre les deux périodes avec un taux de 40,7% actuellement contre 80% en 2004-2007 ($p=0,04$). Six enfants ont présenté une hémorragie pulmonaire en 2010-2014 versus un enfant ($p=0,02$). Il y a eu 23 SIMF dans la cohorte récente, traitées par antibiothérapie d'une durée moyenne de 6,6 jours +/- 3 que nous n'avons pas pu corréler à la cohorte ancienne par manque de données. Dernièrement, nous avons retrouvé 24 (89%) infections bactériennes secondaires [vs 18 (62%), $p=0,02$], majoritairement à staphylocoque dont 14 sont survenues en post opératoire (58%) et 16 (59%) patients ayant eu une infection fongique [vs 5 (17%), $p=0,002$] dont 7 en post opératoire dont le *Candida Albicans* représentait le germe principal. De la même façon, au niveau des complications digestives, nous avons 6 (22,2%) ECUN [vs 7 (24%), $p=0,86$] dont 2 (33%) se sont déclarées après la chirurgie. Les complications neurologiques représentées principalement par l'HIV de haut grade (3 ou 4) sont apparues chez 11 enfants soit 41% [vs 6 (21%), $p=0,11$]. Parmi ces 11 HIV, 8 (73%) ont été vues en post opératoire. Une insuffisance rénale a été retrouvée chez 6 enfants (22,2%) [vs 8 (28%), $p=0,61$] et 41% des enfants ont eu des troubles ioniques.

Table 1. Description de la Population

	Cohorte Récente (n=27)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
Age gestationnel (SA)	26,3 +/- 1,8	26,7 +/- 1,6	0,38
Corticothérapie anténatale, n (%)	16 (59%)	17 (58%)	0,94
Césarienne	9 (33%)	12 (41%)	0,54
Poids de naissance, g	952,6 +/- 284	968 +/- 286	0,84
APGAR à 1 minute de vie	6,5 +/- 3,2	5,1 +/- 2,7	0,08
APGAR à 5 minutes de vie	8,2 +/- 2,6	7,05 +/- 2,8	0,12
APGAR à 10 minutes de vie	8,8 +/- 1,9	7,9 +/- 2,5	0,14
Sexe Male, n (%)	19 (70%)	13 (45%)	0,06
RCIU, n (%)	2 (7%)	0	0,15
Administration de Surfactant, n (%)	26 (96%)	28 (96%)	1
ECUN, n (%)	6 (22%)	7 (24%)	0,86
HIV de grade 3 ou 4, n (%)	11 (41%)	6 (21%)	0,11
Bronchodysplasie, n (%)	11 (40,7%)	24 (80%)	**0,004**
Décès, n (%)	6 (22%)	7 (24%)	0,86
Durée d'hospitalisation en réanimation, jours	34,5 +/- 18,6	non connu	

SA (Semaine d'Aménorrhée), RCIU (Retard de Croissance Intra Utérin), HIV (Hémorragie Intra Ventriculaire), ECUN (Entérocolite ulcéro-nécrosante)

Tableau 2. Caractéristiques anténatales

	Cohorte Récente (n=26)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
Grossesse gémellaire, n (%)	9 (35%)	10 (34%)	0,94
Age maternel, années	27,5 +/- 5,4	27,5 +/- 6	1
Parité	2,4 +/- 1,4	1,9 +/- 0,9	0,12
Gestité	3 +/- 2	2,3 +/- 2,1	0,21
Pathologie maternelle lors de la grossesse :			
Menace d'accouchement prématuré, n (%)	19 (73%)	23 (79%)	0,6
Chorioamniotite, n (%)	5 (19%)	2 (7%)	0,18
Pré-éclampsie, n(%)	5 (19%)	5 (17%)	0,85

Tableau 3. Caractéristiques hémodynamiques

	Cohorte Récente (n=27)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
Traitement par amines : n (%) Dopamine Dobutamine NAD	21 (78%) 18 (67%) 15 (55,5%) 8 (30%)	20 (69%)	0,45
Traitement par amines débuté en post opératoire, n (%)	7 (33%)	15 (52%)	0,16
Durée de traitement par dopamine en post opératoire (jours), n=12	3,3 +/- 1,6	non connu	
Durée de traitement par NAD en post opératoire (jours), n=6	5,2 +/- 4,7	non connu	
Durée de traitement par dobutamine en post opératoire (jours), n=12	5,3 +/- 3	non connu	
Traitement par NO, n (%)	5 (18,5%)	non connu	

NAD (noradrénaline), NO (monoxyde d'azote)

Tableau 4. Caractéristiques de ventilation

	Cohorte Récente (n=27)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
Durée de ventilation invasive, jours	21 +/-17	32,9 +/- 21,8	**0,03**
Durée de ventilation invasive post-opératoire, jours	14 +/- 14	19,1 +/- 20,4	0,28
Ventilation haute fréquence, n (%)	7 (26%)	non connu	
Corticothérapie, n (%)	7 (26%)	non connu	
Gaz du sang chirurgical :			
pH	7,25 +/- 0,09	7,3 +/- 0,1	0,06
pCO2 (mmHg)	43,3 +/- 13,2	41,9 +/- 10,9	0,67
HCO3- (mmol/l)	20,9 +/- 4,8	20,2 +/- 4,6	0,58

pCO2 (pression en dioxyde de carbone), HCO3- (bicarbonates)

Tableau 5. Caractéristiques hématologiques

	Cohorte Récente (n=27)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
NFS pré opératoire :			
Hb (g/dl)	11,6 +/- 2,2	10,3 +/- 1,9	**0,02**
Plaquettes (/mm 3)	209 000 +/- 89 000	213 000 +/- 131 000	0,89
Transfusions pré opératoires : n (%)			
CGR	21 (78%)	non connu	
CPA	2 (0,7%)		
PFC	8 (29,6%)		
Transfusions post opératoires : n (%)			
CGR	16 (59%)	non connu	
CPA	6 (22%)		
PFC	4 (14,8%)		
Traitement par érythropoïétine, n (%)	27 (100%)	non connu	
Traitement par fer, n (%)	21 (78%)	non connu	
Traitement par spéciafoldine, n (%)	23 (85%)	non connu	

Hb (hémoglobine), CGR (culot globules rouge), CPA (concentré plaquettaire d'aphérèse), PFC (plasma frais congelé)

Tableau 6. Caractéristiques per opératoires

	Cohorte Récente (n=27)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
Patients n'ayant pas eu de cure d'ibuprofène, n (%)	4 (15%)	3 (10%)	0,57
Patients ayant eu une cure d'ibuprofène pré opératoire, n (%)	7 (26%)	10 (34%)	0,52
Patients ayant eu deux cures d'ibuprofène pré opératoires, n (%)	16 (59%)	16 (55%)	0,76
Age de la chirurgie, jours de vie	J 13 +/- 8	J 15,2 +/- 8,9	0,34
Présence de complication per opératoire, n (%)	2 (0,07%)	non connu	

Tableau 7. Complications post opératoires

	Cohorte Récente (n=27)	**Cohorte Ancienne** (n=29)	**p**
Respiratoire : n (%)			
Hémorragie Pulmonaire	6 (22%)	1 (3%)	**0,03**
Dysplasie Broncho-Pulmonaire	11 (40,7%)	24 (80%)	**0,04**
Infectieux : n (%)			
SIMF	23 (85%)	non connu	
IMF (germes retrouvés)	3 (11%)		
Durée d'Antibiothérapie (jours)	6,6 +/- 3		
Infection bactérienne secondaire	**24 (89%)**	18 (62%)	**0,02**
Dont Infection bactérienne secondaire post opératoire	14 (58%)		
Infection fongique	**16 (59%)**	5 (17%)	**0,002**
Infection fongique post opératoire	7 (44%)		
Digestif : n (%)			
ECUN	6 (22%)	7 (24%)	0,86
Entéropathie	7 (26%)		
Survenue d'ECUN en post opératoire	2 (33%)		
Survenue d'Entéropathie en post opératoire	4 (57%)		
Neurologique : n (%)			
HIV grade 1 à 2	10 (37%)	9 (31%)	0,64
HIV grade 3 à 4	11 (41%)	6 (21%)	0,11
HIV grade 3 à 4 post-opératoire	8 (73%)		
Métabolique : n (%)			
Insuffisance Rénale	6 (22%)	8 (28%)	0,61
Troubles ioniques	11 (41%)		
Oedème, ascite	10 (37%)		
Traitement par Diurétiques	8 (30%)		
Acidose métabolique	6 (22%)		
Hyperglycémie	11 (41%)		
Ictère (traité par photothérapie)	18 (67%)		
Cholestase néonatale	5 (18,5%)	4 (20%)	0,89
Décès, n (%)	6 (22%)	7 (24%)	0,86
Age au moment du décès, jours	28 +/- 9,2		

SIMF (Suspicion d'infection materno-foetale), IMF (Infection materno-foetale), ECUN (Entérocolite ulcéro nécrosante), HIV (Hémorragie intra-ventriculaire)

Concernant les 6 prématurés décédés de la cohorte récente, leur décès est survenu en post opératoire avec un enfant décédé de façon précoce en réanimation après un arrêt cardio-respiratoire survenu au bloc opératoire. L'âge gestationnel moyen était de 25,2 SA +/- 0,7, et le poids de naissance de 725g +/- 132. Trois enfants ont présenté une ECUN et cinq une HIV de grade 3 ou 4. Ils ont tous nécessité un soutien hémodynamique par catécholamines avec au minimum une bithérapie et un traitement par NO inhalé a été administré chez trois d'entre eux. Une infection secondaire en post opératoire est survenue chez quatre d'entre eux et une infection fongique chez trois enfants dont une seule en post opératoire. Quatre enfants ont présenté une hémorragie pulmonaire et ont nécessité une ventilation par haute fréquence. On retrouve quelques différences significatives avec la cohorte de 2004-2007, notamment au niveau du poids de naissance (725g +/- 132 vs 933g +/- 353, p=0,006) et de l'âge de la chirurgie du CA (J7 +/- 4 vs J10 +/- 5,3, p=0,02) (Tableau 8).

Tableau 8. Caractéristiques des prématurés décédés

	Cohorte Récente (n=6)	**Cohorte Ancienne** (n=7)	**p**
Age gestationnel (SA) (moyenne +/- écart type)	25,2 +/- 0,7	25,6 +/- 1,2	0,14
Sexe masculin	5 (83%)	4 (57%)	**0,04**
RCIU	1 (17%)	0	**0,02**
APGAR à 1 min	6,5 +/- 4,4	4,5 +/- 3,1	0,05
Césarienne	1 (17%)	3 (43%)	**0,04**
Poids de naissance, g (moyenne +/- écart type)	**725 +/- 132**	933 +/- 353	**0,006**
Age de la chirurgie du CA, jours de vie	**7 +/- 4**	10 +/- 5,3	**0,02**
Cure d'ibuprofène : 1 cure pré opératoire 2 cures pré opératoires Absence de traitement par ibuprofène	 3 (50%) 1 (17%) 2 (33%)	 2 (28%) 3 (43%) 2 (28%)	 0,1 **0,04** 0,69
ECUN, n (%)	3 (50%)	2 (28%)	0,1
HIV de grade 3-4, n (%)	5 (83%)	2 (28%)	**0,0001**
Age du décès (moyenne +/- écart type)	28 +/- 9,2		

SA (Semaine d'Aménorrhée), RCIU (Retard de croissance intra utérin), HIV (Hémorragie intra ventriculaire), CA (canal artériel), RCIU (retard de croissance intra utérin),ECUN (Entérocolite ulcéro-nécrosante).

DISCUSSION

Notre étude a permis de faire une analyse récente de l'évolution des complications chez les prématurés qui ont bénéficié du traitement chirurgical du canal artériel. Nous avons retrouvé un taux de décès de 22% dans la cohorte 2010-2014 similaire à la cohorte 2004-2007 de 24% (p=0,86). Cependant lorsque le décompte est réalisé par années, on constate que tous les cas de décès sont survenus avant l'année 2013 et pas après. Par ailleurs, Alexander et *al* ont montré que les enfants ayant besoin d'une chirurgie de CA sont également plus jeunes (10). En effet, dans la plupart de ces études, les prématurés bénéficiant de la chirurgie restaient ceux ayant le plus de facteurs de risques initiaux et ceux présentant un état clinique plus sévère dès leur naissance (53).

Si globalement les complications post-opératoires n'ont pas diminué d'une façon importante entre les deux périodes de l'étude, il existe cependant une tendance à la diminution du taux de dysplasie broncho-pulmonaire (p=0,04) et de la durée de ventilation mécanique (p=0,03). C'est sans doute l'évolution de la prise en charge globale dans la cohorte récente, en particulier la généralisation de la corticothérapie anténatale et de l'application plus étendue de la ventilation non invasive avant et après la chirurgie du CA. Des techniques chirurgicales adaptées pour le grand prématuré, des soins d'anesthésie appropriés ont permis d'améliorer la tolérance du traitement chirurgical du CA chez le prématuré. Une compréhension plus approfondie de la physiopathologie des troubles hémodynamiques en post-chirurgie du CA, un monitorage plus précis et une réanimation circulatoire plus efficace sont parmi les facteurs qui ont permis d'améliorer le pronostic de la chirurgie du CA. D'un autre côté, le fait que les patients pris en charge sont plus jeunes et donc plus fragiles peut expliquer la hausse d'infections bactériennes (p=0,02) et fongique sur la période 2010-2014. Ceci peut être dû au fait que les enfants de la cohorte 2010-2014 étaient de poids et de terme de naissance plus faibles. En réalisant une surveillance infectieuse plus étroite en post-opératoire, ces infections étaient diagnostiquées à temps et étaient contrôlées par des traitements antibiotiques et antifongiques efficaces permettant de préserver le pronostic de l'enfant. Chez le prématuré, la chirurgie est un facteur de risque reconnu de l'infection fongique. Dans cette matière, de nouveaux biomarqueurs tels que *(1-3)-ß-D-Glucan* ont été proposés comme adjuvent pour aider au diagnostic précoce de l'infection fongique invasive (41). Il s'agit d'un progrès non

négligeable, étant donné le rendement limité des techniques traditionnelles de culture fungiques. En analysant les caractéristiques des enfants décédés dans les 2 cohortes, on peut constater quelques différences significatives. Nous avons relevé que dans la cohorte récente, les enfants décédés avaient un poids de naissance plus faible (p=0,006) et étaient opérés sensiblement plus tôt (p=0,02). Ces résultats vont dans le sens d'une prise en charge globale d'enfant de faible âge gestationnel et du perfectionnement des méthodes chirurgicales avec la possibilité d'opérer des enfants de plus en plus jeune.

L'incidence récente des complications postopératoires est comparable à celle que l'on peut trouver dans la littérature. En ce qui concerne la cohorte de 2010-2014, 40,7% des enfants ont présenté une **dysplasie broncho-pulmonaire**. Dans la littérature, on retrouve un pourcentage variant de 68% à 86% de dysplasie broncho-pulmonaire pour les prématurés opérés de CA (54, 56, 57) et de 29% en général chez les prématurés de < 32SA ; ce pourcentage est plus élevé (68%) pour les prématurés de 23 à 28 SA (58). Dans notre étude, les **complications digestives** étaient représentées principalement par l'ECUN développée après la chirurgie du CA (22% des cas). Ces résultats sont en accord avec la littérature avec un pourcentage variant entre 12 et 28% (54, 59, 56, 57) en sachant que pour les prématurés de <29SA tout confondu (sans opération du CA), ce chiffre s'élève de 27 à 35% (60). Une des **complications neurologiques** les plus sévères correspond à la survenue d'HIV de grade 3 ou 4. Parmi nos enfants, 11 (41%) avait une HIV de grade 3-4 dont 8 étaient survenues en post opératoire (73%). Dans les études récentes que nous avons consultées, le pourcentage d'HIV de grade 3-4 en post opératoire est comparable variant entre 36 et 39% (54, 59). Au total, nos résultats sont en concordance avec ceux de la littérature avec toutefois un taux faible de dysplasie broncho-pulmonaire qui serait plutôt proche de celle de la population générale des prématurés de moins de 32SA sans opération du CA. La comparaison avec les chiffres de la littérature n'est cependant pas aisée car en l'absence de prise en charge consensuelle, il est difficile de s'assurer de la comparabilité entre centres ou pays différents (61). C'est pourquoi, il est plus intéressant de comparer les chiffres actuels avec ceux de notre propre expérience sur une période antérieure. Dans ces conditions, la mortalité dans notre étude est nulle ces deux dernières années, suggérant une meilleure prise en charge notamment chirurgicale des grands prématurés et des prématurés de faible poids de naissance.

Même si la prise en charge post opératoire est en constante amélioration, la chirurgie du CA reste associée à un risque non négligeable de mortalité et de complications graves.

Dans certains centres il existe des discussions pour essayer de nouvelles modalités de prise en charge et aussi sur l'optimisation des techniques traditionnelles de traitement. Des données sur l'évolution naturelle du CA font état d'un potentiel de fermeture spontanée et sont ainsi le fondement de protocoles de prise en charge qui se limitent aux mesures générales de correction des troubles provoqués par le CA (hypotension,…) (62). Ainsi, ces modalités conservatives évitent le recours aux traitements spécifiques (ibuprofen, indocid) et le risque d'effets secondaires associé (7). Ainsi, Vanhaesebrouck et *al* ont rapporté dans leur étude prospective que chez des patients présentant un CA retentissant, aucun n'a eu besoin de traitement médical ou chirurgical après traitement symptomatique par restriction hydrique (130ml/kg/j) et optimisation de la ventilation mécanique (63). Leur étude avait été menée chez des prématurés de moins de 30SA avec un âge gestationnel moyen de 26,6 SA et 994g de poids de naissance moyen, donc similaire à ceux de notre étude. D'autres auteurs proposent une stratégie de traitement médical prophylactique pour activer la fermeture du CA retentissant pour tous les prématurés. Narayanan et *al* ont rapporté un taux de vasoconstriction précoce (de 97%) du CA après une première cure d'indométacine faite de façon prophylactique. Cependant, il n'y a pas eu d'effet sur les processus de remodelage du CA nécessaire à sa fermeture définitive et le taux de réouverture après une cure prophylactique restait élevée chez ces enfants nés prématurément (9). Cette stratégie prophylactique semble donc trop aléatoire. Par ailleurs, de nouvelles thérapeutiques sont étudiées comme l'administration de paracétamol par voie orale et par voie parentérale. Utilisé en seconde intention après un traitement par ibuprofène, le paracétamol n'a pas montré son efficacité. Par contre, quelques études montrent son efficacité lorsqu'il est prescrit en première intention thérapeutique. Cependant même s'il n'y pas de seuil significatif retrouvé, le risque de réouverture du CA après traitement par paracétamol semblerait rester plus élevé et l'efficacité moindre chez les prématurés de très faibles poids de naissance (64, 65, 66, 67).

Devant les résultats des traitements médicaux seuls, de nombreux auteurs persistent sur l'intérêt de la chirurgie. Dans 80% des cas, une cure d'ibuprofène est suivie de la fermeture du CA. Weiss et *al* ont montré que le facteur de risque de non-fermeture du CA après une première cure d'indométacine était l'âge post-natal tardif au moment du traitement (21). Toutefois, la période optimale de fermeture chirurgicale du CA retentissant chez les prématurés de très petit poids de naissance reste controversée (68). Certaines équipes préconisent la fermeture chirurgicale du CA de manière précoce et d'autres uniquement en cas d'échec de traitement médical ou en cas de contre-indication à celui-ci (69). Afin de

prévenir les risques liés à l'opération du CA et à la persistance du CA lui-même, d'autres propositions thérapeutiques chirurgicales sont étudiées. Plusieurs études ont montré qu'il y avait moins de complications (ECUN, HIV, bronchodysplasie,…) à réaliser une chirurgie précoce (dans les 15 à 21 jours) suivant un traitement médical (10, 70, 71, 72). De plus, pour les prématurés non répondeurs au traitement médical, il y aurait une hausse de la mortalité en l'absence de traitement chirurgical complémentaire. L'étude de Ko et *al*, met en avant une baisse de la mortalité et des complications (incluant la dysplasie broncho-pulmonaire) chez les prématurés de moins de 1500g à la naissance et ayant nécessité une chirurgie en première intention pour un CA large (> 2 mm) par opposition aux prématurés ayant eu un traitement médical seul ou suivi d'une cure chirurgicale (57).

De nouvelles méthodes chirurgicales apparaissent, comme les méthodes par voie endo-vasculaire (73). Ainsi, pour oblitérer les petits CA, on utilise un cathéter introduit par voie endo-vasculaire allant jusqu'à l'aorte pour y introduire un coils (mini-tubes métalliques et élastiques préformés pour s'enrouler en plusieurs spires lorsqu'ils sont libérés) au niveau du CA et permettre ainsi sa fermeture. Cependant cette méthode présente quelques inconvénients. Le taux de réussite du cathétérisme cardiaque interventionnel est inférieur à celui de la chirurgie, mais l'échec du cathétérisme cardiaque ne compromet pas pour autant le travail chirurgical, on ne dispose pas du même recul que la chirurgie pour les techniques récentes. On ignore complètement si la mise en place des prothèses diverses n'aura pas d'effet négatif à très longue échéance et il faut noter que le cathétérisme cardiaque est une source de traumatisme pour les vaisseaux périphériques. Les autres complications notées sont une thrombose des veines périphériques ou centrales, un hémopéricarde, l'apparition de trouble du rythme et plus rarement une embolie pulmonaire ou une migration secondaire de la prothèse (74). Du fait de ces complications, la voie endo-vasculaire n'est que très peu utilisée chez les enfants nés prématurément et surtout de petit poids de naissance. Mulyadi et *al* ont pu montrer la faible incidence des complications suite à l'intervention par cathétérisme mais leur étude était marquée par une trop grande dispersion d'âge chez les sujets (de 1 mois à 18 ans ; poids 3,6 à 59kg) (52).

Le traitement chirurgical reste une méthode invasive pour le traitement du CA et n'est pas dénuée de complications immédiates. Il y a les risques inhérents à la technique chirurgicale comme la paralysie du nerf récurrent ou diaphragmatique, le chylothorax, le pneumothorax, les infections du site opératoire et les risques liés à l'anesthésie. Il y a aussi

des risques de réouverture par glissement du clip lorsqu'il est utilisé. Clyman et *al* ont montré que 50% des enfants nécessitant une chirurgie ont besoin d'un support par inotrope en post-opératoire à cause d'une dysfonction du ventricule gauche liée à une augmentation brutale des résistances vasculaires systémiques (75). Dans leur étude aucune différence n'a été montré pour l'incidence d'HIV de grade 3 ou 4, d'ECUN, ni sur la mortalité entre le traitement médical et chirurgical. Ces complications étaient plutôt liées à l'âge gestationnel, au poids de naissance, à l'état clinique et le nombre de cure médicale entreprise avant la chirurgie. Après la ligature chirurgicale du CA, la diminution du flux sanguin pulmonaire peut entraîner des problèmes ventilatoires sur des poumons déjà peu compliants, suite à l'œdème créé par la persistance du CA entrainant un taux de dysplasie broncho-pulmonaire plus important (11, 76, 77). Par ailleurs, Raval et *al* ont montré que l'attitude consistant à tolérer un CA persistant après une cure d'indométacine plutôt que de la fermer chirurgicalement est associée à une morbi-mortalité plus élevée (78).

Notre étude présente certaines limites. C'est une étude rétrospective avec un recueil des données non systématiques et non identiques pour tous, avec le risque de données manquantes ou mal retranscrites comme la taille du CA, les mesures exactes échographiques et certains paramètres de ventilation. Nous n'avions pas de données nécessaires pour l'évaluation du taux de rétinopathie post opératoire, cependant cela reste une complication moins fréquente que les autres étudiées (sur l'étude de 2004 à 2007 seulement 7% des enfants avait une rétinopathie) et difficile à relier directement à une complication de la chirurgie (79). Il n'y a pas eu d'évaluation de l'atteinte nerveuse post opératoire, notamment concernant l'atteinte du nerf laryngé, mais cette atteinte n'est que très peu recherchée car est le plus souvent asymptomatique et sans conséquence au long terme sur l'alimentation et la respiration (80). Nous n'avons pas fait de suivi sur le long terme de nos patients mais dans l'état actuel des connaissances les complications secondaires à la chirurgie du CA surviennent plutôt dans les 3 mois suivant l'opération (81). En ce qui concerne ces complications à long terme, la question de l'attachement mère enfant peut se poser devant ces enfants nés prématurément et dont la durée d'hospitalisation est prolongée secondairement à la chirurgie du CA. Or dans notre étude nous n'avions pas de données concernant le vécu des parents sur la chirurgie en elle même et les complications qui en découlent. Baylis et *al* discutent de la difficulté de mettre en place un premier contact physique entre l'enfant prématuré et ses parents variant d'un centre de néonatalogie à l'autre mettant un frein dans cette relation

parents-enfants (82). Ces complications d'interaction parentale en partie responsable du futur développement de l'enfant mériteraient plus d'attention dans les études à venir.
Enfin, il s'agit d'une étude descriptive unicentrique et il serait intéressant d'adjoindre d'autres centres hospitaliers à notre étude afin d'augmenter notre cohorte et de comparer différentes stratégies thérapeutiques. Toutefois en l'absence de consensus sur la prise en charge du CA, l'algorithme de prise en charge thérapeutique variant d'un centre à l'autre, notre étude démontre l'intérêt à analyser des résultats appliqués à un schéma thérapeutique homogène.

CONCLUSION

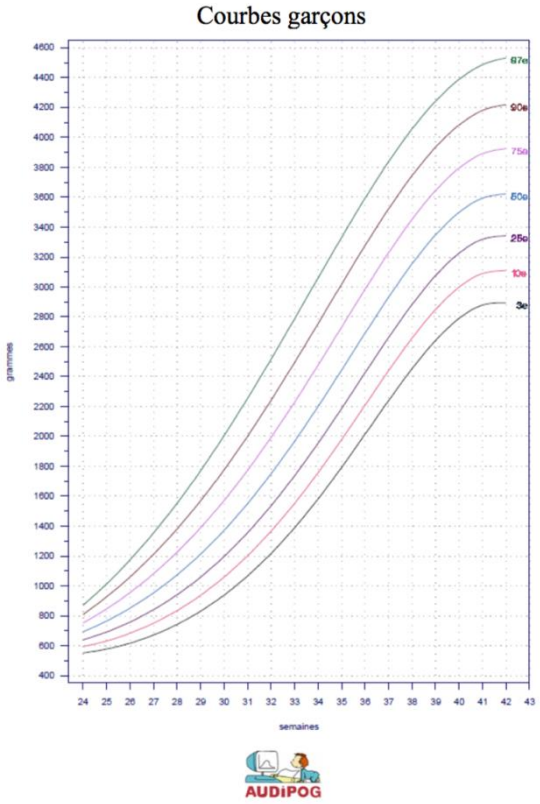
La persistance du CA reste une complication courante de la prématurité dont la prise en charge n'est toujours pas consensuelle et reflète l'attitude de chaque centre médico-chirurgical. Sa persistance entraîne une augmentation de la morbidité du prématuré notamment la survenue d'HIV ou d'hémorragie pulmonaire, d'ECUN, de dysfonction rénale et de dysplasie broncho-pulmonaire.

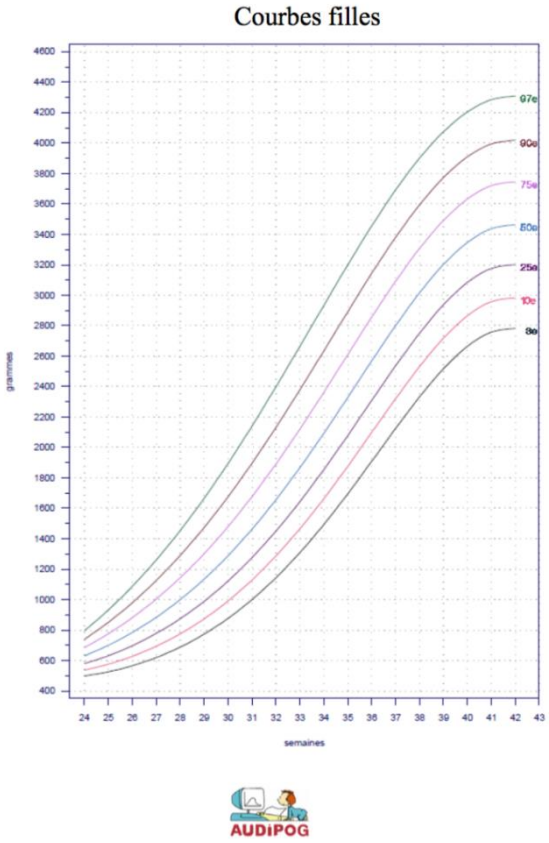
Notre étude a permis de montrer que ces complications post opératoires chez le prématuré de moins de 32 SA sur le CHU d'Amiens sont sensiblement identiques à celles retrouvées dans la littérature et que le taux de ces complications semble rester stable sur ces dernières années, excepté au niveau de la prise en charge ventilatoire. Cependant, la bonne acceptation et la bonne tolérance de la chirurgie du CA et étant donné les rares complications dont le taux se rapproche de celles de la prématurité en elle seule, on a tendance à dire que la cure chirurgicale permet un traitement efficace et radical du CA et qu'elle pourrait être étendue de façon plus précoce notamment chez les enfants à haut risque de non fermeture du CA. Cette méthode invasive comporte tout de même un pourcentage de décès faible mais non négligeable. En poursuivant une approche plus prudente, la tendance au traitement médical semble rester le traitement de première intention à utiliser en cas de CA retentissant et le traitement chirurgical indispensable après échec ou contre-indication du traitement médical.

Les plus grandes attentes dans le domaine du CA correspondent au développement des nouvelles technologies qui aident à mieux comprendre la vraie signification physiologique du CA, à réaliser une évaluation plus exacte de la sévérité du shunt ductal et du retentissement sur les autres fonctions physiologiques au niveau du cœur, des poumons et des autres organes à distance tels que les reins, le foie et le cerveau. Ce qui permettra de mieux répondre à la question de l'intérêt du traitement du canal artériel et aidera au choix optimal de la modalité thérapeutique qu'il faut adopter : attitude conservatrice, traitement médical ou fermeture chirurgicale, pour quels enfants et à quel âge postnatal ? (61)

ANNEXES

Annexe 1. Courbe d'évolution pondérale AUDIPOG du prématuré (83).





Annexe 2. Score APGAR.

	0	1	2
Fréquence Cardiaque	0/min	< 100/min	> 100/min
Respiration	0	quelques mouvements spontanés	normale
Couleur	bleu/blanc	cyanose des extrémités	rose
Tonus	0	hypotonie	normal
Réactivité	aucune	grimaces	cris

Selon le collège des enseignants de Gynécologie :

Un score d'APGAR ≥ à 8 à 1 minute représente un nouveau-né bien portant.

Un score d'APGAR < à 3 à 1 minute représente un état de mort apparente, impliquant une réanimation en urgence.

Un chiffre intermédiaire est témoin d'une souffrance néonatale justifiant une prise en charge adaptée.

Annexe 3. Les différents stades d'ECUN (28).

Table 1

Modified Bell Staging Criteria for NEC

Stage	Classification	Systemic signs	Intestinal signs	Radiologic signs
IA	Suspected NEC	Temperature instability, apnea, bradycardia, lethargy	Increased pregavage residuals, mild abdominal distention, emesis, guaiac-positive stool	Normal or intestinal dilation, mild ileus
IB	Suspected NEC	Same as above	Bright red blood from rectum	Same as above
IIA	Proven NEC – mildly ill	Same as above	Same as above, plus absent bowel sounds, with or without abdominal tenderness	Intestinal dilation, ileus, pneumatosis intestinalis
IIB	Proven NEC – moderately ill	Same as above, plus mild metabolic acidosis, mild thrombocytopenia	Same as above, plus absent bowel sounds, definite abdominal tenderness, with or without abdominal cellulitis or right lower quadrant mass	Same as IIA, plus portal venous gas, with or without ascites
IIIA	Advanced NEC – severely ill, bowel intact	Same as IIB, plus hypotension, bradycardia, severe apnea, combined respiratory and metabolic acidosis, disseminated intravascular coagulation, and neutropenia	Same as above, plus signs of generalized peritonitis, marked tenderness, and distention of abdomen	Same as IIB, plus definite ascites
IIIB	Advanced NEC – severely ill, bowel perforated	Same as IIIA	Same as IIIA	Same as IIB, plus pneumoperitoneum

Adapted from Lee & Polin, 2003

Annexe 4. Classement HIV (30).

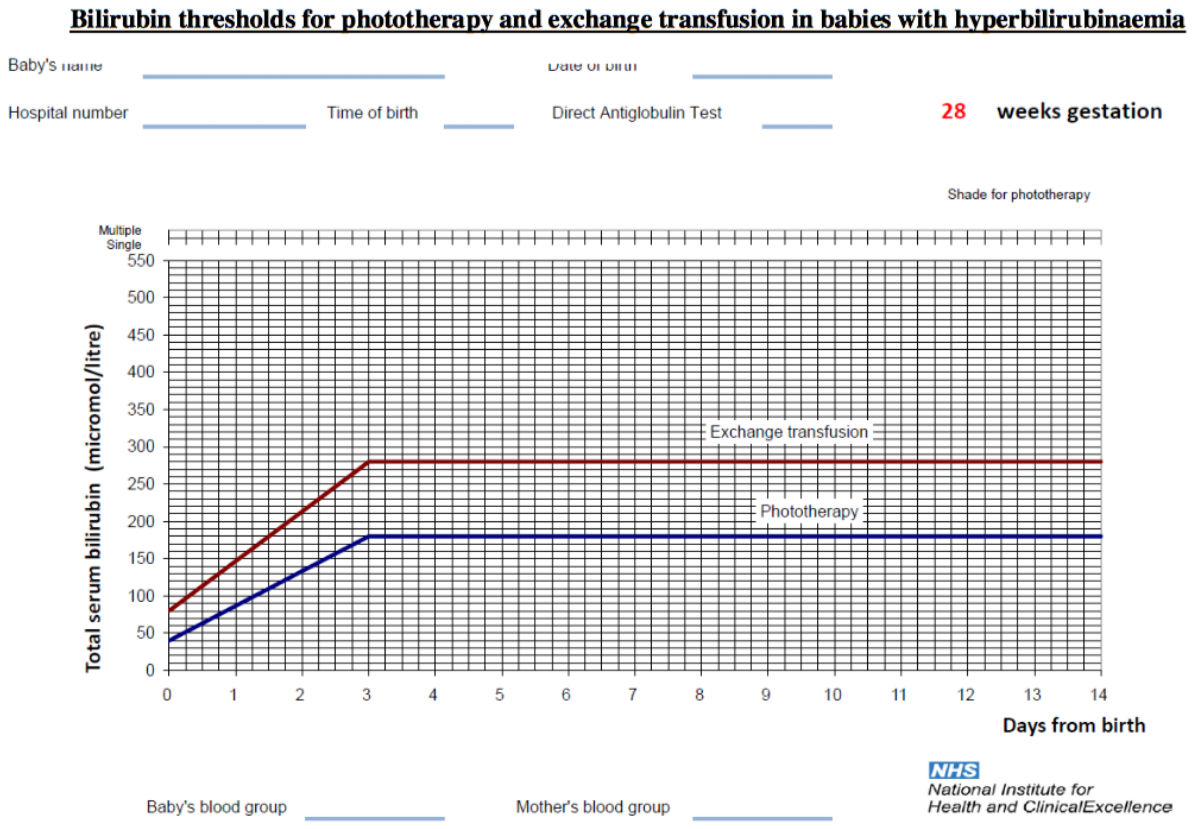
La classification de Papile est une classification radiologique des HIV basée sur le scanner, ensuite transposée à l'échographie trans-fontanellaire (ETF).

Les HIV sont classées en 4 stades :

stade 1 : l'hémorragie est localisée à la matrice germinative
stade 2 : l'hémorragie fait effraction dans le ventricule mais n'entraîne pas de dilatation ventriculaire
stade 3 : l'HIV entraîne une dilatation ventriculaire et le caillot s'étend sur plus de la moitié de la longueur du ventricule
stade 4 : l'HIV s'accompagne d'un infarcissement hémorragique péri-ventriculaire.

HIV 1 HIV 2 HIV 3 HIV 4

Annexe 5. Seuil d'indication de photothérapie selon les recommandations de l'HAS. (BILIPREM : qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine chez les prématurés de moins de trente semaines d'aménorrhées. Human health and pathology 2014).



BIBLIOGRAPHIE

1. Ciuffreda M, Ferrero P. [Patent ductus arteriosus]. G Ital Cardiol 2006. avr 2015;16(4):232‑9.
2. 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. avr 2006;117(4):1113‑21.
3. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics. mai 2010;125(5):1020‑30.
4. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. mai 2006;26 Suppl 1:S14‑8; discussion S22‑3.
5. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. Biol Neonate. 2006;89(4):330‑5.
6. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? Semin Fetal Neonatal Med. août 2015;20(4):272‑7.
7. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. sept 2008;97(9):1176‑80.
8. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. Pediatrics. juill 2002;110(1 Pt 1):e10.
9. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. J Pediatr. mars 2000;136(3):330‑7.
10. Alexander F, Chiu L, Kroh M, Hammel J, Moore J. Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr Surg. janv 2009;44(1):112‑7; disscusion 117.
11. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. J Pediatr Surg. mars 2003;38(3):492‑6.
12. Desligneres S, Larroche JC. Ductus arteriosus. I. Anatomical and histological study of its development during the second half of gestation and its closure after birth. II. Histological study of a few cases of patent ductus arteriosus in infancy. Biol Neonate. 1970;16(5):278‑96.
13. Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, Conny van Munsteren J, Kockx MM, Schwartz SM, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. mai 1997;17(5):1003‑9.
14. Embryologie médicale 7ème édition - Jan Langman,T. W. Sadler. [sept 2015].
15. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. Lancet Lond Engl. 8 juill 2000;356(9224):134‑7.
16. Sidi D. Physiologie - physiopathologie et pathologie cardiovasculaire fœtale. EMC - Pédiatrie. nov 2004;1(4):341‑50.
17. Fox JJ, Ziegler JW, Ivy DD, Halbower AC, Kinsella JP, Abman SH. Role of nitric

oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. Am J Physiol. déc 1996;271(6 Pt 2):H2638‑45.
18. Schneider DJ, Moore JW. Patent Ductus Arteriosus. Circulation. 24 oct 2006;114(17):1873‑82.
19. Levin M, McCurnin D, Seidner SR, Yoder B, Waleh N, Goldbarg S, et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. févr 2006;290(2):R359‑64.
20. Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, Waleh N, Mauray F, Roman C, et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. juill 2001;281(1):R291‑301.
21. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. J Pediatr. sept 1995;127(3):466‑71.
22. Silver MM, Freedom RM, Silver MD, Olley PM. The morphology of the human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to prostaglandin E1 therapy. Hum Pathol. déc 1981;12(12):1123‑36.
23. Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus: effects of dopamine. J Pediatr. déc 2008;153(6):790‑4.
24. Alverson DC, Eldridge MW, Johnson JD, Burstein R, Papile L, Dillon T, et al. Effect of patent ductus arteriosus on left ventricular output in premature infants. J Pediatr. mai 1983;102(5):754‑7.
25. Giliberti P, De Leonibus C, Giordano L, Giliberti P. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2009;22 Suppl 3:6‑9.
26. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. juin 2001;163(7):1723‑9.
27. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. J Pediatr. juill 2000;137(1):68‑72.
28. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses. juin 2011;11(3):155‑64; quiz 165‑6.
29. Bömelburg T, Jorch G. Abnormal blood flow patterns in renal arteries of small preterm infants with patent ductus arteriosus detected by Doppler ultrasonography. Eur J Pediatr. juin 1989;148(7):660‑4.
30. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. avr 1978;92(4):529‑34.
31. Ichihashi K, Shiraishi H, Endou H, Kuramatsu T, Yano S, Yanagisawa M. Cerebral and abdominal arterial hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Acta Paediatr Jpn Overseas Ed. août 1990;32(4):349‑56.
32. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. Early Hum Dev. mars 2009;85(3):147‑9.
33. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. Arch Dis Child. janv 1993;68(1 Spec No):58‑61.
34. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. J Paediatr

Child Health. oct 1994;30(5):406‑11.
35. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. J Pediatr. nov 1995;127(5):774‑9.
36. Hajjar M El, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2005;90(5):F419‑22.
37. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 1994;70(2):F112‑7.
38. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. J Am Board Fam Pract Am Board Fam Pract. août 2003;16(4):327‑33.
39. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2011;96(2):F133‑7.
40. Durand S, Baleine J, Bouhellec JL, Milési C, Mesnage R, Cambonie G. Oxymétrie pulsée : contribution au diagnostic et à l'approche hémodynamique en pédiatrie. Réanimation. 20 déc 2014;24(2):322‑31.
41. Goudjil S, Imestouren F, Armougon A, Razafimanantsoa L, Mahmoudzadeh M, Wallois F, et al. Noninvasive technique for the diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants by analyzing pulse wave phases on photoplethysmography signals measured in the right hand and the left foot. PloS One. 2014;9(6):e98763.
42. Groves AM, Chiesa G, Durighel G, Goldring ST, Fitzpatrick JA, Uribe S, et al. Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2011;96(2):F86‑91.
43. 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.
44. Carp SA, Roche-Labarbe N, Franceschini M-A, Srinivasan VJ, Sakadžić S, Boas DA. Due to intravascular multiple sequential scattering, Diffuse Correlation Spectroscopy of tissue primarily measures relative red blood cell motion within vessels. Biomed Opt Express. 1 juill 2011;2(7):2047‑54.
45. Martin BA, Reymond P, Novy J, Balédent O, Stergiopulos N. A coupled hydrodynamic model of the cardiovascular and cerebrospinal fluid system. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1 avr 2012;302(7):H1492‑509.
46. Autret-Leca E, Bauer S, Alberti C, Jonville-Béra A-P, Aujard Y, Bensouda-Grimaldi L, et al. Corticothérapie postnatale chez le prématuré : étude des pratiques des centres français de néonatologie en 2006. Arch Pédiatrie. juill 2009;16(7):999‑1004.
47. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. déc 1999;135(6):733‑8.
48. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. oct 1997;131(4):549‑54.
49. Loomba R, Nijhawan K. Ibuprofen Versus Indomethacin for Medical Closure of the Patent Arterial Duct: A Pooled Analysis by Route of Administration. Curēus. juin 2015;7(6):e274.

50. Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus. Intensive Crit Care Nurs Off J Br Assoc Crit Care Nurses. févr 2005;21(1):56‑8.
51. Choi DY, Kim NY, Jung MJ, Kim SH. The results of transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: success rate and complications over 12 years in a single center. Korean Circ J. mai 2010;40(5):230‑4.
52. Djer MM, Saputro DD, Putra ST, Idris NS. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: 11 years of clinical experience in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. Pediatr Cardiol. juin 2015;36(5):1070‑4.
53. Hutchings K, Vasquez A, Price D, Cameron BH, Awan S, Miller GG. Outcomes following neonatal patent ductus arteriosus ligation done by pediatric surgeons: a retrospective cohort analysis. J Pediatr Surg. mai 2013;48(5):915‑8.
54. Lee LCL, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. BMC Pediatr. 2006;6:15.
55. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Bührer C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. J Perinat Med. 2001;29(4):327‑34.
56. Wong C, Mak M, Shivananda S, Yang J, Shah PS, Seidlitz W, et al. Outcomes of neonatal patent ductus arteriosus ligation in Canadian neonatal units with and without pediatric cardiac surgery programs. J Pediatr Surg. mai 2013;48(5):909‑14.
57. Ko S-M, Yoon YC, Cho K-H, Lee Y-H, Han I-Y, Park K-T, et al. Primary surgical closure should be considered in premature neonates with large patent ductus arteriosus. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. juin 2013;46(3):178‑84.
58. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. juill 2001;85(1):F33‑5.
59. Sørensen CM, Steensberg JN, Greisen G. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. Dan Med Bull. juin 2010;57(6):A4160.
60. Loh M, Osborn DA, Lui K, NSW Neonatal Intensive Care Unit Study (NICUS) group. Outcome of very premature infants with necrotising enterocolitis cared for in centres with or without on site surgical facilities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2001;85(2):F114‑8.
61. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. oct 2010;30 Suppl:S31‑7.
62. Weber SC, Weiss K, Bührer C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. J Pediatr. 1 août 2015;
63. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenberghe M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. juill 2007;92(4):F244‑7.
64. Roofthooft DWE, van Beynum IM, de Klerk JCA, van Dijk M, van den Anker JN, Reiss IKM, et al. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. Eur J Pediatr. 30 avr 2015;
65. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. Pediatrics. déc 2011;128(6):e1618‑21.
66. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. Neonatology. 2013;103(3):166‑9.

67. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. mars 2014;164(3):510‑4.e1.
68. Hsiao C-C, Wung J-T, Tsao L-Y, Chang W-C. Early or late surgical ligation of medical refractory patent ductus arteriosus in premature infants. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. janv 2009;108(1):72‑7.
69. Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanesi O, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? Ann Thorac Surg. mai 2009;87(5):1509‑15; discussion 1515‑6.
70. Ibrahim MH, Azab A, Kamal NM, Alsulaimani AA, Abdelazim M, Elshorbagy HH, et al. Outcomes of Early Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterms, Multicenter Experience. Medicine (Baltimore). juin 2015;94(25):e915.
71. Lee JH, Ro SK, Lee HJ, Park HK, Chung W-S, Kim YH, et al. Surgical Ligation on Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants: Comparison between Early and Late Ligations. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. oct 2014;47(5):444‑50.
72. Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: benefits of early surgical closure. Asian Cardiovasc Thorac Ann. mai 2014;22(4):391‑6.
73. Zahn EM, Nevin P, Simmons C, Garg R. A novel technique for transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely preterm infants using commercially available technology. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 1 févr 2015;85(2):240‑8.
74. Bentham J, Meur S, Hudsmith L, Archer N, Wilson N. Echocardiographically guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 15 févr 2011;77(3):409‑15.
75. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. J Pediatr. mars 2007;150(3):216‑9.
76. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Pediatrics. févr 2009;123(2):674‑81.
77. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. J Pediatr. juin 2009;154(6):873‑6.
78. Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? J Pediatr Surg. janv 2007;42(1):69‑75; discussion 75.
79. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet Lond Engl. 26 oct 2013;382(9902):1445‑57.
80. Pereira KD, Webb BD, Blakely ML, Cox CS, Lally KP. Sequelae of recurrent laryngeal nerve injury after patent ductus arteriosus ligation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. sept 2006;70(9):1609‑12.
81. Narayan SA, Elmahdi E, Rosenthal E, Qureshi SA, Krasemann T. Long-term follow-up is not indicated after routine interventional closure of persistent arterial ducts. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. juill 2015;86(1):100‑4.
82. Baylis R, Ewald U, Gradin M, Hedberg Nyqvist K, Rubertsson C, Thernström Blomqvist Y. First-time events between parents and preterm infants are affected by the designs and routines of neonatal intensive care units. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. oct 2014;103(10):1045‑52.

83. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1996;25(1):61‑70.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL, Professeur des Université-Praticien Hospitalier (Gynécologie-obstétrique, médecine de la reproduction) qui m'a fait l'honneur d'être membre et président de ce jury.

A Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN, Professeur des Université-Praticien Hospitalier (Anatomie et cytologie pathologique), qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS, Professeur des Université-Praticien Hospitalier (Radiologie et Imagerie médicale) qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury.

A Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEIL, Professeur des Université-Praticien Hospitalier (Biochimie) qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury.

A Madame le Docteur Lucie RAZAFIMANANTSOA (Cardiologie et Pneumo-allergie pédiatrique) qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury, et pour le temps partagé dans le service ainsi que sa gentillesse et ses conseils.

A Monsieur le Docteur Jannick RICARD (centre d'activité chirurgie de l'enfant) qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury, et pour le partage de ces connaissances.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Guy KONGOLO pour sa gentillesse, sa patience, son aide à la réalisation de ce travail, sa disponibilité et ses encouragements qui ont été d'une aide précieuse, pour ces 6 mois passés dans le service de réanimation du CHU d'Amiens, l'enseignement, la formation et la bonne humeur quotidienne.

Au service de réanimation néonatale du CHU d'Amiens et notamment à Monsieur le Professeur Pierre Tourneux pour l'apprentissage reçu dans son service.

A Monsieur le Docteur André Leke, pour son accueil et son enseignement au sein du service de réanimation du CHU d'Amiens.

Au service de pédiatrie médicale de Monsieur le Professeur Djeddi, à lui-même et ses collègues le Professeur Bernard Boudailliez et les Docteurs Audrey Vanrenterghem, Reda Cheriet, Karine Braun et Hélène Bony pour leur temps, patience et enseignement le long de cet internat.

Au service d'Onco-hémato-immunologie pédiatrique du CHU d'Amiens du Docteur Devoldère et à ses collègues les Docteurs Anne Lutun, Antoine Gourmel et Valérie Li-Tiao-Te, pour l'enseignement procuré pendant ce semestre.

Au service de Pneumologie pédiatrique du CHU d'Amiens et au Docteur Cintia Rames, Julie

Mounard et Bernard Romeo pour la formation reçue durant ce semestre.

Au service de pédiatrie générale de l'Hôpital de Creil pour m'avoir accueillie et formée lors de mon premier semestre d'internat.

Au service de néonatologie et pédiatrie de Compiègne pour la formation reçue lors de mon passage.

A mes parents, sans qui toute cette thèse et cette formation médicale n'aurait pu se faire, leur présence et soutien incommensurable. Je crois que je ne trouverais jamais les mots pour vous dire encore merci.

A mon frère pour ses moments de partage et de détente en dehors de toute cette ambiance médicale.

A mes grands-parents, dont l'appui et la soutenance reste toujours sans faille.

A toute ma famille, qui s'agrandit de jour en jour et permet de former cette magnifique et grande famille soudée que j'ai toujours connue. Je garde en moi la chance de tous vous avoir.

A mon amour de toujours, sans qui tout ça ne signifierait rien.

A tous mes amis, Antonin, Bruno, Cécile, Clara, Clémentine, Héléna, Hélène, Julien, Nicolas, Sandra ainsi que les conjoints/conjointes respectifs, avec qui j'ai pu avancer dans ces études si difficiles avec humour et bonne humeur, merci pour toutes ces vacances inoubliables passées ensemble. Un grand merci aussi à Sophie, Valérie, Marion, Fleur, Caroline, Alexis, Camille, Virginie, Benjamin, Farid, Alexandra,…

A ma petite Clémence, la plus belle rencontre de mes années d'internat.

A tous mes co-internes d'Amiens, et spécialement à ma promo, Axelle, Bénédicte, Clémence, Lucile, Aimen. Un grand merci pour Bénédicte pour son optimisme et son aide à la finalisation de cette thèse.

A mes co-internes de Trousseau, Elsa, Julie, Hélène, qui m'ont fait passer ce dernier semestre dans une ambiance tellement sympathique.

ANALYSE DE L'EVOLUTION DES PREMATURES APRES OPERATION DU CANAL ARTERIEL : COHORTE RECENTE 2010-2014

Introduction : La persistance du canal artériel chez l'enfant grand prématuré est une complication fréquente. Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité néonatale dans cette population. La prise en charge reste à l'heure actuelle non consensuelle et un sujet controversé sur les indications et les modalités du traitement. Parmi les traitements possibles, la chirurgie du canal artériel peut entrainer de sévères complications majoritairement cardio-respiratoires mais aussi cérébrales, digestives et rénales. **Objectifs** : Nous avons évalué dans un premier temps le taux de ces complications post opératoires d'une cohorte récente entre 2010 et 2014 et dans un second temps de les comparer à celles préalablement recueillies entre 2004 et 2007 sur une ancienne cohorte au sein du service de réanimation néonatale du CHU d'Amiens. **Matériels et Méthodes** : Nous avons étudié une cohorte rétrospective de 27 prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) opérés du canal artériel sur la période récente de 2010 à 2014. Nous avons recherché les caractéristiques pré, per et post natales de ces enfants ainsi que leur évolution post opératoire. **Résultats** : Les caractéristiques pré et per-natales des deux populations entre chaque période n'étaient pas significativement différentes [âge gestationnel de 26,3 SA +/- 1,8 et de poids de naissance de 952,6g +/- 284 entre 2010 et 2014 comparé respectivement à 26,7 SA +/- 1,6 (p=0,38) et 968g +/- 286 (p=0,84) entre 2004 et 2007]. Le taux des principales complications post opératoires observées n'a pas été différent entre les deux périodes respectivement entre 2010-2014 et 2004-2007 en ce qui concerne les troubles hémodynamiques et traitement par catécholamines en post opératoire (33% vs 52%, p=0,16), l'entérocolite ulcéro-nécrosante (22% vs 24%, p=0,86), les hémorragies intraventriculaires de grade 3 ou 4 (41% vs 21%, p=0,11) et l'insuffisance rénale (22% vs 28%, p=0,61). Contrairement à la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire (40,7% vs 80%, p=0,04) et la durée de ventilation mécanique totale (21 jours +/- 17 vs 32,9 jours +/- 21,8, p=0,03). Le taux de mortalité reste élevé (22% vs 24%, p=0,86) mais avec des différences significatives entre les deux populations d'enfants décédés entre ces périodes (poids de naissance de 725g +/- 132 vs 933g +/- 353, p=0,006 et opération réalisée à J7 de vie +/- 4 vs J10 +/- 5,3, p=0,02). **Conclusion** : Nous avons donc constaté une amélioration dans la prise en charge des complications respiratoires et une stabilité en ce qui concerne les autres complications entre les 2 périodes étudiées avec certes un taux de mortalité similaire mais concernant des enfants de plus faible poids de naissance et opérés plus tôt dans la cohorte 2010-2014 que celle de 2004-2007.

Mots Clés : Canal artériel, prématurité, cure chirurgicale, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragie intra-ventriculaire, entérocolite ulcéro-nécrosante, insuffisance rénale, hémorragie pulmonaire.

ANALYSIS OF THE EVOLUTION OF THE PREMATURE INFANTS AFTER SURGERY OF THE DUCTUS ARTERIOSUS: RECENT COHORT 2010-2014.

Introduction: The patent ductus arteriosus in very premature infants is a frequent complication. It is associated with an increase of the neonatal morbi-mortalitity in this population. Its managements remains at this moment not consensual and a subject debated on the indications and the modalities of the treatment. Among the possible treatment, the surgery of the patent ducutus arteriosus can cause severe mainly cardio-respiratory but also cerebral, digestive and renal complications.**Objectives**: We estimated at first the rate of these complications of a recent cohort between 2010 and 2014 and secondly to compare them to a cohort between 2004 and 2007 in the neonatal intensive care unit of Amiens's hospital.**Patient, Methods**: We study a retrospective cohort of 27 infants (gestationel age < 32) who recieved surgery for the treatment of the patent ductus arteriosus from 1 january 2010 to 31 december 2014. Maternal and neonatal characteristics were collected. **Results**: The pre and post natal characteristics were not significantly different [gestational age of 26,3 AG +/- 1,8 and birth weight of 952,6g +/- 284 between 2010 and 2014 compared to 26,7 AG +/- 1,6 (p=0,38) et 968g +/- 286 (p=0,84) between 2004 and 2007]. The rate of the main post operative's complications between the two periods respectively 2010-2014 and 2004-2007 was not different as regards of the hemodynamic treatment (33% vs 52%, p=0,16), the necrotising enterocolitis (22% vs 24%, p=0,86), the intraventricular haemorrhage (grade 3-4) (41% vs 21%, p=0,11), and the renal insufficiency (22% vs 28%, p=0,61). Contrary to the rate of bronchopulmonary dysplasia (40,7% vs 80%, p=0,04) and the duration of total mechanical ventilation (21 days +/- 17 vs 32,9 days +/- 21,8, p=0,03) The mortality rates remains high (22% vs 24%, p=0,86) and with significant differences between the two cohorts [birth weight of 725g +/- 132 vs 933g +/- 353 (p=0,006) and operation realized at day 7 of life +/- 4 vs day 10 +/- 5,3 (p=0,02)].**Conclusions**: We thus noticed an improvement in the management of the respiratory complications and a stability as regards of the other post operative's complications between the two periods with a similar mortality rate but a lower birth weight and an early day of surgery in the 2010-2014 cohort.

Key-words: ductus arteriosus, premature, surgery, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular haemorrhage, necrotising enterocolitis, renal insufficiency, pulmonary haemorrhage.