



HAL
open science

**Apport de l'analyse de l'onde de pouls aux critères
d'évaluation du retentissement hémodynamique du canal
artériel chez le prématuré de moins de 32 semaines
d'aménorrhée**

Maëlle Sélégnny

► **To cite this version:**

Maëlle Sélégnny. Apport de l'analyse de l'onde de pouls aux critères d'évaluation du retentissement hémodynamique du canal artériel chez le prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée. Pédiatrie. 2019. dumas-02460424

HAL Id: dumas-02460424

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02460424>

Submitted on 30 Jan 2020

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.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT
SPÉCIALITÉ PÉDIATRIE

Année 2018-2019
N° de Thèse: 2019 - 140

Apport de l'analyse de l'onde de pouls aux critères d'évaluation du retentissement hémodynamique du canal artériel chez le prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2019

Par **Mme SELEGNY Maëlle**

Président du jury: **Monsieur le Pr DJEDDI Djamel-Dine**

Membres du jury: **Monsieur le Pr GUILLE Jean-Marc**
Madame le Dr BOURREL Emilie
Madame le Dr HARAUX Elodie
Madame le Dr BOURGEOIS Marie-Anne
Monsieur le Dr BALEDENT Olivier

Directeur de thèse: **Monsieur le Dr KONGOLO Guy**

Remerciements

A Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie) et Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent" pôle "Femme-Couple-Enfant"

Merci de votre disponibilité et de votre implication dans la formation des internes. J'ai eu la chance de pouvoir finir ma formation au sein de votre service où l'on apprend la rigueur et l'humilité. Votre enseignement est précieux et me guidera dans mon exercice futur. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédopsychiatrie) et Coordinateur du DES de Psychiatrie

L'avenir et le devenir de nos patients se construisent avec l'aide de votre service. Merci, Monsieur, de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Olivier BALEDENT, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier (Traitement de l'image) et Responsable de l'Unité de Traitement de l'Image

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier (Exploration fonctionnelle du système nerveux)

Votre service est un partenaire indissociable de la réanimation pédiatrique, et votre patience pour nous expliquer les "polypointes" ondes " et autres " ondes angulaires" est incroyable. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Docteur Elodie HARAUX, Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier (Chirurgie Infantile)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Docteur Anne-Marie BOURGEOIS, Praticien Hospitalier (Laboratoire de Biochimie)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Guy KONGOLO, Praticien Hospitalier (Réanimation Pédiatrique et Néonatale)

A toi Guy, forcément ! Merci de m'avoir accompagnée dans cette aventure et de m'avoir fait replonger dans l'art délicat des mathématiques. Merci pour ces fous rires et aussi ces migraines, toutes tes analogies et ta passion pour la transmission des connaissances ! Si tous les enseignants avaient ta créativité, nous serions probablement tous ingénieurs ! Et bien sûr merci à Sabrina !

A Rémy, " c'est justement parce que tu ne ressembles à personne que j'aurais voulu te rencontrer toujours... n'importe où..." *La balade de la mer salée*, H. Pratt

A mes parents et leur soutien indéfectible. A toi ma petite maman, toi ton énergie et ta volonté qui t'ont fait traverser tant d'épreuves je t'admire et je suis fière de toi. A toi mon papa, merci d'avoir été un père aimant si présent, si bienveillant, pilier discret de maman. Je vous aime très fort.

A Laureline et Alexandre (sorry mais tu ne vas pas pouvoir contester l'ordre de naissance, Little Little!). Merci à toi ma sœur qui a su entre autre, très vite nous apprendre la hiérarchie : D. Grande sœur attentionnée et bienveillante tu as su rendre notre enfance si heureuse par ta vivacité et ta fougue et parfois ton espièglerie. N'oublie pas que tu es la copie conforme de maman :). A toi mon frère, à ton imagination et ta joie de vivre que tu ne laisses entrevoir qu'à ceux que tu aimes. Merci de m'avoir entraîné dans tant d'aventures plus ou moins risquées (le brasier de Montecelin n'était peut-être pas notre meilleure trouvaille et puis me balancer d'un ballot de paille...je ne suis pas sûre d'avoir envie de recommencer mais sinon...!!!) Ce qui m'anime ne serait pas sans toi. A nos délires à tous les 3 devant le regard un peu étonné de nos parents.

A vos merveilleux conjoints, **Nicolas et Emma** je suis fière de les compter dans notre famille (Big Up à Emma qui supporte mon rustre de frère). A vos enfants Antoine et Léopold que j'aime si fort!

Merci à **Arielle et Guy** pour leur soutien et leur bienveillance.

A mes cousins et cousines, **Orianne, Adélaïde, Valérian, Goustan et Elliot** ainsi qu'à vos conjoints et à la petite **Leonille** si mignonne. A tous les moments, anniversaires, Noël, vacances, etc... passés ensemble qui ont forgé nos liens et nous unissent.

A Lionel et Mireille, à ces 6 mois incroyables! Mais méfiez-vous les iniquinos rôdent et ils ont très envie de revenir!!!!

A toi **Michou**, ma tante et marraine à ton rire que j'aime tant! A toi **Sékou**, à ta culture infinie.

A vous **Pépé et Mamie**, que j'aime tellement, merci de nous avoir transmis une si belle famille. Nous en prenons soin et je crois qu'on peut dire que vous avez merveilleusement bien transmis votre amour.

A toi **Papouchka**, tu as donné ta vie à la science, des thèses, combien en as-tu dirigées?! J'aurais aimé que tu puisses assister à ce moment, je ne t'oublie pas.

A **Grany**, la plus Drama Queen des grand-mères.

A mes cousins : **Mathilde et Thomas, Aymeric, Flavie et FX** ainsi qu'à leur 4 petites merveilles. A **Grégoire et Margaux, Tiphaine, Guilhem, Romane, Thomas et Adam**.

A mes oncles et tantes, **Albane et Benoit, Arnaud, Krysell et Stéphane, Tiphaine et Thibaud**.

A mes amis d'externat : **Anne claire, Constance, Pauline, Guillaume et Manon Jordan, Arthur, Delphine**. Vous êtes formidables, je ne vous oublierai jamais.

Merci à toi **Chloé**, partenaire de footing devant l'éternel (bon ok c'est un peu l'envolée lyrique...) pour ton humour (j'enfoncé des portes ouvertes...), ton charisme et ton amour du vin.

Merci à **Agnès** pour ta démonstration de ténacité, je suis heureuse de t'avoir ici pour encore quelques temps. Merci à **JB** pour le soutien qu'il t'apporte.

Merci à vous, **Constance et Adrien**, passez un excellent voyage!
Merci à **Anne-Sophie et Quentoche**, on est pressé de transformer le bar de Quentin en QG!
Merci à **Mathilde et Antoine**, bon retour en terre poitevine!!
Merci à **Mathilde et Simon**, encore un an avant votre retour en terre promise?!
Merci à vous **Marion et Godefroy**, le couple le plus zen qui soit.
Merci à **Simon et Héloïse**, félicitations pour ton endurance dans les conversations avec Rémy.
Merci à **Arnaud et Marie**, mais on attend toujours le barbec' :p

A mes co-internes ped de promo: merci à **Marie, Anne-Laure, Charlotte, Sandrine** (les soins c'est presque pareil) et **Loïc** avec qui j'ai eu la joie d'être en stage et à tous les fous rires (j'ai entendu un dindon ...). A **Wiem** (félicitations mais je retiens ta fourberie :p), **Camille** (avec qui on se suit depuis la P1!), **Hélène et Michaël**!

Aux autres internes de pédiatrie : A **Lucie et Chloé** (le jambon on le coupe làààà, oh non j'ai une tâche de fraise molle sur ma cravate laiiide...), A **Ines** et son collier!! A **Elise** future collègue de cardiopédiatrie, A **Florian, Camille B, Camille K, Gwendoline, Justine Ludovic, Sarah** et aux petits jeunes que je ne connais pas encore. Un merci à **Armand**, inimitable!

Mention spéciale à **Sana et Lisa** qui me supportent pour mon dernier semestre merci à vous les filles!!!!

A mes co-internes de pédopsy : **Maj, Sofia, Corentin, JC, Amandine**, c'était un plaisir de travailler avec vous! Merci à vos chefs **Sébastien et Benjamin**!!

A mes premiers chefs de pédiatrie de St Q: Merci à **Monsieur Dolhem** et ses drôles de dames **Marie, Anne, Tiphaine, Claire, Salam**!

A mes chefs de cardiologie pédiatrique: Merci **Amel** de m'avoir emmenée là où je suis aujourd'hui! Merci à toi **Bérangère** pour ta patience! Merci à toi **Sabine** de me soutenir! Merci à toi **Marion** et à très vite dans notre bureau :D Merci à **Dorothee** ta bonne humeur et ta disponibilité! A l'ensemble du service de cardio-pneumo pour leurs infirmières au top!! Merci à **Elisabeth** qui a tant apporté au service de cardiopédiatrie d'Amiens. Merci à toi **Arnaud** pour ton enseignement et ta confiance! Merci à toi **Cinthia** de ta gentillesse et ton expertise.

Merci à l'équipe de réa: merci à **Pierre Tourneux** et son implication dans notre formation, merci à toi **Marion** et à toutes nos gardes ensembles vraiment top! Merci à **Laurent** et sa patience pour nous former! Merci à toi **Coralie** de nous secouer (un peu) ;) merci à **Matthieu** et son répondant :) tiens bon! Merci à toi **Stéfany** et ta bonne humeur. Merci à **Ghida** toujours impeccable. Merci à **Yasser** pour sa gentillesse.

Merci au **Professeur Tribouilloy**, de m'avoir acceptée en stage hors filière dans son service, j'y ai tellement appris.

A l'HGEN, merci à **toute l'équipe paramédicale** pour sa gentillesse et son dévouement! Merci à Léa tu es une CCA incroyable, s'il te plaît ne l'oublie pas!!! Merci **Delphine** pour son sens de l'organisation pour gérer tout ce petit monde et puis...à ton humour! Et à **Céline**!!

Aux infirmières de Marie Lannelongue: Merci à toute l'équipe de HML de m'avoir accueillie. A **Nadera et Tassa** qui sont le cœur stratégique du service!

Merci à toi **Sarah** pour la confiance que tu m'as accordée, je sais tout ce que je te dois. Merci à toi **Emmanuelle**, à tous ces fous rires, à tes minutes dessins et ta patience! Merci à toi **Isabelle**, ton

impressionnante expertise et ton humour! Merci à toi **Meriem**, pour ta passion pour tout ce que tu entreprends et ta volonté que rien n'arrête (pas même un chirurgien :p) Merci à toi **Nidal**, dans les recommandations, il est clairement indiqué de te dire un gros merci! Merci à toi **Sébastien**, infatigable et tellement engagé dans la formation des internes en cardiopédiatrie, merci de ton implication et de ton dévouement à la médecine.

A toi évidemment, **Maha**, j'espère que tu trouveras ce que tu cherches car ce que tu feras sera grand.

Merci à **Monsieur Petit** qui nous éclaire de ses phrases parfois énigmatiques mais toujours justes!

A l'incroyable équipe de chirurgiens de HML, **Dr Belli, Dr Zoghbi, Dr Le Bret, Dr Ly et Dr Roussin**. Pour les exploits que vous accomplissez chaque jour avec courage.

Et à tous ceux et celles que j'ai oublié de citer, PARDON!

Table des matières

Abréviations	1
I. Introduction.....	1
II. Définition du canal artériel persistant.....	3
II.1 Embryologie du canal artériel.....	3
II.2 Histologie du canal artériel.....	3
II.3 Anatomie du canal artériel.....	4
II.4 Physiologie du canal artériel.....	4
II.5 Facteurs moléculaires régulant le tonus du canal artériel <i>in utero</i>	4
II.5.1 La vasodilatation	5
II.5.2 La vasoconstriction.....	5
II.6 Evolution du canal artériel à la naissance chez l'enfant né à terme	6
II.7 Evolution du canal artériel chez le prématuré	6
II.8 Incidence du canal artériel	7
II.9 Retentissement du canal artériel	7
II.10 Complications du canal artériel	8
II.10.1 Complications hémodynamiques	8
II.10.2 Complications neurologiques	8
II.10.3 Complications respiratoires	8
II.10.4 Complications digestives	9
II.10.5 Complications rénales.....	9
II.10.6 Décès.....	9
III. Diagnostiquer un canal artériel.....	9
III.1 Signes cliniques.....	9
III.2 Echographie trans-thoracique.....	10
III.3 Outils biologiques.....	11
III.4 Autres outils diagnostiques	11
IV. Traitement du canal artériel	12
IV.1 Traitement conservateur.....	13
IV.2 Traitements médicamenteux spécifiques	13
IV.3 Traitement chirurgical.....	14
IV.3.1 Fermeture du canal artériel par thoracotomie postéro-latérale gauche	15
IV.3.2 Complications postopératoires	16
IV.4 Traitement par voie percutanée	17
IV.5 Réouverture spontanée du canal artériel après fermeture initiale	17

IV.6 Considérations éthiques	18
IV.7 Objectifs	18
V. Matériel et méthode.....	19
V.1 Population de l'étude.....	19
IV.2 Acquisition des signaux physiologiques	20
IV.2.1 Méthode d'évaluation de la différence de phase par la méthode de Poincaré.....	23
V.3 Analyse des données.....	27
VI Résultats	27
VI.1 Caractéristiques de la population	27
VI.2 Analyse des valeurs de décalage de l'onde de pouls et comparaison des techniques d'évaluations.....	30
VI.2.1 Distribution de la valeur de PPD selon la technique d'évaluation et reproductibilité.....	30
VI.2.2 Rapports des PPD par la technique de référence et les alternatives STROBO et CC.....	31
VI.2.3 Détermination de l'information mutuelle entre la technique standard HH et les techniques alternatives STROBO et CC.....	32
VII. Discussion.....	32
Conclusion.....	34
Bibliographie.....	35

Abréviations

AP: Artère pulmonaire

APGAR: Score d'Apgar

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMPc: Adénosine Mono-Phosphate cyclique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ATP: Adénosine Tri-Phosphate

CC: Corrélation Croisée

BDP: Broncho Dysplasie Pulmonaire

BNP: Brain Natriuretic Peptide

CA: Canal Artériel

CAP: Canal Artériel Persistant

CAHS: Canal Artériel Hémodynamiquement Significatif

CGR: Culot de Globules Rouges

COX: Cyclo-Oxygénase

ECUN: Entéro-Colite Ulcéro-Nécrosante

ETF: Echographie Trans-Fontanelle

ETT: Echographie Trans-Thoracique

FiO₂: Fraction inspirée en Oxygène

GMPc: Guanilane Mono-Phosphate cyclique

HbO: Hémoglobine Oxygénée

HbR: Hémoglobine Réduite

HH: Technique basée sur la transformation de Hilbert-Huang

HIV: Hémorragie Intra-Ventriculaire

IR: Insuffisance Rénale

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

ISH: Index de Sévérité Hémodynamique

NIRS: Near Infra Red Spectroscopy

NO: Monoxyde d'azote

OG: Oreillette Gauche

OD: Oreillette Droite

PaO₂: Pression partielle en oxygène dans le sang artériel

PaCO₂: Pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel

PAP: Pression Artérielle Pulmonaire

PC-IRM: IRM en Contraste de Phase

PPD: Différentiel de la Phase de l'onde de Pouls

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

PGE2: Prostaglandine E2

RCIU: Retard de Croissance Intra-Utérin

SA: Semaines d'Aménorrhée

STROBO: Technique stroboscopique (approche de Poincaré)

VD: Ventricule Droit

VG: Ventricule Gauche

2D: 2 Dimensions

I. Introduction

Le cœur est le premier organe fonctionnel du corps humain. Il commence à battre dès le vingt-et-unième jour de la vie intra-utérine, bien que sa structure soit très éloignée de l'anatomie définitive. Au vingt-troisième jour, la boucle cardiaque se forme, puis s'ensuit la septation, la formation des valves auriculo-ventriculaires et enfin le développement du pôle veineux et du pôle artériel, d'où va être issu le canal artériel. Cette entité embryologique, découverte dès l'antiquité par Galien (129-213 après JC), n'en finit pas d'intriguer. Les travaux de Galien mettaient déjà en évidence ces structures essentielles à la vie fœtale que sont le canal artériel (CA) et le foramen ovale. Par son travail de déduction, il émit l'hypothèse que ces structures qui n'étaient pas nécessairement présentes chez l'adulte devaient donc involuer à la naissance. Dans son traité *De Motu Cordi Et Sanguinis In Animalibus* (1628), Sir William Harvey est le premier à présenter un système circulatoire sanguin chez l'adulte. Le canal artériel y est décrit mais sans qu'il ne soit fait mention de son rôle physiologique. Les différences entre la circulation fœtale et postnatale sont également évoquées mais non éclaircies. Il faudra attendre le XX^{ème} siècle pour enfin valider certaines de ses hypothèses par des modèles expérimentaux.

La circulation fœtale présente de multiples particularités, à commencer par l'hématose qui ne se fait pas au niveau de la circulation pulmonaire mais placentaire. Le sang oxygéné provenant du placenta est ramené vers le cœur via le canal d'Aranthius qui se jette dans la veine cave inférieure (Figure 1). Ce sang, oxygéné, est préférentiellement dirigé vers l'oreillette gauche au travers du foramen ovale. L'oreillette gauche se vide dans le ventricule gauche au moment de la systole auriculaire et le sang est ensuite éjecté dans l'aorte puis distribué aux différents organes qui vont ainsi être vascularisés par un sang oxygéné. Le sang pauvre en oxygène est drainé via les veines caves supérieures et inférieures vers l'oreillette droite où il va préférentiellement être dirigé vers le ventricule droit pour être éjecté dans l'artère pulmonaire. La majorité de ce flux va alors directement shunter le cœur gauche via le canal artériel qui relie l'artère pulmonaire à l'aorte descendante vers le placenta en suivant le gradient des résistances vasculaires. La fonction du canal artériel est donc essentielle durant la vie fœtale. Offrant un débouché au ventricule droit, il contribue au développement des cavités droites quand le foramen ovale contribue au développement des cavités gauches selon la théorie des flux.

A la naissance, le changement des régimes de résistances et de pressions des différents segments du réseau vasculaire aboutit à la transition entre la circulation fœtale, en parallèle, à la circulation néonatale, en série.

Chez le prématuré, en raison de l'immaturation, la fermeture du CA n'aboutit pas toujours. Plus la prématurité est grande, plus la prévalence du CA est importante [1]. Or, le CA est associé à un risque accru de complications graves telles que l'hémorragie pulmonaire, la bronchodysplasie (BDP),

l'hémorragie intra ventriculaire (HIV), l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) et l'insuffisance rénale (IR) [2]. La persistance du CA constitue une situation préoccupante pour le néonatalogiste à cause de la surmortalité et de la sur-morbidité qui lui sont associées.

L'enjeu du diagnostic du CA est d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la mise en place d'un traitement spécifique en raison des nombreux effets secondaires potentiellement graves pouvant être engendrés.

L'échographie trans-thoracique (ETT) est la technique de référence pour le diagnostic d'un CA persistant (CAP) mais reste un outil peu reproductible et opérateur-dépendant [1] [3]. De nouveaux outils ont été développés pour pallier à ces faiblesses, comme par exemple l'analyse de l'onde de propagation du pouls artériel. Cette méthode innovante nécessite en contrepartie de lourdes étapes calculatoires. Une autre approche possible est l'analyse du signal par une méthode stroboscopique qui permet de simplifier l'analyse mathématique.

L'objectif de notre recherche était de confronter une méthode simplifiée, utilisant la technique de Poincaré ou méthode dite stroboscopique, de l'analyse de l'onde de propagation du pouls artériel, à la méthode de référence, utilisant la transformation de Hilbert-Huang qui a démontré sa corrélation avec la sévérité du shunt ductal, conséquence de la persistance du CA [4].

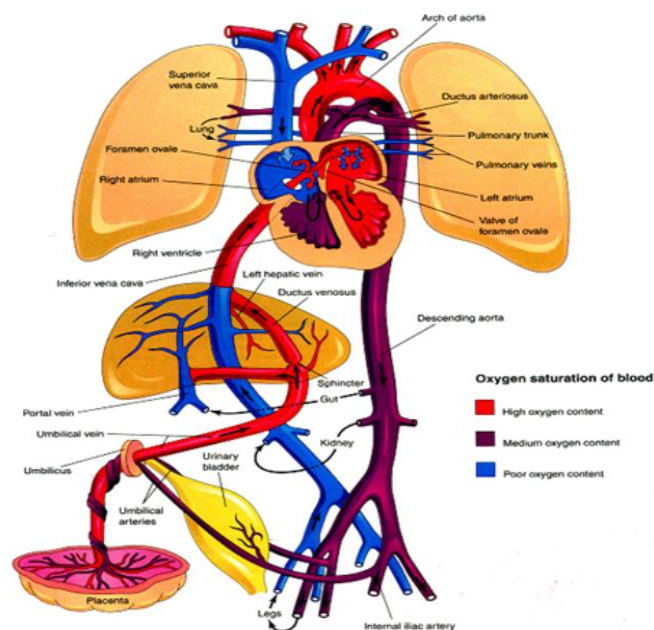


Figure 1. Schéma de la circulation fœtale.

II. Définition du canal artériel persistant

II.1 Embryologie du canal artériel

Le CA dérive des arcs branchiaux qui contribuent à la formation des vaisseaux du cou et de la face. Ils apparaissent à la 4^{ème} et à la 5^{ème} semaine de vie intra-embryonnaire. Ces arcs se succèdent dans un ordre cranio-caudal mais ne sont jamais tous présents simultanément [5]. Le CA est issu du 6^{ème} arc.

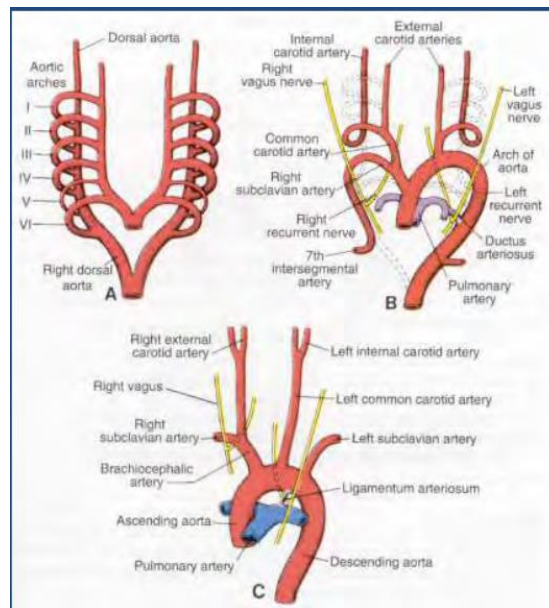


Figure 2. Schéma du développement des arcs vasculaires, L Houyel, Embryologie vasculaire. Encycl Med Chir, Angéiologie, 1997

II.2 Histologie du canal artériel

Bien que le CA dérive du même arc branchial que les artères pulmonaires, leurs histologies sont différentes [6]. Il est composé de trois couches:

- Une couche intimale: très fine, sa lumière est bordée de cellules endothéliales entourées de tissu conjonctif lâche.
- Une média dont les fibres musculaires lisses sont organisées de façon spiralée.
- Une lamina interne élastique qui sépare la média de l'intima.

La maturation progressive du CA au cours de la grossesse permet d'aboutir à un vaisseau dont les structures musculaires seront suffisantes pour assurer une vasoconstriction efficace [6].

II.3 Anatomie du canal artériel

Dans le cas d'un cœur d'architecture normale avec une crosse aortique gauche, le CA connecte l'origine de l'artère pulmonaire gauche à l'aorte descendante 5 à 10 mm sous l'artère subclavière gauche. La longueur du CA est variable et son diamètre est égal au diamètre de l'aorte descendante durant la période fœtale.

II.4 Physiologie du canal artériel

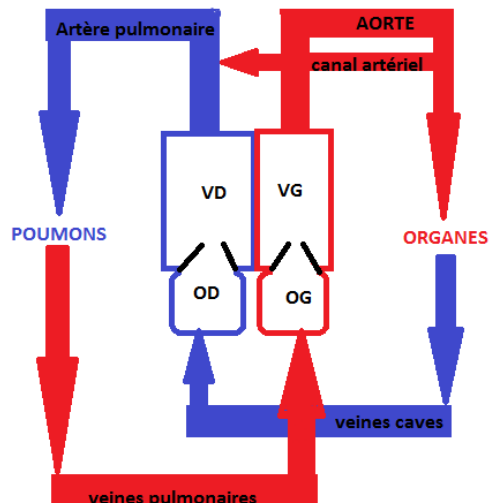


Figure 3. Schéma de la circulation néonatale.

A la ligature des vaisseaux du placenta, l'enfant passe d'une circulation en parallèle à une circulation en série. Le flux sanguin sortant du ventricule gauche est éjecté dans l'aorte et vascularise les organes par un sang riche en oxygène. Une partie de ce flux sanguin est déviée par le CA vers la circulation pulmonaire. Ceci a pour conséquences d'une part une augmentation du débit pulmonaire et d'autre part une diminution du débit systémique en aval du canal artériel. L'intensité de ces désordres hémodynamiques est à l'origine des complications liées au canal artériel hémodynamiquement significatif (CAHS).

II.5 Facteurs moléculaires régulant le tonus du canal artériel *in utero*

Le calibre du canal artériel est soumis à la balance entre les facteurs moléculaires (vasoconstricteurs et vasodilatateurs) et les facteurs hémodynamiques.

II.5.1 La vasodilatation

In utero, les prostaglandines sécrétées par le placenta et dans une moindre mesure par le CA jouent un rôle majeur dans la perméabilité du CA. Les prostaglandines E2 sont le sous-type le plus important pour le maintien de la perméabilité du CA. Elles sont sécrétées par une cyclo-oxygénase au niveau placentaire et catabolisées par les poumons [7]. Schématiquement, les PGE2 inhibent la contraction musculaire par deux mécanismes: (i) en diminuant le calcium intracellulaire, elles empêchent l'action de la calmoduline et donc l'interaction actine-myosine; (ii) en inhibant la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine via l'AMPc.

Le monoxyde d'azote (NO) est un autre médiateur puissant de la vasodilatation du CA. Le NO est libéré au niveau de l'endothélium du CA par une isoforme de NO synthétase à partir de la L-Arginine circulante. La contraction musculaire est inhibée par l'augmentation de la concentration intracellulaire de GMPc qui empêche la phosphorylation de la myosine. De la même manière que l'AMPc, le GMPc diminue la concentration intracellulaire de calcium ce qui va inhiber la contraction musculaire.

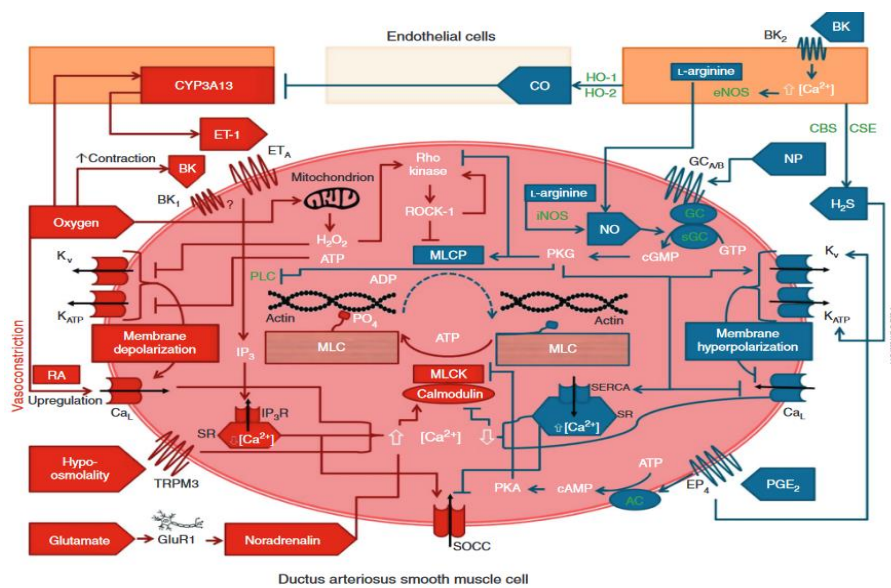


Figure 4 Schéma du mécanisme cellulaire de la vasodilatation fœtale, Hundscheid and al, Nature, Avril 2019

II.5.2 La vasoconstriction

Le principal médiateur de la vasoconstriction est l'oxygène. L' H_2O_2 produit par la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie sert de médiateur à l'oxygène pour son entrée cellulaire afin d'inhiber les canaux potassiques [9]. L'inhibition des canaux potassiques aboutit à la phosphorylation de la chaîne légère de myosine, ce qui entraîne la contraction des cellules musculaires lisses du CA.

D'autres médiateurs sont impliqués dans la vasoconstriction, comme le glutamate ou l'hypo-osmolalité mais leur mécanisme est moins puissant [8] [9].

II.6 Evolution du canal artériel à la naissance chez l'enfant né à terme

La transition entre la circulation fœtale et la circulation néonatale permet de passer d'un système en parallèle vers un système en série. A la ligature des vaisseaux placentaires, il se produit une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une diminution des pressions pulmonaires liée à la résorption du liquide amniotique. L'effet vasodilatateur de l'oxygène en rapport avec les premières inspirations est très puissant et contribue à faire chuter les pressions pulmonaires. Enfin la concentration plasmatique des prostaglandines chute fortement, d'une part du fait de la séparation du placenta et d'autre part grâce à la clairance pulmonaire lors des premières inspirations [10].

Sa fermeture définitive se produit en deux phases [11] [12]:

- Fermeture fonctionnelle: Lors des 18-24 premières heures, l'augmentation des résistances vasculaires périphériques entraîne une constriction vasculaire. Ce mécanisme induit un raccourcissement de la longueur du CA et un épaississement de sa paroi. La perte du flux sanguin au sein de la lumière ductale entraîne une hypoxie des cellules musculaires de la média.

- Fermeture anatomique: Elle est due à l'ischémie secondaire provoquée par la prolifération de tissu conjonctif dans la média et l'intima. Cette ischémie locale a pour résultat une atrophie des cellules musculaires lisses, constituant la dernière étape de la fermeture du CA. L'atrophie musculaire du CA le transforme en un ligament non contractile appelé ligament artériel.

Le processus de fermeture définitive du CA est donc long et nécessite plusieurs semaines [13].

II.7 Evolution du canal artériel chez le prématuré

Chez le prématuré, la sensibilité au PGE₂ et au NO est plus élevée que chez le nourrisson né à terme [14]. La sensibilité à la pression partielle d'oxygène est, au contraire, moindre. A l'initiation des premiers échanges gazeux, la vasoconstriction du CA est donc plus faible.

L'échec d'une vasoconstriction efficace rend l'hypoxie de la média insuffisante et n'aboutit pas à l'apoptose cellulaire nécessaire à la fermeture anatomique [15]. Ainsi, malgré une éventuelle fermeture fonctionnelle, la réouverture du canal artériel est possible chez le prématuré.

II.8 Incidence du canal artériel

L'incidence du CA dépend principalement du poids et du terme de naissance. Ainsi la persistance du CA est évaluée, à 7 jours de vie, à 87% des prématurés nés à 24 SA contre 65% des prématurés nés entre 25 et 28 SA [1]. Chez 42% d'enfants nés après 36 SA, le CA est déjà fermé à 24 heures de vie. Cette proportion augmente à 78%, 90% et à 100% respectivement après 40, 48 et 96 heures de vie. Chez les enfants nés avec un poids inférieur à 1000 g [1] [3], on retrouve un CAP dans 70 et 80% des cas alors que chez les plus de 1000g, la proportion diminue à 64% des cas. Certains facteurs de risques vont également se surajouter.

Les facteurs associés à la persistance d'un CA sont:

- *Sexe féminin* [15].
- *Détresse respiratoire néonatale aigüe* [16].
- *Chorio-amnionite*: L'inflammation du placenta aurait une influence sur le métabolisme des prostaglandines et favoriserait par ce truchement la persistance du CA [17].
- *Apports hydriques excessifs*: Au-delà de 169 ml/kg/j (SD \pm 20ml/kg/jour) après 3 jours de vie, un CAP est plus souvent retrouvé qu'en cas de restriction hydrique [18].
- *Diurétiques de l'anse*: Ils agiraient en favorisant la sécrétion de prostaglandine par le rein.
- *Thrombopénie*: L'agrégation plaquettaire en amas achève l'oblitération de la lumière du CA. Une thrombopénie serait donc un facteur prédictif indépendant de CAP [19].
- *Facteurs génétiques*: L'identification des gènes contribuant à la persistance du CA est un domaine en plein développement. Reconnaître des groupes de gènes à risque permettrait d'identifier les prématurés à haut risque de CAP et d'anticiper sur l'optimisation de la prise en charge [20].

Les facteurs protecteurs sont:

- *Corticothérapie anténatale*: Les prématurés ayant bénéficié d'une cure complète de corticoïdes 24 à 72 heures avant la naissance présentent moins souvent un CAHS [21].

II.9 Retentissement du canal artériel

La persistance du CA réalise un shunt entre l'artère pulmonaire et l'aorte descendante provoquant une surcharge vasculaire pulmonaire. Les déterminants de ce shunt sont **le gradient de pression entre l'artère pulmonaire et l'aorte**, ainsi que la résistance hémodynamique du CA. Il en résulte:

- Un hyper débit pulmonaire.
- Un bas débit systémique.

Cet hyper débit pulmonaire est responsable de la diminution de la compliance pulmonaire et de l'augmentation secondaire des besoins ventilatoires. L'hypertension artérielle sur hyper débit, en engendrant une diminution de la compliance pulmonaire, favorise une fuite capillaire réactionnelle initiant un œdème pulmonaire. Celui-ci peut se compliquer d'une hémorragie pulmonaire (du fait de la fragilité des capillaires chez le prématuré) qui survient généralement dans les trois premiers jours de vie [15].

Le bas débit systémique est la conséquence du vol diastolique dont l'importance dépend de la quantité de sang déviée par le shunt. Il peut être aggravé par une insuffisance cardiaque secondaire à la surcharge circulatoire gauche. Ce mécanisme entraîne une hypoperfusion des organes en aval. Le CAHS est associé à une augmentation du risque de développer une entérocolite ulcéro-nécrosante, une insuffisance rénale, une hémorragie intra ventriculaire [6] [22].

II.10 Complications du canal artériel

Le CAHS est statistiquement associé à des complications qui peuvent être expliquées par l'hyper débit pulmonaire et le bas débit systémique. Cependant, il n'existe pas de démonstration de causalité entre ces complications et le CA [23] [24] [16].

II.10.1 Complications hémodynamiques

- Insuffisance cardiaque gauche: Au-delà de 50% du débit sanguin dévié par le CA, le ventricule gauche ne peut plus s'adapter et sa vidange est incomplète [11].
- Hypotension artérielle: Elle est le reflet de la baisse de la perfusion systémique due au vol diastolique du sang à travers le canal artériel et/ou à l'insuffisance cardiaque.

II.10.2 Complications neurologiques

Le dépistage immédiat des complications neuro-vasculaires et parenchymateuses cérébrales se fait grâce à l'échographie transfontanellaire. On observe plusieurs types de lésions:

- Hémorragie intra-ventriculaire de grade I à IV.
- Leucomalacie péri-ventriculaire.

II.10.3 Complications respiratoires

On distingue les complications aiguës des complications tardives. Les complications aiguës sont représentées par l'**œdème pulmonaire** et l'**hémorragie pulmonaire aiguë**. Pour l'hémorragie

pulmonaire aiguë, l'optimisation de la prise en charge du canal artériel permet une réduction d'incidence [25].

La **bronchodysplasie pulmonaire** est une complication survenant à moyen terme. La définition de la bronchodysplasie pulmonaire est la nécessité d'une oxygénothérapie à 36 semaines d'âge post-menstruel. Elle est multifactorielle et le lien direct entre CAHS et BDP n'a pas pu être démontré [16] [25] [26].

II.10.4 Complications digestives

Le risque de décès en cas d'ECUN est multiplié par 3 en présence de CAHS [27] [28].

II.10.5 Complications rénales

Le CAHS est un des facteurs de risque d'insuffisance rénale du fait de l'hypovolémie liée au bas débit systémique ou de l'hypoxie secondaire au syndrome de détresse respiratoire néonatale [29].

II.10.6 Décès

Le CAHS est un facteur de risque de mortalité chez le prématuré mais de très nombreux biais existent et rendent difficile l'interprétation des enquêtes cliniques à ce sujet [30].

III. Diagnostiquer un canal artériel

L'ETT est considérée comme la technique de référence pour le diagnostic et pour l'évaluation du retentissement hémodynamique du CA. Il existe cependant différentes approches pour le diagnostic selon la phase d'évolution de la pathologie et les moyens disponibles.

III.1 Signes cliniques

Un CAP présente plusieurs stigmates cliniques qui ne sont ni spécifiques ni pathognomoniques et ne suffisent pas à son diagnostic [6] [31]: **souffle cardiaque, hypotension artérielle, pouls bondissant**, hyperactivité dans le précordium, œdème pulmonaire, tachycardie, tachypnée, augmentation des besoins respiratoires et **élargissement de la silhouette cardiaque** à la radiographie de thorax. La clinique est insuffisante pour diagnostiquer un CA car les symptômes ne sont pas spécifiques et la variabilité interobservateur est importante. Parmi tous ces symptômes, seule l'hypotension artérielle à J1 de vie semble être constante [32] [33] [34].

III.2 Echographie trans-thoracique

L'ETT est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation du retentissement hémodynamique du CAP. Cet outil permet, sur une coupe parasternale gauche petit axe:

- En 2D: La visualisation d'une image "en trépied", qui représente le CA s'abouchant dans le toit de l'artère pulmonaire. Il est alors possible de mesurer le diamètre du CA.
- En Doppler couleur: La visualisation du shunt dans le CA et de la direction de son flux.
- En Doppler continu: L'évaluation de la vitesse du flux dans le CA et la mesure du flux dans l'artère pulmonaire gauche.

La coupe parasternale gauche grand axe permet une évaluation du rapport de taille entre l'oreillette gauche et la racine aortique [35]. Cet indice est le reflet de la dilatation secondaire au shunt ductal et à l'augmentation du retour veineux pulmonaire.

Différentes classifications existent. Celle utilisée à Amiens est la suivante:

Critères majeurs:

- Diamètre canalaire indexé au poids $> 1,4$ mm/kg
- Vitesse maximale du flux sanguin dans le canal artériel $< 1,5$ m/s
- Rapport des diamètres de l'oreillette gauche/ racine aorte OG/Ao $> 1,4$
- Vitesse moyenne du flux dans l'artère pulmonaire gauche $> 0,4$ m/s et vitesse diastolique $> 0,2$ m/s

Critères mineurs:

- Présence d'un flux diastolique dans l'aorte ascendante.
- Présence de reverse-flow dans l'aorte descendante.
- Augmentation de l'index de résistance dans les artères des organes systémiques comme l'intestin (artères mésentériques), les reins (artères rénales) et le cerveau (artères cérébrales antérieures).

L'ETT est un excellent outil pour faire le diagnostic de CAP [35]. Elle présente néanmoins certaines limites liées à la difficulté d'évaluation du retentissement hémodynamique par des indices reproductibles reflétant la sévérité du shunt. En effet, il n'est pas possible de mesurer directement le volume du shunt ductal. Différentes mesures ont été identifiées comme étant en relation avec la sévérité liée à la persistance du CA, mais leur sensibilité et leur spécificité sont faibles. L'absence de résultats robustes est en lien avec une reproductibilité inter et intra-opérateurs très variable. Cette

faiblesse de reproductibilité [36] est en partie liée à la résolution spatiale limitée des échographes (pixel ~ mm) qui peut introduire des biais sur la mesure des structures anatomiques intervenant dans les critères de sévérité. Les conditions de validité des mesures des débits et des volumes sanguins par technique Doppler (régime laminaire du flux, angle d'incidence) restent également difficiles à respecter en routine. Enfin, il n'existe pas de corrélation entre la sévérité du CAHS suggérée par le score de sévérité retrouvé à l'ETT et les données cliniques d'évolution intra-hospitalière ou ultérieure [36] [31].

L'ETT présente l'avantage de pouvoir diagnostiquer rapidement la présence ou non d'un CA. C'est un examen réalisable au lit du malade mais qui demande un opérateur expérimenté [37] et dont les résultats ne renseignent pas le néonatalogue sur le devenir de l'enfant.

III.3 Outils biologiques

Plusieurs marqueurs biologiques du retentissement hémodynamique lié à la sévérité du CA ont été étudiés. Ils ne sont actuellement pas utilisés en routine mais font l'objet de nombreuses recherches:

- *Les peptides natriurétiques de type B (BNP) et NT pro-BNP:* Le précurseur pro-BNP, inactif, est sécrété par les parois du ventricule gauche en réponse à une augmentation trop importante de volume ou de pression. Il est ensuite clivé en deux métabolites: le BNP, actif, et le NT pro-BNP, inactif [38]. L'augmentation du BNP et du NT pro-BNP précède l'apparition des signes cliniques [39]. Les valeurs seuils de sensibilité et de spécificité du BNP sont estimées à 70 pg/mL et 100 pg/ml mais il existe des variations interindividuelles importantes [40].
- *Troponine Ic:* La troponine Ic est sécrétée en cas de souffrance cellulaire d'origine cardiaque. En cas de CAHS, la pression diastolique baisse et les pressions de remplissages se majorent entraînant une diminution de la perfusion des coronaires. Ce mécanisme aboutit à une ischémie myocardique [41].

III.4 Autres outils diagnostiques

Différentes approches diagnostiques, autres que biologiques, ont été évaluées au cours des dernières années:

- *Doppler cérébral*: Le retentissement lié au CAHS est évalué par l'analyse du flux dans l'artère cérébrale antérieure (ACA). Cette mesure obtenue par Doppler cérébral est probablement l'un des meilleurs marqueurs de l'intensité des désordres circulatoires. La détermination de l'index de résistance cérébral peut être associée à une mesure de l'index de résistance mésentérique afin de compléter le bilan du retentissement systémique [42].
- *Near infrared spectroscopy*: Cette technologie permet de mesurer la saturation régionale en oxygène d'un organe, évaluant ainsi la perfusion tissulaire [43]. Le monitoring de perfusion cérébrale et rénale de manière continue permettrait de détecter l'hypoperfusion régionale relative au CAHS. Les prématurés présentant un CAHS pourraient ainsi bénéficier d'une échographie cardiaque plus rapidement.
- *Analyse de l'onde de pouls pré et post-ductale*: Selon la loi de Moens-Korteweg, la propagation de l'onde de pouls est régie par les caractéristiques mécaniques des vaisseaux, comme le diamètre et l'épaisseur de la paroi, et par la viscosité du sang [44]. Le détournement d'une partie du sang au niveau du CAP est responsable d'une différence de débit dans la circulation en pré et en post-ductal. Or les conditions hémodynamiques locales influencent les propriétés mécaniques des vaisseaux. On peut supposer qu'un désordre circulatoire inhomogène provoqué par un canal artériel perméable impacte différemment la propagation de l'onde de pouls en pré et en post-ductal [42] [45]. Cette technique s'avère à la fois sensible et spécifique d'un CAHS [4].
- *IRM en contraste de phase (PC-IRM)*: Cette technique d'imagerie permet d'évaluer de manière simultanée le débit de plusieurs vaisseaux au cours du cycle cardiaque. Certaines études ont été réalisées sur des prématurés afin d'étudier les débits circulatoires pré et post-ductaux. L'instabilité clinique et la dépendance des prématurés à de nombreuses machines n'autorisent pas la généralisation de cette pratique au quotidien mais l'évolution technologique nous permettra peut-être d'envisager un jour la faisabilité de l'exploration du canal artériel par PC-IRM [46].

IV. Traitement du canal artériel

Il existe de nombreuses controverses à ce jour sur la prise en charge du CAP chez le grand prématuré, dont la diversité des traitements possibles est le reflet. Leur éventail est large puisqu'il va d'une attitude conservatrice à une sanction chirurgicale.

IV.1 Traitement conservateur

Malgré l'association entre HIV, BDP, ECUN et CAP, le lien de causalité n'a pas été démontré [16] [47]. Il n'existe pas de différence en termes de complications entre les enfants ayant bénéficié d'un traitement médicamenteux ou d'un traitement conservateur [48] alors que l'ensemble de ces traitements présente des effets secondaires.

Le traitement conservateur consiste à mettre en place un ensemble de mesures favorisant la fermeture du canal artériel sans utiliser de traitement spécifique:

1. Adaptation de la ventilation:

- a) Diminution du temps inspiratoire à 0.35.
- b) PEEP à 5 mm Hg.

2. Restriction hydrique: Apport < 130ml/kg/jour avant le 3^{ème} jour de vie.

3. Optimisation de l'alimentation entérale.

4. Optimisation du confort de l'enfant en fonction des scores de confort et soins de nursing.

5. Hématose /anémie: Transfusion de CGR en fonction des valeurs d'hémoglobine et de FiO₂.

6. +/- Diurétiques.

IV.2 Traitements médicamenteux spécifiques

Les traitements médicamenteux les plus utilisés sont les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX), principalement l'indométacine et l'ibuprofène. Les COX 1 et 2 inhibent la synthèse de prostaglandines en inhibant la conversion de l'acide arachidonique. L'ibuprofène est le seul inhibiteur de COX 1 à avoir obtenu une AMM en Europe en 2004, et devrait de ce fait représenter la première ligne de traitement dans les pays de l'Union Européenne [49]. L'efficacité de l'ibuprofène IV pour la fermeture du canal artériel serait comparable à celle de l'indométacine [48].

Différentes modalités de traitements existent en fonction des habitudes de service:

- Indométacine: 0,1 à 0,3 mg/kg IV toutes les 12 à 24 h pour un total de 3 doses. Des taux de fermeture de CAHS entre 70% et 85% après la première cure sont rapportés [50] [51].
- Ibuprofène: Une première dose de 10mg/kg puis deux doses de 5 mg/kg sont administrées toutes les 12 à 24 heures pour un total de 3 doses. Les posologies sont les mêmes IV ou PO.

Les contre-indications de ces deux traitements sont nombreuses [52]:

- *Hématologiques*: Troubles de la coagulation et thrombopénie.
- *Hémorragiques*: Pulmonaires, digestives, cérébrales (HIV active).

- *Digestives*: ECUN, perforation digestive.
- *Rénales*: Insuffisance rénale.
- *Infectieuses*: Sepsis sévère.
- *Cardiopathies congénitales ducto-dépendantes*: Obstacles gauches ou droits (atrésie ou sténose pulmonaire, tétralogie de Fallot avec obstacle pulmonaire sévère), transposition des gros vaisseaux...

Hammerman et al sont les premiers à avoir montré l'efficacité de l'acétaminophène dans la fermeture du CA [53]. Le paracétamol ou acétaminophène, a plus récemment démontré son efficacité dans la fermeture du CA sans être associé à une vasoconstriction systémique comme les AINS [48]. L'acétaminophène est lui aussi un inhibiteur de la COX, cependant l'immaturation des vaisseaux chez le prématuré rendrait son efficacité moindre pour bloquer la synthèse des PGE2 [54]. Cependant les complications à long terme, notamment neuro-développementales telles que les troubles du spectre autistique, ne sont pas connues.

Aucune de ces trois molécules n'a pu démontrer de supériorité par rapport aux autres. Il n'y aurait pas de différence significative en termes de morbi-mortalité malgré les très nombreuses méta-analyses sur le sujet [55] [56] [48].

IV.3 Traitement chirurgical

La première fermeture du CA par voie chirurgicale a eu lieu le 26 août 1938 au Boston Children's Hospital, chez une patiente de 7 ans par Gross et Hubbard [57]. Depuis, il s'agit d'une procédure régulièrement réalisée dans les centres chirurgicaux, au bloc opératoire ou au lit du malade hospitalisé dans les unités de soins intensifs et de réanimation néonatale.

La chirurgie est un traitement efficace avec 98 à 100% de réussite, et fiable puisque la morbi-mortalité qui lui est associée est tout à fait acceptable [26] [58].

La question du timing de la chirurgie reste débattue. Si la fermeture précoce du CA permettrait d'intervenir avant les complications liées shunt ductal, elle expose les enfants prématurés à une intervention nécessitant une anesthésie et un transport. Ceux-ci sont susceptibles de déstabiliser ces patients particulièrement fragiles, alors que la fermeture du CA pourrait théoriquement survenir spontanément [59]. Enfin, la chirurgie prophylactique n'a pas montré de supériorité en termes de mortalité et de morbidité [60].

IV.3.1 Fermeture du CA par thoracotomie postéro-latérale gauche

Il s'agit de la technique de référence [61]. L'enfant, préalablement intubé et ventilé, est installé en décubitus latéral droit (Figure 5). Un billot est installé sous la pointe scapulaire droite afin d'ouvrir les espaces intercostaux de l'hémi-thorax gauche. Afin de stabiliser l'enfant, le membre inférieur gauche est fléchi et le membre inférieur droit laissé en extension.

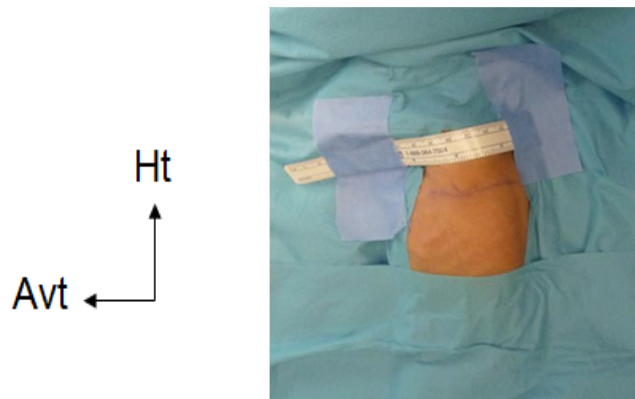


Figure 5. Installation en décubitus latéral droit, avec l'aimable participation du Dr Haraux.

L'incision se fait en suivant les repères anatomiques de la pointe de la scapula en haut, du bord inférieur du grand pectoral en avant et du bord externe du trapèze en arrière. L'incision est initiée depuis la ligne médio-axillaire en avant, passe sous la pointe de la scapula et remonte vers le haut et l'arrière en suivant la courbure costale en direction du bord externe du trapèze.

Thoracotomie: Une fois le plan cutané incisé, il est possible de réaliser la thoracotomie qui se fait habituellement au niveau du 4^{ème} espace intercostal. Une thoracotomie classique peut être réalisée (incision du grand dorsal puis désinsertion du bord inférieur du grand rhomboïde et du bord postérieur du dentelé antérieur). Une autre technique, moins délabrante, se réalise en refoulant les différents plans musculaires sans incision afin de minimiser le risque d'un impact sur la croissance thoracique. Cet abord permet de dévoiler l'espace inter-scapulo-thoracique. Il est alors possible d'inciser le plan des muscles intercostaux en restant au contact du bord supérieur de la côte inférieure afin de ne pas léser le pédicule vasculo-nerveux intercostal. La plèvre pariétale peut être ouverte en veillant à ne pas léser le parenchyme pulmonaire. Elle peut également être réclinée par voie extrapleurale. Si besoin, un écarteur est ensuite mis en place afin d'offrir un espace suffisant pour l'opérateur.

Exposition du canal artériel (Figure 6, gauche): Le poumon gauche est alors récliné avec précaution vers l'avant et le bas. Cette étape permet d'exposer à la vue de l'opérateur la crosse et l'aorte thoracique descendante. La plèvre médiastinale est incisée sur l'aorte ascendante et le nerf récurrent laryngé gauche récliné vers l'avant. Une fois le canal artériel identifié, ses berges sont libérées au dissecteur. Il

s'agit d'une étape délicate car la structure histologique du CA en fait un vaisseau beaucoup plus fragile que l'aorte et à haut risque de plaie vasculaire dont l'issue peut être fatale.

Fermeture du CA (Figure 6, droite): Un test de clampage peut être réalisé à l'aide d'une pince avant la fermeture définitive pour vérifier que le vaisseau identifié est réellement le CA et non un gros vaisseau de la région (artère pulmonaire).

Fermeture de la paroi: La fermeture de la paroi est réalisée plan par plan. La ré-expansion du poumon gauche est réalisée et contrôlée en vision directe avant la fermeture de la plèvre médiastinale.

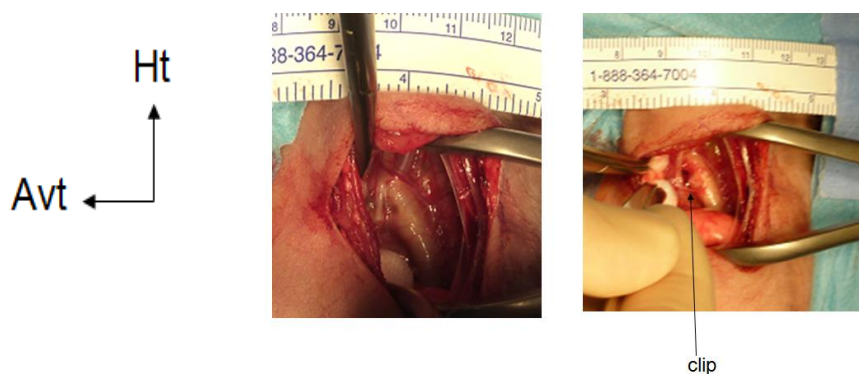


Figure 6. Exposition du canal artériel avant et après fermeture, avec l'aimable participation du Dr Haraux.

IV.3.2 Complications postopératoires

IV.3.2.a Les complications à court termes

- *Complications hémorragiques.*
- *Complications neurologiques:* Il s'agit essentiellement de la paralysie récurrentielle gauche car le nerf récurrent suit un trajet passant à proximité du CA. Il s'agit rarement d'une paralysie complète par section. Cette complication est présente dans 1 à 10 % des cas selon les séries.
- *Syndrome cardiaque post-ligature:* Il est caractérisé par une hypoxie et une hypotension chez près de 30 à 50 % des prématurés dans les 6 à 12 premières heures après l'intervention du fait de la diminution du retour veineux pulmonaire. Ceci compromet la pré-charge et peut entraîner une dysfonction myocardique. Ce syndrome régresse rapidement dans les 24 heures après la chirurgie [62].
- *Chylothorax:* Lié à une plaie du canal thoracique, il est décrit dans environ 5 % des chirurgies thoraciques chez les prématurés.

- *Pneumothorax*: Cette complication est estimée à 5% des chirurgies de fermeture du CA [63] [64].
- *Complication vasculaire*: Pseudo-coarctation aortique.
- *Erreur d'identification des structures*: Elle peut être prévenue par un test de clampage.
- *Décès*: Estimé à environ 1 % après une chirurgie pour fermeture du CA, son imputabilité directe dans le décès est parfois difficile à établir [65] [66].

IV.3.2.b Les complications à long terme

La plupart de ces complications présentent de nombreux facteurs de confusion. En effet, ces enfants sont souvent dans des situations critiques où les traitements médicamenteux ont précédemment échoués.

- *Complications pariétales de la thoracotomie*: Scoliose et troubles de croissance thoracique [67].
- *Complications neuro-développementales* [66] [26].
- *Complications respiratoires*.
- *Complications ophtalmologiques* [26] [62].
- *Echec de fermeture et reperméabilisation du CA*: Ces complications restent rares [68].

IV.4 Traitement par voie percutanée

Contrairement à la chirurgie où l'intervention peut se faire au lit du malade dans la plupart des unités de soins intensifs, le traitement par voie percutanée nécessite un transfert de l'enfant en salle de cathétérisme cardiaque. Les complications sont rares mais la technique est récente et encore non pratiquée dans de nombreux centres.

IV.5 Réouverture spontanée du canal artériel après fermeture initiale

Il s'agit d'un évènement classique chez les prématurés. Il survient dans près de 26 à 30% des cas chez les prématurés de moins de 29 SA et/ou de moins de 1000g [69] [70]. Les facteurs prédictifs de réouverture sont l'âge gestationnel faible, le petit poids de naissance, les **cures médicamenteuses multiples** après échec de la première cure pour fermeture de CA et la persistance d'un flux même minime dans le CA [71]. Il n'y aurait pas de différence dans les taux de réouverture du CA en fonctions du type de traitement par AINS ou paracétamol [69].

Le sepsis est un facteur de risque indépendant de réouverture de CA [69]. En effet, l'hypotension ainsi que la cascade de cytokines qu'il entraîne diminuent la contraction des cellules musculaires lisses de la paroi ductale qui ont un rôle dans les mécanismes de fermeture du CA.

Enfin les prématurés présentant une réouverture du CA seraient plus à risque de BDP, ECUN et rétinopathie du prématuré [69]. En revanche, la réouverture du CA ne serait pas associée à une augmentation d'HIV.

IV.6 Considérations éthiques

La prise en charge des prématurissimes est indissociable d'une réflexion éthique. Les connaissances médicales et les prouesses techniques actuelles permettent de maintenir en vie des enfants presque systématiquement condamnés il y a une vingtaine d'années. La pédiatrie implique une relation triangulaire entre l'enfant, ses parents et le médecin. Celui-ci doit trouver un chemin entre la volonté des parents, ce que l'état de l'art et les techniques actuelles lui permettent et le "*primum non nocere*". En réanimation néonatale, ces trois injonctions sont particulièrement difficiles et la balance entre "je peux le faire" mais "dois-je le faire?" est subtile, en particulier face à des parents dont le chagrin les pousse, parfois, à demander l'impossible face à l'inconcevable perte de leur enfant. Or si la morbi-mortalité du CA est établie, les facteurs pronostiques demeurent inconnus et il est impossible de prévoir la tolérance d'un CAP. Les données de la littérature ne parviennent pas à départager les résultats des équipes interventionnistes de ceux des équipes abstentionnistes. Comment alors guider les parents au travers des choix que la réanimation néonatale impose alors que demeurent tant d'inconnues? Continuer à questionner le CA est donc essentiel, afin de comprendre les nombreuses facettes de cette pathologie qui nous échappent.

IV.7 Objectifs

Evaluer et comparer la dynamique du pouls artériel entre les territoires vasculaires pré et post-ductaux par:

- L'estimation de la différence de phase calculée par la technique de Poincaré.
- L'estimation du décalage des ondes de pouls par analyse de la corrélation croisée (CC).
- L'évaluation de la reproductibilité des techniques utilisées par le coefficient de variation.
- L'évaluation de la corrélation de la technique de Poincaré et de la corrélation croisée avec la description originale des phases instantanées par transformée de Hilbert-Huang.

V. Matériel et méthode

V.1 Population de l'étude

Critères d'inclusion:

- Prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée (SA).
- Séjour initial d'hospitalisation.
- Contexte de surveillance pour le diagnostic précoce du CA.
- Surveillance cardio-respiratoire habituelle par le moniteur de chevet comprenant l'enregistrement optique d'ondes de pouls artériel aux membres supérieurs et inférieurs par capteur infrarouge (oxymétrie pulsée).

Critères de non-inclusion:

- Cardiopathie congénitale grave.
- Traitement en cours par amines vasopressives et/ou inotropes IV à une posologie supérieure à 5 µg/kg/min, 5 µg/kg/min et 0.1 µg/kg/min respectivement pour la dopamine, la dobutamine et la noradrénaline.
- Choc septique.

Caractéristiques cliniques relevées:

- Caractéristiques maternelles obstétricales et relatives à l'accouchement.
- Terme à la naissance.
- Poids de naissance.
- Sexe.
- Score d'Apgar.
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU).
- Administration de surfactant à la naissance.
- Classe de significativité du CA basée sur les critères échographiques (significatif, non-significatif ou absent).
- Nombre de cures d'ibuprofène.
- Nécessité d'une intervention chirurgicale.
- Support par ventilation trachéale.
- Hémorragie pulmonaire.
- Hypotension artérielle.
- ECUN.
- HIV.
- Décès.

IV.2 Acquisition des signaux physiologiques

Les variables physiologiques que nous avons analysées dans notre travail étaient mesurées par le moniteur MP40: il s'agissait de l'électrocardiogramme (ECG), du signal des mouvements respiratoires du thorax et du signal de pléthysmographie du pouls artériel. La méthode de mesure de la pression artérielle a été détaillée dans la section précédente. La description des principales étapes relatives à l'acquisition, au conditionnement et à l'export des signaux est présentée dans les paragraphes suivants.

L'**électrocardiogramme (ECG)**, reflet de l'activité électrique du cœur, et les **mouvements respiratoires du thorax** étaient recueillis par 3 électrodes thoraciques placées selon le triangle d'Einthoven.

L'enregistrement du **signal de photopléthysmographie artérielle** (Alexander et al., 1989) était réalisé par des capteurs (*Oxytransducer, Bio Protech Inc.*) placés aux extrémités des membres supérieur droit et inférieur gauche (figure 8).



Figure 7. Electrodes thoraciques placées dans une disposition triangulaire classique (Einthoven) utilisées pour enregistrer le signal électrocardiogramme et le signal des mouvements respiratoires par mesure d'impédance thoracique.

Ces capteurs sont composés de deux parties: une diode émettrice et une diode réceptrice.

La *diode émettrice* est la source d'une lumière dans le domaine du proche infrarouge sur deux longueurs d'ondes distinctes, 600 - 750 nm pour l'hémoglobine réduite (HbR) et 850 - 1000 nm pour l'hémoglobine oxygénée (HbO). Les molécules de HbO et HbR présentes dans les tissus absorbent la lumière émise dans cette gamme de longueurs d'onde.

Les photons non absorbés illuminent des *diodes réceptrices* (cellule photosensible) qui les transforment en un courant électrique proportionnel à la concentration de HbO et HbR, à l'aide de la **loi de Beer-Lambert modifiée**:

$$A = \epsilon \times C \times d \times B + G$$

A = Absorption log (lumière incidente / lumière transmise); *ε* = Coefficient d'extinction spécifique à la molécule étudiée; *C* = Concentration de la molécule; *d* = Distance entre l'émetteur et le détecteur ;
B = Distance parcourue par la lumière détectée ; *G* = Perte de signal due à la dispersion.

L'estimation séparée des concentrations de HbO et de HbR permet d'extraire une information sur le volume de sang (courbe de pléthysmographique) et sur la saturation de l'hémoglobine (SaO₂):

$$\Delta \text{Volume sanguin}(t) = \Delta HbO(t) + \Delta HbR(t) = \Delta HbT(t)$$

Le signal pléthysmographique est une courbe analogique dont l'amplitude instantanée est corrélée au volume de sang artériel présent dans le territoire exploré.

$$SaO_2 = \frac{HbO}{HbO + HbR} \times 100$$



Figure 8. Capteur LED à la main droite et au pied gauche pour l'enregistrement du signal photopléthysmographique et de saturation artérielle.

Les variables physiologiques enregistrées sont dirigées vers la sortie numérique du moniteur.

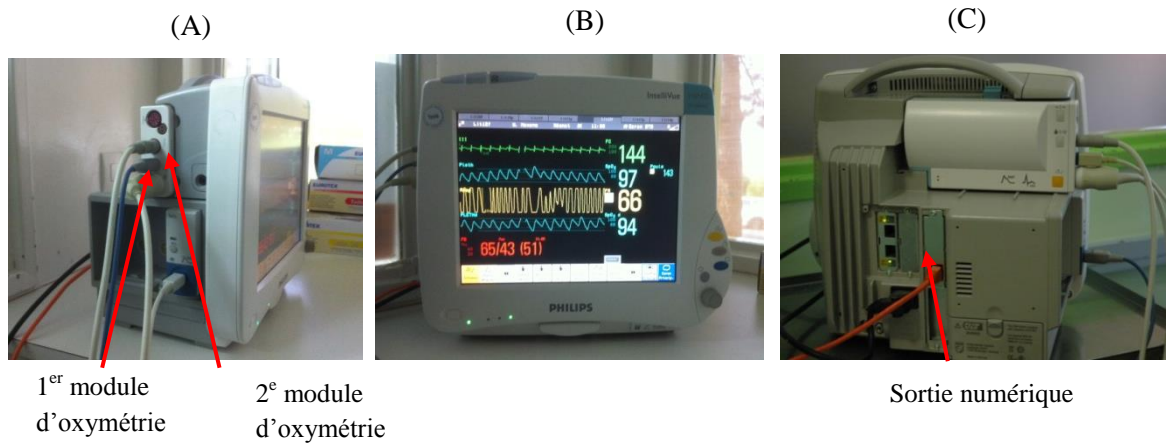


Figure 9. (A) Plate-forme ayant permis d'enregistrer l'onde de pouls artériel simultanément aux membres supérieur et inférieur (Moniteur MP40, profil). (B) De haut en bas: ECG, signal de photo-pléthysmographie au membre supérieur, mouvements respiratoires et signal de photo-pléthysmographie au membre inférieur. (C) Sortie numérique des signaux enregistrés (Moniteur MP40, façade arrière).

Dans le moniteur de chevet MP40, la fréquence d'échantillonnage des signaux pléthysmographiques de pouls était de 125 Hz. Les autres signaux enregistrés (ECG, respiration) étaient échantillonnés à des fréquences différentes. Ces différents signaux sont de type analogique. Leurs cadences ont été harmonisées avant de réaliser des analyses plus approfondies. La figure 11 montre l'étape de sélection du segment de signal sur lequel devait porter l'estimation des phases.

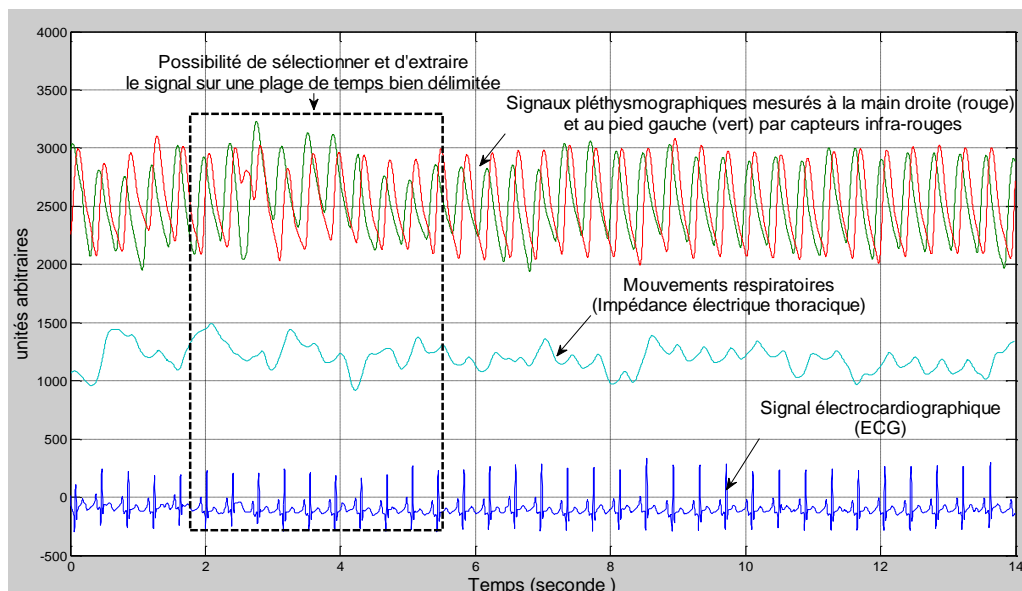


Figure 10. Signaux cardio-respiratoires extraits du moniteur MP40. ECG, mouvements respiratoires et signaux pléthysmographiques après harmonisation de la cadence d'échantillonnage à 500 Hz.

IV.2.1 Méthode d'évaluation de la différence de phase par la méthode de Poincaré

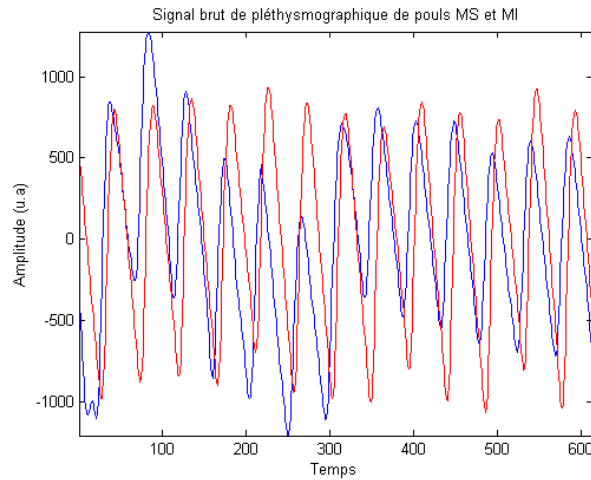


Figure 11. Signaux bruts de pléthysmographie de pouls recueillis au membre supérieur (courbe bleue) et au membre inférieur (courbe rouge).

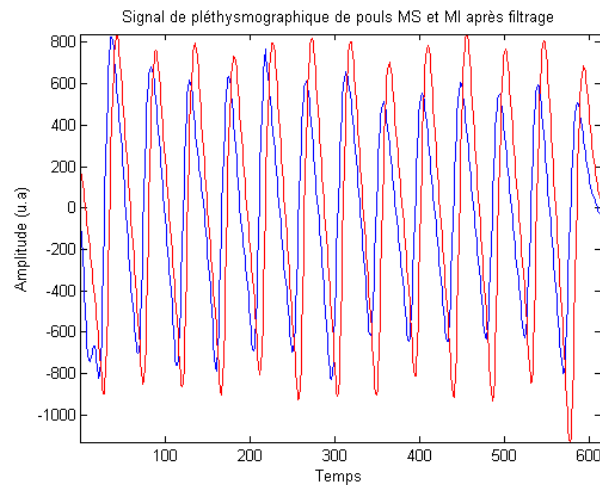


Figure 12. Après filtrage, les composantes de très basse fréquence sont éliminées du signal qui plus régulier, peut être utilisé directement pour le repérage des débuts des cycles. Les opérations de filtrage utilisées préservent les caractéristiques temporelles essentielles.

Le décalage de phase était exprimé par l'équation suivante:

$$Phase(t) = 2\pi k + 2\pi \frac{(t - t_k)}{(t_{k+1} - t_k)}$$

Les indices t_k et t_{k+1} sont les dates de débuts des cycles actuel et prochain.

Le signal de pléthysmographie de pouls est analysé séparément selon le site d'enregistrement, membre inférieur ou membre supérieur. Le calcul est réalisé sur une plage de 9 à 12 cycles.

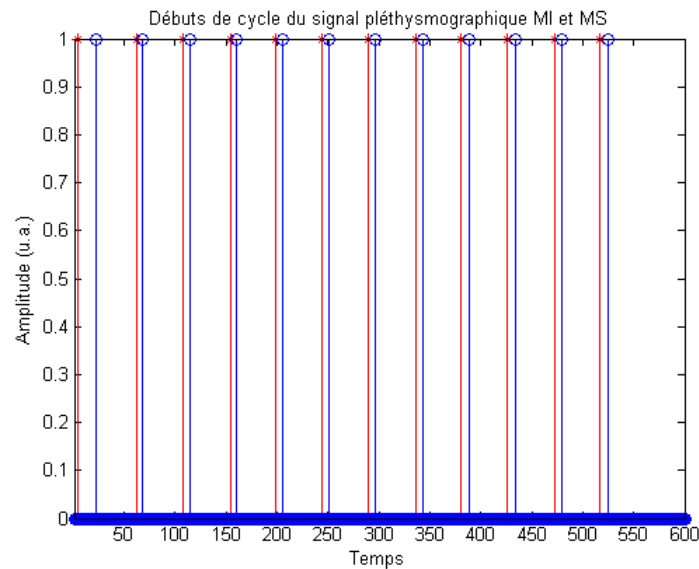


Figure 13. Les droites verticales désignent les marques des débuts de cycles cardiaques sur le signal provenant des membres supérieur (rouge) et inférieur (bleu).

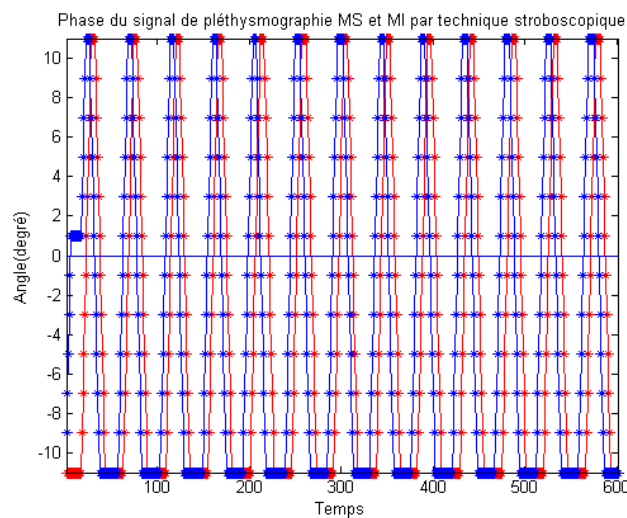


Figure 14. Calcul de la phase dans chaque cycle cardiaque. La valeur de la phase est rapportée à chaque instant du cycle par une interpolation linéaire.

Sur chaque tracé, le début de chaque cycle est repéré et considéré comme origine pour le calcul de la phase. L'espace entre deux débuts de cycles consécutifs représente 360 degrés dans l'espace angulaire. Les droites obliques représentent la distance angulaire parcourue. Elles relient les débuts de deux cycles consécutifs donnant une impression en dents-de-scie (figure 16).

La distance angulaire parcourue sur un espace supérieur à un cycle peut être calculée en cumulant les valeurs obtenues sur chaque cycle. On parle aussi de phase déroulée.

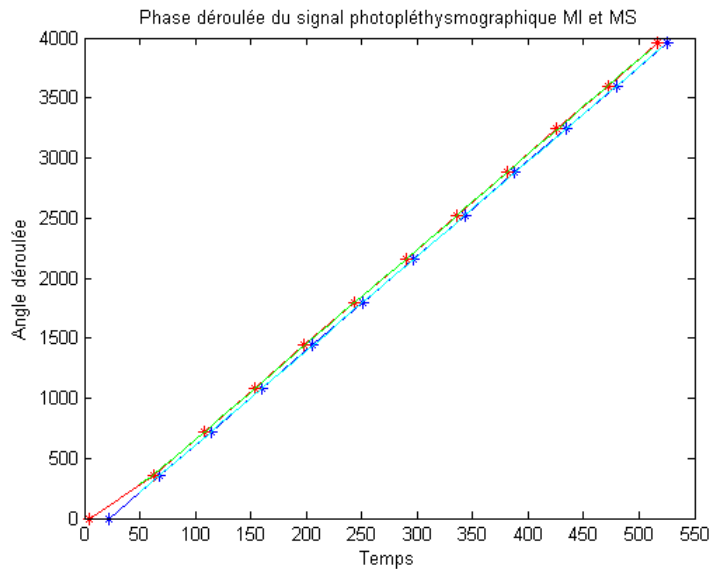


Figure 15. Détermination de la phase déroulée par le cumul des phases obtenues dans chaque cycle. Cette phase cumulée évolue dans un espace dont la limite supérieure est ouverte.

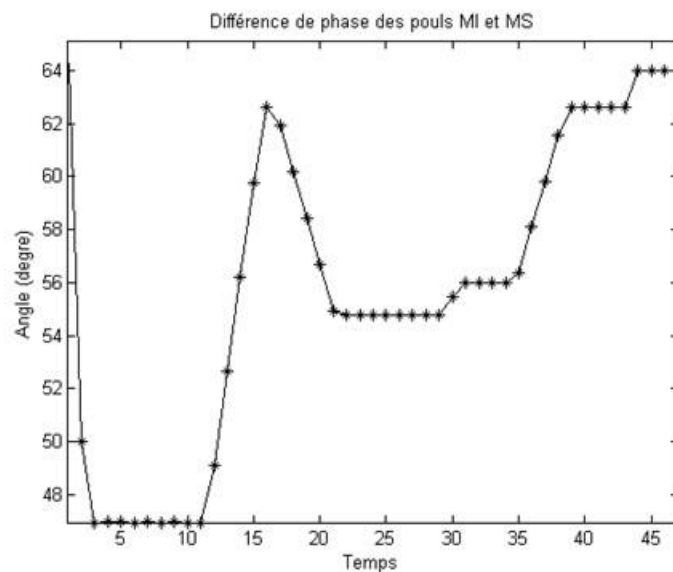


Figure 16. La différence de phase est déterminée par la soustraction date par date (point par point) des phases cumulées de la figure 5.

La description de la différence de phase obtenue peut être réalisée efficacement à l'aide des moments statistiques comme la moyenne et l'intervalle de confiance ou par la médiane et l'intervalle interquartile.

La dernière étape consiste à estimer le décalage temporel des ondes de pouls par la fonction de corrélation croisée grâce à l'équation de corrélation croisée:

$$\text{Corrélation croisée } [m] = \sum_{k=0}^{N-1} (y[k+m] - \bar{y})(x[k] - \bar{x})$$

La corrélation croisée appliquée aux deux signaux de pléthysmographie de pouls permet d'estimer le décalage temporel concernant les moments auxquels des événements similaires sont observés sur les deux sites d'enregistrement pré-ductal et post-ductal. Dans cette formule, N est le nombre d'échantillons dans le signal, k est le numéro de l'échantillon dans le signal et m est le décalage temporel entre les deux signaux.

Par analogie avec ce qui a été fait pour le calcul de la phase, le délai de survenue de la première onde positive sur le graphe de CC a été considéré comme informatif de la sévérité des perturbations hémodynamiques.

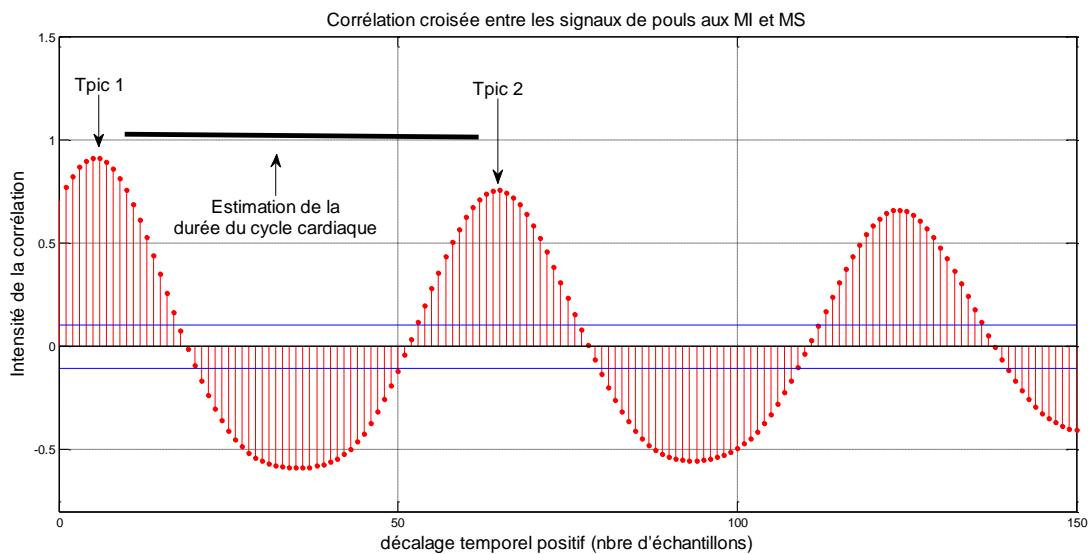


Figure 17. Fonction de corrélation croisée des deux signaux de pléthysmographie de pouls mesurés aux membres inférieur et supérieur.

Un index de sévérité hémodynamique (ISH) a été obtenu en rapportant le délai du premier pic positif (T_{pic1}) à la durée du cycle cardiaque estimée par la durée entre le premier et le deuxième pic positif ($T_{pic2} - T_{pic1}$). Une valeur élevée de cet index correspond à un déséquilibre hémodynamique sévère et inversement.

$$\text{Index de Sévérité Hémodynamique (ISH, \%)} = 100 \times \frac{T_{pic1}}{(T_{pic2} - T_{pic1})}$$

V.3 Analyse des données

La description des variables quantitatives était réalisée par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile pour les variables non-gaussiennes ou lorsque la loi de distribution n'est pas connue. Les variables quantitatives étaient décrites par la proportion et l'effectif ou l'intervalle de confiance à 95 %. La reproductibilité des techniques d'évaluation de la différence de phase de l'onde de pouls (PPD) a été évaluée par le coefficient de variation calculé par la formule $100 \times (\text{écart-type/moyenne})$ à partir de trois mesures sélectionnées dans le même signal. La relation entre deux variables quantitatives était analysée par la régression linéaire. L'analyse non-linéaire des relations était effectuée par l'information mutuelle dont la significativité était vérifiée par le test de permutations aléatoires (1000 essais). Le seuil de significativité statistique était fixé sur la base d'une erreur α à 5 % ($p < 0.05$).

VI Résultats

VI.1 Caractéristiques de la population

Les données analysées dans cette étude proviennent de l'exploration de 20 prématurés hospitalisés au CHU d'Amiens entre Janvier 2010 et Juillet 2013. Le terme à la naissance était de 28 SA (26.9 – 29), le poids était de 1085 g (990 – 1252) et la taille de 35,6 cm (34.5 -37) (Tableau 1). Tous les patients ont bénéficié d'exams échographiques répétés dans le cadre de la surveillance de l'hémodynamique et de la stratégie de diagnostic précoce de CA. Au cours de leur évolution, le CA était significatif selon les critères échographiques appliqués au CHU d'AMIENS, chez 14 prématurés qui ont nécessité un traitement par ibuprofène (1 cure, n=8; 2 cures, n=6). Chez 5 patients, la chirurgie a été nécessaire après échec de traitement par ibuprofène. 6 enfants prématurés de notre population étudiée avaient un CA non significatif qui n'a pas nécessité de traitement spécifique.

Caractéristiques de la population (médiane, iqr)	N=20
Age corrigé (SA)	28 (26,9 – 29)
Taille de naissance (cm)	35,6 (34,5 – 37)
Sexe féminin, n (%)	3 (15)
Poids de naissance (g)	1085 (990 – 1252)
APGAR 1min	7 (6 – 7)
APGAR 5 min	9 (7 – 10)
APGAR 10 min	9 (8 – 10)
RCIU, n (%)	5 (20)
Surfactant, n (%)	17 (85)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des prématurés à la naissance.

Parmi ces patients, 5 (10 %) ont présenté un retard de croissance intra-utérin (RCIU). La réalisation d'une corticothérapie anténatale pour la maturation fœtale a été retrouvée chez 12 (60 %) patients. La pré-éclampsie a été retrouvée dans 3 (15 %) cas. Un cas d'hématome rétro-placentaire a été répertorié. L'accouchement s'est fait par césarienne dans 7 (35 %) cas.

A la naissance (Tableau 2), le score d'APGAR était de 7 (6-7), 9 (7-10) et 9 (8-10) respectivement à 1, 5 et 10 minutes de vie. Au total 17 prématurés (85 %) de la population étudiée ont bénéficié de l'administration de surfactant exogène (CUROSURF®). Une antibiothérapie débutée dans les 48 heures de vie a été nécessaire chez 18 (90 %) prématurés.

Caractéristiques obstétricales, n (%)	N=20
Grossesse gémellaire	5 (20)
Corticothérapie anténatale	12 (60)
Oligoamnios, n (%)	3 (15)
Pré-éclampsie, n (%)	3 (15)
Antibiothérapie maternelle, n (%)	5 (25)
Accouchement par voie basse, n (%)	11 (55)

Tableau 2. Caractéristiques obstétricales de la cohorte.

Dans 12 cas (60 %), l'enfant a été traité par ventilation mécanique au moment du diagnostic de CAP. L'hypotension artérielle a été observée chez 6 (30 %) des patients de notre étude et 4 (20 %) patients ont nécessité un soutien hémodynamique modéré pour troubles circulatoires.

La concentration d'hémoglobine était de 14 g/dL (12,6-17,4) lors de l'admission dans le service avant 24 heures de vie. Au moment du diagnostic de CA, la numération plaquettaire était de $180.10^3/\text{mm}^3$ ($166-244.10^3$) et le taux plasmatique de créatinine était de 64,5 $\mu\text{mol/L}$ (49-80,7). Chez les prématurés qui ont été traités par ibuprofène, la créatinine était de 67 $\mu\text{mol/dL}$ (60,5-85) quarante-huit heures après la fin du traitement. Aucun prématuré n'a bénéficié de paracétamol dans l'indication de fermeture du CA.

Au cours de l'évolution des prématurés (Tableau 3) dans le service, 6 (30%) ont présenté une HIV dont 2 (4 %) de grade 3 ou supérieur dans la classification de Papile. Quatre patients (8 %) ont présenté une ECUN stade 1-2 et aucun n'a présenté d'ECUN de stade 2 ou supérieur de la classification de Bell). Sept patients (14 %) ont, plus tard, présenté une DBP diagnostiquée avant la fin de l'hospitalisation en réanimation néonatale. Un cas (5 %) d'hémorragie pulmonaire a été observé et a été suivi du décès de l'enfant atteint.

Caractéristiques de la population, n (%)	N=20
Ventilation mécanique	12 (60)
Hémorragie pulmonaire	1 (5)
Hypotension artérielle	6 (30)
Décès	1 (5)
HIV	6 (30)
Stade 1-2	4 (20)
Stade 3-4	2 (10)
ECUN	4 (20)
Stade 1-2	4 (20)
Stade 3-4	0 (0)
Pas de cure d'ibuprofène	6 (30)
Une cure d'ibuprofène	8 (40)
Deux cures d'ibuprofène	6 (30)
Fermeture chirurgicale	5 (25)

Tableau 3. Caractéristiques des traitements et complications néonatales.

VI.2 Analyse des valeurs de décalage de l'onde de pouls et comparaison des techniques d'évaluation

VI.2.1 Distribution de la valeur de PPD selon la technique d'évaluation et reproductibilité

La dynamique de phase entre les sites artériels pré-ductal et post-ductal a été évaluée par deux approches. La différence entre les valeurs post et pré-ductales est supposée renseigner sur la disparité circulatoire et permettre d'estimer le déséquilibre circulatoire entre ces deux régions dans notre contexte, du fait du shunt ductal.

Dans notre étude actuelle, la différence de phase était déterminée selon trois techniques dont la différence reposait sur la méthode appliquée:

- La technique procédant par la transformation de Hilbert-Huang (HH), basée sur la phase instantanée et considérée comme la technique de référence.
- La technique de Poincaré (stroboscopique, STROBO) basée sur la méthode de Poincaré pour calculer la phase du signal.
- La technique de corrélation croisée (CC), basée sur la détermination de la différence du délai de propagation de l'onde de pouls par l'analyse de la corrélation croisée.

Pour chaque séance enregistrée, 3 estimations indépendantes de PPD ont été réalisées afin d'évaluer la reproductibilité.

La plage des valeurs de PPD mesurées selon la technique standard de HH se déployait entre 0.28 degré/cm à 2.98 degré/cm (25^{ème} percentile: 1.090 degré/cm; 75^{ème} percentile: 2.23 degré/cm; médiane: 1.868 degré/cm).

Selon la technique de Poincaré, la valeur de PPD était comprise entre 0.188 degré/cm et 3.054 degré/cm (25^{ème} percentile: 1.065 degré/cm; 75^{ème} percentile: 2.429 degré/cm; médiane: 1.836 degré/cm). Le coefficient de variation était de 10.69 % (5.92 – 20.61) pour la technique de Poincaré.

L'estimation du gradient des délais de propagation du pouls par CC montrait des valeurs minimale de 3.44 % et maximale de 31.91% (25^{ème} percentile: 14.95%; 75^{ème} percentile: 25%; médiane: 19.8%). Le coefficient de variation était de 7.38 % (5.39 – 18.55) pour la technique CC.

VI.2.2 Rapports des PPD par la technique de référence et les alternatives STROBO et CC

VI.2.2.a Rapport entre la méthode HH et la technique de Poincaré (STROBO) pour l'évaluation du déséquilibre circulatoire

La droite de régression entre la valeur de PPD par HH et celle obtenue avec la technique STROBO montre une corrélation positive rapport entre HH et la technique STROBO. Elle a été évaluée par une droite de régression avec un coefficient angulaire de 0.69 ($r^2=0.56$, $p < 0.001$).

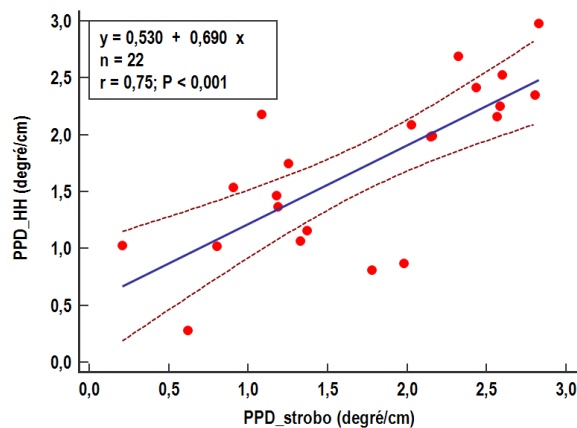


Figure18. Rapport entre les différences de phase post et pré-ductales déterminées selon les méthodes HH et STROBO.

VI.2.2.b Rapport entre la méthode HH et la technique CC pour l'évaluation du déséquilibre circulatoire

La droite de corrélation entre PPD par HH et ISH montre une relation positive et significative caractérisée par un coefficient angulaire de 5.89 ($r^2 = 0.69$, $p < 0.001$).

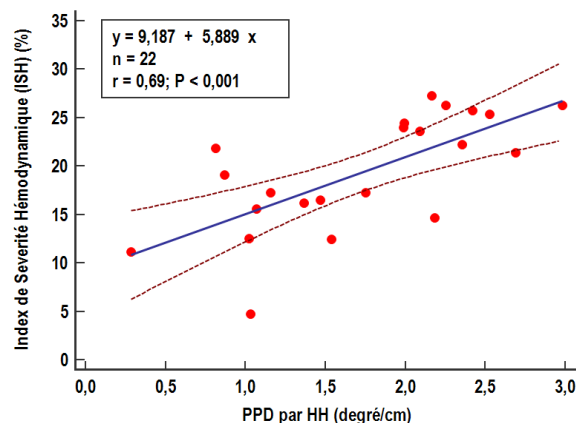


Figure 19. Rapport entre l'index de sévérité hémodynamique (ISH) déterminé par l'analyse de la corrélation croisée et les différences de phase post et pré-ductales par la technique de HH.

VI.2.3 Détermination de l'information mutuelle entre la technique standard HH et les techniques alternatives STROBO et CC.

Lorsqu'on analyse en même temps la valeur de PPD mesurée par HH et STROBO, l'information mutuelle sur ces deux techniques est de 0.018 (95^{ème} percentile = 0.011, $p < 0.05$). Lorsque la même opération est réalisée avec les méthodes HH et CC, l'information mutuelle calculée avec ces deux techniques est de 0.008 (95^{ème} percentile = 0.012, $p > 0.05$). Le seuil de significativité statistique correspondait au 95^{ème} percentile de valeurs d'information mutuelle calculées avec des vecteurs dont les éléments ont subi une permutation aléatoire.

VII. Discussion

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer la différence de phase des pouls (PPD) par une technique alternative à celle procédant par la phase instantanée, décrite dans la publication originale [4]. Cette étude a montré qu'il était possible de réaliser cette analyse en utilisant la méthode simplifiée (STROBO) qui se base sur les instants de début des cycles pour calculer la phase du signal. Sur notre échantillon d'enfants explorés dans un contexte de monitoring du CA, la valeur moyenne de la PPD était de 1.868 degré/cm par la technique HH et de 1.836 degré/cm par la technique STROBO. Les deux techniques, ont montré une relation positive objectivée par une pente significative de 0.69 ($r^2=0.75$, $p < 0.001$).

L'évaluation par la technique de corrélation croisée (CC) est basée sur la mesure de concepts dont la dimension physique est un décalage temporel. Cet aspect la distingue des méthodes HH et CC. Néanmoins, les résultats fournis par CC sont également positivement corrélés (pente = 5.89, $r^2=0.69$, $p < 0.001$) avec ceux de la technique originale HH bien que l'intensité de cette dernière relation ($r^2=0.69$) soit légèrement inférieure à celle observée avec la méthode STROBO.

Dans le domaine non linéaire, la relation entre HH et STROBO a été confirmée (information mutuelle = 0.018, $p < 0.05$), alors que celle entre HH et CC ne l'a pas été (information mutuelle = 0.008, $p > 0.05$). Ce résultat est probablement lié à la différence de nature des phénomènes observés par chacune de ces méthodes: dans deux cas (HH et STROBO), il s'agit de la phase (angle) et dans l'autre (CC), du retard (temps).

L'évaluation de PPD fournit un outil qui devrait être envisagé en complémentarité de l'échographie Doppler pour améliorer la surveillance des troubles circulatoires provoqués par le CAP. Par rapport à l'échographie, la PPD peut être estimée à partir de l'information contenue dans un segment de signal très bref (9-10 cycles cardiaques) enregistré par une approche non invasive utilisant un capteur infra-

rouge. Il s'agit de signaux qui peuvent être extraits des capteurs infra-rouges déjà en place pour l'oxymétrie de pouls utilisée en routine clinique. On peut programmer une répétition de l'estimation de la PPD sur de brefs segments successifs, afin de réaliser un véritable monitoring en continu. Ceci peut être envisagé pour obtenir en temps réel des renseignements sur les modifications qui surviendraient au cours de l'évolution spontanée du CA, ou en réponse aux traitements [70]. Un autre avantage est que cette méthode ne nécessite aucune expérience pour la lecture des résultats contrairement à l'échographie.

Aucune explication plausible n'est disponible à notre niveau pour expliquer l'absence de relation entre HH et CC en analyse non-linéaire. Ceci est probablement dû au fait que les phénomènes explorés diffèrent dans leur signification réelle. Des études plus approfondies seraient nécessaires pour répondre à cette question. D'un autre côté, cet aspect peut signifier que HH et CC fournissent des renseignements indépendants sur des aspects distincts des troubles produits par le shunt ductal. A ce titre, les deux informations peuvent être testées dans des modèles multivariés pour vérifier qu'ils enrichissent les prévisions.

La recherche de nouveaux marqueurs de sévérité du CA est un domaine qui connaît une activité intense depuis quelques années. Le dosage des peptides natriurétiques, tels que le BNP et son précurseur inactif le pro-NT-BNP, est très prometteur. Il s'agit de substances dont la sécrétion augmente en cas de surcharge vasculaire quelle qu'en soit l'étiologie. Le dosage du BNP s'est révélé efficace pour le diagnostic de sévérité et pour la prévision pronostique du CA. Des critiques sur les seuils d'interprétation et sur la dispersion de leurs valeurs chez le prématuré stable et en situation pathologique limitent leur utilisation en routine. Les modalités pratiques de recueil doivent également être déterminées pour garantir la stabilité de l'échantillon, indispensable à la fiabilité du dosage.

D'autres particularités physiologiques interviennent pour l'étude des conséquences du CA, comme l'efficacité des mécanismes d'autorégulation du débit sanguin cérébral. Ils permettent un maintien constant de la perfusion artérielle des tissus cérébraux, limitant ainsi les agressions dues aux fluctuations perpétuelles de la pression artérielle. Ce phénomène, difficile à explorer en routine, a été bien démontré par *Perlman et al.* il y a quelques années et plus récemment par *Lemmers et al.* [72]. Il est présenté dans d'autres publications sous le terme de passivité circulatoire. La disponibilité de systèmes de NIRS utilisables au chevet de l'enfant facilitera l'exploration de certains aspects de l'autorégulation du débit cérébral.

L'agression des structures cérébrales vasculaires et tissulaires demeurent fortement redoutées chez le prématuré qui présente un CAHS. La difficulté de l'évaluation de l'état circulatoire est en partie expliquée par l'absence d'outils d'exploration adaptés pour mesurer les débits et les volumes qui interviennent dans les différents scores de gravité du canal artériel [73] [74]. Les applications de techniques d'imagerie par résonance magnétique avec des séquences en contraste de phase permettent

d'effectuer le bilan de l'hémodynamique cardiaque, thoracique et cranio-cérébrale. Les informations fournies par cette séquence PC-MRI montrent que cette technique aboutirait à un bilan plus fiable et plus étendu de la situation hémodynamique s'il pouvait être réalisé sans difficulté chez le prématuré, ce qui n'est malheureusement pas encore le cas dans notre pratique quotidienne [46].

Le CA est une pathologie qui touche les prématurés surtout dans les termes de naissance les plus petits. La prise en charge de ces bébés doit tenir compte à tout instant du contexte familial parfois déstabilisé par un vécu de la grossesse déjà difficile et par l'intrusion de la pathologie qui ne va être réellement appréhendée qu'en situation de prématurité. Plusieurs considérations augmentent l'état de stress parental notamment liées aux considérations très spécifiques des traitements utilisés dont certains, en dehors de l'ibuprofène, n'ont pas obtenu d'AMM (indométacine, paracétamol) pour le traitement du CA, l'application des techniques de chirurgie exigeant une très haute technicité (au point qu'elles ne sont réalisées que par un nombre restreint d'équipes chirurgicales en France), et par la nécessité de préserver un bon pronostic global malgré l'utilisation de techniques thérapeutiques lourdes.

Parmi les limites de notre étude, la faible taille de l'échantillon limite la puissance de l'estimation des mesures. Il aurait peut-être été plus pertinent de tenir également compte de la sévérité clinique des patients en plus des critères de sévérité échographiques pour analyser le retentissement du CA par la PPD. L'analyse du retentissement hémodynamique devrait faire intervenir les caractéristiques intrinsèques du canal artériel comme le diamètre du canal artériel, le rapport des diamètres OG/Aorte, l'étude de flux sanguins dans les vaisseaux pulmonaires. Il s'agit d'améliorations envisageables, qui nécessiteront des modèles statistiques appropriés et un effectif suffisant pour être effectuées.

Conclusion

Notre étude retrouve une corrélation entre la nouvelle technique d'analyse de l'onde de pouls (STROBO) avec l'ancienne méthode (HH), plus précise mais également plus fastidieuse. Cette technologie peut être implémentée sans difficulté particulière en routine et des validations ciblées permettront de préciser leur domaine d'utilisation pour une surveillance continue de l'hémodynamique chez les patients présentant un CAP mais également dans d'autres types d'atteintes cardio-vasculaires.

Bibliographie

- [1] J. Koch, G. Hensley, L. Roy, S. Brown, C. Ramaciotti, and C. R. Rosenfeld, “Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less,” *Pediatrics*, vol. 117, no. 4, pp. 1113–1121, Apr. 2006.
- [2] M. Kluckow, “The Pathophysiology of Low Systemic Blood Flow in the Preterm Infant,” *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 29, 2018.
- [3] M. Gillam-Krakauer and J. Reese, “Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus,” *NeoReviews*, vol. 19, no. 7, pp. e394–e402, Jul. 2018.
- [4] S. Goudjil *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*, vol. 9, no. 6, p. e98763, 2014.
- [5] “Embryologie médicale par Jan Langman; T. W. Sadler: Pradel Editions 9782913996120 - medimops.” [Online]. Available: <https://www.abebooks.fr/9782913996120/Embryologie-m%C3%A9dicale-Jan-Langman-Sadler-2913996124/plp>. [Accessed: 26-Jun-2019].
- [6] A. C. Gittenberger-de Groot, I. van Ertbruggen, A. J. Moolaert, and E. Harinck, “The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations,” *J. Pediatr.*, vol. 96, no. 1, pp. 88–93, Jan. 1980.
- [7] T. Hundscheid, M. van den Broek, R. van der Lee, and W. P. de Boode, “Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity—beyond prostaglandins and oxygen,” *Pediatr. Res.*, vol. 86, no. 1, p. 28, Jul. 2019.
- [8] “Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure.” [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073350/>. [Accessed: 02-Jul-2019].
- [9] S. L. Crockett, C. D. Berger, E. L. Shelton, and J. Reese, “Molecular and mechanical factors contributing to ductus arteriosus patency and closure,” *Congenit. Heart Dis.*, vol. 14, no. 1, pp. 15–20, 2019.
- [10] F. Cocceani and P. M. Olley, “The response of the ductus arteriosus to prostaglandins,” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 51, no. 3, pp. 220–225, Mar. 1973.
- [11] V. Gournay, “The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies,” *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 104, no. 11, pp. 578–585, Nov. 2011.
- [12] D. J. Schneider, “The Patent Ductus Arteriosus in Term Infants, Children, and Adults,” *Semin. Perinatol.*, vol. 36, no. 2, pp. 146–153, Apr. 2012.
- [13] M. Obladen, “History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure,” *Neonatology*, vol. 99, no. 2, pp. 83–89, 2011.
- [14] Waleh Nahid *et al.*, “Prostaglandin E2—Mediated Relaxation of the Ductus Arteriosus,” *Circulation*, vol. 110, no. 16, pp. 2326–2332, Oct. 2004.
- [15] Y. N. Elsayed and D. Fraser, “Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications,” *Neonatal Netw. NN*, vol. 36, no. 5, pp. 265–272, Sep. 2017.
- [16] W. E. Benitz, “Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat?,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 97, no. 2, pp. F80–82, Mar. 2012.
- [17] H. W. Park, Y.-S. Choi, K. S. Kim, and S.-N. Kim, “Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PloS One*, vol. 10, no. 9, p. e0138114, 2015.
- [18] E. F. Bell, D. Warburton, B. S. Stonestreet, and W. Oh, “Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 302, no. 11, pp. 598–604, Mar. 1980.
- [19] V. V. Kulkarni, S. Dutta, V. Sundaram, and S. S. Saini, “Preterm Thrombocytopenia and Delay of Ductus Arteriosus Closure,” *Pediatrics*, vol. 138, no. 4, 2016.
- [20] X. Durrmeyer *et al.*, “Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants?,” *PloS One*, vol. 5, no. 8, p. e12329, Aug. 2010.

- [21] R. I. Clyman, "Mechanisms regulating the ductus arteriosus," *Biol. Neonate*, vol. 89, no. 4, pp. 330–335, 2006.
- [22] S. Shimada, T. Kasai, M. Konishi, and T. Fujiwara, "Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant," *J. Pediatr.*, vol. 125, no. 2, pp. 270–277, Aug. 1994.
- [23] R. I. Clyman, J. Couto, and G. M. Murphy, "Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all?," *Semin. Perinatol.*, vol. 36, no. 2, pp. 123–129, Apr. 2012.
- [24] W. E. Benitz, "Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis?," *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.*, vol. 30, no. 4, pp. 241–252, Apr. 2010.
- [25] R. I. Clyman, "The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia," *Semin. Perinatol.*, vol. 37, no. 2, pp. 102–107, Apr. 2013.
- [26] D. E. Weisz, K. More, P. J. McNamara, and P. S. Shah, "PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis," *Pediatrics*, vol. 133, no. 4, pp. e1024–1046, Apr. 2014.
- [27] U. Kessler *et al.*, "Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus," *World J. Pediatr. WJP*, vol. 12, no. 1, pp. 55–59, Feb. 2016.
- [28] L. Mirea *et al.*, "Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias," *J. Pediatr.*, vol. 161, no. 4, p. 689–694.e1, Oct. 2012.
- [29] H. E. Momtaz, M. K. Sabzehei, B. Rasuli, and S. Torabian, "The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit," *J. Clin. Neonatol.*, vol. 3, no. 2, pp. 99–102, Apr. 2014.
- [30] E. J. Kort, "Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: An Update on Morbidity and Mortality," *Curr. Pediatr. Rev.*, vol. 12, no. 2, pp. 98–105, 2016.
- [31] M. Kluckow and P. Lemmers, "Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound," *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 23, no. 4, pp. 239–244, 2018.
- [32] N. Evans and J. Moorcraft, "Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants," *Arch. Dis. Child.*, vol. 67, no. 10 Spec No, pp. 1169–1173, Oct. 1992.
- [33] S. Alagarsamy, M. Chhabra, M. Gudavalli, A. M. Nadroo, V. G. Sutija, and D. Yugrakh, "Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants," *J. Perinat. Med.*, vol. 33, no. 2, pp. 161–164, 2005.
- [34] P. Davis, S. Turner-Gomes, K. Cunningham, C. Way, R. Roberts, and B. Schmidt, "Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus," *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 149, no. 10, pp. 1136–1141, Oct. 1995.
- [35] D. van Laere *et al.*, "Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus," *Pediatr. Res.*, vol. 84, no. Suppl 1, pp. 46–56, 2018.
- [36] D. van Laere *et al.*, "Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus," *Pediatr. Res.*, vol. 84, no. Suppl 1, pp. 46–56, 2018.
- [37] M. Kluckow and N. Evans, "Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation," *J. Pediatr.*, vol. 127, no. 5, pp. 774–779, Nov. 1995.
- [38] T. Nishikimi, N. Maeda, and H. Matsuoka, "The role of natriuretic peptides in cardioprotection," *Cardiovasc. Res.*, vol. 69, no. 2, pp. 318–328, Feb. 2006.
- [39] M. Kavga *et al.*, "Correlation of plasma B-type natriuretic peptide with shunt volume in children with congenital heart disease involving left-to-right shunt," *Hell. J. Cardiol. HJC Hell. Kardiologike Epitheorese*, vol. 54, no. 3, pp. 192–198, Jun. 2013.
- [40] K. Mine, A. Ohashi, S. Tsuji, J. Nakashima, M. Hirabayashi, and K. Kaneko, "B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants," *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992*, vol. 102, no. 8, pp. e347–352, Aug. 2013.
- [41] D. Trevisanuto *et al.*, "Effect of patent ductus arteriosus and indomethacin treatment on serum cardiac troponin T levels in preterm infants with respiratory distress syndrome," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 159, no. 4, pp. 273–276, Apr. 2000.
- [42] J. M. Perlman, A. Hill, and J. J. Volpe, "The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant," *J. Pediatr.*, vol. 99, no. 5, pp. 767–771, Nov. 1981.

- [43]C. Kupferschmid, D. Lang, and F. Pohlandt, “Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 147, no. 3, pp. 279–282, Apr. 1988.
- [44]J. J. Wang and K. H. Parker, “Wave propagation in a model of the arterial circulation,” *J. Biomech.*, vol. 37, no. 4, pp. 457–470, Apr. 2004.
- [45]S. A. Hoodbhoy, H. A. Cutting, J. A. Seddon, and M. E. Campbell, “Cerebral and splanchnic hemodynamics after duct ligation in very low birth weight infants,” *J. Pediatr.*, vol. 154, no. 2, pp. 196–200, Feb. 2009.
- [46]K. M. Broadhouse *et al.*, “Cardiovascular magnetic resonance of cardiac function and myocardial mass in preterm infants: a preliminary study of the impact of patent ductus arteriosus,” *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 16, p. 54, Jul. 2014.
- [47]S. I. Sung *et al.*, “Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants,” *J. Pediatr.*, vol. 177, p. 66–71.e1, Oct. 2016.
- [48]S. Mitra *et al.*, “Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis,” *JAMA*, vol. 319, no. 12, pp. 1221–1238, 27 2018.
- [49]B. Van Overmeire *et al.*, “A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 10, pp. 674–681, Sep. 2000.
- [50]S. Godambe, B. Newby, V. Shah, and P. S. Shah, “Effect of indomethacin on closure of ductus arteriosus in very-low-birthweight neonates,” *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992*, vol. 95, no. 11, pp. 1389–1393, Nov. 2006.
- [51]V. S. Rajadurai and V. Y. Yu, “Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus,” *J. Paediatr. Child Health*, vol. 27, no. 6, pp. 370–375, Dec. 1991.
- [52]A. Ohlsson, R. Walia, and S. S. Shah, “Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD003481, Feb. 2015.
- [53]C. Hammerman, A. Bin-Nun, E. Markovitch, M. S. Schimmel, M. Kaplan, and D. Fink, “Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment,” *Pediatrics*, vol. 128, no. 6, pp. e1618-1621, Dec. 2011.
- [54]A. El-Khuffash *et al.*, “Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies,” *Pediatr. Res.*, vol. 76, no. 3, pp. 238–244, Sep. 2014.
- [55]G. Terrin *et al.*, “Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 101, no. 2, pp. F127-136, Mar. 2016.
- [56]R. Neumann, S. M. Schulzke, and C. Bühner, “Oral Ibuprofen versus Intravenous Ibuprofen or Intravenous Indomethacin for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Neonatology*, vol. 102, no. 1, pp. 9–15, 2012.
- [57]R. E. Gross and J. P. Hubbard, “Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus: Report of First Successful Case,” *JAMA*, vol. 251, no. 9, pp. 1201–1202, Mar. 1984.
- [58]M. H. Ibrahim *et al.*, “Outcomes of Early Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterms, Multicenter Experience,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 25, p. e915, Jun. 2015.
- [59]N. Evans, “Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 68, no. 1 Spec No, pp. 58–61, Jan. 1993.
- [60]G. Cassady *et al.*, “A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 320, no. 23, pp. 1511–1516, Jun. 1989.
- [61]F. Roubertie, D. Kalfa, M. Lenoir, E. Le Bret, “Persistence du canal artériel,” *EM-Consulte*. [Online]. Available: <https://www.em-consulte.com/article/297949/persistence-du-canal-artériel>. [Accessed: 16-Jul-2019].
- [62]D. Kalfa, G. Krishnamurthy, and E. Cheung, “Patent ductus arteriosus surgical ligation: Still a lot to understand,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 152, no. 2, pp. 505–506, 2016.

- [63]P. Mandhan, S. Brown, A. Kukkady, and U. Samarakkody, “Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants,” *Congenit. Heart Dis.*, vol. 4, no. 1, pp. 34–37, Feb. 2009.
- [64]P. Valentík, I. Omeje, R. Poruban, M. Šagát, and M. Nosál, “Surgical closure of patent ductus arteriosus in pre-term babies,” *Images Paediatr. Cardiol.*, vol. 9, no. 2, pp. 27–36, 2007.
- [65]D. E. Weisz, K. More, P. J. McNamara, and P. S. Shah, “PDA Ligation and Health Outcomes: A Meta-analysis,” *Pediatrics*, vol. 133, no. 4, pp. e1024–e1046, Apr. 2014.
- [66]D. E. Weisz *et al.*, “Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants,” *JAMA Pediatr.*, vol. 171, no. 5, pp. 443–449, 01 2017.
- [67]D. E. Weisz *et al.*, “Outcomes of Surgical Ligation after Unsuccessful Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus in Neonates Born Extremely Preterm,” *J. Pediatr.*, vol. 195, p. 292–296.e3, 2018.
- [68]K. E. Sørensen, B. Kristensen, and O. K. Hansen, “Frequency of occurrence of residual ductal flow after surgical ligation by color-flow mapping,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 67, no. 7, pp. 653–654, Mar. 1991.
- [69]H. Halil, M. Buyuktiryaki, F. Y. Atay, M. Y. Oncel, and N. Uras, “Reopening of the ductus arteriosus in preterm infants; Clinical aspects and subsequent consequences,” *J. Neonatal-Perinat. Med.*, vol. 11, no. 3, pp. 273–279, 2018.
- [70]H. Weiss, B. Cooper, M. Brook, M. Schlueter, and R. Clyman, “Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin,” *J. Pediatr.*, vol. 127, no. 3, pp. 466–471, Sep. 1995.
- [71]D. Quinn, B. Cooper, and R. I. Clyman, “Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy,” *Pediatrics*, vol. 110, no. 1 Pt 1, p. e10, Jul. 2002.
- [72]P. M. A. Lemmers, M. C. Molenschot, J. Evens, M. C. Toet, and F. van Bel, “Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus?” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 95, no. 6, pp. F429–434, Nov. 2010.
- [73]M. El Hajjar, G. Vaksman, T. Rakza, G. Kongolo, and L. Storme, “Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 90, no. 5, pp. F419–F422, Sep. 2005.
- [74]F. de Freitas Martins *et al.*, “Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Echocardiographic Markers of Shunt Volume,” *J. Pediatr.*, vol. 202, p. 50–55.e3, 2018.

Annexe 1

Classement HIV

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

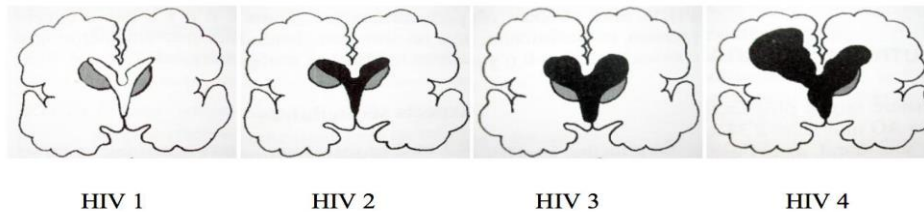
Les HIV sont classées en 4 stades :

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 infarctus hémorragique péri-ventriculaire.



Annexe 2

Stades d'ECUN

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

Contribution of the analysis of the pulse wave to the evaluation criteria of the haemodynamic resonance of the ductus arteriosus in the premature infant under 32 weeks of amenorrhea

Introduction: The persistent ductus arteriosus (DA) creates a vascular shunt between the aorta and the pulmonary artery. It is responsible for low systemic flow and pulmonary overload leading and is associated to morbidity and mortality. However, treatments used to close the DA are also at risk of complication, which requires each time to establish a risk/benefit ratio in favor of child safety. Transthoracic ultrasound, the gold-standard technique for the diagnosis of DA and the severity of the ductal shunt, is criticized because of the weakness of the correlations between its results and clinical manifestations and evolution of those preterm babies. New severity markers such as Brain Natriuretic Peptide (BNP) assay and pre- and post-ductal pulse wave phase difference (PPD) analysis have been developed, allowing for a different approach.

Objective: To compare the Hilbert-Huang transform (HH) and the Poincaré stroboscopic techniques for the estimation of PPD used for evaluation of DA in premature infants.

Results: Between January 2010 and July 2013, 20 preterm infants hospitalized at Amiens University Hospital were included, the median term at birth was 28 weeks [26.9 - 29], the median weight was 1085 g [990 - 1252] and the height of 35.6 cm [34.5 -37]. The DA was significant in 14 premature infants and required treatment with ibuprofen (1 course, n = 8, 2 courses, n = 6). In 5 patients, surgery was necessary after failure of ibuprofen treatment. According to the Poincaré technique, the value of PPD was 1.836 degree / cm [1.06 - 2.43]; the corresponding value by HH was 1.868 degree / cm [1.09-2.23]. Reproducibility was with a coefficient of variation of 10.7% [5.9 - 20.6]. The estimate of the cross-correlation (CC) pulse propagation time gradient was 19.8% [14.9-25] of the cardiac cycle time. The PPD results obtained by the HH and Poincaré techniques showed a significant positive relationship (angular coefficient 0.69, $r^2 = 0.56$, $p < 0.001$). The relationship between PPD by the HH technique and the hemodynamic severity index by CC was also positive and significant (angular coefficient 5.89, $r^2 = 0.69$, $p < 0.001$).

Conclusion: Our results suggest a good correlation between HH and Poincaré and CC techniques. The reproducibility of the Poincaré and CC techniques was satisfactory. There is good reproducibility of the measurements of these two techniques. These non-invasive techniques could be integrated into a multimodal analysis of arterial duct resonance.

Key words: persistent ductus arteriosus, pulse wave phase difference (PPD), prematurity, Poincaré transformation, Hilbert-Huang transformation

Apport de l'analyse de l'onde de pouls aux critères d'évaluation du retentissement hémodynamique du canal artériel chez le prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée

Introduction: Le canal artériel (CA) persistant réalise un shunt vasculaire entre l'aorte et l'artère pulmonaire responsable d'un bas débit systémique et d'une surcharge pulmonaire à l'origine de la morbi-mortalité associée; cependant les traitements utilisés pour traiter le CA sont aussi à risque de complication, ce qui nécessite d'établir à chaque fois un rapport bénéfice/risque en faveur de la sécurité de l'enfant. L'échographie trans-thoracique (ETT), technique de référence pour le diagnostic du CA et la sévérité du shunt ductal, est critiquée du fait des corrélations faibles avec les manifestations cliniques et l'évolution. De nouveaux marqueurs de sévérité tels que le dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) et l'analyse de la différence de phase de l'onde de pouls (PPD) en pré et post-ductal ont été développés, permettant une approche différente.

Objectif: Comparer les techniques procédant par la transformée de Hilbert-Huang (HH) et la technique stroboscopique de Poincaré pour l'estimation de PPD dans le cadre de l'évaluation du CA chez le prématuré.

Résultats: entre janvier 2010 et Juillet 2013, 20 prématurés hospitalisés au CHU d'Amiens ont été inclus, le terme médian à la naissance était de 28 SA [26.9 – 29], le poids médian était de 1085 g [990 – 1252] et la taille de 35,6 cm [34.5 -37]. Le canal artériel était significatif chez 14 prématurés et nécessitait un traitement par ibuprofène (1 cure, n=8; 2 cures, n=6). Chez 5 patients, la chirurgie était nécessaire après échec de traitement par ibuprofène. Selon la technique de Poincaré, la valeur de PPD était de 1.836 degré/cm [1.06 - 2.43]; la valeur correspondante par HH était 1.868 degré/cm [1.09- 2.23]. La reproductibilité était satisfaisante avec un coefficient de variation de 10.7 % [5.9 – 20.6]. L'estimation du gradient du délai de propagation du pouls par corrélation croisée (CC) était de 19.8% [14.9-25] de la durée du cycle cardiaque. Les résultats de PPD obtenus par la technique HH et par Poincaré présentaient une relation positive significative (coefficient angulaire 0.69; $r^2=0.56$; $p<0.001$). La relation entre PPD par la technique HH et l'index de sévérité hémodynamique par CC était également positive et significative (coefficient angulaire 5.89; $r^2 = 0.69$; $p< 0.001$).

Conclusion: Nos résultats montrent une corrélation entre HH et les techniques : Poincaré et CC. La reproductibilité des techniques de Poincaré et de CC était satisfaisante. Il existe une reproductibilité des mesures de ces deux techniques. Ces techniques non invasives pourraient s'intégrer dans une analyse multimodale du retentissement du canal artériel.

Mots clés: canal artériel perméable, différence de phase de l'onde de pouls (PPD), prématurité, transformation de Poincaré, transformée de Hilbert-Huang.