HAL
open science

Distribution du volume érythrocytaire et évaluation du canal artériel du prématuré

Fanny Sohouenou

To cite this version:

Fanny Sohouenou. Distribution du volume érythrocytaire et évaluation du canal artériel du prématuré. Pédiatrie. 2020. dumas-03205653

HAL Id: dumas-03205653

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03205653v1

Submitted on 22 Apr 2021

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE - FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2020 N° de thèse : **2020 – 215**

Distribution du volume érythrocytaire et évaluation du canal artériel du prématuré

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE- SPECIALITE PEDIATRIE

Présentée et soutenue le 18 décembre 2020 par ***Fanny Sohouenou***

Président du jury : Pr Djamal-Dine DJEDDI

Membres du jury : Pr Antoine GALMICHE

Pr Loïc GARCON

Pr Elodie HARAUX

Dr André LEKE

Directeur de thèse : Dr Guy KONGOLO

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Médecine Pédiatrique" Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A,

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du Service de Biochimie Centre de biologie humaine

qui me fait l'honneur d'être membre du jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A,

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du Service de Biochimie Centre de biologie humaine

Je vous exprime toute ma gratitude pour l'honneur que vous me faites d'être membre de ce jury et d'évaluer ainsi mon travail.

A,

Monsieur le Professeur Loïc GARCON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hématologie – Transfusion)

Chef du service d'Hématologie Biologique Chef du service de Génétique Constitutionnelle

Je suis honorée de votre présence parmi le jury et vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

A,

Madame le Professeur Elodie HARAUX

Professeur des Universités –Praticien Hospitalier (Chirurgie infantile)

qui a eu la gentillesse de se rendre disponible pour faire partie de mon jury et évaluer ce travail. Avec toute ma gratitude

A,

Monsieur le Docteur André LEKE

Praticien Hospitalier

Chef du service de Soins intensifs de néonatalogie et Médecine néonatale

Pour son soutien et ses conseils. Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris. Travailler à vos côtés m'a beaucoup apporté scientifiquement et humainement. Je vous en remercie infiniment.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO

Praticien Hospitalier

Unité de Réanimation Néonatale Service de réanimation Pédiatrique et Soins Continus pédiatriques

Pour sa supervision bienveillante mais néanmoins rigoureuse pendant toutes ses longues heures de travail si enrichissantes. Merci de m'avoir proposée et dirigée pour cette thèse malgré un emploi du temps des plus chargés.

Aux équipes des différents services de pédiatrie,

A mes parents : A mon père pour sa relecture attentive, ses conseils pleins de bon sens, A ma mère partie trop tôt,

A mes frères, pour leur soutien inébranlable,

A mon conjoint, à mes enfants pour toute l'affection dont ils m'entourent,

A toute ma famille et belle-famille.

Table des matières

1. Introduction 12
A/ Généralités sur le canal artériel du prématuré 12
B/ Shunt ductal et sévérité du canal artériel 13
C/ Marqueurs de sévérité et mécanismes de décision pour traiter le canal artériel 13
1.1.1. marqueurs cliniques 13
1.1.2. marqueurs biochimiques 13
1.1.3. marqueurs pléthysmographiques 14
1.1.4. marqueurs hématologiques 14
1.1.5. marqueurs échographiques 16
1.1.6. intérêt de l'évaluation de la sévérité du canal artériel 18
D/ Modalités et limites des traitements du canal artériel 18
E/ Corrélations cliniques entre les critères de sévérité échographiques du canal artériel et le pronostic d'évolution des prématurés 20
2. Matériel et méthodes 22
A/ Population de l'étude 22
B/ Protocole de l'étude 24
C/ Analyses statistiques 25
3. Résultats 25
4. Discussion 31
5. Conclusion 33
6. Références bibliographiques 35
7. Résumé 39

Abréviations

PCA : canal artériel persistant

CAHS : canal artériel hémodynamiquement significatif

RDW : distribution du volume des globules rouges

RPR : rapport RDW/ numération plaquettaire

CHUAP : Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie

SA : semaine d'aménorrhée

GA : âge gestationnel

CRIB : Index de Risque Clinique pour les Bébés (Clinical Risk Index for Babies)

BDP : bronchodysplasie

PCA : canal artériel persistant

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

AUDIPOG : Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie

LISA : Procédure moins invasive d'administration de surfactant (Less Invasive Surfactant Administration)

1. Introduction

A/ Généralités sur le canal artériel du prématuré

Le canal artériel est une communication vasculaire reliant l'aorte et l'artère pulmonaire (cf figure 1 (1)).

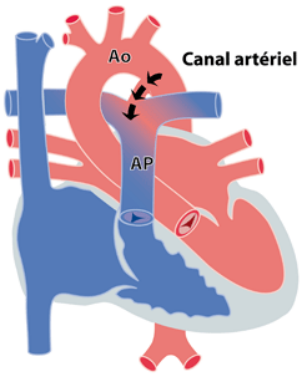

Figure 1 Représentation anatomique du canal artériel et de ses rapports avec les gros vaisseaux thoraciques. Adapté de : « Cardiologie des enfants - Les principales malformations congénitales du coeur chez l'enfant - Communications anormales - Cliniques universitaires Saint-Luc », consulté le 25 novembre 2020 (1)

Chez le fœtus, le canal artériel a un rôle physiologique : il offre une issue vers l'aorte au sang éjecté par la contraction du ventricule droit ; la circulation pulmonaire leur étant fermée du fait de résistances vasculaires élevées provoquées notamment par l'hypoxie fœtale. La fermeture du canal artériel pendant la vie intra-utérine entraine une insuffisance cardiaque sévère susceptible de compromettre rapidement le pronostic vital du fœtus (2). A la naissance la fermeture spontanée du canal artériel est programmée et survient sous la stimulation de facteurs comme la baisse de la concentration de prostaglandines et l'augmentation de l'oxygénation du sang artériel. A 72h de vie, la fermeture spontanée du canal artériel est effective chez 95% des nouveau-nés à terme (3). Chez le prématuré par contre, la persistance de canal artériel est très fréquente (4), son incidence est d'autant plus élevée que le terme de naissance est faible (5). Après la naissance, la pression aortique est supérieure à la pression dans l'artère pulmonaire orientant le flux de la gauche (aorte) vers la droite (artère pulmonaire) (6). Chez les prématurés nés avant 29 semaines d'aménorrhée (SA) l'incidence de la persistance du canal artériel (PCA) varie entre 40 et 70% ; après 30 SA ce phénomène est plus rare, tendant vers moins de 30% chez les enfants nés prématurément (5).

B/ Shunt ductal et sévérité du canal artériel

Le shunt ductal correspond au sang qui passe de l'aorte vers l'artère pulmonaire par le canal artériel et la taille du shunt se réfère au volume de sang ainsi dévié. Le sang éjecté du ventricule gauche est saturé en oxygène. Il est normalement destiné aux organes systémiques (notamment les reins, le tube digestif et le système nerveux central) (6). L'action du canal artériel soustrait une partie du débit du ventricule gauche vers la circulation pulmonaire, soustrait une partie de l'irrigation artérielle des organes systémiques qui de ce fait souffrent d'hypoxie-ischémie alors que les poumons sont au contraire en surcharge circulatoire. L'intensité de la souffrance ischémique provoquée dans les organes par le canal artériel est supposée être directement en rapport avec le volume de sang dévié dans le shunt ductal. L'évaluation de la sévérité du canal artériel correspond pratiquement à la détermination du volume de sang qui passe dans le shunt ductal. Etant donné que la mesure directe du volume sanguin qui passe dans le shunt ductal n'est pas accessible directement, plusieurs méthodes ont été proposées pour l'approcher. Le plus souvent, il s'agit de méthodes d'où l'on pense dégager la proportion du débit cardiaque qui est détourné dans le shunt ductal. Les critères tirés de l'évaluation de la taille du shunt ductal, avec d'autres éléments cliniques et évolutifs, constituent la base de l'évaluation de la sévérité du canal artériel.

C/ Marqueurs de sévérité et mécanismes de décision pour traiter le canal artériel

1.1.1. Marqueurs cliniques

Les signes cardiaques (souffle cardiaque, tachycardie persistante, hypotension artérielle, choc de pointe…) ou respiratoires (cardiomégalie ou syndrome alvéolaire, augmentation des besoins ventilatoires) sont non spécifiques et parfois tardifs.

1.1.2. Marqueurs biochimiques

Le BNP (β- natriuretic peptide) et le NT pro BNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, son précurseur inactif) ont montré une corrélation forte avec la sévérité du shunt ductal, le pronostic respiratoire, la mortalité et le pronostic neurodéveloppemental (7). Ces deux hormones qui s'élèvent rapidement dans le sang en cas d'insuffisance cardiaque. Martinovici et al.(8) ont montré une diminution significative de leur taux sanguin lorsque le canal artériel est fermé (9).

1.1.3. Marqueurs pléthysmographiques

Les caractéristiques de la propagation de l'onde de pouls artérielle est dépendante des propriétés mécaniques des vaisseaux sanguins (diamètre interne et rigidité) et de la viscosité selon la loi Moens-Korteweg. Goudjil et al (10) ont ainsi montré que la persistance du canal artériel était associée à une augmentation de la différence d'onde de pouls entre le membre supérieur droit (territoire pré-ductal) et un membre inférieur (territoire post-ductal). Par ailleurs, l'indice de perfusion cutanée est obtenu par l'analyse des rayons lumineux émis par des LED infra-rouges et transmis par le capteur d'oxymétrie de pouls. (technique non invasive) (11). Gomez-Pomar et al. ont montré une différence significative de l'index de perfusion entre des prématurés de moins de 29 SA avec ou sans PCA d'index de perfusion chez des prématurés de moins de 29 SA (12). Enfin, la saturation cérébrale en oxygène mesurée par la NIRS (spectroscopie dans le proche infrarouge) permet d'estimer la perfusion tissulaire (13). Lemmers et al. ont montré que la saturation cérébrale en oxygène était plus faible chez les prématurés présentant un PCA comparativement à ceux dont le canal artériel était fermé (14).

1.1.4. Marqueurs hématologiques

- Numération des plaquettes :

Les études publiées dans la littérature sont discordantes en ce qui concerne la numération plaquettaire (15). Echtler et al.(16) ont montré qu'une thrombopénie le premier jour de vie était significativement associée à un canal artériel persistant (étude rétrospective chez des prématurés de 24 à 30 semaines d'aménorrhée) contrairement à Bas-Suarez et al(17) qui n'ont pas pu aboutir à la même conclusion. L'existence d'une corrélation négative entre la numération et la taille des plaquettes a nécessité de développer le concept de masse plaquettaire (nombre moyen de plaquettes multiplié par le volume plaquettaire moyen) comme meilleur prédicteur de production/ régulation de la coagulation. Akar et al.(18), cependant n'ont pas pu trouver d'association entre la masse plaquettaire et la persistance du canal artériel.

- Numération des globules blancs :

Le rapport PNN/Lymphocytes est utilisé comme marqueur de l'inflammation dans les maladies cardiovasculaires chez l'adulte (19). Un taux élevé de neutrophiles ou un faible taux de lymphocytes est associé à une augmentation de la réponse inflammatoire. Temel et al.(20) ont montré une corrélation positive entre l'âge gestationnel, le poids corporel et la persistance du canal artériel chez des prématurés de 25 à 37 semaines d'aménorrhée.

- Distribution du volume érythrocytaire :

L'incidence du canal artériel persistant augmente en cas de chorioamniotite et de sepsis correspondant à un état inflammatoire important en association avec une hypoxie à l'origine d'une augmentation de l'indice de distribution des globules rouges (RDW). Le RDW correspond à la mesure de la variabilité de la taille des globules rouges circulant (21,22). Il est exprimé en pourcentage du coefficient de variation du volume de distribution des globules rouges (valeur de référence entre 11-14% chez l'adulte). Garofoli et al.(23) ont montré une augmentation significative du RDW chez les prématurés nécessitant un traitement médical ou chirurgical de canal artériel. Par ailleurs, le RDW était de 17.86 % pour les prématurés de 32 à 34 semaines d'aménorrhée et 16.65 % pour les nouveau-nés de 37 à 42 SA.

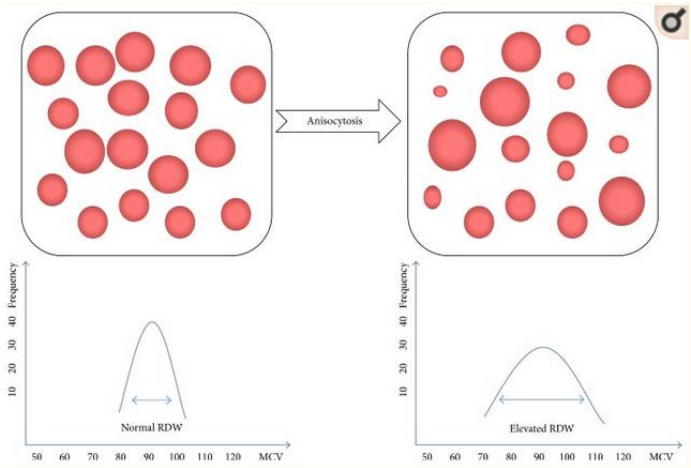

Figure 2 Illustration du principe de la détermination de l'anisocytose et du RDW. Adapté de : Ning Li, Heng Zhou, et Qizhu Tang, « Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases », Disease Markers *2017 (2017)(22)*

- Distribution du volume érythrocytaire et numération plaquettaire :

L'index combiné (red cell distribution width-to-platelet ratio : RPR) défini par le rapport RDW/Numération plaquettaire est un nouvel index facilement calculable, qui a montré une haute valeur prédictive des maladies inflammatoires hépatiques et cardiaques chez l'adulte (23). Özer Bekmez et al.(24) ont ainsi montré qu'un RPR élevé était associé avec un canal artériel persistant hémodynamiquement significatif.

1.1.5. Marqueurs échographiques

Depuis plus de 10 ans, l'échographie est donc devenue essentielle pour le diagnostic du canal artériel et pour l'évaluation des critères de sévérité du shunt ductal (25). La définition actuelle d'un canal hémodynamiquement significatif est problématique car elle est basée exclusivement sur la taille du shunt ductal sans prendre en compte le poids du prématuré ou son âge gestationnel.

- Ainsi, le rapport OG/Ao ≥1.5 est un critère simple et utile. Cependant, son utilisation dans les 24 premières heures n'est pas recommandée en raison du risque de faux négatif (CIA, FOP). Le shunt ductal gauche-droit est visualisé entre l'isthme aortique et l'artère pulmonaire.
- Un canal artériel persistant est considéré comme significatif lorsqu'il est associé à au moins un des deux critères échographiques principaux de sévérité (10) : diamètre du canal > 2 mm et/ ou le rapport oreillette gauche/ diamètre de l'aorte > 1.4) et au moins un autre critère secondaire de sévérité (une vitesse maximale du canal < 1,2 m/s, une vitesse moyenne dans l'artère pulmonaire gauche > 0,4 m/s avec une vitesse diastolique dans l'artère pulmonaire gauche > 0,2 m/s.
- Marqueurs de la phase d'évaluation des critères de sévérité du shunt ductal : l'étude de Su et al. en 1999 (26) a permis d'établir les phases d'évolution du canal artériel selon l'aspect du flux ductal : 1- hypertension pulmonaire avec un flux bidirectionnel (shunt droit- gauche prédominant), 2- flux bidirectionnel (shunt gauche- droit prédominant) en cours d'installation ; 3- CA significatif gauche-droit avec un profil pulsatile de Vmax > 1.5 m/s : stigmate de sévérité ; et 4- CA en voie de fermeture gauche -droit, avec un profil de flux rapide (Vmax > 1.5 m/s). Par ailleurs, un flux diastolique inversé dans l'aorte descendante ou un flux nul ou inversé dans les artères cérébrales ou rénales peut aussi indiquer un shunt ductal hémodynamiquement significatif.

- L'association de ces critères et la répétition de leur mesure dans le temps augmentent la performance clinique de l'échographie. En effet, de précédentes études ont montré qu'un diamètre de plus 2 mm était associé dans 41.2% des cas avec un canal artériel persistant d'hypertension pulmonaire qui a été traité alors qu'il demeurait non significatif et aurait probablement pu se fermer spontanément. MacNamara et al ont ainsi proposé des critères cliniques et échographiques de canal artériel hémodynamiquement significatif (Figure 2) (5,25).

Clinical	Echocardiography
C1 Asymptomatic	E1 No evidence of ductal flow on two-dimensional or Doppler interrogation
C2 Mild Oxygenation difficulty (OI <6) Occasional (<6) episodes of oxygen desaturation, bradycardia or apnoea Need for respiratory support (nCPAP) or mechanical ventilation (MAP <8) Feeding intolerance (>20% gastric aspirates) Radiologic evidence of increased pulmonary vascularity	E2 Small non-significant ductus arteriosus Transductal diameter <1.5 mm Restrictive continuous transductal flow (DA V_{max} >2.0 m/s) No signs of left heart volume loading (eg, mitral regurgitant jet >2.0 m/s or LA:Ao ratio >1.5:1) No signs of left heart pressure loading (eg, E/A ratio >1.0 or IVRT >50) Normal end-organ (eg, superior mesenteric, middle cerebral) arterial diastolic flow
C3 Moderate Oxygenation difficulty (OI 7–14) Frequent (hourly) episodes of oxygen desaturation, bradycardia or apnoea Increasing ventilation requirements (MAP 9–12) Inability to feed due to marked abdominal distension or emesis Oliguria with mild elevation in plasma creatinine Systemic hypotension (low mean or diastolic BP) requiring a single cardiotropic agent Radiological evidence of cardiomegaly or pulmonary oedema Mild metabolic acidosis (pH 7.1–7.25 and/or base deficit −7 to −12.0)	E3 Moderate HSDA Transductal diameter 1.5–3.0 mm Unrestrictive pulsatile transductal flow (DA V_{max}<2.0 m/s) Mild-moderate left heart volume loading (eg, LA:Ao ratio 1.5 to 2:1) Mild-moderate left heart pressure loading (eg, E/A ratio >1.0 or IVRT 50–60) Decreased or absent diastolic flow in superior mesenteric artery, Middle cerebral artery or renal artery
C4 Severe Oxygenation difficulty (OI >15) High ventilation requirements (MAP >12) or need for high-frequency modes of ventilation Profound or recurrent pulmonary haemorrhage "NEC-like" abdominal distension with tenderness or erythema Acute renal failure Haemodynamic instability requiring >1 cardiotropic agent Moderate-severe metabolic acidosis (pH<7.1) or base deficit >−12.0	E4 Large HSDA Transductal diameter >3.0 mm Unrestrictive pulsatile transductal flow Severe left heart volume loading (eg, LA:Ao ratio >2:1, mitral regurgitant jet >2.0 m/s) Severe left heart pressure loading (eg, E/A ratio >1.5 or IVRT >60) Reversal of end-diastolic flow in superior mesenteric artery, middle cerebral artery or renal artery

BP, blood pressure; DA V_{max}, ductus arteriosus peak velocity; E/A, early passive to late atrial contractile phase of transmitral filling ratio; IVRT, isovolumic relaxation time; LA: Ao ratio, left atrium to aortic ratio; MAP, mean airway pressure; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure; NEC, necrotising enterocolitis; OI, oxygenation index.
Patients should be assigned both a clinical and echocardiography stage (eg, neonate with severe oxygenation failure, pulmonary haemorrhage and a 3.2 mm unrestrictive left-to-right shunt will be C4-E4 class HSDA).
Detailed discussion of the echocardiography parameters is beyond the scope of this perspective.

Figure 3 Critères échographiques de sévérité pour le canal artériel. Adapté de : P. J McNamara et A. Sehgal, « Towards Rational Management of the Patent Ductus Arteriosus: The Need for Disease Staging », Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition *92, n° 6 (1 novembre 2007): F424-27(5)*

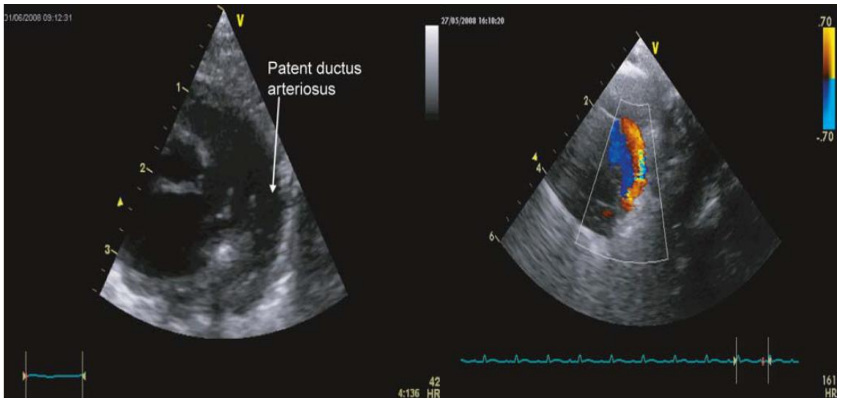

Figure 4 Images échographiques d'un canal artériel persistant avec un shunt gauche- droit (flux rouge à droite) Adapté de : Arvind Sehgal et Patrick J. McNamara, « Does Echocardiography Facilitate Determination of Hemodynamic Significance Attributable to the Ductus Arteriosus? », European Journal of Pediatrics *168, n° 8 (août 2009): 907-14(25)*

1.1.6. Intérêt de l'évaluation de la sévérité du canal artériel

Une conception acceptée d'une grande partie des praticiens est celle de la responsabilité du canal artériel dans l'augmentation du risque des complications néonatales associées. Le corollaire est qu'obtenir d'interrompre le canal artériel aiderait à prévenir les complications ou à les atténuer. Cette interprétation même si elle est répandue reste encore très discutée, car beaucoup d'autres praticiens pensent que le canal artériel et les complications associées sont toues des conséquences de mécanismes plus complexes ; il n'existerait donc pas entre eux de relation directe de cause à effet.

D/ Modalités et limites des traitements du canal artériel

L'ibuprofène est utilisé en première ligne du traitement médical du canal artériel (27). De 1976 à 2004, l'indométacine a été l'AINS utilisé pour le traitement du PCA jusqu'à ce que la forme IV de l'ibuprofène obtienne son autorisation de mise sur le marché dans les années 2000. Les données de la littérature ont montré que l'ibuprofène était aussi efficace que l'indométacine pour la fermeture du PCA avec notamment moins d'altération sur la circulation cérébrale, intestinale et rénale (28). L'administration prophylactique d'indométacine dans les douze premières heures de vie, diminue le risque d'hémorragie pulmonaire et d'hémorragie cérébrale intraventriculaire de grade 3 ou 4 mais n'améliore pas le développement psychomoteur à long terme ou le pronostic respiratoire (29). La diminution du risque d'hémorragie intraventriculaire précoce peut ne pas être liée à la fermeture du PCA sachant que cette neuroprotection n'est pas reproductible dans les études en cas de traitement curatif du PCA avec l'ibuprofène. L'efficacité de l'ibuprofène pour la fermeture du CA en elle-même, et dans la prévention de l'hémorragie pulmonaire précoce est bien documentée (30).

En revanche, les bénéfices sur la mortalité, la bronchodysplasie et le devenir neurocognitif avec l'utilisation d'ibuprofène sont encore débattus (29). Malgré les bénéfices, le traitement par ibuprofène chez les nouveau-nés prématurés comprend également des risques. Les types d'effets adverses habituellement attribués à l'ibuprofène peuvent également être observés comme conséquences des désordres circulatoires associés au PCA (5). Les risques inhérents à l'ibuprofène sont largement répertoriés dans la littérature.

Le traitement par ibuprofène peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux (perforation intestinale spontanée, entérocolite nécrosante), une insuffisance rénale transitoire (oligurie, augmentation de l'urée et de la créatinine dans le sang, insuffisance rénale), une hyperbilirubinémie, et une altération de la perfusion cérébrale. Les contre-indications au traitement par ibuprofène sont donc : l'infection mettant en jeu le pronostic vital ; toute hémorragie, en particulier hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale ; la thrombocytopénie ou troubles de la coagulation ; l'insuffisance rénale significative ; la cardiopathie congénitale quand l'ouverture du canal artériel est nécessaire pour assurer un débit sanguin pulmonaire ou systémique satisfaisant (par exemple atrésie pulmonaire, tétralogie de Fallot grave, coarctation de l'aorte grave) ; et l'entérocolite nécrosante connue ou suspectée.

Ainsi, malgré plusieurs décennies de recherche, il semble toujours difficile d'établir un consensus sur la prise en charge optimale des nouveau-nés avec PCA (31). Malgré des données pharmacocinétiques rassurantes, le traitement oral par ibuprofène est encore peu utilisé, alors qu'une forte dose d'ibuprofène oral était associée dans les études à une fermeture du PCA plus importante qu'avec des doses IV d'ibuprofène ou d'indométacine et qu'il n'est pas associé à une augmentation du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante ; suggérant qu'un PCA est en lui-même un facteur de risque significatif d'entérocolite nécrosante (28).

La prise en charge du canal artériel a évolué en 40 ans passant du traitement prophylactique au traitement conservateur qui consistait au départ en un traitement médical ou chirurgical en cas de critères cliniques et échocardiographiques de sévérité à récemment l'absence de traitement spécifique (traitement symptomatique uniquement : restriction hydrique ou assistance ventilatoire). Mitra and al (28) ont montré qu'un traitement placebo ou conservateur n'était pas associé avec une augmentation de la mortalité, du nombre d'entérocolite nécrosante ou une hémorragie cérébrale. D'autres études restent nécessaires pour évaluer si le traitement du PCA améliore le pronostic d'évolution du prématuré. L'alternative au traitement médicamenteux est la ligature chirurgicale permettant une fermeture rapide et définitive avec cependant le risque post-opératoire d'une instabilité hémodynamique et d'une défaillance respiratoire nécessitant une escalade de soins de support intensifs (29). Les risques à long terme incluent la paralysie des cordes vocales par lésion du nerf récurrent ou la paralysie diaphragmatique, un chylothorax et une scoliose.

Le risque de bronchodysplasie, de rétinopathie et de trouble neuro-développemental est par ailleurs augmenté. Ainsi une technique de fermeture du PCA percutanée (cathétérisme) a été développée et montre des résultats prometteurs.

E/ Corrélations cliniques entre les critères de sévérité échographiques du canal artériel et le pronostic d'évolution des prématurés

Le consensus tacite qui voudrait que tout canal artériel persistant soit pathologique est trop simple (25). Dans certaines situations cliniques il peut être non symptomatique alors que dans d'autres situations il peut être à l'origine de conséquences pathologiques importantes avec la nécessité d'une détection et d'un traitement précoces pour prévenir une morbidité néonatale. A court terme la présence d'un canal artériel hémodynamiquement significatif entraine une hypotension précoce avec nécessité d'introduire des amines vasopressives comme la dopamine ou la dobutamine. Cependant ces traitements pourraient majorer le shunt ductal gauche-droit en augmentant les résistances vasculaires systémiques.

Le manque d'évidence sur la relation de cause à effet, d'échec du traitement médical et de risque inhérent au traitement médical ou chirurgical ont amené les cliniciens à se demander quand une prise en charge était réellement nécessaire. Il est nécessaire de considérer la présence d'un canal artériel hémodynamiquement significatif comme un continuum physiologique avec un spectre d'effets cliniques dépendant du volume du shunt transductal et de la capacité du myocarde immature à s'adapter. De récentes études sur les AINS n'ont pas montré une diminution significative de la morbidité néonatale chez les prématurés avec un PCA. Bien que la présence d'un canal artériel hémodynamiquement significatif soit liée à d'importantes morbidités néonatales comme une insuffisance respiratoire chronique ou une entérocolite nécrosante, il y a peu d'évidence que le traitement améliore le pronostic à court et long terme. Cela peut être expliqué par le fait que la définition de l'insuffisance respiratoire chronique est multifactorielle et ne prend pas en compte les différents stades de sévérité de la maladie. Dans les principales études, les prématurés nécessitant une faible oxygénothérapie sont catégorisés de la même manière que ceux nécessitant une ventilation par oscillations à haute fréquence ou du monoxyde d'azote inhalé.

Malgré d'âpres discussions existant concernant l'intérêt ou le danger d'activer la fermeture du canal artériel (31), le traitement par inhibiteurs de COX1 (ibuprofène, indométacine), paracétamol et le traitement chirurgical restent de pratique courante (27).

Les critères échographiques classiquement appliqués (25) pour orienter la prise en charge du canal artériel restent faiblement corrélés avec le devenir ultérieur des prématurés traités (29); ce qui explique l'activité très intense qui existe dans la recherche des marqueurs alternatifs reposant sur des principes indépendants de l'échographie.

Ainsi, les caractéristiques de la distribution statistique du volume des hématies (RDW) sont l'objet d'études visant à dégager des corrélations intéressantes pour la sévérité de l'état du patient dans certaines maladies chez l'adulte et l'enfant (23). Les caractéristiques de RDW ont été bien étudiées chez le nouveau-né sain à terme, en cas de retard de croissance intra-utérin et chez le nouveau-né prématuré. Des résultats sont peu nombreux et restent contradictoires sur l'intérêt de la détermination de RDW et du ratio RPR = RDW/Numération plaquettaire chez le prématuré pour évaluer la sévérité du canal artériel (24).

L'objectif principal de notre projet actuel est d'évaluer les corrélations entre le ratio-RPR (RDW/Taux des plaquettes) et le statut de sévérité du shunt ductal déterminé par les critères classiques d'échographie doppler trans-thoracique chez les prématurés au cours de la surveillance du canal artériel.

Tout ceci pour vérifier, la reproductibilité des résultats publiés par d'autres auteurs avant nous, sur notre population de prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée hospitalisés au CHU Amiens-Picardie en 2018 et 2019. L'objectif secondaire était de vérifier si les corrélations étudiées persistaient même après la prise en compte des facteurs confondants tels que l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'hémorragie intraventriculaire, le sexe, la détresse respiratoire et le traitement par amines vasoactives et par lipides intraveineux.

2. Matériel et méthodes

A/ Population de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et monocentrique. Les dossiers médicaux électroniques sur DXCare® de tous les enfants admis dans le service de réanimation néonatale du CHUAP entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2019 ont été examinés. Les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée ont été inclus dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient : la présence de malformations congénitales dont cardiaques, le décès durant les 48 premières heures de vie, le transfert au CHUAP après la première semaine de vie. La direction de la recherche locale avait approuvé l'étude. Nous avons relevé les données cliniques des patients (âge gestationnel, sexe, poids/taille/périmètre crânien de naissance), ainsi que les caractéristiques périnatales et néonatales (chorioamnionite, oligoamnios, hydramnios, pathologie placentaire vasculaire ou hémorragique, grossesse simple/gémellaire, corticothérapie anténatale pour la maturation foetale et la neuro-protection fœtale par sulfate de magnésium, mode d'accouchement, inborn/outborn, survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, score d'Apgar, index de risque clinique pour le nouveau-né (CRIB), présence d'un PCA, traitement par ibuprofène ou ligature chirurgicale, hémorragie pulmonaire, dysplasie bronchopulmonaire (DBP, définie par la dépendance à l'oxygène à 36 semaines d'aménorrhée conjuguée à des symptômes respiratoires cliniques persistants et à des anomalies compatibles aux radiographies pulmonaires (33)), traitement antibiotique, support respiratoire, administration de surfactant par la sonde d'intubation trachéale, administration du surfactant par la technique LISA, entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) codée selon la classification de Bells modifiée (figure 5) (34), hémorragie intra-ventriculaire (HIV) selon la classification de Papile (figure 6) (35), hydrocéphalie post-hémorragique et dérivation ventriculaire, support circulatoire par amines vasopressives, monoxyde d'azote inhalé dans les 72 premières heures de vie, la survenue du décès, et la durée d'hospitalisation. La significativité du CA a été définie selon les critères communément admis dans la littérature (25), et la qualité de la croissance pondérale a été évaluée par le petit poids pour l'âge gestationnel selon les courbes AUDIPOG.

Les données biologiques recueillies avant et après le début de traitement d'un PCA par ibuprofène correspondaient à la créatininémie, le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen, le taux de globules rouges, les caractéristiques de la distribution statistique du volume des hématies (RDW), la numération plaquettaire et le ratio RPR=RDW/PLT (10^9/L) a été calculé.

Stage	Classification	Radiologic signs	Intestinal signs
IA	Suspected NEC	Normal or intestinal dilation, mild ileus	Elevated pre-gavage residuals, mild abdominal distention, emesis, guaiac-positive stool
IB	Suspected NEC	Same as above	Bright red blood from rectum
IIA	Definite NEC: mildly ill	Intestinal dilation, ileus, pneumatosis intestinalis	Same as above, plus absent bowel sounds, +/– abdominal tenderness
IIB	Definite NEC: moderately ill	Same as IIA, plus portal vein gas, with or without ascites	Same as above, plus absent bowel sounds, definite abdominal tenderness, +/– abdominal cellulitis or right lower quadrant mass
IIIA	Advanced NEC: severely ill, bowel intact	Same as IIB, plus definite ascites	Same as above, plus signs of generalized peritonitis, marked tenderness, and distention of abdomen
IIIB	Advanced NEC: severely ill, bowel perforated	Same as IIB, plus pneumoperitoneum	Same as IIIA

Figure 5 Classification *de Bell pour les* entérocolites ulcéro-nécrosantes. Adapté de : *M.J. Möller, T. Paul, et S. Seeliger, « Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns »,* Journal of Neonatal-Perinatal Medicine *9, n° 3 (16 septembre 2016): 233-42 (34)*

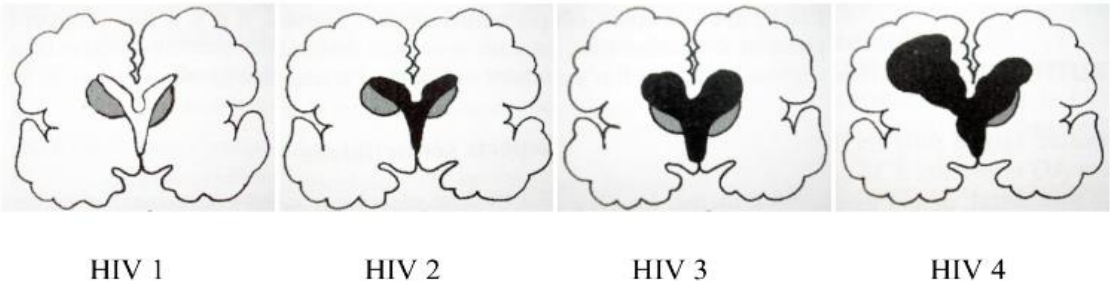

Figure 6 Classification de Papile sur les hémorragies intraventriculaires. Adapté de : Marie-Amélie Rocchisani, « Hémorragies intra ventriculaires fœtales de grade III et devenir neurologique », s. d., 80.(35)

B/ Protocole de l'étude

1) Classification de patients dans 2 groupes selon qu'il existait (CAHS) un canal artériel significatif ou pas (Non-CAHS)

Le CHUAP, est l'un des deux hôpitaux universitaires de la région Hauts-de-France, comprend une unité de réanimation de niveau 3 apportant des soins aux nouveau-nés prématurés à partir de 23 semaines d'aménorrhée. Dans cette unité, l'évaluation écho cardiographique du canal artériel débute au 2ème jour de vie, puis toutes les 24 heures pour les enfants prématurés nés avant 28 semaines APC et toutes les 48 heures pour les enfants prématurés nés après 28 semaines APC. Tous les pédiatres de l'unité sont formés à la pratique de l'échographie trans-thoracique. L'évaluation du canal artériel, à l'aide de critères échographiques (Figure 7) (25), a permis une classification en 2 catégories : CA hémodynamiquement significatif et CA hémodynamiquement non significatif.

Les enfants sont traités avec de l'ibuprofène lorsque le CA montre des critères de significativité à l'échographie, associés à des symptômes cliniques, et en l'absence de contre-indication à ce produit.

2) Appariement des patients en fonction du terme de naissance

Plusieurs études montrent que la maturation de l'enfant est un déterminant qui influence fortement diverses caractéristiques hématologiques. Ce facteur n'a pas été pris en compte dans la plupart d'études que nous avons pu trouver dans la littérature. Pour y pallier dans notre étude actuelle, nous avons procédé à un appariement (1 :1, c.à.d. 1 cas d'enfant « cahs » pour 1 témoin « non-cahs ») des patients avec la contrainte de l'âge gestationnel à la naissance qui ne devait pas différer de plus de 0.5 semaines (c.à.d. ± 3 j) entre les deux enfants d'une même dyade.

Dans cette étude, toutes les évaluations ont été réalisées avec le même échographe CX 50 POC (Philips®, Amsterdam, Pays-Bas).

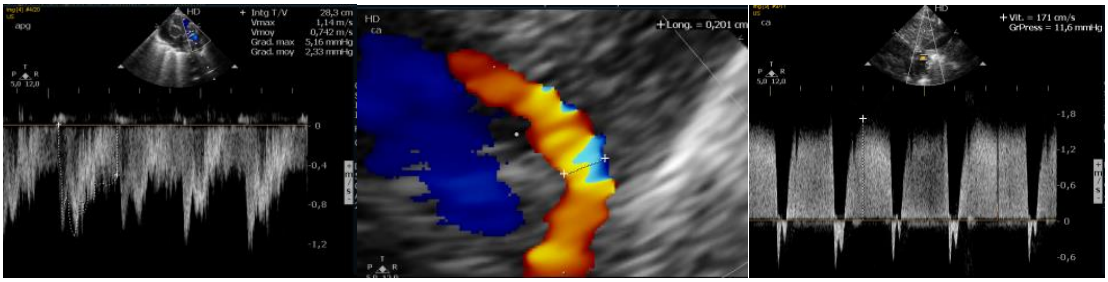

Figure 7 Critères échographiques de sévérité du canal artériel au CHUAP (à gauche : flux sanfuin dans l'artère pulmonaire gauche, au milieu : taille du canal artériel, à droite : vitesse du shunt ductal)

C/ Analyses statistiques

La description des variables quantitatives a été effectuée par la moyenne et l'écart type. Nous avons utilisé le test t pour la comparaison des groupes 2 par 2 pour les variables quantitatives. La description des variables qualitatives a été effectuée par la proportion et l'effectif; la comparaison des groupes pour les proportions a été effectuée par le test du chi carré. Les tests non paramétriques ont été appliqués pour les variables qui n'étaient pas gaussiennes. La régression logistique conditionnelle univariée et multivariée a été utilisée pour étudier la liaison entre RPR et le statut du canal artériel en tenant compte des facteurs confondant. Le seuil de significativité statistique (erreur-α) était fixé à 5% ($p < 0,05$). Les analyses statistiques ont toutes été effectuées à l'aide des bibliothèques statistiques du langage de programmation R.

4. Résultats

Deux cent quatre-vingt-douze nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée ont été admis dans l'unité de réanimation du CHUAP entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2019. Parmi eux, 21 n'ont pas été inclus dans notre étude pour différentes raisons : cardiopathies congénitales (n = 5), malformations congénitales majeures (n = 2), transfert au CHUAP après la première semaine de vie (n=3) et enfin la survenue d'un décès avant 48 heures de vie (n=11). Parmi ces 11 enfants décédés, 4 ont souffert de troubles hémodynamiques, 3 d'une hypertension pulmonaire, 3 d'une anoxie périnatale, 1 d'un choc septique et 1 d'une hémorragie pulmonaire. Ainsi, 271 prématurés (129 F / 142 M) ont été inclus dans notre étude. Parmi eux quatorze n'ont pas été inclus dans les analyses à cause de données manquantes. Il restait 257 patients pour l'étude : 163 n'avaient pas de canal artériel hémodynamiquement significatif (CAHS) et 94 présentaient un CAHS. Les deux groupes étant très différents par rapport à l'âge gestationnel (29.2 en cas d'absence de CAHS vs 26.6 en cas de CAHS) et sachant que le RDW est très influencé par l'âge gestationnel, nous avons procédé à une analyse appariée. Dans un premier temps, nous avons recherché les couples d'enfant dont l'âge gestationnel ne différait pas de plus de 0.5 semaines l'un de l'autre et qui appartenaient chacun aux deux groupes. Nous avons donc gardé uniquement pour cette analyse 132 enfants (figure 8). Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces prématurés sont présentées dans les tableaux 1 à 4.

Le terme de naissance des patients de notre étude était de 27.5 ± 0.3 SA ; les deux groupes appariés étaient comparables pour le terme de naissance ainsi que pour la plupart des caractéristiques périnatales de base (Tableau 1). La première détermination de RPR était de 0.12 ± 0.21 dans l'ensemble de la population (Tableau 2); elle n'était pas différente (p=0.23) entre les deux groupes : 0,10 ±0.07 (Non-CAHS) et 0.14 ± 0.29 (CAHS). La numération des globules rouges était plus élevée chez les patients du groupe Non-CAHS (3.9 ±0.7/mm^3) que chez ceux du groupe CAHS (3.6 ± 0.5/mm^3). Les deux groupes différaient également dans la même façon pour la valeur de la concentration d'hémoglobine à l'admission dans le service. Les valeurs de RPR, GR et Hb sur les bilans réalisés à J3 environ (après le début du traitement) étaient comparables à ceux du premier jour de vie et les résultats de la comparaison des deux groupes figurent dans le tableau 3.

Dans le tableau 4, peuvent être trouvés les résultats de l'analyse multivariée qui englobe RPR et les différents autres facteurs susceptibles de modifier sa valeur et qui s'étaient révélés significatifs à $p<0.25$ en analyse univariée. Seuls le taux de globules rouges et la qualité de croissance staturale montraient une association indépendante avec le canal artériel significatif.

En analyse multivariée, aucune caractéristique obstétricale n'a montré d'association avec la valeur de RPR, de même que les analyses biochimiques sur le sang du nouveau-né à l'admission (protidémie, créatininémie et lactates).

La deuxième détermination de RPR réalisée correspondant à la situation après traitement par ibuprofène, n'était pas non plus différente dans les 2 groupes (CAHS vs Non-CAHS).

Figure 8 Flux des patients dans notre étude

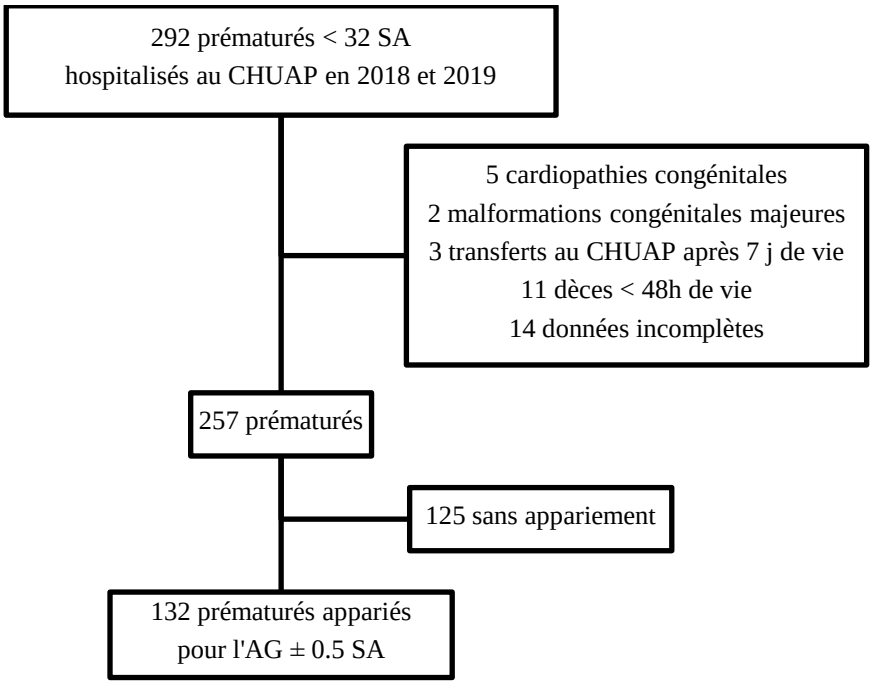

Tableau 1 Caractéristiques démographiques néonatales

Caractéristiques	Non-CAHS N=66	CAHS N=66	Total N=132	P (entre Non-CAHS et CAHS)
AGN (SA)	27.6 ± 1.7	27.3 ± 1.8	27.5 ± 0.3	0.45
PN_audipog	48.6 ± 32.3	53.6 ± 30.6	51.1 ± 31.5	0.36
TN_audipog	43.7 ± 28.6	43.8 ± 29.2	46.2 ± 29.9	0.33
Genre F % (n)	56.1% (37)	45.4% (30)	50.8% (67)	0.20
Apgar 1	6.6 ± 2.7	5.8 ± 3.4	6.2 ± 3.1	0.20
Apgar 5	8.2 ± 1.7	7.4 ± 2.8	7.8 ± 2.4	0.08
Lisa (%)	27.7%(18)	10.8%(7)	19.2%(25)	0.014
CRIB	9.6±3.3	10.1±3.5	9.9±3.4	0.41
Hgie pulmonaire (%)	6.1%(4)	13.6%(9)	9.8%(13)	0.14
Bronchodysplasie	32.6±20.3	43.5±33.4	38±28	0.02
CAN (%)	67.7%(44)	43.9%(29)	55.7%(73)	0.006
Sulfate. Magnésium (%)	73.8%(48)	57.6%(38)	65.8%(86)	0.05
Chorioamniotite (%)	31.8(21)	21.2%(14)	26.5%(35)	0.17
ECUN ≥ 2	9.1%(6)	16.7%(11)	12.9%(17)	0.19
HIV3-4 (%)	24.2%(16)	24.2%(16)	24.2%(32)	1
ATB>72h (%)	84.8%(56)	92.4%(61)	88.6%(117)	0.17
Transfusion > 1 (%)	21.2%(14)	27.3%(18)	24.2%(32)	0.41
Décès (%)	20%(13)	31.8%(21)	25.9%(34)	0.12

AGN : âge gestationnel à la naissance ; PN : poids de naissance ; TN : taille de naissance ; Genre F : féminin ; CRIB : Clinical Risk Index for Babies ; LISA : Less invasive surfactant administration ; Hgie : hémorragie ; CAN : corticothérapie anténatale ; ECUN : entérocolite ulcéronécrosante ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; ATB : antibiothérapie

Tableau 2 Caractéristiques hématologiques avant traitement du canal artériel

Caractéristiques	Non-CAHS N=66	CAHS N=66	Total N=132	P (entre Non-CAHS et CAHS)
Hb_1 (mmol/l)	14.3 ± 2.1	13.3 ± 2.0	13.8 ± 0.4	0.005
GR_1 (/mm^3)	3.9 ± 0.7	3.6 ± 0.5	3.8 ± 0.6	0.016
VGM_1	114.8 ± 9.3	114.9 ± 8.5	114.9 ± 8.9	0.93
Plq1 x10^3(/mm^3)	201.4 ± 63.6	190.9 ± 65.3	196.2 ± 64.4	0.35
Vol-Plaq_1	9.2±0.9	9 ± 0.8	9.1 ± 0.8	0.43
RDW_1	17.3 ± 1.4	17.3±1.4	17.3 ± 1.4	0.85
RPR_1	0.10 ± 0.07	0.14 ± 0.29	0.12± 0.21	0.23

Hb : Hémoglobine ; GR : globules rouges ; VGM : volume globulaire moyen ; Plq : plaquettes ; RDW distribution du volume érythrocytaire

Tableau 3 Caractéristiques hématologiques après le début du traitement du canal artériel

Caractéristiques	Non-CAHS N=66	CAHS N=66	Total N=132	P (entre Non-CAHS et CAHS)
Hb_2 (mmol/l)	13.3 ± 2.6	11.6 ± 2.0	12.6 ± 2.4	0.0005
GR_2 (/mm^3)	3.76 ± 0.73	3.35 ± 0.59	3.55 ± 0.69	0.0007
VGM_2	112.3 ± 9.5	110.7 ± 13.6	111.5 ± 11.7	0.44
Plq2 x10^3(/mm^3)	298 ± 108	178 ± 79.9	188 ± 75.4	0.24
Vol-Plaq_2	10.1±1.1	10.4 ± 2.9	10.3 ± 2.2	0.41
RDW_2	18.3 ± 2.2	18.4±2.3	18.3 ± 2.3	0.75
RPR 2	0.12 ± 0.1	0.14 ± 0.11	0.13± 0.09	0.25

Hb : Hémoglobine ; GR : globules rouges ; VGM : volume globulaire moyen ; Plq : plaquettes ; RDW distribution du volume érythrocytaire

Tableau 4 Analyse multivariée

Caractéristiques	Coeff.(a)	P univarié	Coeff.(b)	P multivarié
RPR1	1.46	0.32		
GR1	-0.8	0.021	-2.61	0.04
Croissance staturale	0.009	0.21	0.15	0.02
ARCF	-0.61	0.13		
Outborn	1.4	0.005	6.5	0.08
CAN	-0.86	0.024		
Sulfate Mg	-0.87	0.039		
Chorioamniotite	-0.56	0.152		
Apgar1	-0.1	0.155	-0.76	0.053
CRIB	0.12	0.21	2.43	0.068
LISA	-1.2	0.04		

(a) analyse univariée ; (b) analyse multivariée

GR : globules rouges ; ARCF : Anomalie du rythme cardiaque fœtal ; Outborn : nés hors du CHU ; CAN : Corticothérapie anténatale ; Mg : magnésium, CRIB : Clinical Risk Index for Babies ; LISA : Less invasive surfactant administration

5. Discussion

Notre objectif principal était d'évaluer les corrélations entre le ratio-RPR (RDW/Taux des plaquettes) et le statut de sévérité du shunt ductal déterminé par les critères classiques d'échographie doppler chez les prématurés au cours de la surveillance du canal artériel. Les analyses effectuées dans le cadre de notre étude actuelle n'ont pas retrouvé de corrélation entre le ratio-RPR et le statut de sévérité du canal artériel. Özer Bekmez et al.(24) avait cependant montré qu'un RPR élevé était associé avec un canal artériel persistant hémodynamiquement significatif. (CAHS) ; La publication de Özer Bekmez rapportait une étude rétrospective non appariée sur l'âge gestationnel.

Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre le taux de plaquettes et la présence de CAHS. Cependant, certaines études rétrospectives ont montré une corrélation modérée entre le canal artériel persistant (PCA) et la thrombopénie (34). Une étude de cohorte prospective a mis en évidence une corrélation entre un PCA à 7 jours de vie chez des prématurés < 34 SA et une thrombopénie (<100 000/mm3). Cette étude présentait cependant plusieurs limites notamment un effectif de faible taille, une médiane d'âge gestationnel élevé (31-32 SA) (35). Dans notre étude actuelle, le seul critère hématologique significatif même après l'analyse multivariée était le nombre de globules rouges (p=0.04) sur la numération sanguine réalisée dans les tous premiers jours de vie, lors de l'admission dans le service.

La concentration d'hémoglobine sur le même bilan qui était également très significative en analyse uni-variée, n'a pas été incluse dans le modèle multivariée car elle était fortement corrélée au nombre de globules rouges (0,80, p<0.01) ; ceci pouvait poser un problème de redondance. Le taux d'érythroblastes (globules rouges nucléés) à la naissance était également significativement corrélé avec un PCA dans la littérature (34) ; Les auteurs de cet article avaient émis l'hypothèse que l'augmentation du taux d'érythroblastes était liée à une hypoxémie chronique intra-utérine. En effet, le canal artériel est très sensible au taux d'oxygène dans le sang et une hypoxémie intra-utérine significative pourrait être à l'origine de la persistance du canal artériel chez le nouveau-né. Une grande étude de cohorte, chez des prématurés de moins de 31 SA, a montré un taux d'érythroblaste plus élevé chez les enfants avec CAHS (3770/mm3) par rapport à la valeur trouvée chez les enfants dont le canal artériel était fermé (865/mm3). Un taux d'érythroblastes de 3750/mm3 était lié à la présence d'un CAHS, avec une spécificité de 88% et une sensibilité de 57% (36).

Par ailleurs, le RDW n'était pas un facteur de risque de PCA retrouvé dans notre étude. Garofoli et al.(23) avait cependant montré une augmentation significative du RDW chez les prématurés nécessitant un traitement médical ou chirurgical pour un canal artériel persistant. La figure 8 montre quelques circonstances physiopathologiques d'altération du RDW.

RDW values	Normal	Elevated
Decreased MCV	(i) Anemia of chronic disease (ii) Hemoglobin E trait (iii) Heterozygous thalassemia	(i) Iron deficiency (ii) HbS/Beta thalassemia (iii) Hemolytic anemia (iv) Microangiopathic hemolytic anemia
Elevated MCV	(i) Chronic liver disease (ii) Aplastic anemia (iii) Chemotherapy/antivirals/alcohol	(i) Vitamin B12, folate deficiency (ii) Immune hemolytic anemia (iii) Hereditary spherocytosis
Normal MCV	(i) Anemia of chronic disease (ii) Acute blood loss or hemolysis	(i) Early vitamin B12, folate deficiency (ii) Sickle cell anemia (iii) Transfusions (iv) Chronic hepatobiliary disease

Figure 9 Circonstances physiopathologiquesd'altération du RDW. Adapté de : Ning Li, Heng Zhou, et Qizhu Tang, « Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases », Disease Markers *2017 (2017) (22)*

L'anémie sévère est une cause connue d'hétérogénéité de la taille des globules rouges et d'augmentation du taux de distribution des globules rouges (22). Il a été prouvé que l'anémie est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, les principaux mécanismes incluant un stress inflammatoire, une production inadéquate d'érythropoïèse (39). Les précédentes études ont montré que les cytokines inflammatoires inhibent la maturation de l'érythropoïétine induite par l'érythrocyte en inhibant la moelle osseuse (inhibition des proérythroblastes), ce qui peut être à l'origine de l'augmentation du RDW (40). Les cytokines de l'inflammation peuvent aussi inhiber la synthèse d'EPO (TNF-α, IL-1b, and IL-6) et de l'hémoglobine à l'origine d'une anémie inflammatoire chronique (41). L'inhibition des progéniteurs érythrocytaires de la moelle osseuse désensibilise les récepteurs cellulaires de l'EPO et donc diminue la production des globules rouges (42). L'anémie sévère serait à l'origine d'hypertension pulmonaire secondaire et d'hémolyse secondaire. La présence d'hémoglobine libre plasmatique inactive les vasodilatateurs intrinsèques : NO et arginase-1 ce qui augmente le RDW (par inhibition de la NO synthétase qui diminue la déformabilité des globules rouges) (43).La taille des globules rouges diminue avec leur maturation, ce qui augmente le RDW. Les globules rouges matures ont une capacité d'adhésion aux cellules endothéliales et sont donc thrombogènes. Les données de la littérature confirmerait la corrélation entre les effets prothrombogènes et l'augmentation du RDW dans les maladies vasculaires cérébrales (par activation du système rénine-angiotensine via l'angiotensine II) (44). La croissance staturale était la seule variable clinique indépendamment associée avec la présence d'un canal artériel significatif. Nous n'avons pas d'explication à proposer pour cette corrélation.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat et en comprendre la signification physiologique. Les modifications constatées sur la numération des globules rouges selon le statut du canal artériel sont probablement la conséquence d'une perturbation du foie et de la rate par la baisse du débit splanchnique relatif au shunt ductal ; en effet, le foie et la rate jouent encore un rôle non négligeable sur l'érythropoïèse du prématuré. En analyse univariée, le taux de césarienne, la gémellité, l'oligoamnios, l'hydramnios, l'hémorragie placentaire, les pathologies vasculaires du placenta, la dystocie des épaules, les amines vasopressives, le monoxyde d'azote inhalé, la dérivation ventriculaire et le traitement antifongique n'étaient pas des facteurs de risque de CAHS ($p>0.05$). L'anomalie du rythme cardiologique fœtal était à la limite de la significativité en univarié ($p= 0.07$) mais pas en multivarié (tableau 5). Concernant les données biologiques biochimiques (lactates, protidémie, créatininémie) : il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes uniquement pour la créatininémie ($p=0.01$) mais pas en multivarié.

Par ailleurs, l'évaluation de la bronchodysplasie dans notre étude est sûrement sous-estimée, la plupart des prématurés étant transférés dans des hôpitaux généraux plus proches de leur domicile avant l'âge de 36 semaines d'âge post-conceptionnel. L'Apgar à 1 minute de vie, le score de CRIB et le fait de naître en dehors du CHU étaient à la limite de la significativité en analyse univariée, même si elle n'était pas confirmée en analyse multivariée ; ces résultats pourraient être compatibles avec une sévérité clinique du prématuré en anténatal.

Une des limites de notre étude est la nature rétrospective et monocentrique. Cependant, notre hôpital est le centre de référence pour les nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance dans la région Picardie. Les données hématologiques ont été recueillies avant et après le début du traitement (soit environ J1 et J3). Nous n'avons pas de données biologiques après confirmation échographique de la fermeture du canal artériel. Nous reconnaissons que notre effectif était faible (132/ 271 = 51% des prématurés inclus), cependant, une analyse appariée était indispensable pour éliminer un éventuel biais de confusion sur l'âge gestationnel. En effet, les deux groupes avant appariement étaient très différents par rapport à l'âge gestationnel (29.2 SA en cas d'absence de CAHS vs 26.6 SA en cas de CAHS). Nous notons également que le seul traitement pharmacologique utilisé au CHUAP est l'ibuprofène, alors que d'autres molécules sont utilisées dans les données de la littérature.

7. Conclusion

Les résultats de notre étude actuelle n’ont pas confirmé le ratio-RPR comme critère hématologique discriminant pour le statut de sévérité du canal artériel, tout comme le RDW ou le taux de plaquettes. Le seul critère hématologique indépendant était le taux de globules rouges. D’autres études sont nécessaires pour confirmer cette corrélation et en trouver la signification physiopathologique. La prise en charge du PCA reste controversée, du fait des variations individuelles de la réponse au traitement. Actuellement, les décisions thérapeutiques sont guidées essentiellement par des critères échographiques et des signes d'insuffisance respiratoire. La poursuite de la recherche pour découvrir de nouveaux critères diagnostiques efficaces semble indispensable pour développer des approches individualisées pour assurer une meilleure prise en charge des troubles hémodynamiques et des complications associés au canal artériel.

8. Références bibliographiques

1. Cardiologie des enfants - Les principales malformations congénitales du coeur chez l'enfant - Communications anormales - Cliniques universitaires Saint-Luc [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: http://www.cardiologiedesenfants.be/bon-coeur-coeur-malade/malformations-congenitales/malformations-congenitales.html

2. Hung Y-C, Yeh J-L, Hsu J-H. Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. Int J Mol Sci. 25 juin 2018;19(7).

3. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. J Pediatr. mars 1981;98(3):443‑8.

4. Su B-H, Lin H-C, Chiu H-Y, Hsieh H-Y, Chen H-H, Tsai Y-C. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 18 juill 2007;93(2):F94‑9.

5. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 1 nov 2007;92(6):F424‑7.

6. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics. janv 2009;123(1):e138-144.

7. Slaughter JL, Cua CL, Notestine JL, Rivera BK, Marzec L, Hade EM, et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation. BMC Pediatr. déc 2019;19(1):333.

8. Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P, Najem B, Gulbis B, Maréchal Y. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment. Pediatr Cardiol. oct 2011;32(7):953‑7.

9. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. Pediatrics. févr 2015;135(2):e510-525.

10. Goudjil S, Imestouren F, Armougon A, Razafimanantsoa L, Mahmoudzadeh M, Wallois F, et al. Noninvasive Technique for the Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants by Analyzing Pulse Wave Phases on Photoplethysmography Signals Measured in the Right Hand and the Left Foot. Lionetti V, éditeur. PLoS ONE. 3 juin 2014;9(6):e98763.

11. Kluckow M, Lemmers P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. août 2018;23(4):239‑44.

12. Gomez-Pomar E, Makhoul M, Westgate PM, Ibonia KT, Patwardhan A, Giannone PJ, et al. Relationship between perfusion index and patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatric Research. mai 2017;81(5):775‑9.

13. Cerebral Intravascular Oxygenation Correlates With Mean Arterial Pressure in Critically Ill Premature Infants | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://pediatrics.aappublications.org/content/106/4/625.long

14. Lemmers PMA, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. Pediatrics. janv 2008;121(1):142‑7.

15. Kahvecioglu D, Erdeve O, Akduman H, Ucar T, Alan S, Çakır U, et al. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity. Pediatrics & Neonatology. févr 2018;59(1):53‑7.

16. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med. janv 2010;16(1):75‑82.

17. Bas-Suárez MP, González-Luis GE, Saavedra P, Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. Neonatology. 2014;106(3):188‑94.

18. Akar S, Karadag N, Gokmen Yildirim T, Toptan HH, Dincer E, Tuten A, et al. Does platelet mass influence the effectiveness of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 1 déc 2016;29(23):3786‑9.

19. Huang H-S, Chang H-H. Platelets in inflammation and immune modulations: functions beyond hemostasis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). déc 2012;60(6):443‑51.

20. Temel MT, Coskun ME, Akbayram S, Demiryürek AT. Association between neutrophil/lymphocyte ratio with ductus arteriosus patency in preterm newborns. Bratisl Lek Listy. 2017;118(8):491‑4.

21. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. Clin Chim Acta. 20 nov 2011;412(23‑24):2094‑9.

22. Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. Dis Markers [Internet]. 2017 [cité 25 nov 2020];2017. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606102/

23. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, Borghesi A, Angelini M, Bollani L, et al. The red cell distribution width (RDW): Value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. Hematology. sept 2014;19(6):365‑9.

24. Özer Bekmez B, Tayman C, Büyüktiryaki M, Çetinkaya AK, Çakır U, Derme T. A promising, novel index in the diagnosis and follow-up of patent ductus arteriosus: Red cell distribution width-to-platelet ratio. J Clin Lab Anal. nov 2018;32(9):e22616.

25. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? Eur J Pediatr. août 2009;168(8):907‑14.

26. Su B-H, Peng C-T, Tsai C-H. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 1 nov 1999;81(3):F197‑200.

27. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 28 2018;9:CD003481.

28. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. JAMA. 27 mars 2018;319(12):1221‑38.

29. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. janv 2016;137(1).

30. Johnston PG, Gillam-Krakauer M, Fuller MP, Reese J. Evidence-based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol. mars 2012;39(1):111‑36.

31. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. JAMA Pediatr. sept 2015;169(9):863‑72.

32. Simon LV, Hashmi MF, Bragg BN. APGAR Score. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470569/

33. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res. déc 1999;46(6):641‑3.

34. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. NPM. 16 sept 2016;9(3):233‑42.

35. Rocchisani M-A. Hémorragies intra ventriculaires fœtales de grade III et devenir neurologique. :80.

36. Simon SR, Zogchel L van, Bas-Suárez MP, Cavallaro G, Clyman RI, Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. NEO. 2015;108(2):143‑51.

37. Kulkarni VV, Dutta S, Sundaram V, Saini SS. Preterm Thrombocytopenia and Delay of Ductus Arteriosus Closure. Pediatrics [Internet]. 1 oct 2016 [cité 26 nov 2020];138(4). Disponible sur: https://pediatrics.aappublications.org/content/138/4/e20161627

38. Elevated Nucleated Red Blood Cells at Birth Predict Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus - The Journal of Pediatrics [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)30528-5/fulltext

39. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol. 1 sept 2004;44(5):959‑66.

40. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. Perfusion. mars 2005;20(2):83‑90.

41. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, Rosas E, Dreyfuss JL, Montell E, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. Atherosclerosis. févr 2016;245:82‑7.

42. Tanyong DI, Panichob P, Kheansaard W, Fucharoen S. Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha on Erythropoietin and Erythropoietin Receptor-Induced Erythroid Progenitor Cell Proliferation in β-Thalassemia/Hemoglobin E Patients. Turk J Haematol. déc 2015;32(4):304‑10.

43. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the Red Cell Distribution Width with Red Blood Cell Deformability. Adv Exp Med Biol. 2013;765:211‑6.

44. Oxidative stress and hypertension - Karthikeyan - 2006 - International Journal of Clinical Practice - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2006.00963.x

9. Résumé

Distribution du volume érythrocytaire et évaluation du canal artériel du prématuré

Introduction : La recherche des critères de sévérité du shunt ductal est importante pour argumenter la décision de traiter médicalement ou chirurgicalement le canal artériel. Les critères indépendants de l'échographie sont recherchés en particulier pour compléter cette technique de référence dont les limites sont constatées par la faiblesse des corrélations du diagnostic échographique avec l'incidence des complications. Le rapport de la dispersion du volume des globules rouges par le taux de plaquettes (RPR) a été récemment proposé dans plusieurs publications comme indicateur efficace de canal artériel hémodynamiquement significatif (CAHS). Les conclusions sont contradictoires puisque ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres recherches.

Objectif : Déterminer les corrélations entre la survenue de CAHS et la valeur du ratio-RPR déterminé sur le bilan sanguin à la naissance et dans les premiers jours de vie.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective, monocentrique réalisée sur les enfants prématurés < 32 SA hospitalisés au CHU Amiens-Picardie en 2018 et 2019.

Résultats : Au total, 292 patients ont été répertoriés parmi lesquels 35 ont été exclus de l'analyse pour malformation congénitales graves et décès précoces <48h. Le reste de patients étaient étudiés dans une approche d'analyse appariée sur le terme de naissance ±0.5 SA. Après élimination de 125 patients, les 132 restants ont été testés pour l'association entre le CAHS et la valeur de RPR : aucune corrélation significative n'a été trouvée en univariée, ni en analyse multivariée englobant divers autres facteurs périnataux. Le taux de globules rouges et la qualité de la croissance staturale ont été les seuls facteurs indépendamment associés au CAHS.

Conclusion : Le ratio-RPR n'est pas associé au statut hémodynamique du canal artériel. La signification de l'association retrouvée entre CAHS et la numération des GR et la croissance somatique nécessite des recherches supplémentaires plus approfondies.

Mots-clés : canal artériel, PCA, nouveau-né prématuré, ratio-RPR, Unités néonatales de soins intensifs

Red blood cell distribution width and assessment of the ductus arteriosus in preterm infants

Introduction: The search for the criteria of severity of the ductal shunt is important to justify the decision to treat medically or surgically the arterial duct. Criteria independent from ultrasound are sought in particular to complete this technique of reference, the limits of which are noted by the weak correlations of ultrasound diagnosis with the incidence of complications. The red cell distribution width-to-platelet ratio (RPR) has recently been proposed in several publications as an effective indicator of hemodynamically significant ductus arteriosus. The conclusions are contradictory since these results are not found in other research.

Objective: To determine the correlations between the occurrence of a significant ductus arteriosus and the value of the ratio-RPR determined on the blood test at birth and in the first days of life.

Material and Method: Retrospective, single-center study carried out on premature infants <32 WG hospitalized at the Amiens-Picardie CHU in 2018 and 2019.

Results: A total of 292 patients were listed, of which 35 were excluded from the analysis for serious congenital malformation and early death <48 hours. The data from the remaining patients were analyzed in a conditional logistic regression matched by birth term ± 0.5 WG. After eliminating 125 patients, the remaining 132 were tested for the association between CAHS and RPR ratio: no significant correlation was found in univariate nor in multivariate analysis even after including various perinatal factors. The level of red blood cells and the quality of growth in height were the only factors independently associated with CAHS.

Conclusion: RPR ratio is not associated with the hemodynamic severity of the ductus arteriosus. The mechanisms of the association found between CAHS and RBC count and somatic growth requires further investigation.

Keywords: ductus arteriosus, PDA, preterm infant, ratio-RPR, NICU

Distribution du volume érythrocytaire et évaluation du canal artériel du prématuré

Introduction : La recherche des critères de sévérité du shunt ductal est importante pour argumenter la décision de traiter médicalement ou chirurgicalement le canal artériel. Les critères indépendants de l'échographie sont recherchés en particulier pour compléter cette technique de référence dont les limites sont constatées par la faiblesse des corrélations du diagnostic échographique avec l'incidence des complications. Le rapport de la dispersion du volume des globules rouges par le taux de plaquettes (RPR) a été récemment proposé dans plusieurs publications comme indicateur efficace de canal artériel hémodynamiquement significatif (CAHS). Les conclusions sont contradictoires puisque ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres recherches.

Objectif : Déterminer les corrélations entre la survenue de CAHS et la valeur du ratio-RPR déterminé sur le bilan sanguin à la naissance et dans les premiers jours de vie.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective, monocentrique réalisée sur les enfants prématurés < 32 SA hospitalisés au CHU Amiens-Picardie en 2018 et 2019.

Résultats : Au total, 292 patients ont été répertoriés parmi lesquels 35 ont été exclus de l'analyse pour malformation congénitales graves et décès précoces <48h. Le reste de patients étaient étudiés dans une approche d'analyse appariée sur le terme de naissance ±0.5 SA. Après élimination de 125 patients, les 132 restants ont été testés pour l'association entre le CAHS et la valeur de RPR : aucune corrélation significative n'a été trouvée en univariée, ni en analyse multivariée englobant divers autres facteurs périnataux. Le taux de globules rouges et la qualité de la croissance staturale ont été les seuls facteurs indépendamment associés au CAHS.

Conclusion : Le ratio-RPR n'est pas associé au statut hémodynamique du canal artériel. La signification de l'association retrouvée entre CAHS et la numération des GR et la croissance somatique nécessite des recherches supplémentaires plus approfondies.

Mots-clés : canal artériel, PCA, nouveau-né prématuré, ratio-RPR, Unités néonatales de soins intensifs

Red blood cell distribution width and assessment of the ductus arteriosus in preterm infants

Introduction: The search for the criteria of severity of the ductal shunt is important to justify the decision to treat medically or surgically the arterial duct. Criteria independent from ultrasound are sought in particular to complete this technique of reference, the limits of which are noted by the weak correlations of ultrasound diagnosis with the incidence of complications. The red cell distribution width-to-platelet ratio (RPR) has recently been proposed in several publications as an effective indicator of hemodynamically significant ductus arteriosus. The conclusions are contradictory since these results are not found in other research.

Objective: To determine the correlations between the occurrence of a significant ductus arteriosus and the value of the ratio-RPR determined on the blood test at birth and in the first days of life.

Material and Method: Retrospective, single-center study carried out on premature infants <32 WG hospitalized at the Amiens-Picardie CHU in 2018 and 2019.

Results: A total of 292 patients were listed, of which 35 were excluded from the analysis for serious congenital malformation and early death <48 hours. The data from the remaining patients were analyzed in a conditional logistic regression matched by birth term ± 0.5 WG. After eliminating 125 patients, the remaining 132 were tested for the association between CAHS and RPR ratio: no significant correlation was found in univariate nor in multivariate analysis even after including various perinatal factors. The level of red blood cells and the quality of growth in height were the only factors independently associated with CAHS.

Conclusion: RPR ratio is not associated with the hemodynamic severity of the ductus arteriosus. The mechanisms of the association found between CAHS and RBC count and somatic growth requires further investigation.

Keywords: ductus arteriosus, PDA, preterm infant, ratio-RPR, NICU