UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Année 2006 Thèse N° 1

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU CANAL ARTERIEL : Expériences du service de néonatologie de Marrakech et de l'hôpital Saint Vincent De Paul

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/11/2006

PAR

M. Soufiane EL HALLANI

Né le 17 Mars 1981 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

PERSISTANCE DU CANAL ARTERIEL – PREMATURITE – INDOMETACINE – IBUPROFENE– DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE – INFECTION NEONATALE

JURY

M. A. ALAOUI YAZIDI Professeur de Pneumo-Phtisiologie	PRESIDENT
M. A. ABOUSSAD Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
M. A. EL IDRISSI DAFALI Professeur de Chirurgie Générale	JUGES
M. A. KHATOURI Professeur de Cardiologie	
M. M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	
Mme. S. FADOUACH Professeur de Cardiologie	MEMBRE ASSOCIE

PLAN

INTRODUCTION..... 1

RAPPELS..... 5

I. Rappels historiques..... 6
II. Rappels embryologiques..... 11
III. Rappels anatomiques..... 11
IV. Rappels génétiques..... 13
V. Rappels physiologiques..... 13

MATERIEL ET METHODES..... 20

I. Série de Saint Vincent De Paul : INDOMETACINE versus IBUPROFENE..... 21
1- Population..... 21
1-1 Diagnostic de la PCA..... 22
1-2 Approches thérapeutiques médicales..... 23
2- Plan d'étude..... 24
2-1 Matériel d'étude..... 24
2-2 Méthode d'étude..... 25
2-2-1 Evaluation de la réponse au traitement pharmacologique..... 25
2-2-2 Evaluation de la sécurité d'utilisation..... 26
3- Analyse statistique..... 27

II. Série de Marrakech : IBUPROFENE PAR VOIE ORALE..... 28
1- Population..... 28
1-1 Critères d'inclusion..... 28
1-2 Critères d'exclusion..... 28
2- Plan d'étude..... 29
2-1 Matériel d'étude..... 29
2-2 Méthode d'étude..... 30
3- Analyse descriptive..... 32

RESULTATS..... 33

I. Etude de Paris : INDOMETACINE versus IBUPROFENE..... 34
1- Evaluation de la réponse au traitement pharmacologique..... 34
1-1 Etude de l'efficacité du traitement pharmacologique..... 34
1-2 Etude des facteurs influençant la réponse thérapeutique..... 37
2- Evaluation de la sécurité d'utilisation de l'ibuprofène..... 42
2-1 Etude de la toxicité pharmacologique..... 42
2-2 Etude de l'évolution et des critères pronostiques..... 44

II. Etude de Marrakech : IBUPROFENE PAR VOIE ORALE..... 46
1- Population d'étude..... 46
1-1 Caractères démographiques..... 46
1-2 Paramètres obstétricaux..... 47
1-3 Diamètre du canal artériel..... 47
1-4 Pathologies néonatales associées..... 48
2- Etude de l'efficacité de l'ibuprofène par voie orale..... 49
3- Etude de la sécurité d'usage de l'ibuprofène par voie orale..... 50
3-1 Toxicité pharmacologique..... 50
3-2 Evolution..... 52

DISCUSSION..... 53

I. Epidémiologie..... 54
1- La PCA chez les enfants à terme..... 54
2- La PCA chez les prématurés..... 55
2-1 Sexe..... 55
2-2 Incidence..... 55
2-3 Facteurs de risques..... 56
2-4 Facteurs protecteurs..... 60

II. Anatomopathologie..... 63

III. Physiopathologie..... 67
1- Mécanismes de la PCA..... 67
2- Retentissements pathologiques et bénéfiques de la PCA sur le prématuré. 69
2-1 Retentissements respiratoires..... 69
2-2 Retentissements cardiovasculaires..... 71
2-3 Retentissements sur le volume vasculaire..... 74

IV. Signes cliniques..... 75
1- La persistance du canal artériel symptomatique..... 75
2- La persistance du canal artériel asymptomatique..... 77

V. Examens complémentaires..... 79
1- Radiologie..... 79
1-1 Radiographie pulmonaire..... 79
1-2 Aortographie..... 82
2- Echographie Doppler Cardiaque..... 82
2-1 Mode TM..... 83
2-2 Echographie bidimensionnelle..... 84
2-3 Doppler pulsé..... 86
2-4 Doppler couleur..... 89

3- BNP : Peptide Natriurétique type B..... 90

VI. Morbidité - Evolution..... 92
1- Morbidité liée à l'œdème pulmonaire et ses traitements..... 93
2- Morbidité liée à l'inadéquation de la perfusion systémique..... 96

VII. Traitement..... 99
1- Moyens thérapeutiques..... 99
1-1 Fermeture par la ligature chirurgicale..... 99
1-2 Fermeture par le cathétérisme canalaire..... 103
1-3 Fermeture par le traitement pharmacologique..... 104
1-3-1 Bases du traitement pharmacologique..... 104
1-3-2 Drogues pharmacologiques utilisées..... 108
1-3-2-1 INDOMETACINE..... 108
1-3-2-2 IBUPROFENE..... 116
1-3-2-3 ACIDE MEFENAMIQUE..... 124
1-3-3 Les effets indésirables des drogues pharmacologiques..... 125
1-3-4 Les contre-indications..... 128
1-3-5 Les mesures symptomatiques associés..... 129
1-3-6 Les perspectives thérapeutiques..... 131

2- Etude des stratégies thérapeutiques..... 134
2-1 Comparaison entre traitement chirurgical et pharmacologique..... 134
2-2 Comparaison entre traitement pharmacologique curatif précoce et tardif..... 136
2-3 Comparaison entre traitement pharmacologique curatif continu et discontinu..... 137
2-4 Comparaison entre traitement pharmacologique court et long..... 138
2-5 Comparaison entre Indométacine et Ibuprofène au traitement prophylactique..... 139
2-6 Comparaison entre Indométacine et Ibuprofène au traitement curatif..... 141
2-6-1 Comparaison de l'efficacité..... 141
2-6-2 Comparaison de la tolérance..... 144
2-6-3 Comparaison de l'évolution et du pronostic..... 150

2-7 Place de l'ibuprofène par voie orale..... 152
2-7-1 Efficacité..... 152
2-7-2 Tolérance..... 153

CONCLUSION..... 155

RESUMES..... 158

REFERENCES..... 162

INTRODUCTION

La circulation fœtale normale est dépendante de la circulation placentaire et la persistance du canal artériel. Après la naissance, la circulation sanguine change et la fermeture du canal artériel s'observe immédiatement. Cependant, chez le tiers des prématurés de moins de 2500 grammes, le canal artériel persiste perméable créant un shunt gauche-droite [1]. Le défaut de fermeture du canal artériel après la naissance est dû à une faiblesse du tonus musculaire intrinsèque, une présence diminuée de fibres musculaires lisses et un faible développement des bourrelets sous endothéliaux chez les prématurés, comparés aux enfants nés à terme [2]. Le canal artériel immature possède une sensibilité plus élevée à l'effet vasodilatateur des prostaglandines circulantes [2]. Cette situation est aussi aggravée par les perturbations hémodynamiques secondaires au syndrome de détresse respiratoire et au traitement par le surfactant [2].

Les conséquences cliniques de la PCA sont reliées au degré du shunt gauche-droite canalaire. Malgré l'habilité du ventricule gauche du prématuré à augmenter son débit face à ce shunt, la distribution sanguine aux organes vitaux est altérée en raison de la chute de la pression diastolique et de la vasoconstriction locale [3]. Un shunt gauche-droite considérable peut donc augmenter les risques de l'hémorragie intraventriculaire, de l'entérocolite nécrosante, de l'insuffisance rénale, de la dysplasie broncho-pulmonaire et du décès de l'enfant prématuré en absence de prise en charge [4].

La fermeture chirurgicale du canal artériel symptomatique permet de réduire cette morbidité en améliorant l'état hémodynamique et la compliance pulmonaire [5] [6]. Cependant, le traitement médical est considéré comme le traitement de choix dans la majorité des cas, à cause des risques relatifs à la chirurgie du prématuré.

Partant du concept que les prostaglandines ont un effet inhibiteur sur la vasoconstriction du canal artériel, les inhibiteurs non sélectifs de la synthèse des prostaglandines (anti-COX 1 et anti-COX 2) sont devenus efficaces pour la fermeture pharmacologique de la PCA. L'indométacine

intraveineuse est le traitement pharmacologique standard utilisé depuis 1976 [7] avec une efficacité rapportée entre 66-80%. [8] [9] [10]. L'utilisation prophylactique de l'indométacine a même réduit également l'incidence de la PCA symptomatique, la nécessité de la ligature chirurgicale, et l'incidence du grade 3 et 4 de l'hémorragie intraventriculaire, sans évidences sur l'avenir psychomoteur de ces prématurés à 18 mois de vie [11].

Malheureusement, le traitement par l'indométacine peut être suivie d'effets secondaires et indésirables néfastes comme la diminution du débit sanguin cérébral [12] [13] [14] et de la distribution de l'oxygène cérébral [15], l'oligurie et l'insuffisance rénale transitoire [8] [9] [10] [16], l'entérocolite nécrosante, la perforation intestinale isolée ou l'hémorragie gastro-intestinale. [10] [17] Ces complications reliées à l'indométacine ont tempéré l'enthousiasme de son utilisation chez les prématurés, encourageant plusieurs chercheurs à trouver une stratégie pharmacologique nouvelle et plus sécuritaire pour la fermeture médicale de la persistance du canal artériel.

L'ibuprofène, une autre drogue inhibitrice de la cyclo-oxygènase, a été utilisée pour la fermeture du canal artériel chez le modèle animal [18]. Les expériences et essais cliniques préliminaires [19] [20] ont montré que l'ibuprofène est également efficace pour fermer la PCA chez les enfants prématurés et cela sans altérer leur circulation sanguine cérébrale [15] [21] ou modifier leur perfusion intestinale [22] et rénale [23]. En outre, l'ibuprofène améliorerait l'autorégulation de la circulation sanguine cérébrale [24] [25] et protégerait les fonctions neurologiques par induction d'un stress oxydatif dans le modèle animal (agneau) [26].

Depuis 1995, plusieurs essais cliniques ont donc été réalisés par la communauté scientifique néonatale afin de vérifier l'efficacité et la sécurité de l'utilisation curative et prophylactique de l'ibuprofène, comparées au placebo ou aux autres inhibiteurs de la cyclo-oxygènase (incluant l'indométacine et l'acide méfénamique). Ces études ont alors démontré que l'utilisation intraveineuse de l'ibuprofène est tout aussi efficace et sécuritaire.

L'ibuprofène sous forme orale est utilisé communément en tant que traitement antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire chez les enfants. Le traitement de la PCA par la forme orale de l'ibuprofène pourrait être une excellente alternative pour les pays en voie de développement du fait de ses avantages de disponibilité, de simplicité d'administration et du très faible coût. Les premiers résultats se sont avérés très favorables et encouragent d'entreprendre des études cliniques plus solides pour valider cette modalité thérapeutique.

Nous proposons dans ce travail d'étudier les expériences de 2 services dans le traitement pharmacologique de la persistance du canal artériel chez les prématurés. Il s'agit du service de réanimation néonatale de l'hôpital Saint Vincent De Paul à Paris (FRANCE) qui dispose d'une très large expérience d'utilisation de l'indométacine puis de l'ibuprofène par voie intraveineuse. Le service de néonatologie du CHU Marrakech (MAROC) propose l'utilisation de l'ibuprofène par voie orale comme nouvelle perspective thérapeutique pour la fermeture du canal artériel.
Ainsi, ce travail de thèse comportera deux études complémentaires et aura pour but de :

1) Comparer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène intraveineuse à celle de l'indométacine intraveineuse pour la fermeture d'une PCA chez les prématurés et/ou les enfants de faible poids de naissance.

2) Discuter les résultats du traitement de la PCA du prématuré par l'ibuprofène par voie orale, avec ses effets indésirables.

RAPPELS

I. Rappels historiques :

131- 201 A.D. : GALEN a été le premier à décrire le canal artériel en précisant que sa fonction serait essentielle pendant la vie fœtale [31].

"Nature is neither lazy nor devoid of foresight. Having given the matter thought, she knew in advance that the lungs of the fetus still contained in the uterus did not require the same arrangements as a perfected lung endowed with movement. She has therefore anastomosed the pulmonary artery with the aorta." GALEN

Galen

1593 : GIAMBATISTA CARCANO a discuté l'importance du canal artériel dans son ouvrage consacré au fœtus [32].

1628 : HARVEY explique la fonction fœtale du canal artériel pour le drainage du sang de l'artère pulmonaire à l'aorte en court-circuitant le poumon et le ventricule gauche [33].

Harvey William

1847 : WILLIAMS et BERNUTZ sont les premiers à corréler le murmure continu de l'auscultation à la persistance du canal artériel grâce à des études post-mortem.

1852 : ROKITANSKY reconnaît la PCA comme une malformation cardiaque congénitale isolé [33].

Rokitansky

1898 : GIBSON réalise une description complète du typique murmure en machine à vapeur de la PCA lui conférant une valeur diagnostic très précieuse [31] [33].

6 Mai 1907 : JOHN C. MUNRO a mis au point à Boston, Massachusetts, la première technique du traitement chirurgical de la PCA par ligature artériel à travers une incision sternale. La faisabilité de cette technique a été démontrée sur un cadavre d'un nouveau né mais elle n'a jamais été réalisée sur un vivant du fait de la difficulté diagnostic à l'époque [31].

John C. Munro

16 Mars 1937 : ASHTON GRAYBIEL, JOHN W. STRIEDER et NORMAN H. BOYER de Boston Massachusetts ont réalisé la première ligature du canal artériel compliquée d'une endocardite bactérienne à Streptococcus Viridans, mais la patiente de 22 ans décède à J4 post-opératoire par des complications infectieuses et digestives. Le canal était aussi très court ne pouvant permettre une double ligature [34].

Ashton Graybiel

26 Août 1938 : À Boston, Massachusetts, ROBERT E. GROSS avec la collaboration du pédiatre JOHN HUBBARD réussit la première ligature couronnée de succès d'un canal artériel chez une enfant de 7 ans. Le succès de cette intervention a joué un rôle majeur dans le développement de la chirurgie cardiaque, c'est le début de « l'open-heart surgery ».Avec seulement de mineurs modifications, cette simple et curative opération a été répandue dans le monde et a fait bénéficié un nombre inestimable d'enfants [34] [35].

Robert E. Gross

Il est largement ignoré qu'à la même année et bien avant GROSS, EMIL KARL FREY, un chirurgien de l'académie médicale de Düsseldorf en Allemagne avait déjà ligaturé brillamment une PCA mais ne l'avait pas publié à cause de son intention de performer plus de ligatures. Son opération historique a donc échappé à l'attention de la société chirurgicale mondiale. Elle mérite d'être soulevée dans cet aperçu historique [36].

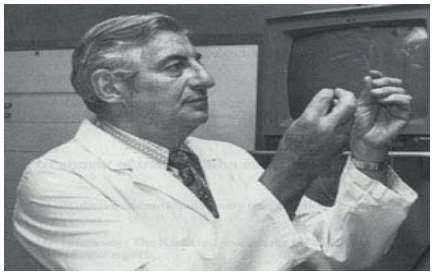
Fin des années 1950 : RUDOLPH et NADAS du département de cardiologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant à Boston encouragèrent GROSS à ligaturer une PCA pour la première fois chez un prématuré avec une maladie des membranes hyalines. Le nouveau né n'a pas survécu à cause de la faible expérience en matière de prise en charge respiratoire post-opératoire des prématurés [34].

1967 : C'est l'ère du cathétérisme interventionnel dans la chirurgie cardiaque et vasculaire, PORTSMANN W est le premier à proposer une technique de fermeture du canal artériel par cathétérisme artériel fémoral, cette technique anodine pour les prématurés et enfants n'a cependant pas pus être développée par les autres centres mondiaux vu sa complexité [37].

Portsmann William

1976 : Début de la « prostaglandin story » où COCEANI F, OLLEY PM, BODACH E ont publié le premier article qui démontre la manipulation pharmacologique possible du canal artériel par la prostaglandine type-E [37].

1979 : RASHKIND développa une fermeture du canal artériel par cathétérisme de la veine fémorale. Cette technique assez simple s'est répandue à travers le monde mais n'est resté accessible qu'aux centres spécialisés [37].



Rashkind William

1980's : Explosion du cathétérisme interventionnel avec émergence de plusieurs techniques devenant de plus en plus standardisés dans le monde [37].

Avril 1993 : Développement au centre Médicochirurgical de la porte de Choisy à PARIS d'une technique de ligature de la PCA par chirurgie thoracique vidéo – assistée aussi bien chez les prématurés, les nouveau nés à terme et les enfants [38].

II. Rappels embryologiques :

Le canal artériel se développe à partir de la portion distale du sixième arc aortique gauche. La partie proximale de cet arc contribue à former l'artère pulmonaire gauche. Ceci explique que le canal artériel peut apparaître comme une continuation de l'artère pulmonaire rendant sa reconnaissance par le chirurgien difficile, et occasionnant des accidents de ligature de l'artère pulmonaire gauche à la place du canal artériel [39].

Initialement, le canal artériel unit l'artère pulmonaire à la partie horizontale de la crosse aortique. A la fin de la vie fœtale, il descend pour atteindre la région isthmique.

L'échographie prénatale couplée au Doppler couleur et pulsé a permis à différents auteurs d'étudier le canal artériel durant la vie fœtale.

Le diamètre du canal connaît un développement linéaire avec l'âge gestationnel, son diamètre peut approcher celui de l'artère pulmonaire ou l'aorte à la fin de la vie fœtale.

Sa configuration morphologique est variable au cours de la 2ème moitié de gestation. A la fin du 3ème trimestre il prend chez la majorité des fœtus des courbures en C ou en S sans que cela puisse être interprété comme anomalie morphologique.

Le débit sanguin est maximum à la 2ème moitié de gestation avec un débit sanguin systolique à 50-140 cm/seconde et débit diastolique à 6-30 cm/seconde [40].

III. Rappels anatomiques :

Les dimensions du canal artériel persistant sont variables :

* diamètre : 2 à 15 mm

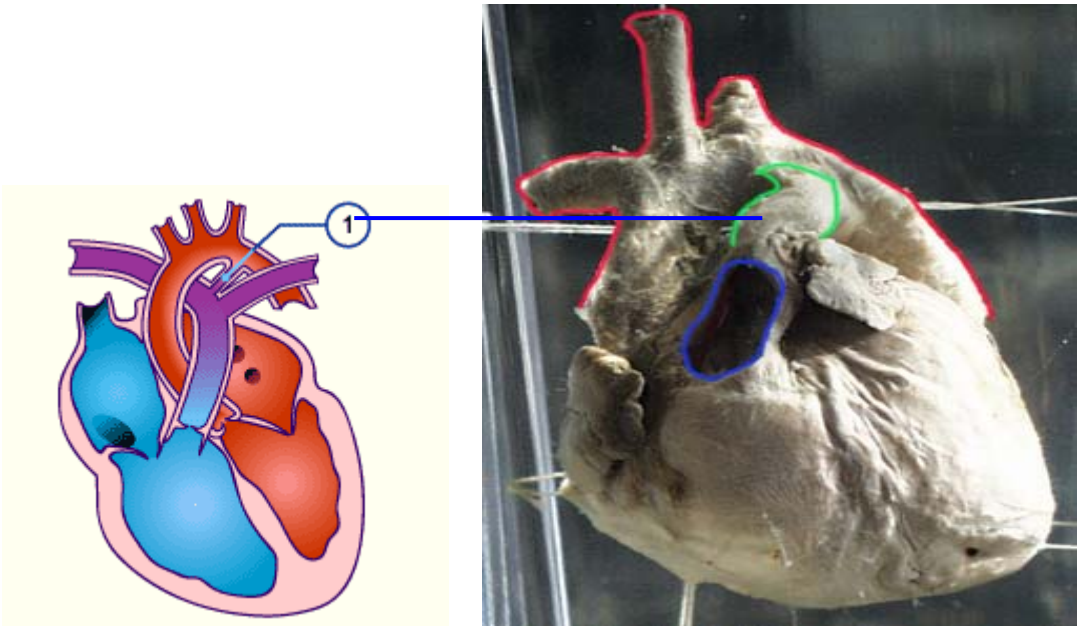
* longueur : 2 à 15mm, quand sa longueur est courte elle peut créer des difficultés opératoires lors de sa ligature.

Il a une forme conique car son versant aortique est plus large que son versant pulmonaire d'où commence la fermeture physiologique [39]. Du côté pulmonaire, le canal naît du sommet de l'artère pulmonaire et se dirige vers l'arrière, le haut et la gauche, pour rejoindre l'aorte descendante.

Il s'y abouche en face de l'origine de l'artère sous-clavière gauche qui naît de la paroi postérieure de l'aorte. Le canal surplombe le tronc bronchique gauche au-devant duquel se trouve le pneumogastrique. Le récurrent gauche encercle le canal et remonte derrière la crosse aortique vers le cou.

Le canal artériel est presque toujours situé à gauche. Il est rarement observé en cas d'arc aortique droit. Même dans ce cas, il est volontiers situé à gauche et unit le sommet de l'artère pulmonaire au tronc artériel brachiocéphalique gauche.

Le canal artériel droit ou les formes bilatérales sont exceptionnels [41].



(1) Canal artériel : image anatomique

IV. Rappels génétiques :

Actuellement, il n'existe pas d'étude génétique caractérisant la PCA chez les prématurés. Par ailleurs, le facteur biologique commence à être élucidé grâce à des études sur les PCA isolés des enfants à terme.

L'existence de canaux artériels familiaux a soulevé l'hypothèse d'une hérédité autosomique dominante. MANI suggère une atteinte génétique localisée au niveau du chromosome 5 [42].

Cette approche génétique a bénéficié des études moléculaires portés sur le syndrome de CHAR qui est une maladie autosomique dominante caractérisée par l'association d'une PCA, dysmorphie faciale et anomalie du 5ème doigt. SATODA a localisé l'anomalie sur le chromosome 6p12-p21 [43] et a identifié des mutations sur le gène TFAP2B qui code pour un facteur transcriptionnel impliqué dans le développement de la crête neurale [44].

La contribution de ce gène résume le potentiel important de la crête neurale dans le développement et la fermeture du canal artériel.

Dans l'avenir, la biologie moléculaire pourra contribuer dans la compréhension de la pathogénie de la PCA chez les prématurés aussi et ouvrira peut être des perspectives thérapeutiques plus adéquates.

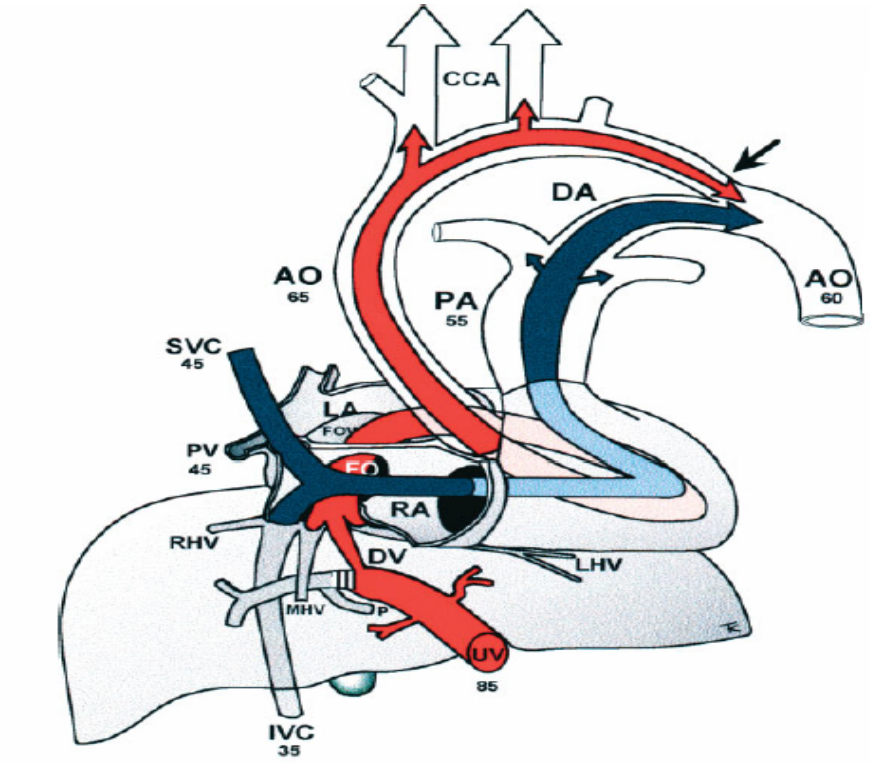
IV. Rappels physiologiques :

1- Le canal artériel pendant la vie fœtale : Rôle protecteur

Le canal devient suffisamment développé pour drainer la majorité du débit cardiaque droit, dès la fin de la sixième semaine de vie intra-utérine.

Le débit cardiaque foetal est de 400-500 mL/min/Kg. Le ventricule droit reçoit 65% du débit cardiaque fœtal total. Seulement 10% du débit ventriculaire droit arrive dans l'artère pulmonaire. Le reste passe par le canal artériel dont le débit représente 90% du débit ventriculaire droit et 58% du débit cardiaque fœtal total [45].

Le canal artériel permet la dérivation du débit ventriculaire droit de la circulation pulmonaire à haute résistance vers l'aorte descendante, et en particulier vers la circulation ombilicale et donc placentaire à basse résistance où se font les échanges gazeux.



DA : canal artériel
UV : veine ombilicale
PA : artère pulmonaire
AO : aorte

Circulation sanguine fœtale

En cas de fermeture prématuré du canal durant la vie fœtale, une cascade d'événements s'en succéderont :

- augmentation du flux sanguin pulmonaire
- stimulation du remodelage de la microcirculation
- augmentation des résistances vasculaires pulmonaires
- développement de stress myocardique du ventriculaire droit
- A la naissance : hypertension artérielle pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite par défaillance du ventricule droit

Le canal artériel protége donc le ventricule droit par réduction de la post-charge en créant un shunt droite - gauche.

2 - Facteurs contrôlant la vasomotricité du canal artériel :

Le canal artériel est sous l'influence de facteurs biochimiques, hémodynamiques et neurohormonales.

2-1 L'Oxygène :

L'augmentation de la pression artérielle en oxygène est un stimulus potentiel de la constriction musculaire lisse et elle est donc un facteur majeur dans la fermeture fonctionnelle du canal après la naissance.
KOVALCIK a confirmé l'effet direct de l'oxygène sur la constriction du muscle lisse et a démontré que le calcium est nécessaire pour cette fonction [46]. FAY a aussi démontré que cette action de l'oxygène utilise un système enzymatique, le cytochrome oxydase. Il suggère que lorsque le cytochrome a3 est oxydé, il s'en suit une production d'ATP qui est responsable de la contraction musculaire probablement par contrôle du calcium intracellulaire [47]. L'absence du calcium semble inhiber la constriction du canal selon HAMMERMAN [48].

Quelques années plus tard, COCEANI a montré que l'endothelin-1 est un facteur constricteur du canal artériel et que le système du cytochrome P-450 localisé dans le sarcolème des fibres musculaires lisses est crucial pour la réponse contractile du canal artériel à l'oxygène. Il proposent l'hypothèse que l'oxygène agit sur le cytochrome P-450 en modifiant sa structure, ce qui déclenche un signal de synthèse de l'endothéline-1 constrictrice [49].

Il est clairement démontré aujourd'hui que la réponse à l'oxygène est très reliée à l'âge gestationnel. Avec l'avancé dans la vie fœtale, la sensibilité du canal artériel à l'oxygène augmente ainsi que l'ampleur de sa constriction vasculaire.

2-2 Les Prostaglandines :

Les prostaglandines ont été clairement incriminées dans la vasomotricité du canal artériel en pré et postnatal. La prostaglandine type E2 est probablement le médiateur majeur de la vasodilatation du canal, bien qu'elle soit synthétisée à de faibles proportions par rapport aux autres prostaglandines. La première association entre PGE2 et paroi du canal a été faite par COCEANI et OLLEY en 1973 qui ont démontré, sur des études portant sur le canal artériel de l'agneau, que la PGE2 causait la dilatation du canal [50]. Par la suite, plusieurs auteurs ont confirmé cette donnée sur grâce à des études portant sur les animaux, notamment CLYMAN qui a démontré que les agneaux extraits prématurément et mis sous ventilation mécanique, pour cause de syndrome de détresse respiratoire, ont des taux de PGE2 plasmatique plus élevés que ceux sans détresse respiratoire [51]. Cependant, ce même auteur était incapable de démontrer une différence de taux de PGE2 plasmatiques entre les prématurés humains avec SDR associé à la PCA, et ceux avec SDR sans PCA [52]. Il conclut que l'élévation de la PGE2 n'est pas la principale cause de la PCA ou alors la PGE2 est produite localement dans la paroi du canal artériel. L'autre problématique résidait dans le fait que la PGE2 est produite plus abondamment lorsque la PaO^2 est élevée. Dans une ambiance pauvre en oxygène comme celle associée à la PCA, la production de PGE2 est inhibée [51].

La prostacycline (ou PGI2) est une autre prostaglandine vasodilatatrice qui a une action plus faible que celle de PGE2 mais synthétisée en quantité plus importante à partir de l'acide arachidonique du canal artériel. La prostacycline jouerait un rôle dans le contrôle humoral de la

vasomotricité du canal artériel, d'autant plus que sa production est augmentée dans les conditions d'hypoxie qui sont connus être associées à la PCA [53].

Mais ce rôle de la prostacycline est resté très discuté : diminution de la production de la 6-keto-PGF (métabolite de la prostacycline) dans les conditions hypoxiques [54], action vasodilatatrice plus faible que PGE2 [55], effet antiagrégant plaquettaire en supplément de la vasodilatation par PGE2 [56]. Devant cette controverse, la prostacycline a sûrement un rôle régulateur plus important sur le canal artériel depuis que De REEDER a montré que le taux de PGI2 synthètase est plus élevé au niveau du muscle lisse en regard de l'épaississement intimal du canal artériel normal [57].

Plusieurs autres théories alternatives ont été décrites concernant la régulation du canal artériel par les autres prostaglandines. La thromboxane A2 a un rôle vasoconstricteur mais son rôle régulateur sur le canal artériel est moins connu car elle n'est pas produite dans sa paroi. Elle semble être produite par les poumons et apporté au canal par la circulation sanguine. En tout cas, même si sa production est augmentée durant la période néonatale, elle ne semble pas pour l'instant jouer un rôle signifiant de médiateur naturel dans la fermeture du canal artériel.

2-3 Autres facteurs :

De nombreuses substances comme l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'acétylcholine, la bradykinine, jouent aussi un rôle dans la vasomotricité du canal artériel. DONALD et son équipe ont étudié l'innervation adrénergique du canal artériel persistant par méthode histochimique. Ils ont observé la présence de quelques terminaisons nerveuses dans la paroi musculaire du canal artériel, alors que l'innervation de l'adventice était faible à modérée. La possibilité qu'un développement anormal de l'innervation sympathique puisse contribuer à la persistance du canal artériel est discutée.

Par ailleurs, la haute pression pulmonaire, identique à la pression systémique à laquelle il est soumis pendant la vie fœtale, contribuerait aussi à maintenir mécaniquement sa perméabilité.

3 - Physiologie de la perméabilité du canal artériel chez le fœtus :

La perméabilité du canal artériel pendant la vie fœtale est classiquement décrit comme un phénomène de « relaxation active » sous la dépendance principale des prostaglandines PGE2. Les prostaglandines sont surtout sécrétées par le placenta mais aussi par le canal artériel lui-même et les vaisseaux ombilicaux [58]. Elles sont normalement éliminées à leur premier passage par les poumons. Toutefois, chez le fœtus, la clairance pulmonaire est faible puisque la circulation pulmonaire ne représente que 10% du débit fœtal.

La perméabilité est aussi en partie dépendante de la pression artérielle en oxygène du sang fœtal car l'hypoxie physiologique du fœtus inhibe la constriction des muscles lisses du canal artériel.

4 - Physiologie de la fermeture spontanée du canal artériel :

A la naissance, le rapport de force entre les éléments favorisant la perméabilité du canal et ceux stimulant sa constriction s'inverse. En effet :

* Le clampage du cordon ombilical conduit à la suppression de la circulation placentaire : la principale source de PGE2 dilatatrice est supprimée et les résistances systémiques augmentent supprimant le facteur hémodynamique de perméabilité.

* Dès les premiers mouvements respiratoires, la pression partielle en oxygène monte rapidement. Non seulement cette oxygénation est responsable d'une constriction du canal artériel, mais elle

induit une vasodilatation artérielle pulmonaire oxygéno-dépendante, elle-même responsable de la chute des résistances vasculaires pulmonaires. L'expansion alvéolaire joue également un rôle dans la baisse de ces résistances. Comme le débit pulmonaire augmente fortement, les prostaglandines encore circulantes du nouveau-né sont éliminées en majeure partie à leur premier passage à travers la circulation pulmonaire.

Les résistances artériolaires pulmonaires étant plus basses que les résistances systémiques, le shunt à travers le canal devient transitoirement gauche - droite, puis rapidement, le canal artériel se ferme, l'oxygénation adéquate du sang systémique stimulant la constriction de ses fibres musculaires.

La fermeture du canal est normalement initiée par une constriction en spirale des muscles lisses de la média, associée à un raccourcissement et épaississement du canal et formation de bourrelets intimaux [59].

Ces bourrelets, qui sont identifiés à l'échographie comme des protrusions canalaires hyperéchogènes, sont le premier signe de la fermeture du canal artériel. Leurs absences dans les premières heures de vie témoignent d'une persistance du canal artériel [60].

La fermeture commence habituellement sur le versant pulmonaire du canal et peut être incomplète sur le versant aortique, laissant un petit diverticule sur lequel s'insère le ligament artériel. La fermeture fonctionnelle par constriction est habituellement complète dans les 72 heures de vie chez un nouveau né à terme [61], mais peut prendre plus de temps chez les prématurés [62] où 48% des prématurés de moins de 1000 grammes développent une PCA symptomatique [1].

Il est important de savoir que la fermeture fonctionnelle peut précéder la fermeture anatomique de plusieurs semaines.

MATERIEL ET METHODES

Notre travail consiste en deux études différentes relatives au traitement pharmacologique du canal artériel.

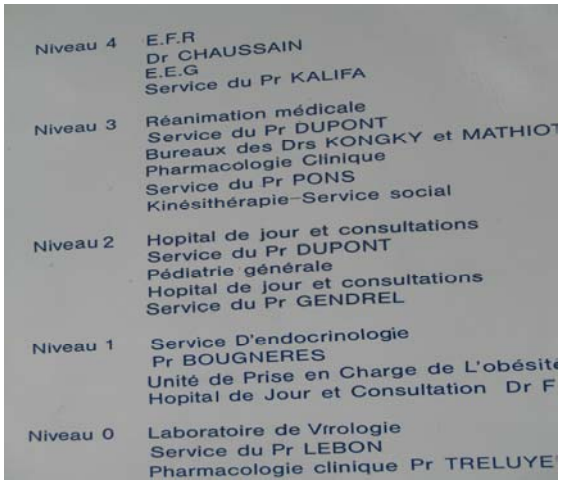
La première étude est une cohorte rétrospective, portante sur l'analyse de 24 dossiers de PCA, archivés au service de réanimation néonatale (dirigé par le Pr. Christophe DUPONT) de l'hôpital Saint Vincent De Paul (Paris, France), durant une période de 39 mois allant du 07 Octobre 2002 au 06 Janvier 2006. Elle a été permise grâce au soutien et l'accueil chaleureux du Dr. MOSTAFA MOKHTARI (praticien hospitalier). Elle permettra d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène intraveineuse comparées à l'indométacine intraveineuse pour la fermeture pharmacologique de la PCA symptomatique développée chez les enfants prématurés.

La deuxième étude est prospective, portante sur le dépistage et le traitement de la PCA chez les prématurés admis dans le service de néonatologie de l'hôpital IBNOU TOFAIL, du Centre Hospitalier Universitaire de la ville de MARRAKECH au MAROC, durant une période de 9 mois allant de Juillet 2005 à Mars 2006. Cette étude consiste en l'essai du traitement de la PCA par l'administration orale de l'ibuprofène.

I. SERIE DE SAINT VINCENT DE PAUL : IBUPROFENE ET INDOMETACINE

1-Population :

Nous avons procédé dans cette étude à l'analyse des dossiers d'hospitalisation des prématurés traités médicalement pour une PCA, et qui ont été admis dans le service de réanimation néonatale du Pr. DUPONT de l'hôpital Saint Vincent De Paul à Paris (France), attaché au CHU de l'Université René Descartes (Paris V). L'approbation de l'étude a été obtenue grâce au Dr. Mostafa MOKHTARI (praticien hospitalier, réanimation pédiatrique).



Durant une période de 39 mois allant du 07 Octobre 2002 au 06 Janvier 2006, 24 prématurés ont bénéficié du traitement pharmacologique de première intention pour la fermeture d'une PCA, qui était symptomatique et diagnostiquée au cours de leur hospitalisation. Les dossiers ont été identifiés par l'intermédiaire du registre des « diagnostics de sortie » du service.

1-1 Diagnostic de la PCA :

La persistance du canal artériel a été suspectée devant un tableau clinique plus ou moins complet, comprenant en particulier : souffle cardiaque continu, systolique ou systolo-diastolique, sous claviculaire ou bord gauche du sternum ; hyperpulsation précordiale ; pouls périphériques bondissants ; congestion pulmonaire avec diminution du murmure vésiculaire et râles sous

crépitants ; élargissement de la tension artérielle différentielle ; apnées sévères ; augmentation des besoins en oxygène au cours de la ventilation artificielle ; à terme une insuffisance cardiaque avec tachycardie, bruit de galop et hépatomégalie.

Les prématurés suspects d'avoir une PCA ont bénéficiés d'une radiographie pulmonaire. La confirmation du diagnostic était apportée par l'échographie doppler cardiaque réalisée par un praticien formé et expérimenté du service. Le canal artériel est déclaré persistant s'il est visible à l'échographie bidimensionnelle, le diamètre est alors mesuré et le shunt vasculaire est mis en évidence par le doppler couleur. La persistance du canal artériel est déclarée hémodynamiquement significative grâce à plusieurs critères : si en mode TM, le rapport du diamètre de l'oreillette gauche sur celui de l'aorte est augmenté au-delà de 1,3 ; si au doppler pulsé, il existe une flux canalaire diastolique positif dans l'artère pulmonaire, une absence ou inversion du flux diastolique dans l'artère cérébrale antérieure et une élévation de l'indice de résistance dans les vaisseaux sanguins cérébraux et abdominaux supérieure à 0,8.

1-2 Approches thérapeutiques médicales :

Durant la période d'étude (d'Octobre 2002 à Janvier 2006), deux approches thérapeutiques différentes ont été utilisées pour la fermeture pharmacologique d'une PCA du prématuré. Certains ont reçu de « l'indométacine intraveineuse », d'autres de « l'ibuprofène intraveineuse ». Ce qui nous a permis de placer ces prématurés sélectionnés en deux groupes d'études : Indométacine versus Ibuprofène.

- GROUPE IBUPROFENE : (n = 16)

L'ibuprofène a été administré en perfusion intraveineuse lente sur 15 minutes, dans une préparation de sérum physiologique (q.s.p. 2 ml au total). La voie veineuse ombilicale était utilisée. Le protocole consistait à administrer 1 injection unique quotidienne d'ibuprofène pendant

trois jours successifs. La première dose est à 10 mg/Kg, la deuxième à 5 mg/Kg puis la troisième à 5 mg/Kg.

- GROUPE INDOMETACINE : (n = 8)

L'indométacine a été administrée en perfusion intraveineuse, soit en mode discontinu ou continu. La perfusion discontinue consistait à administrer 3 injections en IVL 30 minutes toutes les 12 heures, avec la première dose à 0,2 mg/Kg, la deuxième à 0,1 mg/Kg puis la troisième à 0,1 mg/Kg. La perfusion continue consistait à administrer 10 µg/Kg d'indométacine sur 36 heures.

Dans les deux stratégies thérapeutiques, et pour tous les prématurés, les diverses contre-indications ont été respectées :

1) **insuffisance rénale (créatininémie > 120 µmol/L) ; oligo-anurie**
2) **hémorragie digestive**
3) **entéropathie ; entérocolite**
4) **thrombopénie (taux de plaquettes < 100 000/ ml)**
5) **hypertension artérielle pulmonaire**

2-Plan d'étude « study design »:

2-1 Matériel d'étude :

Les dossiers PCA sont identifiés à travers la consultation du registre des « diagnostics de sortie » et tirés des archives du service.

Nous avons porté l'analyse sur les observations médicales et compte rendus d'hospitalisation qui sont rédigés systématiquement, pour chaque enfant, par les internes et seniors du service. Le but étant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène par rapport à l'indométacine, nous avons

utilisé une fiche d'exploitation afin d'uniformiser le recueil des données, où divers paramètres épidémiologique, diagnostic, évolutives et pronostique seront étudiés.

2-2 Méthode d'étude :

2-2-1 Evaluation de la réponse au traitement pharmacologique :

Cette évaluation commence par l'appréciation de l'état clinique présenté par l'enfant au cours du traitement et à sa fin, qui pourra révéler, en cas de succès, la disparition des différents symptômes révélateurs de la PCA, en particulier l'absence du souffle systolique et la levée de l'oxygéno-dépendance. On recherchera la disparition des anomalies radiographiques présentées sur les radiographies pulmonaires de contrôle faites systématiquement. Enfin, la meilleure méthode d'évaluer la fermeture canalaire est de se référer au résultat de l'échocardiographie de contrôle, de réalisation systématique par le même opérateur de diagnostic.

Les différents facteurs de risques et les caractéristiques du prématuré qui peuvent modifier la réponse au traitement ne doivent pas être négligé dans cette étude, tous ces paramètres ont été soigneusement appréciés :

« Age gestationnel

« Poids de naissance, taille de naissance et périmètre crânien

« Sexe

« Contexte obstétrical : au cours de la grossesse, on notera la présence de pathologies gravidique, de souffrance fœtale chronique, la cause identifiée de la menace d'accouchement prématuré, l'usage d'une cure de corticoïdes (avant ou après 24 heures), la rupture prématuré des membranes (avant ou après 72 heures). Au cours de l'accouchement, on appréciera l'âge gestationnel, le mode d'extraction, la souffrance fœtale aigue, et à la naissance les valeurs du score d'Apgard, le poids, taille et périmètre crânien ainsi que les gestes de réanimation néonatale effectués.

« Co-morbidités associées : certains facteurs physiopathologiques peuvent moduler la sévérité de la PCA et par conséquence sa réponse au traitement. On notera donc la présence de la maladie des membranes hyalines, l'usage du surfactant, la ventilation mécanique avec pression positive < 24 heures, l'oscillation en haute fréquence, l'association à des apnées et à l'infection néonatale.

« L'association thérapeutique : certaines prescriptions peuvent favoriser la fermeture du canal artériel ou limiter les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés. On appréciera donc les apports hydriques avant et après le diagnostic établis de la PCA, l'utilisation du furosémide et/ou la dopamine.

2-2-2 Evaluation de la sécurité d'utilisation:

La sécurité d'usage de l'anti-inflammatoire non stéroïdien peut être appréciée non seulement par la survenue de complications thérapeutiques ou toxiques, mais aussi par l'évolution et le pronostic du prématuré à sa sortie de l'hospitalisation.

« Toxicité pharmacologique : On appréciera la survenue d'effets secondaires divers, à savoir : *** Rénale** : évaluation de la diurèse, la créatinine plasmatique et l'ionogramme sanguin

*** Digestive** : entérocolite nécrosante, hémorragie gastro-intestinale

*** Cérébrale** : hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire

*** Hématologique** : baisse de l'hématocrite

*** Bilirubine** : apparition ou aggravation d'une hyperbilirubinémie

« Evolution : On appréciera comme facteurs pronostiques,

* La durée d'hospitalisation
* La durée de l'assistance ventilatoire
* La durée de la dépendance à l'oxygène
* La survenue de dysplasie broncho-pulmonaire

* La survenue d'un sepsis post-thérapeutique

* La rétinopathie du prématuré

* Le décès

3. Analyse statistique :

Les résultats seront présentés en moyenne et écart-type respectif pour les mesures, faites sur les 2 groupes de traitement, et constitués de variables quantitatives continues. Les données qualitatives seront présentées en pourcentage pour chaque groupe.

Pour comparer les résultats des groupes « indométacine » et « ibuprofène » afin de valider ou pas leurs significativités, nous disposons de différents tests statistiques. Il est alors nécessaire d'employer une méthode rationnelle pour choisir le test le plus approprié.

Le test de t de Student (test paramétrique) est un des tests statistiques les plus puissants pour comparer les moyennes, mais la petite taille de nos échantillons ne permet pas de remplir les conditions d'utilisations de ce test (normalité et égalité des variances). Nous utiliserons alors le test U de Mann et Whitney (test non paramétrique), avec comme hypothèse nulle « il n'y a pas de différence dans la mesure moyenne », l'intervalle de confiance est à 95% et le degré de significativité choisi est pour « $p < 0,05$ ».

Enfin, pour comparer les fréquences des variables quantitatifs des 2 groupes de traitement, on utilisera le test exact de Fisher pour 2 x 2 cases, l'hypothèse nulle est « il n'y a pas de différence entre les pourcentages de la variable quantitative», le degré de significativité est établi pour une probabilité bilatérale « two-sided $p < 0,05$ ».

II. Série de Marrakech : Ibuprofène par voie orale

1-Population :

13 nouveaux nés prématurés ont été recrutés consécutivement du service de néonatologie de l'hôpital IBNOU TOFAIL, colligés entre Juillet 2005 et Mars 2006. Ces enfants ont été intégrés à cette étude seulement après l'obtention du consentement parental. Il n'y a pas eu d'agrément du comité d'éthique du fait que ce dernier n'existe pas à l'échelle locale. Les nouveaux nés admis dans le service de néonatologie ont été éligibles pour intégrer l'essai clinique s'ils répondent aux différents critères d'inclusion et d'exclusion :

1-1 Critères d'inclusion :

- Age gestationnel < 35 semaines d'aménorrhée. Il est validé lorsqu'il y a concordance entre la date des dernières règles, le score de maturation morphologique et le score de maturation neurologique du nouveau né.
- Age post-natal < 10 jours.
- Canal artériel morphologiquement persistant à l'échocardiographie et Doppler couleur de dépistage

1-2 Critères d'exclusion :

- Anomalies congénitales majeures.
- Autre cardiopathie congénitale associée.
- Hémorragie intra-ventriculaire récente de moins de 24 heures.
- Entérocolite ulcéro-nécrosante.

- Tendance au saignement, définis par la présence d'hématurie, de sang dans l'aspiration trachéale, d'hémorragie digestive ou d'hématome dans les sites de ponction.
- Concentration plasmatique de la créatinine > 15 mg/L
- Concentration plasmatique de l'urée > 0,5 g/L
- Thrombopénie < 60 000 plaquettes/mL
- Hyperbilirubinémie nécessitant une exsanguino-transfusion.

2-Plan d'étude « study design »:

2-1 Matériel d'étude :

- **ECHOCARDIOGRAPHIE ET DOPPLER COULEUR** : c'est l'élément clé de dépistage systématique de la PCA chez les prématurés. Il a été conduit par un praticien expérimenté. Le canal artériel est déclaré persistant s'il est morphologiquement visible en mode bidimensionnelle et/ou au doppler couleur, et hémodynamiquement significatif si le rapport OG/AO > 1,3. Inversement, le canal artériel est déclaré fermé après le traitement médical s'il n'est plus visible et le rapport OG/AO < 1,3. Les dimensions du canal artériel persistant seront mesurées et les anomalies cardiaques associées seront aussi notées.
- **ECHOGRAPHIE TRANSFANTANELLAIRE** : Elle est réalisée pour le dépistage des anomalies cérébrales chez les prématurés qui contre-indiquent l'utilisation de l'ibuprofène, type Hémorragie Intra Ventriculaire. Réalisée une semaine après le début du traitement, elle permet d'évaluer le pronostic neurologique des prématurés par le diagnostic des lésions de la substance blanche type « leucomalacie périventriculaire » et « hémorragie intra-ventriculaire » selon les systèmes de classification standard.
- **HEMOGRAMME** : Il sera réalisé initialement pour exclure les prématurés présentant une thrombopénie contre-indiquant l'utilisation de l'ibuprofène. Par la suite, cet examen biologique sera nécessaire pour suivre l'évolution des plaquettes, globules blancs, globules

rouges et hémoglobine des prématurés traités, afin de dépister d'éventuels effets secondaires ou complications (sepsis, saignement, anémie).

- **FONCTION RENALE BIOLOGIQUE** : La mesure de l'urée et créatinine sanguine est fondamentale avant de traiter les prématurés par l'ibuprofène. Elle sera réalisée quotidiennement et après chaque administration d'ibuprofène, car toute élévation témoignant d'une insuffisance rénale sera sanctionnée par l'arrêt du traitement.

2-2 Méthode d'étude :

Tous les prématurés de moins de 35 SA admis à l'unité de néonatologie de l'hôpital IBNOU TOFAIL ont bénéficié systématiquement d'une échocardiographie avant leur 10ème jour de vie. En cas de dépistage d'un canal artériel persistant, un accord parental est obtenu après fournissement d'explication sur la pathologie, les bénéfices et les risques du traitement par l'ibuprofène. Chez ces prématurés inclus, il sera enregistré prospectivement dans des fiches d'études des caractéristiques leurs concernant :

- terme
- sexe
- motif d'hospitalisation
- suivi de grossesse, pathologie gravidique
- cause de la prématurité identifiée
- Bilan clinique : mensuration de la taille (cm), périmètre crânien (cm) et le poids (en gramme) ; examen cardio-vasculaire en précisant la fréquence cardiaque, la tension artérielle des 4 membres et le résultat de l'auscultation cardiaque ; examen pleuro-pulmonaire en précisant la fréquence respiratoire, saturation artérielle en oxygène SaO2, signes de lutte respiratoire et le résultat de l'auscultation respiratoire ; examen abdominal ; examen neurologique ; le reste de l'examen de tout nouveau-né.

Un **bilan pré-thérapeutique** sera réalisé systématiquement avant de débuter le traitement, afin de valider les critères d'exclusions choisis. Il comprendra donc :

- **un bilan biologique** : hémogramme pour éliminer une thrombopénie, mesure de l'urée et créatinine plasmatique pour éliminer une insuffisance rénale.
- **un bilan radiologique** : l'échographie doppler cardiaque qui a permis le diagnostic de la PCA permettra de préciser le diamètre du canal artériel ainsi que le retentissement hémodynamique du shunt sur le cœur par la mesure du rapport OG/AO ; l'échographie transfantanellaire permet d'éliminer une hémorragie intraventriculaire avant chaque administration d'ibuprofène.

Le **protocole thérapeutique** consiste à administrer de l'ibuprofène par voie orale (à travers la sonde naso-gastrique) en une seule prise, et pendant 3 jours successifs à 24 heures d'intervalle. Entre chaque prise, le bilan pré-thérapeutique complet est reconduit.
La 1ère dose est administrée à raison de 10 mg/Kg, la 2ème à 5 mg/Kg et la 3ème à 5 mg/Kg. L'âge de la 1ère prise sera noté dans la fiche d'étude, ainsi que l'évolution clinique, biologique et radiologique après le début du traitement.

Un **bilan post-thérapeutique** est réalisé systématiquement dès la première prise d'ibuprofène et jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Il comprendra avant tout l'appréciation clinique de l'enfant en évaluant l'état cardio-respiratoire et la diurèse, ainsi que le développement de complications tels que l'entérocolite ulcéro-nécrosante, l'hémorragie gastro-intestinale et le sepsis. Un bilan biologique est réalisé pour surveiller l'apparition de troubles hématologiques tels que la thrombopénie, leucopénie et l'anémie, ainsi que l'apparition d'une insuffisance rénale par la mesure de l'urée et créatinine sanguine. Une semaine après le début du traitement, il sera réalisé le bilan radiologique, avec une échocardiographie pour évaluer la réponse du canal artériel au

traitement par sa fermeture définitif ou sa persistance et une échographie transfantanellaire pour la recherche de lésions cérébrales compromettant le pronostic psychomoteur de l'enfant.
L'évaluation clinique de l'enfant est maintenue jusqu'à sa sortie, et en cas de décès, la cause sera précisée et notée.

3-Analyse descriptive :

Les résultats seront présentés sous forme de données qualitatives. Elles comprennent les dénombrements des enfants affectés par chaque variable nominale et la fréquence des variables dans cet échantillon en pourcentage. Cette analyse est purement descriptive, la significativité des résultats ne pourra pas être obtenue, par manque de groupe contrôle de comparaison.

RESULTATS

I. Etude de Paris: IBUPROFENE versus INDOMETACINE

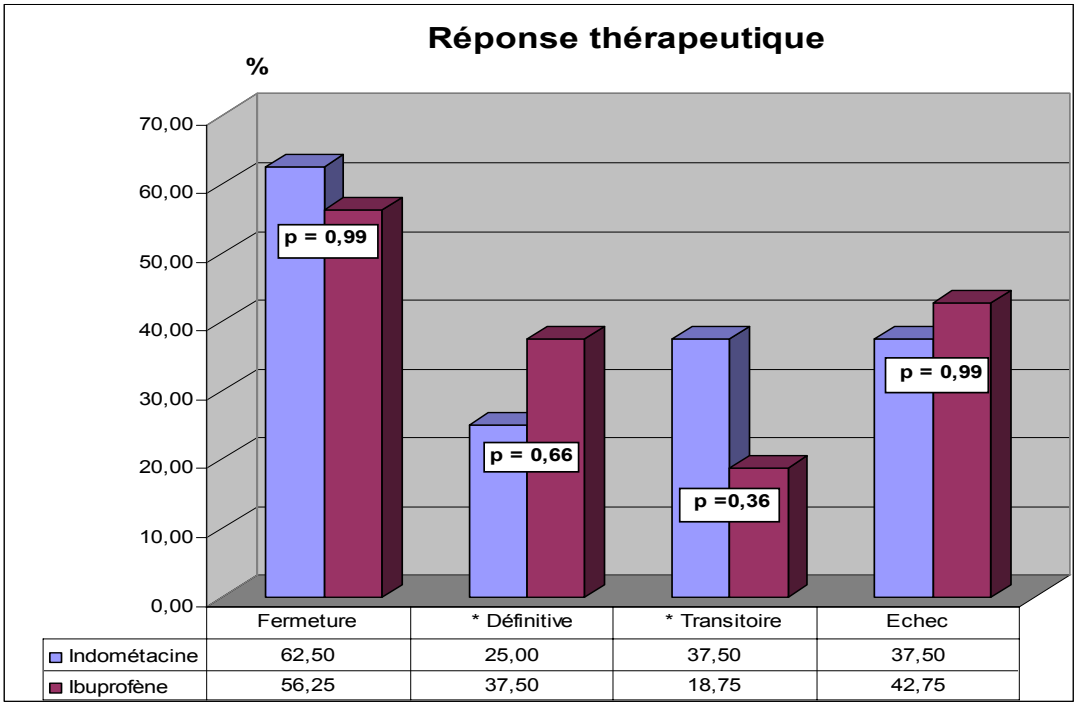
1-Evaluation de la réponse au traitement pharmacologique :

1-1 Etude de l'efficacité du traitement pharmacologique :

Durant la période d'étude, 24 enfants prématurés ont été traités pharmacologiquement pour la fermeture d'une persistance du canal artériel. Tous ces cas de PCA étaient cliniquement symptomatiques et hémodynamiquement significatifs, ce qui avait indiqué leur traitement.
8 enfants ont été traités par l'indométacine par voie intraveineuse, alors que 16 enfants sont vus être administré de l'ibuprofène par voie intraveineuse. Ce changement d'attitude thérapeutique a été induit par la tendance des sociétés savantes à favoriser l'ibuprofène, pour ses effets secondaires à priori moins néfastes.

Dans le groupe indométacine, 5 (62,5%) prématurés ont vu leur canal artériel se fermer contre 9 (56,25%) prématurés du groupe ibuprofène. L'étude statistique montre que cette différence est non significative. Cela dit, la fermeture n'était que transitoire (réouverture du canal artériel) chez 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 3 (18,75%) prématurés du groupe ibuprofène, sans différence significative. Enfin, l'échec d'emblé dans la fermeture canalaire est survenu chez 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 7 (42,75%) du groupe ibuprofène sans différence statistiquement significative.

Les résultats de la réponse thérapeutique initiale sont résumés dans le graphique n°A1.



	Fermeture	* Définitive	* Transitoire	Echec
Indométacine	62,50	25,00	37,50	37,50
Ibuprofène	56,25	37,50	18,75	42,75

Graphique n°A1 : **réponse thérapeutique initiale au traitement pharmacologique**

Pour les enfants qui ont connus un échec de fermeture ou une réouverture après fermeture transitoire, une deuxième cure du traitement pharmacologique a été proposée. Cependant, certains prématurés n'y ont pas bénéficié soit par décès précoce, soit par décision d'abstention et surveillance sous restriction hydrique prise par le praticien. Ainsi, 2 (40%) prématurés sur 5 du groupe indométacine ont pu fermer leur canal artériel par cette deuxième cure, mais aucun des 7 prématurés du groupe ibuprofène n'a fermé son canal. Le recours à la chirurgie pour la ligature du canal artériel persistant, qui n'a pas répondu favorablement au traitement médical initial, était nécessaire pour 3 (60%) prématurés du groupe indométacine contre 7 (100%) prématurés du groupe ibuprofène.

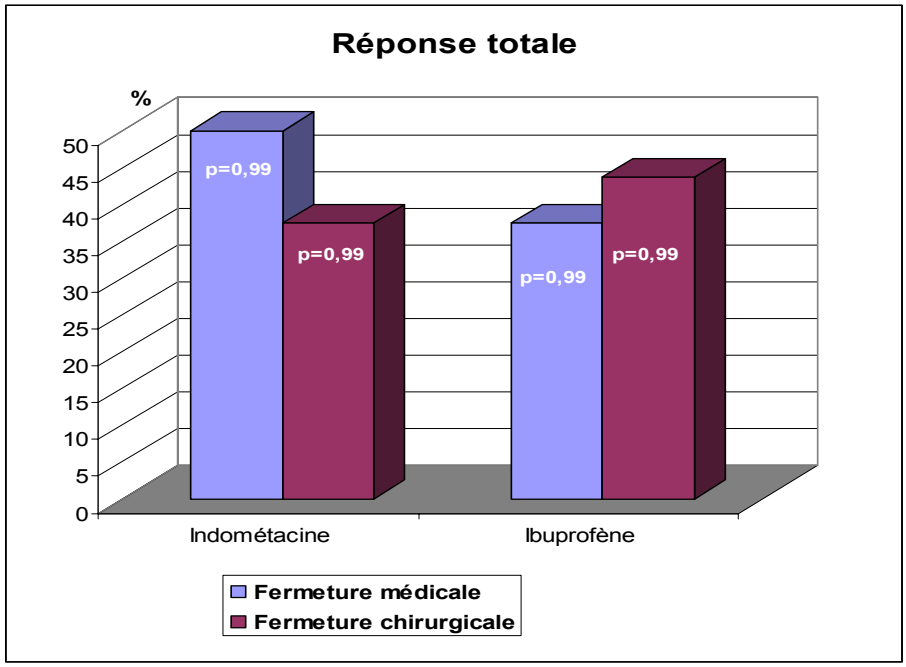
Ces résultats sont présentés dans le tableau n°A1 ci dessous.

Tableau n°A1 : Réponse à la deuxième cure

Fermeture finale	Indométacine (n = 5)	Ibuprofène (n = 7)	p
Fermeture après 2ème cure	2 (40,00%)	0	0,15
Nécessité fermeture chirurgicale	3 (60,00%)	7 (100%)	0,15

Au total, le traitement pharmacologique a pu être efficace, pour fermer médicalement la PCA, chez 4 (50%) enfants du groupe indométacine contre 6 (37,50%) du groupe ibuprofène. La chirurgie était nécessaire pour 3 (37,5%) enfants du groupe indométacine contre 7 (43,75%) du groupe ibuprofène. L'analyse statistique montre que cette différence de résultat n'est pas significative, il n'existe donc pas de différence réelle dans l'efficacité de l'indométacine par rapport à l'ibuprofène pour fermer le canal artériel persistant du prématuré.

La réponse totale est présentée dans le graphique n°A2.



Graphique n°A2 : Réponse totale au traitement pharmacologique

1-2 Etude des facteurs influençant la réponse thérapeutique :

1-2-1 Caractéristiques démographiques :

La survenue de la PCA est directement corrélée à l'âge gestationnel du prématuré et de son poids de naissance. Cette règle a été bien respectée dans cette étude dont la cohorte était constituée de grands prématurés de très faible poids. L'âge moyen retrouvé dans le groupe indométacine est de 27,3 semaines d'aménorrhée, contre 27,8 semaines d'aménorrhée dans le groupe ibuprofène, sans différence statistiquement significatives. Le poids moyen de naissance est de 1024 grammes dans le groupe indométacine, contre 1005 grammes dans le groupe ibuprofène et sans représenter de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. La taille et le périmètre crânien de naissance sont également identiques entre les 2 groupes de traitement pharmacologique, comme en témoigne les résultats présentés dans le tableau n°A2. Avec 62,5% de garçons et 37,5% de filles dans le groupe indométacine, contre 56,25% de garçons et 43,75% de filles dans le groupe ibuprofène, la répartition des sexes entre les 2 groupes n'est pas statistiquement différente.

Tableau n°A2 : caractéristiques démographiques

Caractères démographiques	Indométacine (n = 8)	Ibuprofène (n = 16)	P
Age en SA (moyenne +/- écart-type)	27,3 +/- 0,83	27,8 +/- 1,7	0,67
Poids en grammes (moyenne +/- écart-type)	1024 +/- 141	1005 +/- 287	0,54
Taille en cm (moyenne +/- écart type)	35,3 +/- 1,8	35,8 +/- 2,8	0,8
Périmètre crânien en cm (moyenne +/- écart-type)	24,5 +/- 1	25,1 +/- 2	0,42
Sexe masculin	5 (62,50%)	9 (56,25%)	0,99
Sexe féminin	3 (37,50%)	7 (43,75%)	0,99

1-2-2 Paramètres obstétricaux :

L'état de souffrance fœtale chronique est connus être un facteur protecteur de la PCA. Aucun cas de toxémie gravidique ni de souffrance fœtale chronique n'a été rapporté dans le groupe indométacine, alors que 5 (31,25%) prématurés ont connu une souffrance fœtale chronique dans le cadre d'une toxémie gravidique. Mais cette différence, bien qu'évidente, n'est statistiquement pas significative avec un p = 0,13 du fait d'un manque de puissance dans l'échantillonnage.

La proportion de prématurés ayant reçus une corticothérapie anténatale est de 81,25% dans le groupe ibuprofène contre 75% dans le groupe indométacine, mais la différence n'est pas significative. La rupture prématurée des membranes est apparue à 2 (25%) reprise dans le groupe indométacine contre 2 (12,5%) chez le groupe ibuprofène. Le taux de césarienne est élevé dans le groupe ibuprofène avec 43,75% contre les 25% du groupe indométacine. Une souffrance fœtale aigue est apparue chez 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 2 (12,5%) du groupe ibuprofène. Cependant, les différences entre les pourcentages de rupture prématurés des membranes, césarienne et occurrence de souffrance fœtale aigue entre les 2 groupes restent statistiquement non significatives, comme en témoigne les valeurs élevées du « p » présentées dans le tableau n°A3.

Tableau n°A3 : Paramètres obstétricaux

Paramètres obstétricaux	Indométacine (n = 8)	Ibuprofène (n = 16)	P
Toxémie gravidique	0	5 (31,25%)	0,13
Souffrance fœtale chronique	0	5 (31,25%)	0,13
Corticothérapie anténatale	6 (75,00%)	13 (81,25%)	0,99
Rupture prématurée des membranes	2 (25,00%)	2 (12,50%)	0,56
Césarienne	2 (25,00%)	7 (43,75%)	0,66
Souffrance fœtale aigue	3 (37,50%)	2 (12,50%)	0,29
Score Apgar < 7 à 5 min	2 (25,00%)	2 (12,50%)	0,56
Score Apgar < 3 à 3 min	1 (12,50%)	2 (12,50%)	0,99

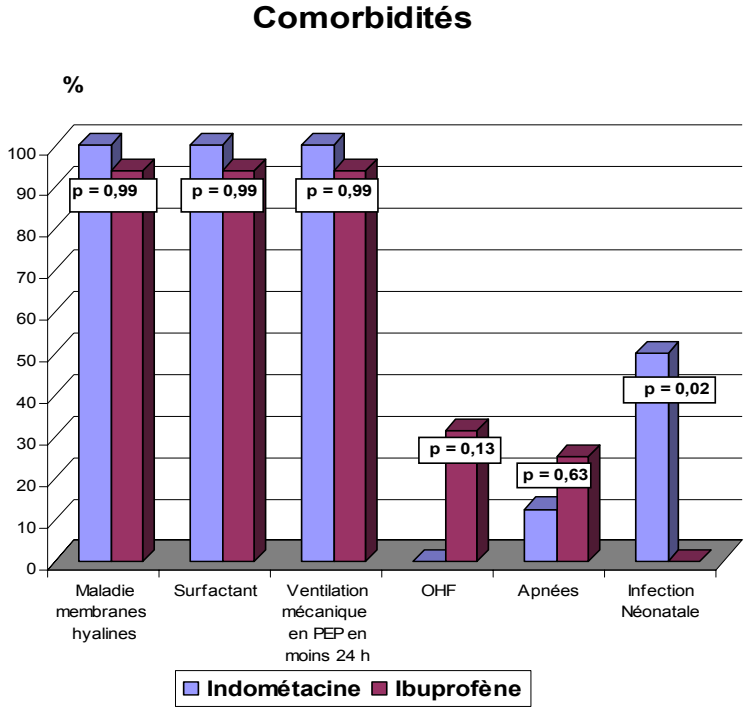
1-2-3 Co-morbidités associées :

Les co-morbidités étudiées sont un groupe d'affections respiratoires ou hémodynamiques capables de favoriser la persistance du canal artériel et donc de résister au traitement pharmacologique. Aucun des 8 (100%) prématurés du groupe indométacine n'a échappé à la maladie des membranes hyalines, faisant usage du surfactant exogène (100%) et d'une ventilation mécanique en pression expiratoire positive en moins de 24 heures de vie (100%). Dans le groupe ibuprofène, 15 (93,75%) prématurés ont présenté la maladie des membranes hyalines, nécessitant aussi l'usage du surfactant et de la ventilation mécanique dans des proportions égales, soit 93,75%. Cette différence, si peu soit elle, n'est absolument pas significative. Malgré le non recours à l'oscillation haute fréquence dans le groupe indométacine, la proportion de 31,25% des

prématurés du groupe ibuprofène ayant bénéficié de l'oscillation haute fréquence ne valide pas le test statistique, et cette différence reste donc non significative. Aussi, il n'existe pas de différence significative dans la survenue des apnées respiratoires entre les 2 groupes, comme en témoigne les résultats représentés dans le graphique n°A3.

Par contre, 4 (50%) prématurés du groupe indométacine ont présenté une infection néonatale prouvée par l'étude bactériologique alors qu'aucun n'a été recensé dans le groupe ibuprofène. Cette différence est statistiquement significative avec un « p = 0,02 ». L'état d'infection néonatale peut être accompagnée d'un taux élevé de prostaglandines circulantes favorisant la persistance canalaire et l'usage d'aminosides peut augmenter le risque de toxicité rénale du traitement pharmacologique. Cette différence doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats sur la réponse thérapeutique et sur les effets secondaires du traitement.

Graphique n°A3 : Co-morbidités associées



1-2-4 Associations thérapeutiques :

Les prescriptions pouvant favoriser la persistance canalaire ou diminuer les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas été négligées dans notre étude. L'apport hydrique moyen avant le diagnostic établi est de 141 ml/Kg/jour dans le groupe indométacine contre 129 ml/Kg/jour dans le groupe ibuprofène. Après le diagnostic, la restriction hydrique était portée en moyenne à 124 ml/Kg/jour dans le groupe indométacine contre 122 ml/Kg/jour dans le groupe ibuprofène. Les différences de ces résultats n'ont pas été validés statistiquement, comme en témoigne les valeurs du « p » présentés dans le tableau n°A4. La dopamine a été utilisée chez 7 (87,5%) prématurés du groupe indométacine contre 7 (43,75%) du groupe ibuprofène. Cette différence, bien que large, reste non significative (p = 0,08). Il n'y a pas de différence significative dans l'usage du furosémide entre les 2 groupes.

Tableau n°A4 : **Associations thérapeutiques**

Association thérapeutique	Indométacine (n = 8)	Ibuprofène (n = 16)	p
Furosémide	1 (12,50%)	1 (6,25%)	0,99
Dopamine	7 (87,50%)	7 (43,75%)	0,08
Apport hydrique avant diagnostic (ml/Kg/j)	141 +/- 26	129 +/- 33	0,28
Apport hydrique après diagnostic (ml/Kg/j)	124 +/- 13	122 +/- 24	0,69

2-Evaluation de la sécurité d'utilisation de l'ibuprofène :

Les effets secondaires d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien sont multiples et potentiellement sévères, ce qui peut handicaper leur utilisation chez les prématurés de faible poids de naissance. Cette toxicité pharmacologique peut être rénale, digestive, cérébrale, hématologique et métabolique (bilirubine).

2-1 Etude de la toxicité pharmacologique :

2-1-1 Rénale :

La toxicité rénale se résume en une insuffisance rénale, une oligo-anurie et un trouble hydro-électrolytique non spécifique. Dans le groupe indométacine, 1 (12,5%) enfant seulement a développé une créatininémie > 120 µmol/L, contre 3 (18,75%) enfants du groupe ibuprofène. Une hyperkaliémie > 5,7 mmol/L est apparue chez 2 (25%) enfants du groupe indométacine, contre 9 (56,25%) enfants du groupe ibuprofène. Ces résultats montrent que l'ibuprofène n'est pas dénué de toxicité rénale comme peuvent supposer les données biochimiques et pharmacologiques. La différence entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative. Aucun cas d'hypokaliémie n'a été noté. Il n'y a pas de différence dans les troubles de la natrémie ou la survenue d'oligo-anurie entre les groupes indométacine et ibuprofène. (Confère tableau n°A5)

2-1-2 Digestive :

Aucun cas d'hémorragie gastro-intestinale n'a été retrouvé dans les 2 groupes. 1 (6,25%) seul cas d'entérocolite a été recensé du côté ibuprofène. Une perforation intestinale est survenue à 2 (12,5%) reprises dans le groupe ibuprofène. Aucun cas d'hémorragie gastro-intestinale ou de

perforation n'est survenu dans le groupe indométacine. Ces différences de résultats ne sont pas validé par le test statistique et ne sont donc pas significatives. (Confère tableau n°A5)

2-1-3 Cérébrale :

Il n'existe pas de différence significative dans la survenue d'accident cérébral. Dans le groupe ibuprofène, 4 (25%) prématurés ont développé une hémorragie intraventriculaire et 1 (6,25%) seul une leucomalacie périventriculaire, après le traitement. Par contre dans le groupe indométacine, 1 (12,25%) seul enfant a développé une hémorragie intraventriculaire et 1 (12,25%) autre une leucomalacie périventriculaire. (Confère tableau n°A5)

2-1-4 Hématologique :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont incriminés dans la rétention hydro-sodée du prématuré qui peut se manifester précocement par une baisse de l'hématocrite sanguine. Celle-ci est apparue chez 2 (25%) prématurés du groupe indométacine contre 6 (37,5%) prématurés du groupe ibuprofène. Cette différence de résultat reste aussi non significative statistiquement. (Confère tableau n°A5)

2-1-5 Métabolique :

L'apparition ou l'aggravation d'une hyperbilirubinémie est apparue chez 2 (25%) prématurés du groupe indométacine contre 5 (31,25%) prématurés du groupe ibuprofène. La différence est aussi non significative. (Conférer tableau n°A5)

Tableau n°A5 : Etude de la toxicité pharmacologique

Toxicité pharmacologique	Indométacine (n = 8)	Ibuprofène (n = 16)	p
Rénale :			
• créatininémie > 120 µmol/L	1 (12,50%)	3 (18,75%)	0,99
• hyponatrémie < 130 mmol/L	0	1 (6,25%)	0,99
• hypernatrémie > 146 mmol/L	1 (12,50%)	3 (18,75%)	0,99
• hypokaliémie < 3,6 mmol/L	0	0	*
• hyperkaliémie > 5,7 mmol/L	2 (25,00%)	9 (56,25%)	0,21
• oligo-anurie	1 (12,50%)	1 (6,25%)	0,99
Digestive :			
• Entérocolite nécrosante	0	1 (6,25%)	0,99
• Hémorragie gastro-intestinale	0	0	*
• Perforation intestinale	0	2 (12,50)	0,54
Cérébrale :			
• Hémorragie intraventriculaire	1 (12,50%)	4 (25,00%)	0,63
• Leucomalacie périventriculaire	1 (12,50%)	1 (6,25%)	0,99
Hématologique :			
• baisse en hématocrite	2 (25,00%)	6 (37,00%)	0,67
Métabolique :			
• hyperbilirubinémie	2 (25,00%)	5 (31, 25%)	0,99

2-2 Etude de l'évolution et des critères pronostiques :

2-2-1 Mortalité :

L'évolution a été marquée par 1 (12,5%) décès dans le groupe indométacine contre 3 (18,75%) dans le groupe ibuprofène, sans différence significative.

2-2-2 Morbidité :

Le sepsis est apparu chez 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 6 (37,5%) du groupe ibuprofène. Les durées moyennes d'hospitalisation, d'assistance ventilatoire et de dépendance à l'oxygène sont plus petites dans le groupe ibuprofène, comme en témoignent les résultats présentés dans le tableau n° A6. Mais cette différence reste non significative. Par contre, la dysplasie broncho-pulmonaire est apparue chez 8 prématurés (100%) du groupe indométacine contre 8 (50%) du groupe ibuprofène, cette différence est statistiquement significative avec un p = 0,02. Elle existe donc une différence réelle entre ces deux groupes de traitement dans la survenue de la dysplasie broncho-pulmonaire.

Tableau n°A6 : Evolution jusqu'à la sortie d'hospitalisation

Evolution	Indométacine (n = 8)	Ibuprofène (n = 16)	p
Durée hospitalisation en jours (moyenne +/- écart-type)	52,4 +/- 11	46,2 +/- 46	0,23
Durée assistance ventilatoire en jours (moyenne +/- écart-type)	27 +/- 12	17,3 +/- 17	0,11
Durée de dépendance à l'oxygène en jours (moyenne +/- écart-type)	41 +/- 10	38 +/- 31	0,43
Dysplasie broncho-pulmonaire	8 (100,00%)	(8 (50,00%)	0,02
Sepsis	3 (37,50%)	6 (37,50%)	0,99
Rétinopathie	0	0	*
Décès	1 (12,50%)	3 (18,75%)	0,99

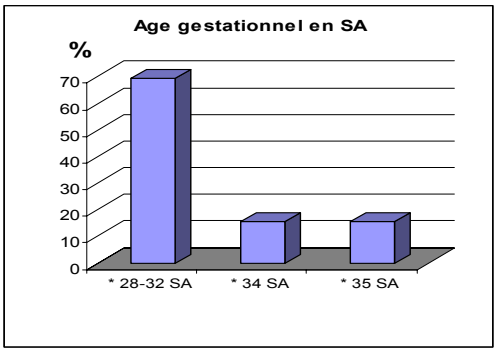
II. Etude de Marrakech : Ibuprofène par voie orale

1-Population d'étude :

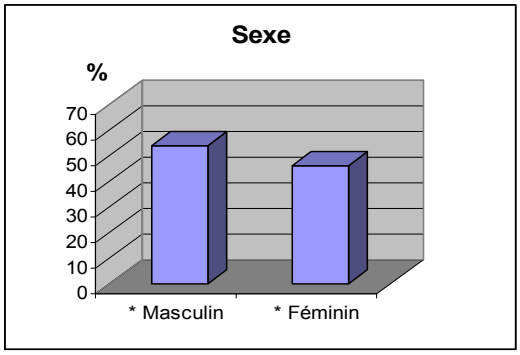
Durant la période d'étude, 13 prématurés présentant une persistance du canal artériel ont été dépistés par la réalisation d'une échocardiographie systématique. L'ensemble de ces 13 prématurés était cliniquement asymptomatique au moment du diagnostic échographique.

1-1 Caractères démographiques :

A travers l'exploitation des fiches d'étude, nous avons pu obtenir les graphiques n°B1 et B2 qui récapitulent la répartition de ces prématurés en fonction de leur âge gestationnel et leur sexe. Il en ressort que les prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée sont les plus sensibles à développer une PCA, avec un taux de 69,23%. 2 (15,37%) enfants étaient âgé de 34 SA et les 2 autres (15,37%) de 35 SA. Ceci montre encore une fois la forte relation entre l'âge gestationnel de naissance et le risque de développer une PCA chez les prématurés. Il n'existe pas de prédominance sexuelle dans cette série. En effet, 53,84% des prématurés sont de sexe masculin contre 46,16% de sexe féminin. Le sexe ratio G/F est de 1,17.



Graphique n°B1 : Répartition en fonction du sexe



Graphique n°B2 : Répartition en fonction de l'âge en SA

1-2 Paramètres obstétricaux :

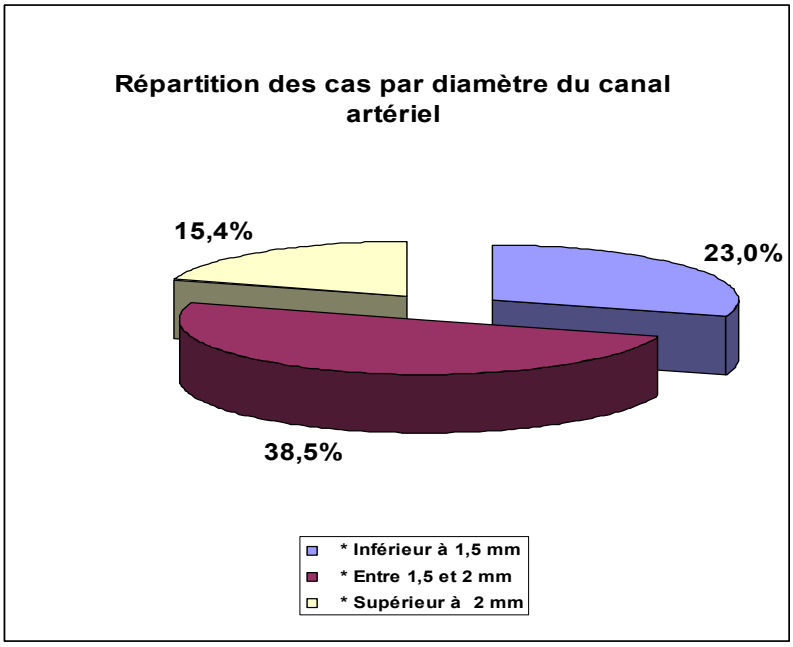
11 (84,60%) des prématurés de notre étude sont issue d'une grossesse pathologique identifiée. Leur répartition est dressée dans le tableau n° B1. 3 (23,10%) prématurés sont issus d'une toxémie gravidique et la grossesse de 8 (61,50%) prématurés a été compliquée d'une infection uro-génitale, responsable elle-même de l'accouchement prématuré. Seulement 4 (30,80) prématurés ont pu bénéficier d'une corticothérapie anténatale.

Tableau n°B1 : Paramètres obstétricaux

Paramètres obstétricaux	Nombre de cas	Pourcentage
Pathologie gravidique :	11	84,60%
• Infection uro-génitale	8	61,50 %
• Toxémie gravidique	3	23,10%
Corticothérapie anténatale	4	30,80%

1-3 Diamètre du canal artériel :

Le diamètre du canal artériel persistant n'a été noté dans les fiches que chez 10 (76,90%) prématurés. Le diamètre canalaire de la moitié (50%) de ces prématurés mesure entre 1,5 et 2 mm. Il est inférieur à 1,5 mm dans 30% des cas et supérieur à 2 mm dans 20% des cas. Ces résultats sont illustrés par le graphique n°B3.



Graphique n°B3 : Répartition en fonction du diamètre du canal artériel

1-4 Pathologies néonatales associées :

La pathologie néonatale la plus fréquemment retrouvée est l'infection néonatale. Avec 10 (76,92%) prématurés infectés, elle constitue la principale cause de prématurité et morbidité dans notre contexte marocain.

L'échocardiographie est une occasion pour dépister d'autres anomalies cardiaques associés. En effet, on a pu recensé, chez un peu plus de la moitié de nos prématurés (53,85%), la présence d'une communication interauriculaire. La communication interventriculaire a été retrouvée chez 15,40% de nos prématurés. Ces communications peuvent soit constituer des orifices fonctionnels de la circulation fœtale en cours de fermeture, soit constituer de véritables orifices organiques malformatifs. Leurs présences peuvent faire discuter l'intégration la PCA dans un cadre de malformations cardiaques congénitales, qui constituera alors une entité différente de la PCA du prématuré étudiée dans ce travail. Elles peuvent également augmenter le shunt gauche droit de la

PCA et aggraver le retentissement hémodynamique d'une telle anomalie. Toujours est il que la dilatation des cavités cardiaques gauches n'a été retrouvée que chez 1 seul prématuré (7,69%).

Tableau n°B2 : Pathologies néonatales associées

Pathologies néonatales associées	Nombre de cas	Pourcentage
Communication interventriculaire	2	15,40%
Communication interauriculaire	7	53,85%
Dilatation cavités gauches	1	7,69%
Infection néonatale	10	76,92%

Le profil du prématuré qui présente une PCA au Maroc est donc typiquement un enfant de moins de 32 SA, accouché prématurément à cause d'une infection uro-génitale maternelle, souffrant d'une infection néonatale par conséquent, et dont le diamètre du canal artériel persistant varie entre 1,5 et 2 mm.

2-Etude de l'efficacité de l'ibuprofène par voie orale :

Initialement, 13 prématurés ont été dépistés et traités en conséquence. Etant asymptomatiques cliniquement, l'unique moyen de vérifier la fermeture du canal artériel fût de re-contrôler par l'échocardiographie. Malheureusement, 1 enfant est décédé après administration du traitement, mais avant d'être re-évalué par l'échocardiographie.

L'ensemble des 12 prématurés re-contrôlés a pu fermer complètement le canal artériel, soit une réussite optimale du traitement à 100%. Ce résultat paraît utopique et doit être interprété avec attention, sachant qu'une fermeture spontanée du canal artériel reste possible.

Tableau n°B3 : Réponse thérapeutique à l'ibuprofène per os

Réponse thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage
Canaux dépistés	13	100,00%
Canaux traités	13	100,00%
Contrôle échographique	12	92,30%
Fermeture définitive	12	100,00%

3-Etude de la sécurité d'usage de l'ibuprofène par voie orale :

3-1 Toxicité pharmacologique de l'ibuprofène par voie orale :

Le bilan post-thérapeutique systématique chez les 12 enfants re-évalués a permit de déceler certains effets nuisibles du traitement par l'ibuprofène. Au niveau de la fonction rénale, une élévation de la créatininémie est retrouvée chez 3 (25%) prématurés, alors que 5 (41,67%) prématurés ont vu leur chiffre d'urémie augmenter. Mais une insuffisance rénale sévère avec l'oligo-anurie n'a été remarquée que chez 2 (prématurés), soit avec un taux de 16,67%.

Au niveau digestif, 1 (8,33%) seul cas d'entérocolite a été enregistré. L'hémorragie gastro-intestinale et la perforation intestinale ne sont survenues chez aucun prématuré, au cours ou après la durée du traitement médical.

Au niveau hématologique, on a noté la survenue d'une thrombopénie post-thérapeutique chez 33,33% de nos prématurés. Les autres lignées sanguines n'ont connu aucune perturbation, comme en témoigne les résultats présentés dans le tableau n°B4.

Tableau n° B4 : Toxicité pharmacologique de l'ibuprofène per os

Toxicité pharmacologique	Nombre de cas	Pourcentage
Rénale :		
• créatininémie > 15 mg/L	3	25,00%
• urémie > 0,5 g/L	5	41,67%
• oligo-anurie	2	16,67%
Digestive :		
• entérocolite nécrosante	1	8,33%
• hémorragie gastro-intestinale	0	0%
• perforation intestinale	0	0%
Hématologique :		
• thrombopénie	4	33,33%
• leucopénie	0	0%
• anémie	0	0%

3-2 Evolution :

3-2-1 Morbidité :

Au cours de leur hospitalisation, 2 des prématurés traités par l'ibuprofène ont développé un sepsis, soit avec un taux de 15,38%.

3-2-2 Mortalité :

Le décès est survenu malheureusement chez 2 de notre série de prématurés traités, soit avec un taux de 15,38%. Le premier est décédé au 7ème jour de vie dans un tableau de sepsis avec marbrures et troubles hémodynamiques. Le second est décédé au 20ème jours de vie dans un tableau de détresse respiratoire, de troubles métaboliques et de déshydratation.

Tableau n° B5 : Morbidité et mortalité

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
Sepsis	2	15,38%
Décès	2	15,38%

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1-La persistance du canal artériel chez les enfants à terme:

1-1 Sexe :

Il existe une prédominance chez la fille (2 à 3 filles pour un garçon) [63].

1-2 Incidence :

Elle survient 1 fois sur 2500-5000 naissances [64].

1-3 Prévalence :

Elle représente 9 à 12 % des cardiopathies congénitales [63] [64]. Elle se rencontre dans le tiers (1/3) des malformations de l'embryopathie rubéolique, elle se rencontre aussi dans les trisomies 21.

En altitude, la fréquence est 6 fois plus élevée qu'au niveau de la mer.

Les canaux familiaux sont rares mais leur existence soulève l'hypothèse d'une hérédité autosomique dominante [65].

1-4 La chronologie de la fermeture spontanée du canal artériel :

L'occlusion fonctionnelle est retrouvée à 20 % après 24 heures de naissance, à 82% après 48 heures et 100% après 96 heures [66].

Cependant, la PCA peut survenir chez 0,04% des nouveaux nés à termes. Ce chiffre est assez suffisant pour rendre la PCA la 2ème cardiopathie congénitale la plus fréquente chez les enfants [2].

Par consensus, la PCA des enfants à terme est considéré, en quelque sorte, comme structurellement différente de celle rencontrée chez les prématurés et ainsi elle ne répond pas aux mêmes variations biochimiques qui influencent la fermeture du canal artériel.

2- La persistance du canal artériel chez les prématurés :

2-1 Sexe :

Il n'existe pas de prédominance d'un sexe par rapport à l'autre. Les ratios entre le sexe masculin et féminin avoisinent le 1, selon les séries [1]. Si l'étude de Marrakech retrouve la même égalité des sexes avec un sex-ratio de l'ordre de 1,1 G/F, la population d'étude de Saint Vincent de Paul présente un discret avantage pour le sexe masculin avec un sex-ratio de 1,4. Néanmoins, il apparaît clair que la PCA est une affection qui touche aussi bien les filles que les garçons de façon égale, sans influence du sexe.

2-2 Incidence :

Chez l'enfant prématuré, l'incidence de la PCA est très variable d'une étude à l'autre. Dans la cohorte française EPIPAGE incluant des prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égale à 32 SA, la PCA était le plus souvent diagnostiqué cliniquement et son incidence était de 10,6% avec d'importantes disparités entre les régions françaises participantes (jusqu'à 20% dans certaines régions). En excluant les prématurés de 31 et 32 SA, l'incidence de la PCA augmentait à 18,7% [67].

EVANS, partisan du dépistage échographique systématique, a rapporté une incidence de la PCA de 33% chez les enfants nés avant 30 SA [68]. RAMANATHAN a montré que chez les prématurés de moins de 32 SA ventilés artificiellement et nécessitant une administration de surfactant, l'incidence était de 42% [69].

Ainsi d'une étude à l'autre, l'incidence de la PCA peut augmenter jusqu'à 80%. Deux facteurs principaux sont à l'origine de cette grande variabilité : le type de population étudiée et les moyens diagnostiques mis en œuvre.

2-3 Facteurs de risques :

Il existe un certain nombre de facteurs de risque de survenue de la PCA. Ces facteurs étiopathogèniques peuvent influencer, par leurs présences, sur le degré de persistance du canal artériel et sur sa possibilité de fermeture par le traitement pharmacologique. Il revêt d'un grand intérêt que de comparer les 2 groupes de traitement dans un contexte identique, et de vérifier si l'occurrence de ces facteurs dans les 2 groupes d'études n'est pas assez différente pour être significative et pour contrebalancer la réponse au traitement à l'avantage de l'ibuprofène ou de l'indométacine.

Il existe une corrélation directe entre le poids de naissance et l'incidence de la PCA chez les prématurés :

- enfants de 500 à 1000 grammes : 30 à 40 % en moyenne, ce chiffre peut aller jusqu'à 80% chez les moins de 1000g [1] [2].
- enfants de 1000 à 1500 grammes : 8 à 12% en moyenne, ce chiffre peut aller jusqu'à 40% chez les moins de 2000 grammes [1] [2].

Son incidence est donc plus importante en cas de faible poids de naissance et de retard de croissance intra-utérine. Cette règle a bien été retrouvée dans notre travail, où la moyenne du poids de naissance dans la série de Saint Vincent De Paul avoisine les 1000 grammes. Nos 2 groupes de traitement ibuprofène et indométacine sont statistiquement identique pour leur moyenne de poids de naissance, et ce paramètre n'apparaîtra donc pas à l'avantage d'une des 2 molécules. En réalité, cette corrélation est due au fait que les prématurés de faible poids de

naissance sont aussi les plus immatures, les prédisposant à présenter des caractéristiques susceptibles d'entraver la fermeture spontanée du canal artériel.,

En effet, plusieurs autres facteurs sont aussi connus pour influencer directement sur l'incidence de la PCA :

2-3-1 Age gestationnel :

L'incidence est directement inversement proportionnelle [69]. Plus l'enfant est immature, plus son canal artériel a de plus en plus de difficulté à se fermer spontanément après la naissance. Ce défaut de fermeture est dû à une faiblesse du tonus musculaire intrinsèque, une présence diminuée de fibres musculaires lisses et un faible développement des bourrelets sous endothéliaux chez les prématurés, comparés aux enfants nés à terme. De plus, le canal artériel immature possède une sensibilité plus élevée à l'effet vasodilatateur des prostaglandines circulantes [2]. Ceci explique que la moyenne d'âge retrouvée dans les 2 groupes de la série de Saint Vincent De Paul soit aussi petite avoisinante les 27 semaines d'aménorrhées et que presque 70% des prématurés de la série de Marrakech ont un âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée. Egalement, la faible différence de moyenne d'âge de gestation dans les 2 groupes de traitement est statistiquement non significative. Ce paramètre n'apparaît donc pas comme facteur désavantageant un groupe par rapport à l'autre.

2-3-2 Maladie des membranes hyalines :

L'incidence est étroitement liée au syndrome de détresse respiratoire et encore plus à la maladie des membranes hyalines. En effet, l'incidence de la PCA est de 40 à 50% chez les prématurés de faible poids de naissance (moins de 1500 grammes) avec une maladie des membranes hyalines (MMH) contre seulement 16 à 20% dans la même population sans MMH [67].

ROBERT B. COTTON propose même une incidence élevée de 75 à 80% chez les prématurés de moins de 30 semaines avec MMH contre ceux du même âge sans MMH [71]. Presque la totalité des prématurés de la série de Saint Vincent De Paul présente une MMH, les 2 groupes sont tout aussi identiques par conséquent pour ce facteur.

2-3-3 Apport hydrique :

La perfusion excessive de solutés durant les premiers jours de vie semble aussi augmenter cette incidence [72]. Une expansion volémique rapide peut causer la libération rénale des prostaglandines, avec un effet potentiel mais non prouvé sur la PCA [73]. Lorsque la perfusion parentérale dépasse le niveau de 169 ml / kg / jour depuis le 3ème jour de vie, une élévation de l'incidence de la PCA est notée par rapport à un apport de liquide plus restreint [72]. Dans la série de Saint Vincent De Paul, aucun prématuré n'a dépassé ce niveau de perfusion parentérale avant ou après le diagnostic de la PCA, de même les 2 groupes restent identique pour ce paramètre où la moyenne des volumes de perfusions n'est pas statistiquement différente entre les 2 groupes.

Il est important de savoir que l'utilisation de furosémide pour initier et maintenir la diurèse durant les premiers jours de vie a été associée à une augmentation de l'incidence de la PCA. Cette association est non constatée avec le chlorthiazide. Ceci peut résulter d'une libération des prostaglandines rénales induite par le furosémide [74]. Là aussi, il n'existe pas de différence entre les 2 groupes dans l'usage du furosémide chez les prématurés traités médicalement. Le recours au furosémide n'a d'ailleurs été que très faiblement réalisé.

2-3-4 Autres facteurs :

D'autres facteurs de risque ont été proposés par certains auteurs :

- Stress dans le partum et souffrance fœtale aigue [71].

- Ventilation mécanique avec pression positive durant les 24 premières heures après la naissance [71].

- Enfants dont la taille est plus petite par rapport à leur âge gestationnel [71].

- Enfants nés au-delà de 72 heures après rupture des membranes [71].

- Enfants dont la mère n'a reçu la cure de corticoïdes qu'à moins de 24 heures avant l'accouchement [75].

- Couleur noire [1].

L'étude de certains de ces paramètres, comme le stress dans le partum, la souffrance fœtale aigue, la ventilation mécanique en PEP précoce et la rupture prématurée des membranes, n'a révélé aucune différence significative entre les 2 groupes de traitement de Saint Vincent de Paul.

Il existe aussi une évidence expérimentale chez l'agneau qui stipule que la lumière solaire a un effet vasodilatateur même après la constriction initiale induite par l'oxygène. Ceci est encouragé par un essai clinique, randomisé et non en double aveugle chez 74 enfants, de 26 à 32 semaines de gestation dont leurs thorax ont été protégés ou non d'une photothérapie. Cette intervention a permis de réduire l'incidence de la PCA chez les enfants de moins de 1000 grammes. L'effet n'est pas significatif entre 1000 et 1500 grammes [74].

2-4 Facteurs protecteurs :

En fait, une fermeture immédiate ou pendant les premiers jours de vie est loin d'être rare, même en cas de grande prématurité. Plus de 50% des enfants de moins de 1500 grammes ferment spontanément leur canal avant le 3ème ou 4ème jour de vie [80].

CLYMAN a démontré la baisse significative de l'incidence de la PCA en cas d'utilisation anténatale de glucocorticoïdes chez l'agneau prématuré [76].
Deux essais cliniques non randomisés ont approuvé le principe que l'administration de corticoïdes peut être un facteur protecteur [77] [78]. Cet effet pourrait s'expliquer par la baisse de l'incidence et la sévérité du syndrome de détresse respiratoire. MORALES [79] a évalué cet effet par un essai contrôlé et randomisé chez 165 enfants entre 26 et 34 semaines de gestation. Il a trouvé que les corticoïdes, administrés en moins de 24 heures avant l'accouchement, peuvent réduire l'incidence de la PCA symptomatique aussi bien qu'ils peuvent réduire la survenue des détresses respiratoires. Cependant, les critères diagnostiques et l'intervalle de temps pour poser le diagnostic n'ont pas été précisés. Les 2 groupes d'étude de la série de Saint Vincent de Paul sont identiques dans le recours à la corticothérapie anténatale, ce facteur n'apparaît donc pas comme avantageant l'une des 2 molécules pharmacologiques.
Pour certains, comme MORVILLE, les situations de stress prolongées telles que l'insuffisance placentaire ou la toxémie gravidique peuvent influencer la maturation intra-utérine de la paroi canalaire, et ainsi diminuer la fréquence de la PCA après la naissance [81]. Les 2 groupes sont similaires aussi pour ce facteur.

Au total, on constate qu'il existe plusieurs facteurs de risque ou facteurs protecteurs étudiés par différentes études. Nos 2 groupes « ibuprofène » et « indométacine » ne présentent aucune différence significative dans ces facteurs. Les 2 groupes peuvent être considérés comme similaires. Cependant, il existe un facteur de risque qui n'a pas été étudié dans les différents

travaux publiés et dont la différence entre nos 2 groupes est significative, c'est l'infection néonatale.

Dans le groupe indométacine de notre étude, 50% des prématurés ont présentés une infection néonatale alors que chez le groupe ibuprofène aucun prématuré n'était infecté, sachant que l'effectif est double dans le groupe ibuprofène. Cette différence est statistiquement significative avec un $p = 0,02$. Comme nous allons le voir dans la physiopathologie, un état infectieux s'accompagnant de bactériémie peut élever le taux de prostaglandines circulantes. Dans une toute récente étude, RYDKINA a démontré que l'infection d'une cellule endothéliale stimule la transcription et l'expression protéique de l'enzyme cyclo-oxygènase 2 (COX-2) de façon très significative, et que la sécrétion de prostaglandine E2 (PGE2) se retrouve augmentée par conséquent [82]. De plus, GONZALES avait étudié le rôle du TNF alpha qui est une cytokine inflammatoire dont la synthèse est augmentée au cours des infections systémiques. Il a été démontré que le TNF alpha est présent à un taux élevé dans les PCA tardives (> 8 jours) [83]. Il induirait plusieurs autres facteurs inflammatoires par une cascade complexe, qui, en retour, amplifie ses effets biologiques. La liste de ces facteurs induits est longue, elle inclut les prostaglandines, des substances myorelaxantes dérivées de l'endothélium et des réactifs intermédiaires à l'oxygène qui retardaient la fermeture spontanée du canal artériel chez le nouveau-né infecté.

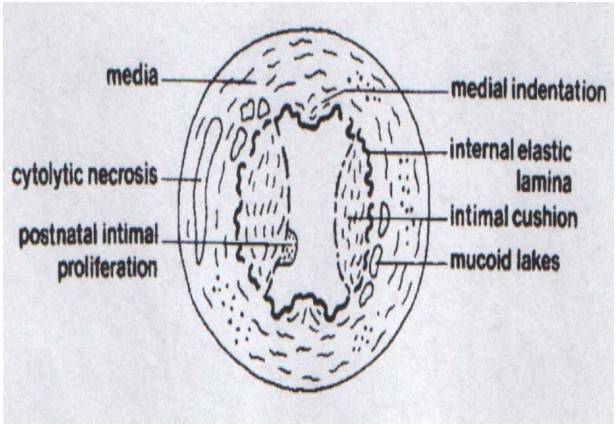
En fonction de ces données, on est amené à supposer que les prématurés infectés du groupe indométacine avaient moins de chance de fermer le canal artériel, après le traitement pharmacologique, que les prématurés du groupe ibuprofène. Par conséquent, la réponse au traitement du groupe indométacine serait sous estimée. Cependant, selon le même travail de RYDKINA, cette augmentation de production de prostaglandine par l'endothélium infecté est freinée par le NS398 (inhibiteur sélectif de la COX-2) et l'indométacine [82], l'action de l'ibuprofène n'y a pas été étudiée. Les risques d'une augmentation de synthèse des

prostaglandines E2 par les cellules endothéliales du canal artériel pourraient donc être contrebalancés par l'efficacité biochimique de l'indométacine à bloquer cette synthèse.

Cette hypothèse ne peut malheureusement pas être confirmée par manque d'étude clinique sur la responsabilité de l'infection néonatale dans l'échec de la réponse au traitement par les inhibiteurs de synthèse de la prostaglandine, ou en tant que facteurs de mauvais pronostic. Ceci s'explique par le fait que la majorité des études publiées sont des essais prospectifs qui n'incluaient pas les prématurés infectés. Or cette question serait intéressante à débattre pour notre contexte, puisqu'on remarque que la majorité des prématurés marocains sont infectés, 76,92% dans la série de Marrakech. Comme l'infection néonatale est la pathologie néonatale la plus fréquente au Maroc, il serait nécessaire d'étudier dans l'avenir son impact sur le risque de survenue d'une PCA ou sur la réponse au traitement pharmacologique, dans quel cas sa contribution serait très néfaste.

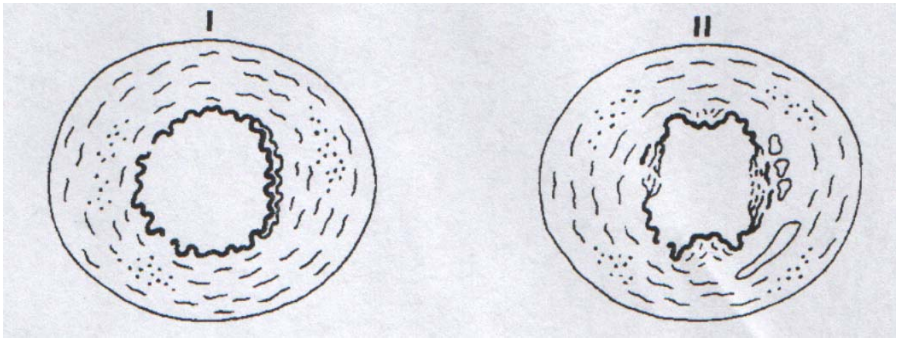
II. Anatomopathologie :

Depuis la vie fœtale, la paroi du canal artériel subit une maturation de sa structure histologique. GITTENBERGER décrit 4 stades de maturation histologique du canal artériel [80].



1) **Stade I** : Le canal artériel d'un fœtus de 4 à 5 mois ressemble à une artère musculaire. La membrane élastique interne est simple ou dupliquée par endroit. L'intima est constituée de minces couches de cellules musculaires lisses avec un endothélium cellulaire entourant la lumière canalaire.

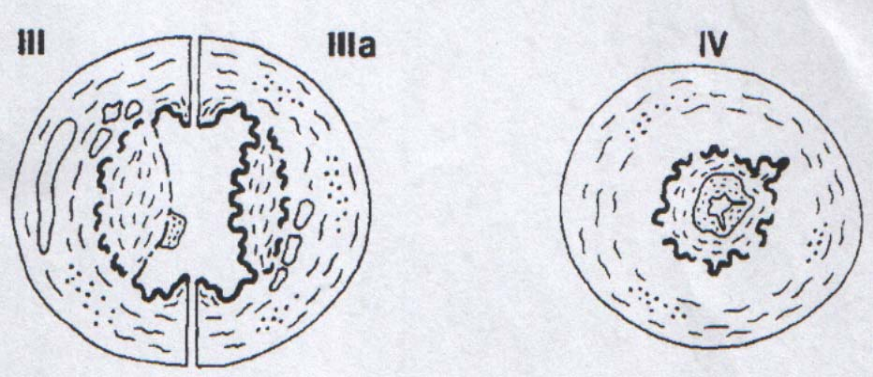
2) **Stade II** : Des replis intimaux apparaissent localement dans la lumière canalaire. Des protrusions musculaires élastiques font saillie dans la lumière. Ces dernières ne doivent pas être confondues avec des indentations médiales qui apparaissent avec la constriction canalaire initiale après la naissance, modifiant ainsi la partie interne de la média. Ces indentations médiales sont les principales protrusions envahissant la lumière canalaire chez beaucoup d'animaux et sont présentes aussi chez l'humain. Cependant, elles seront plus tard moins visibles car elles seront en partie recouvertes par les replis intimaux.



3) **Stade III** : Cette phase est rencontrée chez la plupart des nouveaux nés à terme. Elle diffère de la phase II par des replis intimaux plus étendus et prononcés. La fermeture fonctionnelle a lieu quelques heures après la naissance. Des plages muqueuses se forment à partir d'une grande quantité de substance muqueuse, présente dans la paroi canalaire. Avec la stagnation du flux et l'épaississement de cette paroi pendant la phase de fermeture fonctionnelle, la nutrition de la partie médiane de la paroi devient insuffisante et des plages de nécrose s'y forment.

   Stade III a : En cas de PCA, un sub-endothélium élastique entoure la lumière canalaire. Celui-ci dérive soit de la membrane élastique interne, soit des replis intimaux. Ceci constitue un obstacle primaire à la fermeture anatomique.

4) **Stade IV** : Il se produit une obstruction définitive de la lumière canalaire durant la fermeture anatomique par fusion des replis intimaux. Par endroit, il peut persister des petites lumières qui seront remplies avec un nouveau tissu fibreux dépourvu de fibres élastiques (prolifération postnatale intimale). Le corps central du canal se rétrécie considérablement, aboutissant finalement à un ligament.



Il existe une relation directe entre la PCA et le stade de maturation morphologique. En effet, en cas de fermeture fonctionnelle, les stades II, III ou IV peuvent être observés. Si le canal est encore perméable, les stades I ou III a sont observés. En cas de réouverture du canal, après une fermeture fonctionnelle transitoire par l'inhibiteur de la synthèse de prostaglandines, on peut observer soit le stade I avec l'absence de plage muqueux et de zone de nécrose cytolytique, soit le stade III a. La présence d'une membrane élastique entourant la lumière canalaire dans la phase I et III a peut jouer un rôle dans l'échec de la fermeture anatomique [80].

Pendant la fermeture du canal artériel, des replis intimaux apparaissent dans la lumière canalaire, annonçant le début de la fermeture anatomique. La fermeture fonctionnelle consiste à la vasoconstriction de la média et son hypertrophie. Les faisceaux musculaires de la média poussent la membrane élastique interne vers la lumière canalaire. KING définit la fermeture anatomique du canal sous deux conditions : une couverture de plus de 50% de la surface de la lumière canalaire par des replis intimaux, ainsi que la présence de ces derniers le long d'au moins 75% de la membrane élastique interne [59]. Il définit ainsi deux étapes essentielles de la fermeture canalaire :

1) Une constriction active de la média dans les 24 premières heures. C'est la fermeture fonctionnelle.

2) Une fermeture anatomique de la lumière qui évolue sur quelques jours ou semaines aboutissant à une nécrose puis à une fibrose totale de la paroi du canal artériel. C'est la fermeture anatomique.

En effet, la constriction de la média entraîne une ischémie des couches musculaires qui vont se nécroser et entraîner la fermeture anatomique du canal. Le monoxyde d'azote peut entraîner une vasodilatation des vasa-vasorums de la paroi canalaire, et par ce biais diminue l'ischémie pariétale et empêche la fermeture anatomique du canal. Alors que les inhibiteurs de la guanylate-cyclase (bleu de méthylène) ont l'effet inverse et favorisent la fermeture canalaire. Celle-ci commence le plus souvent par l'extrémité pulmonaire [59].

GITTENBERGER et KING n'ont pas trouvé de corrélation directe entre la maturation histologique et l'âge gestationnel. La maturation du canal d'un enfant de 32 à 33 SA peut encore se situer à un stade précoce, alors que pour un enfant de 27 SA, elle peut être complète. Par ailleurs, il semblerait que cette maturation pourrait s'accélérer en cas de situation chronique de stress intra-utérin (rupture prolongée des membranes, insuffisance placentaire, etc…) [81]. D'un autre côté, CLYMAN évoque une corrélation directe entre la maturation du canal artériel et la maturation pulmonaire pendant la vie fœtale, défendant ainsi le bénéfice de la corticothérapie anténatale [82].

III. Physiopathologie :

1- Mécanismes de la persistance du canal artériel :

L'incidence de la PCA est inversement proportionnel à l'âge gestationnel. Les grands prématurés se présentent donc en première ligne pour développer une PCA, et cela s'explique par plusieurs paramètres :

1-1 Détresse respiratoire :

Ces prématurés présentent fréquemment un syndrome de détresse respiratoire qui est responsable d'un état d'hypoxie. Comme nous l'avons étudié dans la physiologie du canal artériel, l'augmentation de la pression artérielle en oxygène est un stimulus potentiel de la constriction musculaire lisse et elle est donc un facteur majeur dans la fermeture fonctionnelle du canal. La pression artérielle en oxygène en état d'hypoxie étant faible, la constriction canalaire ne se déroule pas normalement. De plus, d'après le travail de MCMURPHY, la sensibilité du canal à l'oxygène est aussi inversement proportionnelle à l'âge gestationnel [84], ce qui augmente le risque de développer une PCA chez les grands prématurés plus que les enfants à terme.

1-2 Ventilation mécanique :

Ces prématurés nécessitent le plus souvent aussi une assistance ventilatoire. Celle-ci est à l'origine d'un stress du tissu pulmonaire qui en retour peut induire la libération de prostacycline. La prostacycline contribue à diminuer les résistances vasculaires pulmonaires, ce qui favorise généralement l'augmentation du shunt canalaire [85].

1-3 Apnées respiratoires :

A un autre niveau, ces prématurés ont tendance à faire des apnées respiratoires assez répétées pour être incriminées dans l'hypoxie. L'augmentation des prostaglandines E2 qui contribue d'une part à la persistance du canal artériel peut bien être un facteur étiologique de ces apnées, comme le suggère HAMMERMANN [86]. Ceci démontre aussi l'implication de la prostaglandine E2 dans de nombreuses interactions physiologiques.

1-4 Infection néonatale :

L'infection, rencontrée souvent comme cause ou conséquence de la naissance prématurée, est aussi un facteur de risque d'échec de fermeture du canal artériel. L'augmentation des taux sériques de PGE2 et du TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) chez les enfants infectés peut expliquer cette susceptibilité au développement de la PCA.

1-5 Monoxyde d'azote :

Le monoxyde d'azote (NO) semble aussi être un vasodilatateur endogène et régulateur du tonus du canal artériel. Avec une pression artérielle en oxygène basse, le NO est faiblement synthétisé pendant la vie fœtale. Une fois exposé à des valeurs élevées de pression artérielle en oxygène à la naissance, le NO est produit à l'intérieur de la paroi du canal artériel. Parce que le canal immature est plus sensible à la vasodilatation induite par le NO que le canal mature, son effet serait donc plus potentialisé chez le prématuré. Ainsi, un shunt gauche-droite de sang oxygéné passant par le canal artériel va pencher la balance vers un effet vasodilatateur, grâce à l'effet des prostaglandines renforcé par l'effet du NO [87].

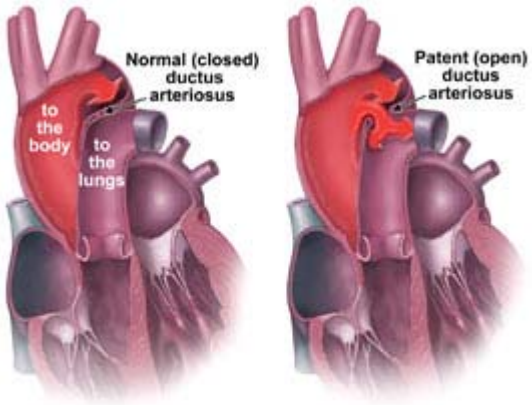
Au total, la régulation du canal artériel est le résultat d'un jeu entre des facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. La perméabilité est facilitée par les prostaglandines et le NO, la constriction est sous l'influence de l'oxygène. Il suffit d'une défaillance d'un de ces paramètres chez le prématuré et le canal artériel devient persistant.

2-Retentissements pathologiques et bénéfiques de la PCA sur le prématuré :

2-1 Retentissements respiratoires :

2-1-1 Effets pathologiques :

Les conséquences respiratoires de la PCA sont dues à la surcharge vasculaire pulmonaire induite par un shunt trans-canalaire gauche-droite. Dans les premières heures de vie, le flux sanguin n'est pas gauche-droite exclusif. En effet, les résistances pulmonaires sont dépendantes de la capacitance pulmonaire, c'est-à-dire de la capacité à recruter du secteur vasculaire et cela dépend de l'état histo-anatomique, de la pression artérielle en oxygène et des médiateurs chimiques. Le shunt canalaire deviendra progressivement gauche droit avec la baisse progressive des résistances pulmonaires [88].



Par la suite le shunt gauche-droite sera à l'origine d'une surcharge vasculaire pulmonaire. Il entraîne une élévation de la pression hydrostatique dans la microcirculation pulmonaire qui favorise la transsudation hydro-électrolytique et protéique vers l'interstitium et les alvéoles pulmonaires. Cette transsudation peut induire une altération de l'activité du surfactant alvéolaire, déjà déficitaire, et accroître l'atélectasie alvéolaire et ainsi participer à une baisse de la compliance pulmonaire.

Le traitement précoce par le surfactant peut majorer les symptômes de la PCA. En effet, l'instillation de surfactant chez l'agneau a démontré une nette amélioration de la fonction respiratoire et une élévation de la pression artérielle en oxygène, d'où une baisse des résistances pulmonaires par vasodilatation artériolaire pulmonaire. Ainsi, le shunt canalaire gauche-droite et ses symptômes peuvent se majorer [89]. Aussi, selon CLYMAN, le traitement par le surfactant chez les prématurés de faible poids de naissance (moins de 1500 g) et d'âge gestationnel (25 à 29 SA) serait associé à une prévalence plus importante de la PCA clinique et échographique [88]. Il faut surtout prendre en considération le risque hémorragique pulmonaire après le traitement par le surfactant chez les prématurés avec PCA, car l'élévation rapide de la pression artérielle en oxygène fait baisser brutalement les résistances pulmonaires responsable d'un afflux canalaire massif de sang vers les vaisseaux pulmonaires, avec un œdème pulmonaire hémorragique. Ce risque est d'autant plus important en cas de canal précocement symptomatique et de traitement retardé [81]. La comparaison de nos 2 groupes d'étude « indométacine » et « ibuprofène » n'a révélée aucune différence significative dans l'usage au surfactant, presque tous les prématurés ont été traités par le surfactant exogène. Ce facteur ne semblera donc pas favoriser un groupe par rapport à l'autre.

2-1-2 Effets bénéfiques :

Les effets bénéfiques de la PCA sur l'hématose pulmonaire du prématuré, essentiellement dans les premiers jours de vie, sont bien connus. Des études sur l'agneau prématuré ont démontré

la baisse de la pression artérielle en oxygène à l'épreuve de fermeture transitoire du canal artériel, tout en maintenant une ventilation stable. Ainsi, pour maintenir un niveau correct d'oxygène chez ces animaux, il faut une fraction inhalée en oxygène (FiO^2) plus importante. En présence d'un shunt canalaire, la surcharge des vaisseaux pulmonaires dans des poumons partiellement aérés améliore le rapport ventilation perfusion, et ainsi l'hématose pulmonaire [75] [88].

Par ailleurs, il est à noter que le shunt atrial droite-gauche résiduel après la naissance est beaucoup moins important en cas de PCA, du faite de l'élévation de la pression auriculaire gauche [90]. En cas de fermeture du canal, 13 à 20 % du retour veineux cave traverse le foramen ovale entraînant une baisse de la pression artérielle en oxygène périphérique. Alors qu'en cas de la PCA, le shunt atrial droite-gauche n'est plus que de 2 à 4% [75]. Ainsi, la PCA peut avoir des effets bénéfiques pour les enfants prématurés aussi longtemps que les poumons sont insuffisamment aérés [75] [88].

2-2 Retentissements cardio-vasculaires :

2-2-1 Effets pathologiques :

Le retentissement cardio-vasculaire est essentiellement dû à deux phénomènes : la surcharge vasculaire pulmonaire et la baisse des résistances périphériques. En effet, en cas de PCA, la surcharge vasculaire pulmonaire va élever le retour veineux pulmonaire, il en résulte une élévation de la pression de remplissage des cavités gauches et donc de la précharge. Cette élévation sera à l'origine d'une dilatation des cavités gauches (OG et VG). Il existe ainsi une corrélation directe entre l'importance du shunt canalaire et la dilatation des cavités gauches. Par ailleurs, l'élévation de la précharge entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique et du débit ventriculaire gauche (VG) [75].

La PCA abaisse les résistances systémiques. Le shunt gauche-droite crée un vol vasculaire essentiellement diastolique qui entraîne une baisse de la pression artérielle diastolique et donc de la post-charge du VG. Les conséquences sont multiples, notamment une baisse de la pression diastolique au niveau du cerveau et des organes abdominaux. Par ailleurs, la baisse de la pression diastolique peut entraîner une ischémie myocardique et altérer la fonction contractile du VG [75].

WALTHER a étudié l'évolution du débit ventriculaire gauche chez des prématurés avec une PCA. Une élévation très nette du débit ventriculaire gauche est constatée avant même l'apparition des signes cliniques de la PCA. Par ailleurs, il rapporte la diminution de ce débit après la fermeture du canal [91]. Les mêmes résultats sont observés par SHIMADA qui a démontré une baisse significative du débit ventriculaire gauche après la fermeture du canal (de 302 +/- 63 à 210 +/- 55 ml/min/Kg avant et après la fermeture respectivement) [92].

LINDNER a démontré ensuite que cette augmentation du débit ventriculaire gauche est la conséquence de l'accroissement du volume d'éjection systolique plutôt que de la fréquence cardiaque. Il rapporte une élévation du volume d'éjection systolique du VG de plus de 90% des valeurs normales, sans modification significative de la fréquence cardiaque. La diminution de la post-charge, due au vol diastolique canalaire, participe à ce phénomène [93].

Les mêmes constatations sont faites par EVANS puis SHIMADA. Ils rapportent aussi que la pression artérielle systolique est essentiellement sous l'influence du débit du VG. Chez les prématurés avec une bonne réserve et fonction contractile, le VG est capable d'accroître son volume d'éjection systolique devant l'élévation de la précharge. Le résultat est une relative protection de la pression systolique, alors que la pression diastolique reste basse tant que les résistances périphériques restent abaissées [92] [94].

Ainsi le VG est capable d'accroître son volume d'éjection systolique pour faire face à une hypoperfusion systémique, secondaire au vol canalaire diastolique. D'autres auteurs mettent en doute l'efficacité de cette adaptation. En effet, MELLANDER a démontré que malgré un débit ventriculaire plus important, il existe une baisse significative de la vélocité du flux sanguin cérébral. La diminution du retour veineux systémique induite par la ventilation à pression expiratoire positive peut aggraver la diminution du débit ventriculaire gauche. Ces données sont confirmées par la quasi-normalisation du débit cardiaque et du flux sanguin cérébral après la fermeture du canal artériel. Ainsi, la fermeture du canal artériel chez des prématurés sous assistance respiratoire améliorera leur perfusion systémique [95].

Concernant la perfusion périphérique, il existe une baisse significative de la perfusion cérébrale en cas de shunt modéré ou important, alors que la perfusion des organes abdominaux est perturbée quelque soit le shunt [75]. La réduction du flux sanguin au niveau des organes périphériques, résulte de l'association du vol vasculaire diastolique et de l'altération des résistances périphériques. En effet, la baisse du flux sanguin dans le tractus gastro-intestinal, la rate et le squelette est la conséquence d'une vasoconstriction et de la hausse des résistances au niveau de ces organes [75]. L'hypoperfusion sanguine concerne d'abord le squelette puis l'appareil digestif et les reins [88] [95] [96].

2-2-2 Effets bénéfiques :

TAYLOR rapporte le rôle bénéfique de la PCA sur le retentissement et l'adaptation cardio-vasculaire post-natale. Il décrit un affaiblissement des performances ventriculaires probablement par le changement brutal des conditions de charge, notamment de la post-charge, lors d'une fermeture canalaire soudaine [97]. Ce constat traduit bien l'utilité de la PCA dans les premiers jours de vie, dans le maintien des conditions de précharge adéquates, des résistances vasculaires

basses et d'une post-charge basse, tous les deux favorables à l'adaptation cardio-vasculaire en phase de transition post-natale.

Les études comparant la fermeture prophylactique et la fermeture après confirmation échographique de la PCA n'ont pas démontré de différences significatives dans la mortalité et la morbidité [97]. Ceci doit nous inciter à une surveillance quotidienne, et à la fermeture de la PCA, après cette période de transition où les performances myocardiques sont limitées.

2-3 Retentissements sur le volume vasculaire

Chez le prématuré, la concentration plasmatique du facteur natriurétique auriculaire s'élève durant les 4 premiers jours de vie. Ce facteur a un effet physiologique sur la circulation systémique du nouveau-né. Il inhibe la libération de la rénine, de l'aldostérone et de la vasopressine. Il a donc un effet vasodilatateur périphérique, notamment rénal, et facilite l'élimination d'eau et de sodium au niveau des tubules rénaux. Son pic plasmatique entre la 18ème et 48ème heure de vie correspond à la phase diurétique du nouveau-né.

En cas de PCA, une hausse plasmatique du facteur natriurétique a déjà été documentée. RASCHER propose même une corrélation directe entre la concentration plasmatique de ce facteur et l'intensité du shunt canalaire, car sa sécrétion est directement liée aux dimensions de l'oreillette gauche [98]. Par ailleurs, il est décrit que ce facteur accroît la perméabilité vasculaire par un effet direct sur l'endothélium vasculaire et peut potentialiser l'œdème pulmonaire. Après la ligature, son taux plasmatique baisse de façon significative [98].

IV. Signes cliniques

1- La persistance du canal artériel symptomatique chez le prématuré

Typiquement, le tableau se présente chez un enfant prématuré avec une maladie de membranes hyalines qui devient de plus en plus dépendant à la ventilation mécanique et nécessitant une fraction d'oxygène de plus en plus intense, entre la 48ème et 72ème heure de vie.
Une inspection thoracique plus approfondie montrera un choc de pointe qui est bien visible, étalé au-delà de l'apex cardiaque, et de légères pulsations des vaisseaux du cou. A la palpation, les battements cardiaques sont perçus au-delà de la région précordiale, et les pouls fémoraux et brachiaux sont facilement perçus mais pas encore nécessairement bondissants. A l'auscultation, les bruits du cœur sont assourdis, et il peut y avoir une tachycardie et un bruit de galop, surtout si l'enfant a reçu une perfusion excessive de liquides. Un souffle méso systolique le long du bord gauche du sternum est juste à peine audible à ce stade [33].
Chez les prématurés de plus de 32 semaines d'âge gestationnel, ces signes précoces témoignant d'un shunt gauche-droite ne se présentent que transitoirement pendant 24 à 48 heures et disparaissent aussi rapidement que la constriction canalaire devient complète [33].

Mais chez les prématurés dont la constriction fait défaut, ce qui est presque le cas chez la majorité des grands prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel avec une maladie des membranes hyalines, le tableau clinique complet de la PCA symptomatique se développe rapidement à partir de la 12ème à la 24ème heure [33] [99].

1) Le souffle cardiaque n'est présent que dans 30 à 40% des cas. Il s'agit d'un souffle continu, le plus souvent systolique et se continue parfois en diastole, au bord sternal gauche supérieur ou sous claviculaire. Il est d'autant plus audible que le diamètre du canal est petit. En effet, en cas de persistance d'un canal large, le gradient aorto-pulmonaire sera faible avec une quasi égalité de pression entre l'aorte et l'artère pulmonaire d'où l'absence de souffle. Il

s'agit d'un signe clinique peu sensible. Il est par ailleurs peu spécifique car un souffle systolique au bord sternal gauche supérieur, peut correspondre à une sténose fonctionnelle des branches de l'artère pulmonaire, plutôt qu'à la PCA.

2) L'hyperpulsatilité précordiale est le signe le plus sensible en cas de PCA. On dit que la région précordiale devient manifestement hyperactive (éréthisme cardiaque). L'hyperpulsatilité des pouls périphériques est aussi souvent trouvée en cas de PCA. En effet, les pouls périphériques sont bondissants décrivant le signe de la manchette et de Musset, ils s'effondrent à la palpation. Cela est corrélé à une pression systémique artérielle des pouls supérieure à 30 mm Hg et une pression diastolique typiquement moins de 30 mm Hg. Les pouls fémoraux peuvent être diminués et difficiles à percevoir quand le shunt est extrêmement large ou associé à une inadéquation du volume intravasculaire.

3) A l'auscultation pulmonaire, les râles classiques indiquant une inondation alvéolaire peuvent être aperçus chez les enfants plus matures à larges champs pulmonaires. Le murmure vésiculaire est souvent totalement absent chez les grands prématurés de moins de 1000 grammes. La seule évidence de l'entrée d'air est le bruit inspiratoire de la ventilation mécanique qui gonfle les poumons noyés de liquide.

4) La survenue d'apnées sévères avec bradycardie peut faire évoquer le diagnostic.

5) La détresse respiratoire, ventilation mécanique à pression positive continue, et oxygénodépendance sont le plus souvent associées avec la PCA. [100].
6) Enfin, l'insuffisance cardiaque est le signe tardif de la PCA sans traitement. Elle apparaît en moyenne du 7ème au 10ème jour de vie. Le diagnostic est évoqué devant une tachycardie

inhabituelle à plus de 160 battements par minute, un galop cardiaque à l'auscultation et une hépatomégalie [101].

7) L'hémorragie pulmonaire, l'oligurie, l'insuffisance rénale, les intolérances digestives ainsi qu'une altération de l'état général doivent faire rechercher un canal artériel.

2- La persistance du canal artériel asymptomatique « THE SILENT DUCTUS »

A l'opposé des prématurés dont la détérioration respiratoire est aggravée par un tableau typique du shunt gauche-droite secondaire à la PCA, il n'existe pas de différence claire entre la présentation des symptômes du syndrome de détresse respiratoire et ceux de la PCA.
Aussi, le shunt gauche-droite contribue à diminuer la compliance pulmonaire et ainsi donc à augmenter la sévérité du syndrome de détresse respiratoire chez ces nouveaux nés.

En 1978, MCGRATH a utilisé le mot « silent ductus » (canal silencieux) en référence à ces prématurés ayant une évidence échocardiographique d'un shunt canalaire gauche droit mais sans murmure ni signes classiques de la persistance du canal artériel. Cette situation est assez constante dans la présentation de la PCA chez les prématurés de très faible poids [102].
La persistance du canal artériel asymptomatique est hautement corrélée au développement ultérieur de persistance canalaire symptomatique. Cependant, avoir une PCA asymptomatique précoce ne signifie pas qu'une PCA symptomatique va apparaître de manière imminente ou qu'elle sera sévère lors de son apparition [103].

RAJIV propose même quelques critères indicateurs de la PCA chez ces prématurés sous ventilation assistée [104] :

- Acidose métabolique non attribuée à l'hypoperfusion ni au sepsis.
- Détérioration respiratoire à J3 ou J4 après une période de stabilité relative.

- Augmentation de la dépendance à la ventilation.
- Rétention de CO2 inexpliquée.
- Besoins en FiO2 fluctuantes.
- Episodes d'apnées sous ventilation.

Dans la série de Saint Vincent De Paul, tous les diagnostics de PCA ont été portés par l'échocardiographie, qui ne se réalisait pas d'ailleurs de manière systématique chez tout prématuré hospitalisé. Elle était indiquée devant la présence d'éléments cliniques évocateurs de la PCA ou, en leur absence, lorsque les besoins en oxygènes chez un prématuré sous assistance ventilatoire devenaient de plus en plus importants. En général, devant ces 2 indications, le canal artériel était hémodynamiquement significatif à l'étude échographique, ce qui justifiait amplement son traitement. Par contre, si le canal artériel persistant était silencieux, aucun dépistage échocardiographique n'était réalisé pour traiter cette catégorie de PCA, en espérant la fermeture spontanée du canal artériel dans les jours qui viennent.

Il est important de souligner que le diagnostic de la PCA chez un enfant prématuré ventilé artificiellement ne peut reposer sur ces signes cliniques. DAVIS a comparé les signes cliniques de la PCA à l'échocardiographie chez 100 nouveaux-nés de moins de 1750 grammes âgés de 3 à 7 jours. Les signes cliniques diagnostiquaient le canal artériel avec une sensibilité de 42% et une spécificité de 74% [105]. Des résultats analogues ont été rapportés par SKELTON (55 nouveaux-nés de moins de 1500 grammes et de moins de 7 jours) [106], DE SIMONE [107] (51 prématurés ventilés artificiellement en raison d'une maladie des membranes hyalines) et de KUPFERSCHMID (29 PCA versus 29 témoins sans PCA) [108]. La méta-analyse de URQUHART et NICHOLL a ainsi conclu en la faible performance des signes cliniques dans le diagnostic de la PCA et leur totale incapacité à savoir si la PCA était ou non hémodynamiquement significatif [109] afin de décider son traitement. Actuellement, les progrès techniques permettent à l'échographie de diagnostiquer une PCA et surtout d'en évaluer le retentissement hémodynamique grâce à plusieurs paramètres.

V. Examens complémentaires

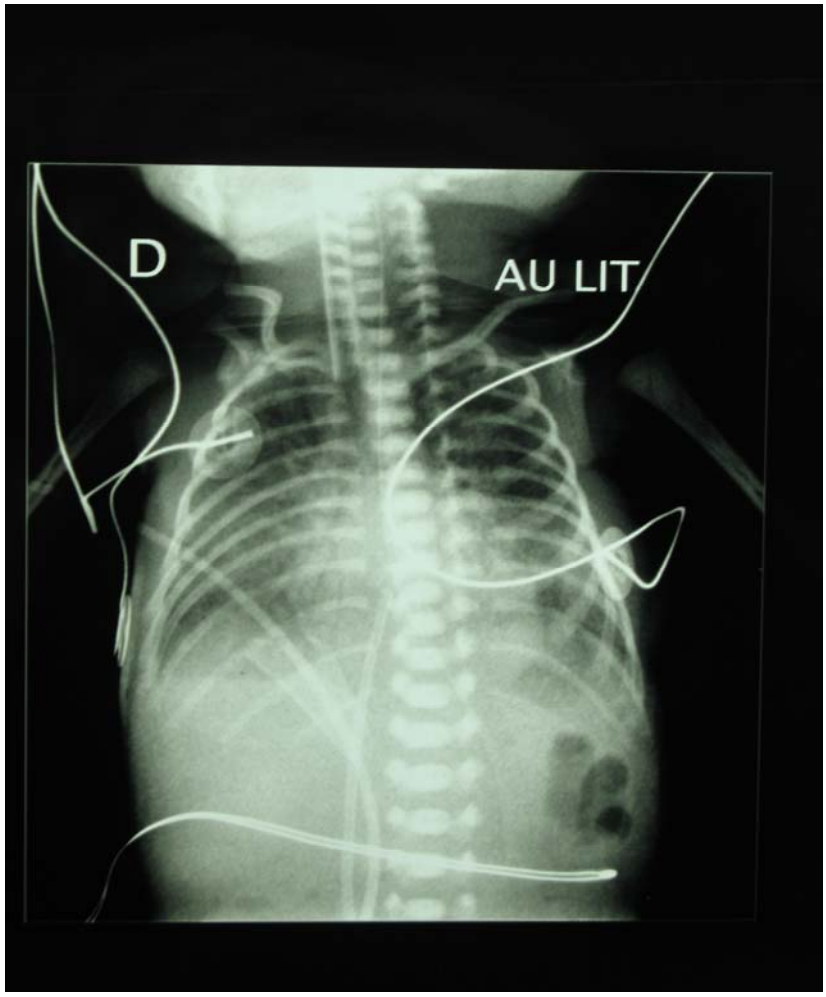
L'échographie doppler cardiaque est le seul et unique examen qui apporte une sensibilité et spécificité de plus de 98% dans le diagnostic de la PCA. D'autres examens complémentaires peuvent avoir une utilité relative pour ce diagnostic mais avec une sensibilité et une spécificité bien moindres. Ces derniers étaient de pratique plus courante avant l'apparition de l'échographie.

1- Radiologie

1-1 Radiographie pulmonaire :

Elle met en évidence les signes indirects qui correspondent aux conséquences du shunt canalaire. En effet, une cardiomégalie au dépend des cavités gauches (OG et VG), chez un prématuré, doit faire évoquer en premier la PCA passée inaperçue sur le plan clinique.
Il existe une corrélation directe entre la silhouette cardiaque et le diamètre du canal. De la même manière, une surcharge vasculaire pulmonaire (artères pulmonaires proéminentes) est souvent décrite en cas de PCA.
L'œdème pulmonaire par surcharge vasculaire ne devrait plus se voir chez ces enfants qui sont souvent traités avant ce stade tardif.

Tous les signes radiologiques décrits sont peu sensibles et peu spécifiques de la PCA. On ne peut pas se contenter seulement des signes radiologiques pour affirmer le diagnostic de PCA, mais parfois ces signes radiologiques peuvent être d'une utilité relative. En effet, la réapparition de ces signes après un traitement initial de la PCA, doit faire poser l'indication d'une échographie doppler cardiaque, pour diagnostiquer une éventuelle réouverture canalaire secondaire [100] [101] [110] [111].



Aspect de cardiomégalie avec surcharge vasculaire
et œdème pulmonaire chez un prématuré présentant
une PCA (Saint Vincent De Paul)

Œdème pulmonaire important au stade tardif de la PCA

(Saint Vincent De Paul)

1-2 Aortographie :

Avant l'apparition de l'échographie, l'aortographie était le seul moyen fiable pour le diagnostic de PCA. Ainsi, plusieurs classifications sont retrouvées dans la littérature de cette époque, notamment celle de THIBEAULT [111] :

- Grade 0 : Pas de canal, opacification complète de la crosse de l'aorte.
- Grade 1 : Opacification d'une partie de la crosse de l'aorte, des vaisseaux du cou et d'une partie des branches de l'artère pulmonaire par le shunt canalaire.
- Grade 2 : Opacification complète des branches de l'artère pulmonaire, sans opacification de la crosse de l'aorte.

Il est bien sûr inutile de préciser que cet examen, avec ses risques, n'est plus pratiqué pour le diagnostic de la PCA. Il est réalisé cependant lors de la fermeture canalaire par cathétérisme interventionnel.

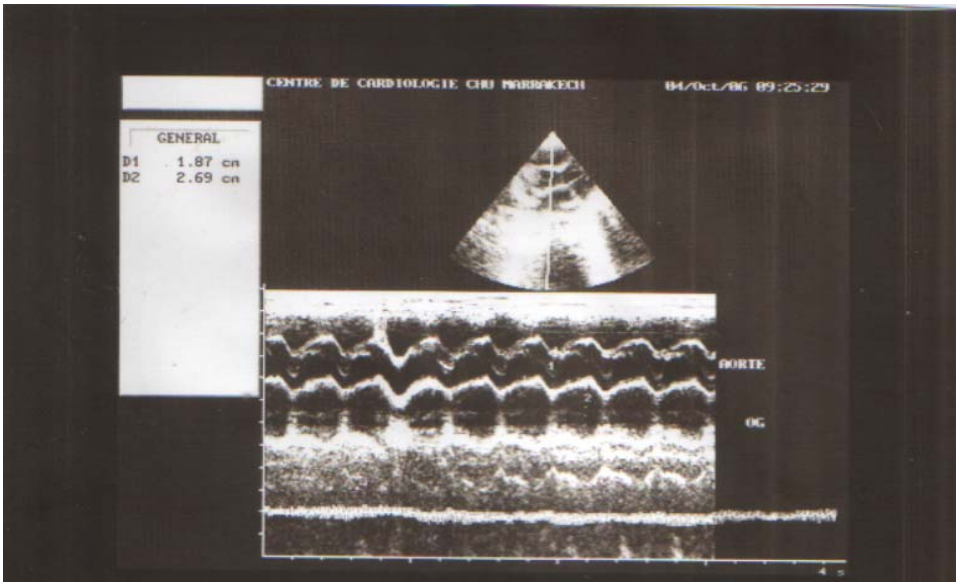
2- Echographie Doppler Cardiaque

Cet examen a connu plusieurs évolutions techniques avec le temps. Le mode temps - mouvement (TM), le doppler pulsé, l'échographie bidimensionnelle et enfin le doppler couleur sont apparus successivement et ont bouleversé le diagnostic de la persistance du canal artériel chez les prématurés.

2-1 Mode Temps - Mouvement (TM)

Cet examen permet de détecter les signes indirects et surtout d'évaluer le retentissement de la PCA. En effet, le TM peut mettre en évidence une dilatation des cavités gauches, conséquence directe du shunt gauche droit trans-canalaire :

- L'augmentation du diamètre télédiastolique du ventricule gauche et du diamètre systolique de l'oreillette gauche sont en faveur d'un shunt significatif.
- Le rapport du diamètre systolique de l'oreillette gauche sur le diamètre de la racine de l'aorte (OG/AO) est le paramètre le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de la PCA. Une élévation significative de ce rapport est en faveur de la PCA. En effet, en absence d'un shunt gauche droit, la valeur normale de ce rapport est inférieure à 1,3. Selon différents auteurs, le shunt canalaire est considéré comme significatif pour un rapport OG/AO supérieur à 1,3, 1,4 ou même 1,5 [1] [61] [94] [92] [95] [112] [113].



Echocardiographie mode TM : Noter l'augmentation du rapport OG/AO à 1,4 (Marrakech)

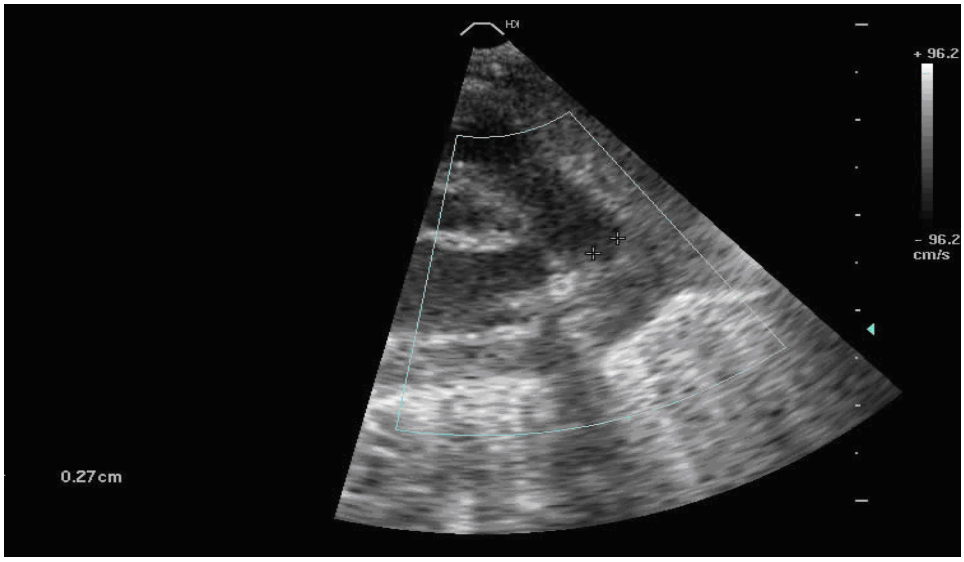
Mais ce rapport a une sensibilité et une spécificité faibles pour le diagnostic de la PCA. En effet, un prématuré en restriction hydrique, peut avoir une dimension des cavités gauches normales malgré un shunt significatif, d'où un rapport OG/AO normal. Par ailleurs, l'élargissement des dimensions de l'oreillette gauche en latéralité plutôt que dans son axe antéropostérieur, est à l'origine des faux négatifs [94] [114].
Ce rapport est aussi peu spécifique, 75% selon les séries, car la présence du shunt gauche-droite (comme une communication inter-ventriculaire ou une fenêtre aorto-pulmonaire) peut être à l'origine d'un rapport OG/AO élevé.

Ceci nous conduit forcément à discuter l'utilité de ce rapport OG/AO dans le diagnostic de la PCA chez nos prématurés marocains vus que 58,85% de la petite série de Marrakech ont présenté une communication inter-auriculaire et 15,40% ont présenté une communication inter-ventriculaire. Il est évident que l'incidence de ces communications semble exagérée car la série manque de puissance statistique et que les communications inter-auriculaires d'allures fonctionnels devraient disparaître avec le temps. On confirme malgré cela, par cette observation réelle, que le rapport OG/AO pris seul reste un mauvais paramètre diagnostique de la PCA.
En revanche, on peut retenir qu'il peut être utile dans l'évaluation du retentissement de la PCA, diagnostiqué par des outils fiables comme l'échographie bidimensionnelle associée au doppler couleur.

2-2 Echographie bidimensionnelle :

L'échographie bidimensionnelle a fait son apparition à la fin des années 70, permettant de visualiser directement le canal artériel. Le canal peut facilement être visible par une coupe échographique passant par la crosse de l'aorte.
RIGBY a démontré que par l'approche supra-sternale ou sus-claviculaire gauche, on peut visualiser sur la même coupe échographique, la partie distale de la crosse de l'aorte, l'aorte

descendante, le tronc de l'artère pulmonaire et le canal artériel [110]. Ainsi, il est possible de visualiser les canaux de 2 mm de diamètre. Le diamètre interne du canal est mesuré à sa partie la plus large. Sa longueur est mesurée de son extrémité pulmonaire jusqu'à son union avec l'aorte descendante [60].



Echographie bidimensionnelle : visualisation morphologique du canal artériel persistant (Saint Vincent De Paul)

RIGBY décrit par ailleurs qu'il est possible de constater la réduction, spontanée ou sous traitement par un inhibiteur de synthèse des prostaglandines, du diamètre du canal [110]. Il met en évidence des structures hyperdenses qui font saillie dans la lumière canalaire. Elles peuvent correspondre soit au replis intimaux, soit à une constriction localisée ou peut être les deux. L'observation de la morphologie canalaire indique que le développement des replis intimaux est un phénomène précoce qui mène à la fermeture fonctionnelle ou anatomique [60]. La réduction du diamètre canalaire se produit le plus souvent à l'extrémité pulmonaire du canal [60] [110].

L'association au doppler pulsé démontre l'absence ou la présence d'un flux à travers le canal artériel, ainsi que sa direction. Le positionnement du volume d'échantillonnage du doppler pulsé à l'extrémité pulmonaire du canal permet d'enregistrer de façon fiable le flux canalaire. Ainsi, l'association de l'échographie bidimensionnelle et du doppler pulsé était la plus sensible pour la détection de la PCA avant l'apparition du doppler couleur.

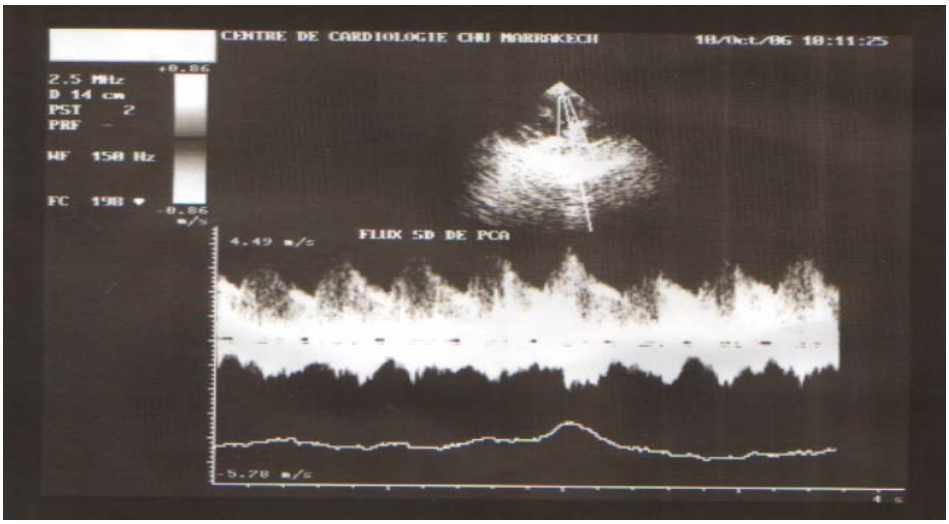
2-3 Doppler pulsé :

Le doppler pulsé est utilisé depuis le début des années 80 pour le diagnostic de la PCA. Il permet de définir le profil du flux canalaire, d'évaluer sa direction et sa vélocité. Le doppler pulsé vasculaire périphérique, nous permet d'apprécier le retentissement du shunt canalaire sur la perfusion périphérique, notamment cérébrale et des organes abdominaux.

Sur une coupe para-sternale haute en petit axe, en plaçant le volume d'échantillonnage au niveau du tronc de l'artère pulmonaire [100], on peut enregistrer directement le flux canalaire diastolique ou alors une turbulence continue du flux dans le tronc de l'artère pulmonaire [100].

Ainsi on peut préciser la direction et la vélocité du flux. En effet, si le flux est positif, il s'agit d'un shunt gauche-droite, et droite-gauche si le flux est négatif [61] [95] [115]. La vélocité maximale du flux peut renseigner sur les gradients de pression entre l'aorte et le tronc artériel pulmonaire. Une vélocité faible (moins de 1,5 m/s), est témoin d'un large canal et donc d'une quasi égalité de pression entre les deux vaisseaux. En revanche, une haute vélocité maximale élevée (plus de 2m/s) témoigne de l'apparition d'un gradient de pression entre les deux vaisseaux. Celui-ci étant en rapport direct avec la réduction du diamètre canalaire et la baisse des résistances pulmonaires [61] [100]. Enfin, il est important de noter qu'un shunt bidirectionnel, témoin de résistances et de pressions pulmonaires élevées, contre-indique sa fermeture. Ainsi, MELLANDER rapporte qu'une fermeture médicale précoce au 3ème jour de vie, avant même l'apparition des

symptômes cliniques, basée sur les résultats combinés du doppler pulsé et de l'échographie minimise le nombre de patients qui auraient été inutilement traités de façon prophylactique [100].



Doppler : Noter la perturbation diastolique par vol canalaire dans l'artère pulmonaire (Marrakech)

Le doppler pulsé vasculaire périphérique permet d'apprécier le retentissement sur la perfusion périphérique. L'évaluation du doppler pulsé au niveau de l'aorte descendante est souvent décrite par différents auteurs. Un flux diastolique inversé dans l'aorte descendante est en faveur d'un shunt trans-canalaire massif [92] [116].

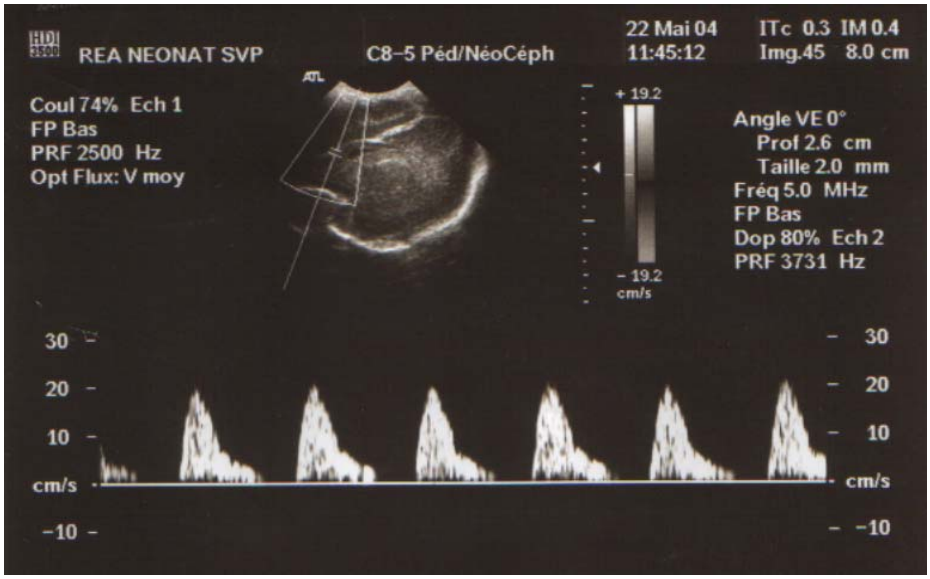
L'absence ou l'inversion du flux diastolique au doppler pulsé, dans l'artère cérébrale antérieure est un signe hautement spécifique de la PCA. En effet, il existe deux situations où le flux artériel cérébral est altéré : l'hydrocéphalie et la PCA. En éliminant une hydrocéphalie par l'échographie trans-fontanellaire (ETF), l'altération du flux artériel cérébral peut atteindre 100% de spécificité [113].

En cas de PCA, on constate une élévation de l'indice de résistance (IR) au doppler pulsé dans les vaisseaux systémiques, notamment des vaisseaux cérébraux et abdominaux. Cet indice est défini par le rapport suivant [92] :

IR = [pic de vélocité systolique – pic de vélocité diastolique] / [pic de vélocité systolique]

Sa valeur normale est de 0,65 à 0,80. Il reste élevé quelques heures après la naissance, puis baisse progressivement pour atteindre un plateau de 0,60 à 0,70. Il varie en fonction de plusieurs situations : asphyxie, apnée, bradycardie, polyglobulie et hyperviscosité. Le faible flux diastolique lié au vol diastolique trans-canalaire, est responsable de l'élévation de l'indice de résistance.

Les vaisseaux fréquemment évalués pour le retentissement de la PCA sont l'artère cérébrale antérieure, le tronc coeliaque, l'artère mésentérique supérieure et les artères rénales. En cas de shunt trans-canalaire massif, on peut même observer une inversion du flux diastolique. Un indice de résistance de plus de 0,80 est en faveur d'un shunt important, qui nécessite son traitement [92] [117].

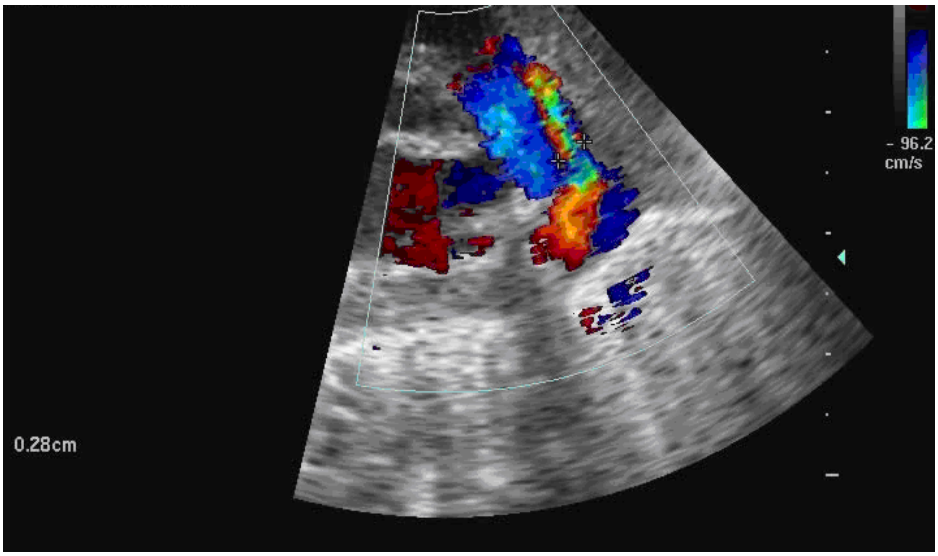


Flux dans l'artère mésentérique supérieure au Doppler : Noter la baisse du flux diastolique (Saint Vincent De Paul)

2-4 Doppler couleur :

L'apparition du doppler couleur associé aux images de plus en plus performantes en bidimensionnel, rend obsolètes toutes les autres techniques de détection directe du canal artériel. Le doppler couleur code en rouge le flux sanguin qui s'approche vers la sonde, et en bleu celui qui s'en éloigne.

Ainsi, sur une coupe para-sternale gauche supérieure en petit axe, le flux canalaire gauche droit qui arrive sur le toit du tronc de l'artère pulmonaire est codé en rouge. En cas de shunt droite-gauche, il sera bleu. En cas de constriction canalaire, un phénomène d'aliasing (mélange de plusieurs couleurs) est visualisé dans la lumière du canal [94].



Echographie doppler couleur : coupe para-sternale gauche petit axe. Le flux canalaire est codé en rouge, alors que le flux pulmonaire est codé en bleu

(Saint Vincent De Paul)

Il existe un lien significatif entre les signes cliniques de la PCA (hyperpulsatilité précordiale surtout), le diamètre et la longueur du canal artériel, mesurés au doppler couleur. L'analyse du

diamètre du canal au doppler couleur, sa direction et sa vélocité au doppler pulsé, entre les 2ème et 3ème jours de vie sont de bons facteurs prédictifs de la PCA dans les jours à venir, et donc justifient son traitement (diamètre supérieur à 2 mm, tubulaire, aucune constriction ni accélération du flux au doppler pulsé). Il est important de rappeler que ce diamètre est surestimé si le gain est trop important [114] [118].

Le diagnostic de la PCA repose donc actuellement sur l'échographie cardiaque. Celle-ci est une technique non invasive dont l'utilisation s'est généralisée en néonatologie, y compris au Maroc. De plus, les limites liées aux difficultés de pénétration des ultrasons rencontrées chez de nombreux adultes sont inconnues chez le nouveau-né. Enfin, les progrès techniques (imagerie bidimensionnelle, mode TM, Doppler couleur, Doppler pulsé, Doppler continu, détection automatique des contours endocardiques) permettent aujourd'hui à l'échographie de diagnostiquer la PCA et d'en évaluer le retentissement hémodynamique.

3- BNP : Peptide Natriurétique Type B (B-Type Natriuretic peptide)

Chez les enfants prématurés, la rapidité et la précision dans le diagnostic d'un canal artériel persistant hémodynamiquement significatif est d'une extrême importance pour déterminer la stratégie thérapeutique. La BNP est une hormone secrétée par les myocytes des ventricules cardiaques en réponse à la distension volumique des ventricules. Elle régule le volume hydrique extracellulaire par stimulation de la natriurèse, la diurèse, la vasodilatation et par son effet antagoniste du système rénine angiotensine aldostérone. L'élévation du niveau plasmatique du peptide natriurétique type B (BNP) s'est révélée d'une grande aide dans le diagnostic des affections congestives du cœur, notamment les insuffisances cardiaques chez l'adulte [119].

Depuis quelques années, la BNP a été proposée comme un marqueur biologique de la PCA hémodynamiquement significative [120], puisque le shunt gauche-droite est responsable d'une distension volumétrique cardiaque. Différentes équipes cardio-pédiatriques se sont donc pressé pour étudier la corrélation entre l'augmentation de la quantité plasmatique de la BNP et la présence d'une PCA à retentissement hémodynamique [121] [122] [123] [124]. Toutes ces études sont unanimes sur la présence d'une corrélation positive entre la concentration plasmatique de la BNP et les marqueurs échocardiographiques du retentissement hémodynamiques tels que le rapport OG/AO, le diamètre canalaire et la vélocité du flux dans le canal artériel. Mais les valeurs de la BNP prédictives du retentissement circulatoire sont variables d'une série à une autre. CHOI a proposé une valeur seuil de 1110 pg/ml avec laquelle la détection d'une PCA à retentissement significatif atteint 100% de sensibilité et 95,3% de spécificité [123]. Pour FLYNN, une valeur inférieure à 105 pg/ml est prédictive de l'absence d'une PCA significative [124].

Ces résultats sont enthousiasmants mais l'excès de zèle est à redouter. La place de la BNP dans le diagnostic et la stratégie thérapeutique de la PCA n'est pas encore établie, la BNP ne peut pas encore remplacer l'échocardiographie dans le diagnostic morphologique d'un canal artériel persistant, mais peut participer à la prédilection de son retentissement sur la circulation systémique et donc à la décision thérapeutique. Elle peut être d'une grande aide pour les services de néonatologie dont l'accès à l'échocardiographie ou d'un praticien bien entraîné reste difficile, surtout dans le contexte marocain. Il faudrait néanmoins que nos services biochimiques marocains soient à la hauteur des progrès technologiques actuels. Dans un récent éditorial, BOZKURT et MANN ont mis en garde sur l'excès de confiance attribué aux marqueurs biologiques cardiologiques, tel que la BNP, au dépend de la clinique et des explorations échographiques [125]. La BNP a besoin encore d'un long recul pour gagner sa place dans la pratique courante de nos services hospitaliers.

VI. Morbidité – Evolution

Le devenir des enfants prématurés ayant un canal artériel hémodynamiquement significatif est actuellement le point le moins bien connu et le plus discuté. Les études quelquefois anciennes varient selon le type de population étudiée, la définition du canal artériel hémodynamiquement significatif, la technique utilisée pour diagnostiquer la PCA et les moyens thérapeutiques mis en œuvre.

Ainsi, le taux de mortalité rapporté au canal artériel est difficile à estimer car le type de population étudiée, les pathologies associées et les différences thérapeutiques varient considérablement d'une étude à l'autre. De plus dans ce domaine, les politiques locales de limitation de soins en réanimation sont très différentes.

En 1978, Cotton rapporte une mortalité élevée, de plus de 50%, pour les prématurés de moins de 1200 grammes présentant une maladie des membranes hyalines et une persistance du canal artériel. Par ailleurs, il constate une corrélation directe entre la survie et le poids de naissance. En effet, les enfants de plus de 1500 grammes avaient un meilleur taux de survie que les enfants de plus faible poids de naissance [126].

Les études les plus récentes sont celles concernant le traitement préventif de la PCA. En France, dans l'étude multicentrique évaluant l'ibuprofène en prophylaxie, le taux de mortalité était de 29%, identique dans les 2 groupes de patients [145]. Aux Etats-Unis, SCHMID a rapporté un taux de mortalité à 18 mois de 20% que le prématuré ait eu ou non à la naissance un traitement prophylactique par l'indométacine [147].

La plupart des connaissances sur la morbidité de la PCA proviennent des expériences obtenues des essais cliniques qui ont été réalisés dans le passé pour évaluer l'efficacité des

interventions de fermeture du canal, par ligature ou moyens pharmacologiques utilisant l'indométacine ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine synthétase.
La morbidité de la PCA est classée en 2 catégories :

1) Morbidité liée à la pathologie pulmonaire et ses traitements.
2) Morbidité liée à l'inadéquation de la perfusion systémique.

1- Morbidité liée à la pathologie pulmonaire et ses traitements

La détresse respiratoire et la dépendance à la ventilation mécanique sont très caractéristiques de la PCA. Par conséquent, l'enfant prématuré qui présente une PCA est menacé d'abord par les multiples complications de la ventilation mécanique : pneumothorax, toxicité de l'oxygénothérapie, infection respiratoire, atélectasie, hémorragie pulmonaire, dysplasie broncho-pulmonaire et décès. Les interventions de fermeture du canal artériel permettent sûrement de diminuer ces complications mais ne permettent surtout pas de les éliminer.

L'incidence de l'hémorragie pulmonaire en cas de PCA varie entre 6 et 9,5% selon les études [148] [149]. Le risque est plus important en cas de PCA hémodynamiquement significative du fait d'une augmentation du débit dans la circulation sanguine pulmonaire. Une échographie cardiaque précoce (H5 de vie) montrant un canal artériel supérieur à 1,6 mm de diamètre permet de prédire une hémorragie pulmonaire avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 55%. Elle est également plus fréquente pour les enfants d'âge gestationnel plus faible et en l'absence de corticothérapie anténatale [149]. La mortalité après hémorragie pulmonaire est élevée atteignant 33% dans l'étude de GARLAND [148] et 50% dans l'étude de KLUCKOW [149].

En 1980, OBEYESEKERE avait suggéré qu'il existait une corrélation directe entre la survenue de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et la PCA. L'incidence de la DBP était de 30% en cas de

PCA, la fermeture précoce du canal réduisait cette incidence [101]. L'hémorragie pulmonaire ou l'œdème pulmonaire secondaires au shunt gauche-droite ne sont pas les seules causes de cette morbidité respiratoire, car la majorité des prématurés qui présentent une PCA requièrent une ventilation mécanique et/ou une dépendance à l'oxygène. Ainsi, ils seront exposés à des lésions pulmonaires qui peuvent expliquer la forte association entre la PCA et l'augmentation du risque de la DBP [127]. COTTON avait été le premier à rapporter la réduction significative de la durée de ventilation mécanique après la fermeture chirurgicale précoce du canal artériel [5]. Un essai subséquent avait aussi révélé la réduction de l'occurrence de la dysplasie broncho-pulmonaire avec la fermeture précoce de la PCA par l'indométacine [128].

C'est alors que le traitement prophylactique par l'indométacine a été suggéré pour prévenir la dysplasie broncho-pulmonaire du prématuré. Une toute récente étude internationale multicentrique, publiée en 2006, a étudié le bénéfice du traitement prophylactique par l'indométacine dans la diminution de l'incidence de la DBP [129]. Cette étude, intitulé « TIPP » pour « The international Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms », a randomisé 1202 prématurés de faibles poids de naissance entre groupe placebo et groupe indométacine. Elle a démontré paradoxalement que l'usage prophylactique de l'indométacine ne prévient pas la survenue de la DBP bien qu'il réduise l'incidence de la PCA. Les auteurs expliquent cette discordance par les effets nuisibles de l'oxygénothérapie et l'œdème pulmonaire chez cette catégorie de nouveaux-nés [129].

D'un autre côté, l'ibuprofène, qui est décrit comme alternative potentielle de l'indométacine, a essayé de trouver une place en tant que traitement prophylactique de la DBP. Une étude pilote a été réalisée il y a quelques années et elle est sortie avec la conclusion qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe ibuprofène dans la survenue de la dysplasie broncho-pulmonaire, bien que la durée d'hospitalisation et de ventilation mécanique était plus réduite par l'ibuprofène [130].

Jusqu'à aujourd'hui, il n'existe que 2 essais cliniques comparant l'efficacité de l'indométacine et l'ibuprofène dans la fermeture du canal artériel en évaluant également le risque d'incidence de la DBP. Ces études ont été réalisées par le même auteur VAN OVERMEIRE, qui avait trouvé à 2 reprises que l'incidence de la DBP (définie par l'auteur en tant qu'une oxygéno-dépendance au-delà du 28ème jours de vie) était plus importante dans le groupe ibuprofène que le groupe indométacine, et que cette différence était statistiquement significative [131] [132]. D'ailleurs, ces observations ont pénalisé l'ibuprofène par rapport à l'indométacine dans la grande méta-analyse de Cochrane.

Cependant, notre étude de Saint Vincent De Paul a trouvé des résultats totalement contradictoires. En effet, le groupe indométacine a présenté 100% de DBP contre 50% dans le groupe ibuprofène, cette différence est statistiquement significative avec un $p = 0,02$. D'un autre côté, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement dans la durée moyenne de dépendance à l'oxygène ou la durée moyenne de ventilation mécanique. On pourrait donc se demander quelle serait l'explication à cette différence flagrante, contradictoire aux données publiées.

La réponse qu'on se propose vient du fait que les prématurés du groupe indométacine étaient beaucoup plus infectés (50% des cas) que ceux du groupe ibuprofène (0% des cas), avec une différence statistiquement significative ($p = 0,02$). L'hypothèse clinique vient de l'étude de ROJAS qui, dans une analyse logistique multivariée, avait rapporté que le faible poids de naissance, la PCA et l'infection néonatale étaient associés à un risque plus élevé de DBP chez les prématurés [133]. Un risque plus élevé de DBP était observé avec l'occurrence simultanée de PCA et infection néonatale, suggérant une interaction entre ces 2 événements. Dans une étude prospective subséquente, ROJAS avait confirmé l'interaction de la PCA et l'infection néonatale dans le développement de la DBP, où les prématurés de faibles poids de naissance avait 30 fois plus de risque de développer une DBP s'ils associaient infection néonatale et PCA, que ceux indemnes de

ces 2 morbidités [134]. L'hypothèse biologique vient de l'implication ces dernières années des processus inflammatoires respiratoires dans le développement des dysplasies broncho-

pulmonaires. Certaines cytokines (IL-6), médiateurs chimiques (TNF alpha) et cellules inflammatoires ont été décrits chez les enfants développant une dysplasie broncho-pulmonaire [135]. Ces mêmes cytokines et cellules inflammatoires ont été retrouvés dans le lavage broncho-alvéolaire des nouveau-nés infectés [136]. Des niveaux élevés de TNF alpha ont été retrouvés chez les prématurés infectés ou présentant une PCA. Ce TNF alpha induit la séquestration de polynucléaires neutrophiles dans le tissu pulmonaire, ce qui peut se compliquer de lésions vasculaires pulmonaire et oedèmes alvéolaires inflammatoires. Tout cet enchaînement inflammatoire, en plus des retentissements pulmonaires de la PCA, sera impliqué dans le développement de la DBP.

2- Morbidité liée à l'inadéquation de la perfusion systémique

La morbidité liée à l'inadéquation de la perfusion systémique résulte de ce que les auteurs appelle communément « vol canalaire » (ductus steal). Chez les prématurés symptomatiques, les études au doppler ont démontré la présence de flux rétrograde sanguin diastolique au niveau de l'aorte descendante, artères cérébrales antérieures, artères humérales et fémorales. Ceci fait augmenter le risque de développer une hémorragie intraventriculaire, une entérocolite nécrosante ou bien une insuffisance rénale.

Les susceptibilités à développer une insuffisance rénale et/ou une entérocolite nécrosante deviennent spécialement importantes en considérant l'utilisation des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines pour induire la fermeture du canal artériel. Au contraire, le risque de développer une hémorragie intraventriculaire est diminué avec l'usage des inhibiteurs de synthèse de la prostaglandine.

L'utilisation prophylactique de l'indométacine durant les 3 premiers jours de vie du prématuré a été accompagnée d'une réduction significative de l'incidence des hémorragies intraventriculaires sévères [137] [138]. Une méta-analyse de 5 essais qui a examinée la relation

entre l'utilisation prophylactique de l'indométacine et le diagnostic ultrasonographique des lésions de la substance blanche a suggéré le rôle bel et bien préventif de l'indométacine dans l'occurrence de l'hémorragie intraventriculaire sévère (grade 2 à 4) [139]. Cet effet protecteur vient de la capacité de l'indométacine à diminuer le débit sanguin cérébral [140] et à accélérer la maturation de la matrice germinale des micro-vaisseaux cérébraux [141], selon les études expérimentales.

Bien que l'ibuprofène ne modifie pas la circulation sanguine cérébrale [15] [21], l'hypothèse que son utilisation prophylactique pour prévenir l'occurrence d'hémorragie cérébrale s'est construite par la propriété de l'ibuprofène à améliorer l'autorégulation de la circulation cérébrale [24] [25] et à protéger les fonctions neurologiques par induction d'un stress oxydatif dans le modèle expérimental [26]. Actuellement, il n'existe qu'une seule étude italienne multicentrique et randomisée menée en double aveugle qui a comparée l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène par rapport à un placebo pour la prévention de l'hémorragie intraventriculaire. Les résultats ne sont malheureusement pas satisfaisants car il n'existait aucune différence statistiquement significative entre le groupe ibuprofène et placebo. L'ibuprofène reste donc inefficace dans la prévention de l'hémorragie intraventriculaire du grade 2 à 4 et il ne peut être recommandé pour cet effet [142].

Cette même inefficacité à prévenir l'HIV a été aussi remarquée dans les essais de DE CAROLIS [143], VAN OVERMEIRE [144] et GOURNAY [145], en comparant l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène par rapport au placebo pour prévenir la persistance du canal artériel chez les prématurés de faibles poids de naissance.

Aussi, dans les essais cliniques de LAGO [9] et de SU [146] qui ont comparés l'utilisation curative de l'ibuprofène par rapport à l'indométacine, il n'existait aucune différence significative dans la survenue d'hémorragies intraventriculaires. Notre étude de Saint Vincent De Paul n'a également trouvé aucune différence significative dans la survenue de l'HIV entre le groupe ibuprofène et indométacine.

Mais au total, vu les études réalisées sur l'indométacine pour la prévention de l'HIV et les résultats satisfaisants subséquents, l'ibuprofène ne peut être préféré à l'indométacine dans le but de réduire la morbidité cérébrale de la PCA. Parce que le traitement par l'indométacine présente des contraintes toxicologiques, la question de la prévention pharmacologique de l'HIV reste en suspens. Des efforts additionnels seront nécessaires pour identifier autres drogues effectives potentielles.

VII. Traitement

1- Moyens thérapeutiques

1-1 Fermeture par la ligature chirurgicale

Avant l'apparition du traitement pharmacologique de la PCA, la ligature chirurgicale s'agissait du seul moyen de fermeture du canal artériel. Aujourd'hui, elle est reléguée au second plan par les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et n'est réservée qu'aux échecs ou contre-indications du traitement pharmacologique.

La ligature chirurgicale du canal artériel était la première opération curative des affections cardiaques congénitales. Réalisée en 1938, elle continue à être l'opération chirurgicale des maladies cardiaques congénitales la plus sécuritaire et la plus effective depuis 70 ans.

La technique chirurgicale la plus conventionnelle consiste à réaliser une thoracotomie avec incision postéro-latérale gauche et à rétracter le poumon gauche pour avoir une bonne visibilité. Le canal est ensuite ligaturé. Depuis quelques années le canal artériel peut être fermé à l'aide de clips. Les poumons sont ensuite ré-expansés. Un drain pleural gauche peut être laissé en place si le poumon gauche n'est pas réinsufflé complètement avant la fermeture de l'abord chirurgical [150].

Quelques cas de re-perméabilisation du canal ont été rapportés mais rarement après une ligature [151]. Le pneumothorax est la complication spécifique principale de la chirurgie survenant dans 6% des cas dans l'étude de KOEHNE [152], et nécessitant parfois un drainage prolongé. La rétraction pulmonaire créée lors de l'intervention peut quand à elle avoir des effets adverses sur la ventilation. Quelques hypotensions occasionnelles sont notées après l'induction anesthésique. Les larges séries de ligature chirurgicale ont rapporté seulement 2% d'hémorragies per-opératoires. D'autres complications spécifiques ont été rapportées mais sont plus rares [151] [152] : la ligature par inadvertance de l'artère pulmonaire gauche ou de l'aorte descendante, la déformation

thoracique et mammaire à long terme ainsi que la scoliose, le décollement scapulaire, la réduction de la mobilité de l'épaule, le chylothorax, la paralysie des cordes vocales, la paralysie phrénique.

SATUR rapporte une durée de ventilation post-opératoire plus importante, chez les prématurés qui ont bénéficiés d'une ligature précoce (7ème au 9ème jour) comparés à ceux opérés plus tardivement [150]. Ainsi la ligature chirurgicale en première intention n'est indiquée qu'en cas de contre-indication absolue ou échec du traitement médical.

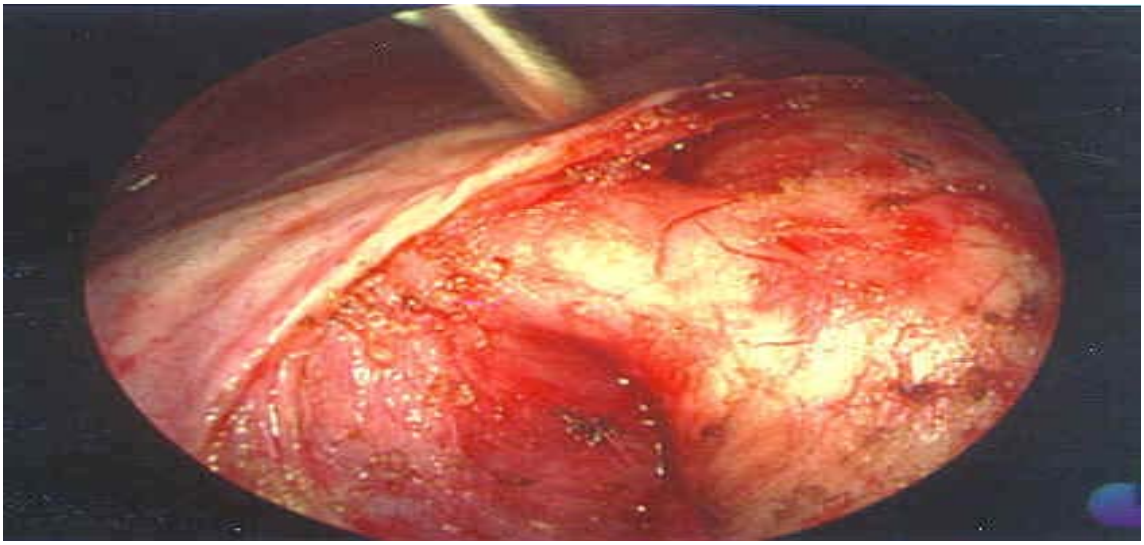
Une baisse de la pression artérielle en oxygène est souvent rapportée après la ligature chirurgicale. Il s'agit d'une réduction brutale du flux artériel pulmonaire qui révèle le shunt intra - pulmonaire compensé préalablement par le canal. La fermeture soudaine du canal artériel est parfois à l'origine d'une élévation brutale de la pression artérielle. MARSHALL a même suggéré que cette élévation brutale de la pression artérielle peut être un facteur de risque d'hémorragie intraventriculaire (HIV) [153].

La morbidité associée à cette chirurgie conventionnelle a poussé les chirurgiens à élaborer des techniques chirurgicales moins traumatisantes et qui permettent également de réduire la durée d'hospitalisation post-opératoire et donc de diminuer le coût de ce traitement.

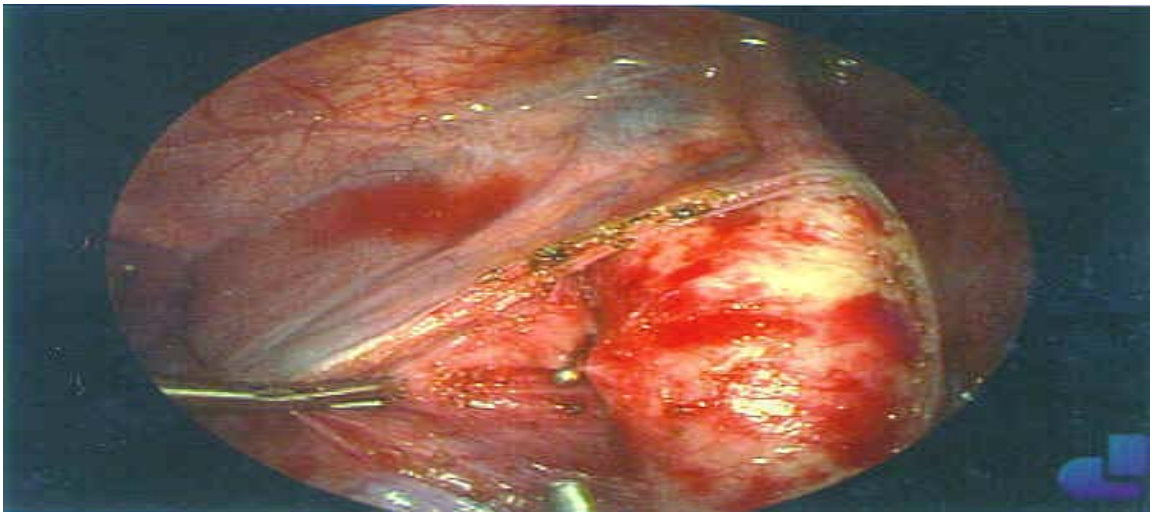
La thoracotomie transaxillaire « Transaxillary muscle-sparing thoracotomy » est une approche qui permet de réduire le traumatisme chirurgical, elle nécessite une incision de 4 cm et une pénétration dans le thorax à travers le 3ème espace intercostal en passant derrière le muscle pectoralis major et devant le muscle latissimus dorsi. Elle a permis de réduire surtout la durée d'hospitalisation, 28 heures +/- 7 selon HAWKINS, et donc du coût financier non négligeable.

La thoracoscopie vidéo-assistée avec pose de clip vasculaire est une technique chirurgicale révolutionnaire, récente et publiée en 1993 [38]. Le chirurgien introduit un vidéo-thoracoscope,

un rétracteur et les instruments chirurgicaux à travers 3 ou 4 incisions de 3 à 7 mm dans l'hémithorax gauche, réduisant donc avant tout le traumatisme pariétal. Le canal artériel persistant est disséqué, le nerf récurrent gauche est repéré et protégé, puis 1 ou 2 clips vasculaires sont appliqués pour fermer le canal artériel. Les 2 principales complications sont la paralysie des cordes vocales rapportée chez 3% des prématurés opérés et la persistance résiduelle d'un shunt sanguin rapportée chez 2,1% selon la série de LABORDE [155]. Cette technique nouvelle reste encore peu utilisée chez l'enfant prématuré à cause de la nécessité d'un centre de chirurgie cardiovasculaire très spécialisé et la mauvaise disponibilité d'instruments et thoracoscope de petite taille adaptés au prématuré.



Dissection du canal artériel persistant à la vidéo-thoracoscopie

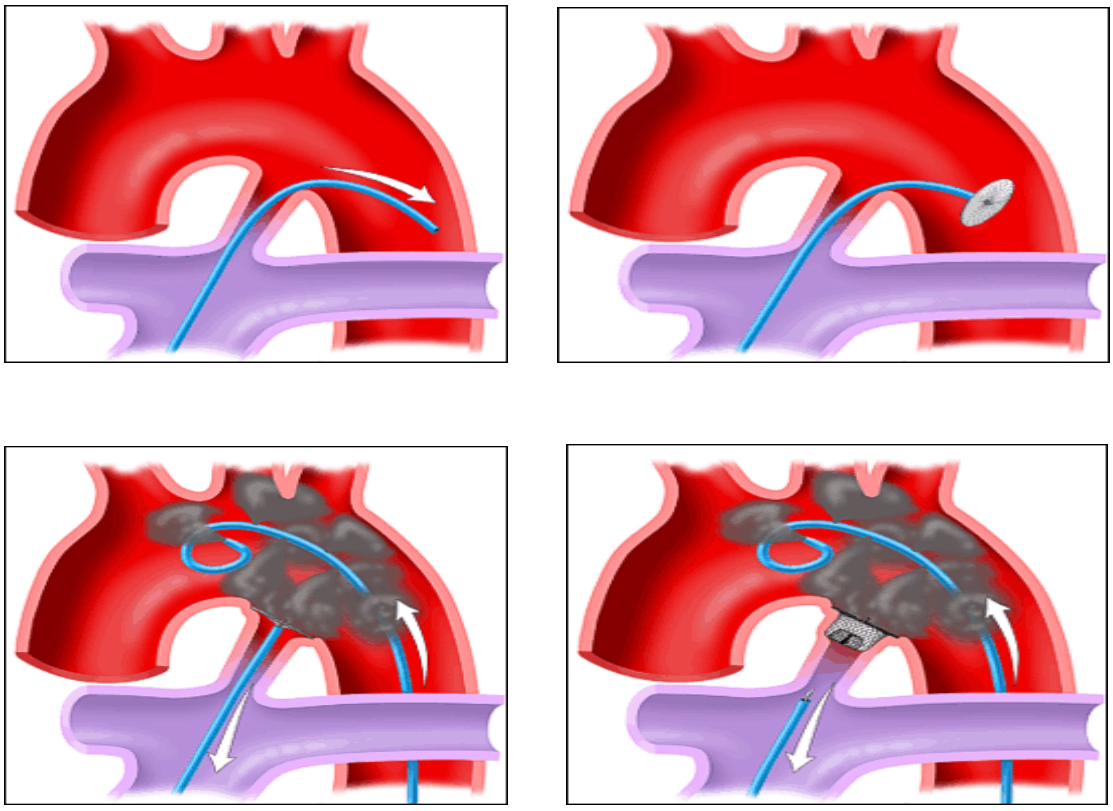


Fermeture du canal artériel par pose d'un clip vasculaire

Ayant pris conscience que les techniques chirurgicales doivent être plus adaptées chez les prématurés, VICENTE a publié en 2004 un nouveau procédé par mini-thoracothomie dorsale bien adapté pour le prématuré car sa technique respecte l'anatomie de la cage thoracique [156]. Mais la mini-thoracotomie dorsale a été très critiquée par VILLA dans le but de promouvoir sa nouvelle technique qui consiste à fermer le canal artériel par une approche extrapleurale antérieure à travers une incision cervicale transversale longeant la fourchette sternale [157]. Cette dernière technique chirurgicale a l'avantage de pouvoir être réalisée au sein même de l'unité de réanimation néonatale sans avoir à interrompre les soins chez le prématuré. Elle ne présente aucun traumatisme thoracique chirurgical mais elle garde en son désavantage une cicatrice cervicale dont l'effet inesthétique reste non négligeable.

1-2 Fermeture par le cathétérisme canalaire :

C'est une nouvelle technique en plein essor actuellement. Depuis PORSTMANN en 1967 et RASHKIND en 1979, plusieurs procédés techniques et cathéters de nouvelles générations ont vus le jour sur le marché et ont permis de réduire les 2 complications majeures d'une telle intervention : la persistance d'un shunt résiduel et l'embolisation par inadvertance. Le cardiologue introduit le cathéter par la veine ombilicale de l'enfant prématuré et remonte l'arbre vasculaire jusqu'à l'artère pulmonaire gauche puis à travers le canal artériel jusqu'à l'aorte descendante, en plaçant le dispositif d'occlusion au niveau du canal artériel. Quand le dispositif est en place, le cardiologue le libère et vérifie la non existence du shunt en utilisant la fluoroscopie.



Procédures de fermeture du canal artériel par cathétérisme

Il existe certaines limites à cette technique en fonction de la taille et l'anatomie du canal artériel, ce qui la rend moins utilisée chez l'enfant prématuré. Néanmoins, THUKARAM a décrit le succès de la fermeture canalaire par le cathétérisme chez un triplet de prématurés pesant moins de 1400 grammes, sans shunt résiduel persistant [158].

2- Fermeture par le traitement pharmacologique

2-1 Bases du traitement pharmacologique

2-1-1 Complexe synergique Prostaglandines – Oxygène

Les principaux facteurs incriminés dans le processus de la vasoconstriction canalaire sont l'oxygène et les prostaglandines. Ces derniers ne fonctionnent pas indépendamment, mais plutôt leurs actions interagissent à plusieurs niveaux, métabolique et physiopathologiques.

On connaît déjà l'influence de l'hypoxie sur l'augmentation de l'effet des prostaglandines. Dans leurs expériences, COCEANI et OLLEY ont démontré que si la prostaglandine E2 (PGE2) permet la vasodilatation du canal artériel dans les conditions hypoxiques, dès que la pression artérielle en oxygène (PaO2) augmente, cette vasodilatation s'affaiblit [50].

Il existe un autre point d'interaction via les métabolites de l'oxygène. La membrane plasmique contient des cyclo-oxygènases qui convertissent l'acide arachidonique en prostaglandines en induisant la synthèse de radicaux libres oxygénés comme intermédiaires dans ce processus. Les métabolites de l'oxygène produits in vitro par le système hypoxanthine/xanthine-oxidase ont été incriminés dans l'action myorelaxante du canal artériel qui peut être inhibée également par une catalase, et impliquant de ce fait un radical hydroxyl en tant qu'intermédiaire actif dans ce système enzymatique [159]. Simultanément, le système enzymatique hypoxanthine/xanthine-oxidase influence positivement sur la synthèse des PGE2. Cette augmentation est aussi bloquée par la catalase. L'action vasodilatatrice médiée par le système hypoxanthine/xanthine-oxidase est aussi inhibée par l'indométacine [160].

D'un autre côté, COSENTINO a démontré que la cyclo-oxygénase est une source d'anions superoxides. Ces radicaux libres sont connus être inducteurs de lésions membranaires et peuvent faire progresser l'oxygénation membranaire du canal artériel, ce qui peut induire la constriction du muscle lisse de la média [161].

Au niveau clinique, l'incidence de la PCA est augmentée chez les enfants présentant un syndrome de détresse respiratoire. Ces prématurés sont clairement en risque majeur d'hypoxie, un facteur de persistance du canal et qui nécessite une assistance ventilatoire. L'acide arachidonique, le substrat majeur pour la synthèse de prostaglandines, semble être libéré par les lésions du tissu pulmonaire secondaires au stress puis à la ventilation mécanique. La ventilation semble aussi induire la libération de la prostacycline qui est aussi incriminée dans la chute des résistances vasculaires pulmonaires notée aussi dans le shunt canalaire gauche-droite [85].

2-1-2 Synthèse des prostaglandines

En 1930, deux obstétriciens KURZOK et LIEB avait remarqué que le sperme humain pouvait déclencher des séquences rythmées de contractions relaxations du myomètre. C'était VON EULER qui avait nommé cette mystérieuse substance la « prostaglandine » par la conviction que sa présence dans le sperme résulte de sa production par la prostate [162].

La prostaglandine est une substance vasoactive dérivée de l'acide arachidonique. Elle est produite en petite quantité et présente une très courte demi-vie. Cette synthèse est limitée par le fait que l'acide arachidonique provient initialement de la libération de phospholipides membranaires, catalysés par la phospholipase. Secondairement, l'acide arachidonique libéré subit une cyclo-oxygènation par une cyclo-oxygènase (COX) en un cycle endopéroxide.

De cette étape, la biosynthèse diverge vers la production de différentes prostaglandines, certaines sont vasodilatatrices, d'autres vasoconstrictrices.

La prostaglandine E2 (PGE2) est celle qui a le plus d'effet relaxant sur le canal artériel entre les 5 prostaglandines majeures : PGE2, PGF 2 alpha, PGD2, PGI2 et TXA2. Il existe 2 isomères de la COX codés par des gènes différents : la COX-1 et la COX-2. Récemment, une variante de la COX-1, dénommée informellement la COX-3, a été identifiée et pouvant être apparemment inhibée par l'acétaminophène (paracétamol) [163]. La COX-1 est une enzyme ubiquitaire alors que la COX-2 n'est exprimée que lors des processus inflammatoires. Cependant, l'activité de la COX-1 est significativement augmentée dans les tissus inflammatoires, et la COX-2 peut être normalement exprimée dans certains tissus indépendamment de l'inflammation, notamment dans les reins où son rôle physiologique est primordial dans l'intégrité de la fonction rénale.

La COX-2 serait exprimée dans le canal artériel fœtal chez l'animal, et son expression ne cesse d'augmenter avec l'avancée de l'âge gestationnel au point d'être au même niveau que la COX-1 à terme [164].

2-1-3 Rôle de la COX-1 et la COX-2 dans la régulation du tonus canalaire

Il existe 3 inhibiteurs sélectifs de la COX-2 approuvés par les autorités pharmaceutiques mais seulement 2 sont disponibles sur le marché international (rofécoxib, célécoxib). Peu d'études ont examiné l'effet des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sur le canal artériel humain, d'ailleurs les mauvais résultats n'ont pas encouragé l'usage de ces drogues pour la fermeture de la PCA chez les prématurés. Paradoxalement, les études expérimentales animales étaient plus optimistes où l'inhibition de la COX-2 a permis d'augmenter le tonus du canal artériel chez le porcin, l'agneau et la souris [165].

Un essai randomisé, réalisé chez les femmes en menace d'accouchement prématuré, a révélé que l'administration du célécoxib n'entraîne pas de fermeture canalaire fœtale [166]. En plus du manque d'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sur le canal artériel du fœtus et

vraisemblablement du prématuré, leurs effets sont très néfastes sur la fonction rénale, comme en témoigne le cas publié d'un nouveau né en état d'insuffisance rénale chronique associé à l'administration d'inhibiteurs de la COX-2 au cours de la grossesse [167].

En fait, COCEANI a démontré que la COX-1 et la COX-2 se développent inégalement dans le canal artériel fœtal. Alors que les 2 enzymes assurent simultanément la synthèse de la PGE2 au terme de la gestation, la COX-2 ne contribue que peu dans ce processus chez le prématuré [168]. La COX-1 reste la forme majeure exprimée chez le prématuré, alors que l'expression de la COX-2 devrait devenir plus importante grâce à des stimuli physiologiques et pathologiques non encore élucidés. En pratique, cela recommande l'utilisation d'un inhibiteur non sélectif de la COX dans le traitement de la PCA chez le prématuré. A l'opposé, l'inhibiteur sélectif de la COX-2 devait être un meilleur choix pour prévenir l'accouchement prématuré, mais ce point de vue reste très controversé actuellement.

2-1-4 Récepteurs EP des prostaglandines du canal artériel

Les prostaglandines ne peuvent exercer leurs effets respectifs qu'à travers des récepteurs classé en DP, EP, FP, IP et TP, respectivement pour les prostaglandines PGD2, PGE2, PGF 2 alpha, PGI2 et TXA2. Les récepteurs EP sont également divisés en EP1, EP2, EP3 et enfin EP4. Chaque type de récepteur est codé par un gène individuel. Les récepteurs EP2, EP4, DP et IP induisent la relaxation du muscle lisse du canal artériel, les récepteurs EP1, FP et TP induisent plutôt sa constriction. Le récepteur EP3 est un classique vasoconstricteur de tous les tissus.

Le canal artériel fœtal exprime les récepteurs EP2, EP3 et EP4 des prostaglandines E2 [169]. La stimulation expérimentale de ces 3 récepteurs entraîne la relaxation du canal artériel. Le rôle relatif de chacun de ces récepteurs n'est pas bien élucidé mais il semblerait que le récepteur EP4 soit le principal acteur de la relaxation canalaire, ouvrant de nouvelles perspectives pour la

recherche thérapeutique. Dans l'avenir, des molécules antagonistes de ce récepteur vont pouvoir se proposer en tant que traitement curatif ou prophylactique de la PCA [170].

2-1-5 Diminution de la réponse aux inhibiteurs de la COX chez le prématuré

Bien que les inhibiteurs non sélectifs de la COX sont très efficaces pour fermer le canal artériel persistant chez les enfants prématurés, cette efficacité est limitée chez les plus grands prématurés de moins de 1000 grammes au poids de naissance. Un certain nombre de facteurs semblent participer à cette réduction relative de la réponse thérapeutique du canal artériel. Une augmentation de la sensibilité du canal artériel à la PGE2 est incriminée. En outre, il existe des évidences qui font du monoxyde d'azote (NO), un agent vasodilatateur, le facteur principal de l'échec du traitement pharmacologique chez les grands prématurés. Les études expérimentales animales ont montré que le canal artériel immature du fœtus exprime avec abondance la NO synthétase [171]. Par conséquent, l'inhibition expérimentale de la NO synthétase a permis la fermeture du canal artériel chez le plus grand des prématurés. La combinaison thérapeutique entre inhibiteurs de la COX et inhibiteurs de la NO synthétase a montré plus d'efficacité à fermer la PCA du prématuré que le traitement par l'inhibiteur non sélectif de la COX seul [172].

2-2 Drogues pharmacologiques utilisées

2-2-1 INDOMETACINE

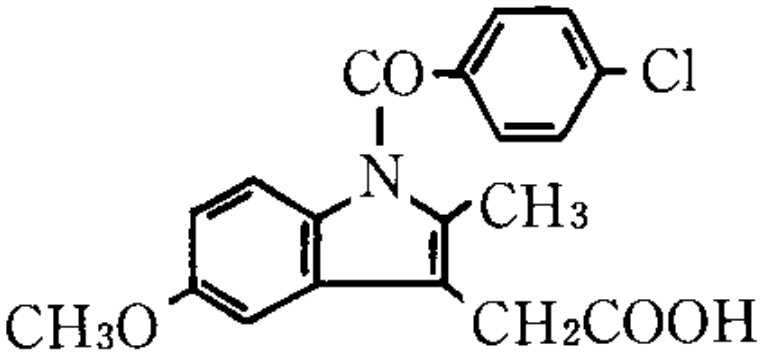
*** Structure**

L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygènase et chef de file des dérivés acéto-indoliques. Introduit en thérapeutique en 1963

pour le traitement chronique des affections rhumatismales, il a été le premier médicament à avoir été utilisé dans le traitement de la persistance du canal artériel chez les prématurés depuis les années 70.

Il s'agit d'un dérivé acéto-indolique, de la classe chimique ACIDE ACETIQUE et INDOLE dont la formule chimique est :

Acide 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3-acétique



* <u>Propriétés pharmacologiques</u>

Ce sont celles de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, c'est-à-dire :

- activité anti-inflammatoire (principale certaine)
- activité analgésique périphérique (principale certaine)
- activité antipyrétique (principale certaine)
- inhibition de la synthèse des prostaglandines dont celles de la série E (principale certaine)
- activité antiagrégant plaquettaire (secondaire certaine)

*** Mécanismes d'action**

- principal :

Il exerce une action analgésique périphérique de type aspirine par inhibition de la lipo-oxygénase, diminution de la production de leucotriènes et de prostaglandines à partir des leucocytes et des cellules synoviales en stimulant la réincorporation d'acide arachidonique libre dans les triglycérides.

L'action anti-inflammatoire au stade aigu de l'inflammation est expliquée en partie par l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. Il s'oppose également à l'action des médiateurs chimiques de la douleur et de l'inflammation, en particulier par inhibition de la synthèse de l'histamine et par inhibition de la libération de la sérotonine plaquettaire et des effets de la bradykinines. Egalement, cette activité est due à l'inhibition de l'augmentation de la perméabilité capillaire au stade cellulaire et de la migration leucocytaire [173].

- secondaire :

L'altération de l'agrégation plaquettaire reste à confirmer. On lui attribue une activité fibrinolytique. Il diminuerait la formation du collagène dans le granulome, mais n'empêche pas la formation du tissu de granulation. La fonction des neutrophiles est inhibée également [174].

*** Pharmacocinétique chez le prématuré**

Plusieurs paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés et les caractéristiques des prématurés telles que l'âge post-natal, l'âge gestationnel et le poids de naissance ont été identifiés comme ayant une influence significative sur la biodisponibilité de l'indométacine [183] [184] [185] [186] [187] [188] [189].

En effet, l'influence du poids sur la clairance et le volume de distribution ont été utilisés comme modèle de base pour étudier les rôles conséquents de l'âge gestationnel et l'âge post-natal comme modulateurs de la pharmacocinétique de l'indométacine.

L'âge post-natal est le paramètre qui influence le plus activement sur la clairance et le volume de distribution de l'indométacine. Depuis la naissance, la clairance semble augmenter approximativement 3,4% par jour. L'indométacine est métabolisée par une O-démethylation et une N-déacétylation. L'indométacine et ses métabolites sont conjugués avec l'acide glucuronique, et seule une faible proportion est excrétée sous forme inchangée dans les urines.
Cette activité métabolique est réduite chez les prématurés comparés aux adultes à cause de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques microsomales et de leur faible capacité de glucuro-conjugaison [190]. L'augmentation de la clairance de l'indométacine avec l'avancée dans l'âge post-natal est probablement due à la maturation des systèmes enzymatiques hépatiques avec une faible contribution de l'amélioration de la fonction rénale. La clairance de l'indométacine chez le prématuré varie de 7 à 16 ml/Kg/heure, selon les séries [184] [185] [186] [187] [188].

Concernant le volume de distribution, il connaît la même évolution avec une augmentation approximative de 1,5% par jour depuis la naissance. Cette augmentation avec l'âge post-natal est probablement due à l'augmentation de la fixation tissulaire secondaire au changement de la composition corporelle (répartition des compartiments hydriques et graisseux) et l'amélioration de la libération des drogues aux tissus (fixation à l'albumine) que connaît le prématuré. Dans l'étude de SMYTH, et pour un poids moyen de 1,17 Kg chez les prématurés, le volume de distribution a été évalué de 0,3 L/Kg [190].

La demi-vie de l'indométacine est aussi très variable mais certainement prolongée, elle varie de 11 à 36 heure. Elle diminue également avec l'avancée de l'âge post-natal.

Plusieurs auteurs ont étudié la corrélation entre la concentration plasmatique de l'indométacine et la réponse au traitement, mais les résultats sont restés variables d'une série à l'autre. SMYTH suggère que le maintient de la concentration de l'indométacine, idéalement sur 24 heures, au niveau de 0,4 mg/L est important pour obtenir la fermeture du canal artériel chez le prématuré.

*** Posologie et mode d'administration**

L'indométacine a d'abord été administrée par voie entérale à 0,3 mg/Kg/dose, 3 fois, à 24 heures d'intervalle. Plus tard, l'administration intraveineuse a été recommandée. Les protocoles d'utilisation intraveineuse sont différents selon les auteurs. Certains ont recours à une cure de 3 injections de 0,2 mg/Kg/dose, à 12 ou 24 heures d'intervalle. D'autres réduisent la 2ème et la 3ème doses à 0,1 mg/Kg/dose. Enfin, un protocole long de 6 injections de 0,1 mg/Kg/dose espacées de 24 heures a été proposé afin de minimiser les risques de réouverture secondaire du canal artériel. Chaque injection se fait sur 20 à 30 minutes. En cas d'échec, 2 ou 3 cures sont nécessaires avant d'envisager une ligature chirurgicale. Certains recommandent même l'utilisation d'une perfusion continue de l'indométacine sur 36 heures de 10 à 17 µg/Kg/heure pour réduire l'incidence des effets indésirables.

Dans la série de Saint Vincent De Paul, certains prématurés avaient reçus le traitement continue à raison de 10 µg/Kg/heure pendant 36 heures, d'autres avaient reçus des injections discontinues espacées de 12 heures à raison de 0,2 mg/Kg lors de la première dose puis suivie de 0,1 mg/Kg lors des 2 prochaines doses.

La variabilité de la pharmacocinétique de l'indométacine chez le prématuré fait qu'il existe plusieurs schémas posologiques décrits dans la littérature. Raisonnablement, CLYMAN a suggéré qu'une dose initiale d'attaque de 0,2 mg/Kg est administrée en intraveineuse. Pour les enfants de plus de 1250 grammes ou de plus de 7 jours de vie, la dose subséquente sera de 0,2mg/Kg.

Cependant, pour les enfants de moins de 1250 grammes ou moins de 7 jours de vie, il recommande que la deuxième et troisième doses soit de 0,1 mg/Kg [175].

*** Indications thérapeutiques chez le prématuré**

- Traitement prophylactique :

A la fin des années 80, quelques publications ont fait mention de corrélation entre les hémorragies péri-ventriculaires (HPV), intra-ventriculaires (HIV) et le traitement prophylactique par l'indométacine (administration précoce avant H12). En 1988, HANIGAN, après traitement prophylactique, a constaté effectivement une baisse significative de l'incidence des HPV et HIV si le poids de naissance est supérieur à 1000 grammes [176]. En 1994, sur une série de 431 prématurés de 600 à 1250 grammes, MENT rapporte une baisse significative de la survenue des HIV de haut grade (3 et 4), après le traitement prophylactique par l'indométacine versus placebo [137].

Dans le but de prévenir la PCA chez les prématurés, plusieurs essais thérapeutiques prospectives et randomisés ont étudié les effets de l'administration préventive de l'indométacine avant les 24 premières heures de vie du prématuré, et ils ont généralement trouvé que l'incidence du shunt gauche-droite canalaire était diminué [177] [178], bien qu'il existe au moins une étude qui a rapportée que le taux de réouverture canalaire reste malheureusement élevé chez la plupart des enfants prématurés [179].

D'autres nouvelles études tendent à confirmer l'hypothèse que l'indométacine prophylactique administré précocement permet à des taux encourageant une initiation à la fermeture du canal artériel. En effet, les calculs réalisés par FOWLIE basés sur la revue de Cochrane de 1997 (Cochrane review) suggèrent que sur 100 prématurés avec un très faible poids de naissance qui ont reçus de

l'indométacine prophylactique, les persistances du canal artériel symptomatiques ont été prévenues chez 20 enfants [180].

Mais même si la réduction de l'incidence de la PCA est significative pour recommander l'administration prophylactique de l'indométacine à tous les prématurés, cette indication reste très discutée en raison des autres effets vasoconstricteurs de l'indométacine sur les prématurés. De plus, les études ont montré que malgré l'effet bénéfique sur la PCA, il n'y a pas beaucoup d'amélioration sur la morbidité ni la mortalité. Il semblerait que ce traitement prophylactique augmenterait l'incidence des entérocolites nécrosantes [181].

Dans ce même sens, MENT est revenu sur ses recommandations d'utiliser l'indométacine pour prévenir les HIV sévères car il n'a pas trouvé de bénéfices sur le développement neuropsychologique à long terme (54 mois) des ex-prématurés de faible poids de naissance traités précocement avec l'indométacine [138]. Avant lui, COUSER rapportait déjà des résultats similaires car si l'incidence de la PCA était belle et bien diminuée, il n'y avait aucune conséquence négative sur le développement neurologique, à 36 mois d'âge corrigé [177]. Plus récemment, SCHMIDT a étudié l'évolution neurologique à long terme après le traitement prophylactique par l'indométacine. Dans une série multicentrique, il conclut que cette prophylaxie réduit l'incidence de la PCA et des HIV sévères, mais elle ne réduit pas l'incidence des hydrocéphalies, des épilepsies et des microcéphalies à long terme [147].

- **Traitement curatif de la PCA** :

L'efficacité de l'indométacine dans le traitement de la PCA est bien connue. En effet, le taux global de fermeture après la première cure est en moyenne de 80% (de 70 à 95% selon les séries). Par exemple, OBEYESKERE rapporte 55% de fermetures complètes, 20% de réductions nettes du diamètre canalaire et 25% d'échecs, 24 heures après la première cure [101].

Il existe une corrélation entre le succès du traitement, le poids de naissance et l'âge gestationnel. Un taux de fermeture plus important est noté chez les prématurés de plus de 1000 grammes avec un âge gestationnel supérieur à 28 SA. Dans le chapitre précédent « Bases du traitement pharmacologique », nous avons apporté une explication biologique de cette corrélation où l'action vasodilatatrice du monoxyde d'azote sur le canal artériel est importante chez les prématurés de moins de 100 grammes.

Le problème se pose également sur le fait qu'un nombre non négligeable de prématurés a une réponse partielle au traitement. D'autres, après une fermeture primaire réouvrent leur canal et requièrent une ligature chirurgicale [101]. En effet, dans notre série de Saint Vincent De Paul, 62,5% des prématurés ont fermé le canal après la première cure d'indométacine, mais 37,5% l'ont réouvert dans leurs suites soit plus de la moitié de ceux qui l'ont fermé initialement. Au total, après la 2ème cure d'indométacine, seuls 50% des prématurés traités ont fermé finalement la PCA par le traitement pharmacologique. Ces résultats sont inférieurs à ceux considérés comme la moyenne du succès thérapeutique. Nous persistons à croire là aussi, comme dans le cas de la dysplasie broncho-pulmonaire, que l'infection néonatale qui était présente chez 50% des prématurés a pu réduire l'efficacité de l'indométacine sur le canal artériel. Notre théorie biologique sur l'influence de l'infection sur le taux des prostaglandines circulantes a déjà été présentée auparavant. Comme argument supplémentaire, nous présentons le travail de GONZALES qui avait mesuré le taux de la prostaglandine 6-keto-PGF 1 alpha circulante chez 2 groupes de prématurés traités tous les 2 par l'indométacine : le premier incluant des prématurés présentant à la fois la PCA et l'infection néonatale, le deuxième la PCA seule sans infection. Le taux de cette prostaglandine était 4 fois plus supérieur chez le groupe présentant une infection néonatale, et même après traitement par l'indométacine ce taux restait encore 4 fois plus supérieur chez ce groupe infecté comparé au groupe sans infection.

Le taux de fermeture par ce traitement médical est plus important avant le 10ème jour de vie [101]. Mais plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'indométacine jusqu'au 20ème jour de vie. Ainsi,

il apparaît que la réponse à l'indométacine soit en corrélation directe avec l'âge gestationnel et non l'âge post-natal [182].

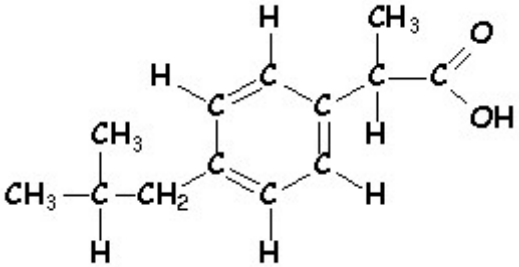
2-2-2 IBUPROFENE

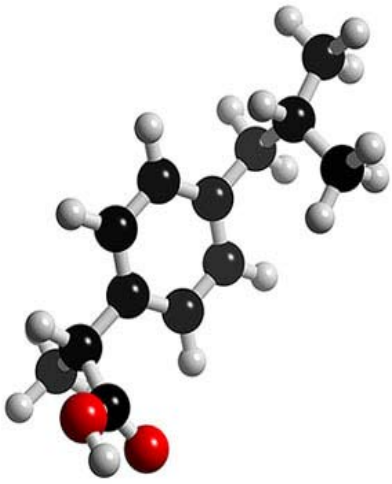
*** Structure**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygènase et dérivé de l'acide propionique. Cette classe d'anti-inflammatoire est d'efficacité moindre que l'indométacine, mais, incontestablement sa tolérance est meilleure : ce fait explique la concurrence existant entre les diverses spécialités de ce groupe et aussi l'effort promotionnel intense qui leur est consacré sur un marché de très grande vente. Actuellement, cet effort vise l'effet antalgique et l'utilisation pédiatrique, notamment pour la fermeture de la persistance du canal artériel chez les prématurés depuis la fin des années 90.

Il s'agit d'un acide 2-arylpropionique de la classe chimique ACIDE PROPIONIQUE et ARYLCARBOXYLIQUE, dont la formule chimique est :

Acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneacétique





*** Propriétés pharmacologiques**

Ce sont celles de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, c'est-à-dire :

- activité anti-inflammatoire (principale certaine)
- activité analgésique périphérique (principale certaine)
- activité antipyrétique (principale certaine)
- inhibition de la synthèse des prostaglandines dont celles de la série E (principale certaine)
- activité antiagrégant plaquettaire (secondaire certaine)
- substrat du cytochrome P450 2C9 (principale certaine)

*** Mécanismes d'action**

- principal :

Il exerce une action analgésique périphérique par inhibition de la cyclo-oxygénase et de la synthèse des prostaglandines. L'action anti-inflammatoire au stade aigu de l'inflammation est expliquée en partie par cette inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Il s'oppose également à l'action des médiateurs chimiques de la douleur et de l'inflammation, en particulier par inhibition de la synthèse d'histamine et de la libération de sérotonine plaquettaire. Il inhibe les effets de la bradykinine et l'augmentation de la perméabilité capillaire. Au stade cellulaire, il peut inhiber partiellement la migration leucocytaire, mais n'empêche pas la formation du tissu de granulation.
Le blocage du facteur de transcription NF kappa B et la réduction de l'expression de différentes cytokines pro-inflammatoires qui en résulte, contribuerait à l'activité anti-inflammatoire [192].

- secondaire :

L'altération de l'agrégation plaquettaire reste à confirmer. On lui attribue une activité fibrinolytique.

*** Pharmacocinétique chez le prématuré**

L'ibuprofène n'a été que récemment introduit chez le prématuré pour le traitement médical de la PCA. Il n'existe actuellement que 3 études faites sur la pharmacocinétique de l'ibuprofène administré par voie intraveineuse chez le prématuré, les résultats retrouvés confirment l'existence d'une grande variabilité entre les prématurés étudiés. L'étude d'ARANDA a trouvé que la demi-vie moyenne est de 30,5 +/-4,2 heures, le volume de distribution est de 62 +/-4 ml/Kg et que la clairance avoisine 2 +/-0,3 ml/Kg/heure [193]. Les valeurs de la demi-vie et la clairance sont plus longues que celles connues chez les adultes ou les enfants. L'ibuprofène est éliminé de l'organisme par le métabolisme hépatique à travers l'activité du cytochrome P450 2C9. Cette dernière est connue être plus faible chez les nouveaux-nés, cela laisse supposer donc qu'elle serait encore plus faible chez les prématurés par immaturité enzymatique, expliquant le retard de la clairance et la prolongation de la demi-vie chez les prématurés. Cependant, une faible capacité de glucuro-conjugaison ou une réduction de la perfusion rénale, comme c'est le cas lors d'une PCA, peuvent également expliquer la prolongation de la demi-vie et la clairance.
Selon VAN OVERMEIRE, la grande variabilité qui a caractérisée l'étude pharmacocinétique de l'ibuprofène peut s'expliquer par le polymorphisme allèlique du cytochrome P450 2C dont l'activité enzymatique est corrélée aux types allèliques de son gène codant [194].

Dans une récente étude plus consistante, GREGOIRE a rapporté que la clairance de l'ibuprofène est liée à l'âge gestationnel de manière proportionnelle [195]. Quand à VAN OVERMEIRE, il décrit que le volume de distribution diminue avec l'âge post-natal sans changement significatif de la clairance ni la demi-vie [194].
D'autres études seront nécessaires pour clarifier la cinétique de l'ibuprofène administré en intraveineuse chez le prématuré, et pour identifier la relation entre la concentration plasmatique et la réponse thérapeutique afin de mieux étayer les mécanismes responsables de ces variations pharmacocinétiques.

Depuis peu d'année, l'idée d'administrer l'ibuprofène sous forme orale chez les prématurés pour la cure curative de la PCA a commencé à émerger dans certains centres de néonatologie des pays en voie de développement grâce à sa plus simple faisabilité. Actuellement, il existe une poigné d'essais cliniques publiés dans ce sens et seul une seule étude, celle de SHARMA, a pu analyser la pharmacocinétique de l'ibuprofène sous forme orale chez les enfants prématurés.
SHARMA a également retrouvé la même large variabilité des concentrations plasmatiques. Le sexe, l'âge gestationnel et le poids de naissance n'ont pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques [196]. Après administration orale de 10 mg/Kg d'ibuprofène, la demi-vie chez les prématurés est plus longue que celle chez les adultes ou les enfants avec une valeur moyenne de 15,72 +/-3,78 heures, à cause certainement de cette immaturité enzymatique du cytochrome P450 et de la glucuro-conjugaison [196].

Cependant, cette demi-vie est plus courte que celle observée à l'administration de la même dose de 10 mg/Kg par voie intraveineuse. Il en est de même pour le pic plasmatique qui est de 18,33 +/-3,7 µg/ml et plus faible que celui décrit par ARANDA [193] ou VAN OVERMEIRE [194] lors de l'administration intraveineuse de l'ibuprofène. L'absorption intestinale de l'ibuprofène apparaît donc comme un facteur limitant de la biodisponibilité. La crainte de ne pas obtenir, avec la voie orale, un taux plasmatique d'ibuprofène suffisant pour fermer efficacement le canal artériel persistant est donc justifiée.

Il est alors nécessaire que d'autres études pharmacologiques voient le jour chez les pays en voie de développement si on veut améliorer la stratégie thérapeutique de la PCA par l'administration orale de l'ibuprofène. Ces études devront tracer une pharmacocinétique sur un grand échantillon de prématurés, définir le volume de distribution et la clairance, identifier les paramètres modificateurs et surtout d'analyser la corrélation entre la concentration plasmatique de l'ibuprofène, la réponse canalaire au traitement et les effets indésirables remarqués, pour proposer une dose thérapeutique optimale, efficace et efficiente.

*** Posologie et mode d'administration**

Pour l'administration parentérale, le schéma posologique classique comprend 3 injections intraveineuses lentes sur 30 minutes, espacées de 24 heures. Chacune est respectivement de 10, 5 et 5 mg/Kg.

Pour l'administration orale, le schéma posologique comprend également les 3 administrations via la sonde naso-gastrique d'alimentation, espacées de 24 heures et chacune respectivement de 10, 5 et 5 mg/Kg.

En se basant sur l'unique étude pharmacologique de l'ibuprofène orale, on est tenté de revoir à la hausse ces posologies pour avoir plus d'effet pharmacodynamique sur le canal artériel. En attendant, DESFRERE, du service de médecine néonatale de Port-Royal affilié au groupe hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul, a étudié la dose effective minimale d'ibuprofène intraveineuse nécessaire à la fermeture du canal artériel [197]. Chez les prématurés de 27 à 29 SA, la dose effective minimale était la dose classique de 10-5-5 mg/Kg permettant un succès de 77% (95% IC : 56-92%) alors que des doses plus élevées de 15-7,5-7,5 mg/Kg permettent un succès de 88% (95% IC : 68-97%) mais développent significativement des effets indésirables plus fréquemment. Cette observation confirme donc les recommandations d'une posologie classique de 10-5-5 mg/Kg pour fermer le canal artériel avec le plus de sécurité.

Cependant, chez les prématurés de moins de 27 SA, cette posologie classique n'a permis la fermeture que dans 30,6% des cas (95% IC : 13-56%) alors que des doses de 20-10-10 mg/Kg ont permis d'augmenter la probabilité de fermer le canal à 54,8% (95% IC : 22-84%), mais la sécurité et la tolérance de ces posologies élevées nécessitent d'être mieux étudiées dans une large population, avant de considérer leur utilisation pour fermer le canal artériel.

*** Indications thérapeutiques chez le prématuré**

- Traitement prophylactique :

La recherche d'un corollaire à la prophylaxie par l'indométacine et l'apparition de l'ibuprofène comme une alternative potentielle ont incité un groupe d'études à évaluer la prophylaxie par l'ibuprofène. Quatre essais randomisés ont fait le point sur cette indication [142] [143] [144] [145]. SHAH et OHLSSON [198] ont repris dans une méta-analyse ces 4 études internationales publiées entre 2000 et 2004, comparant les risques et les bénéfices d'un traitement par l'ibuprofène intraveineux prophylactique dès les premières heures de vie [198].
Cette analyse exhaustive a montré que l'ibuprofène prophylactique diminue efficacement et de manière significative l'incidence de la PCA au 3ème jour de vie, ainsi que le recours à la ligature chirurgicale chez les prématurés qui ont présenté une PCA malgré la prophylaxie.

Comparaison Ibuprofène versus placebo : présence de PCA au 3ème jours de vie

Essai	Indométacine	Ibuprofène	Risque relatif IC à 95%
Dani 2000	21\40	3\40	0,14 [0,05 – 0,44]
De Carolis 2000	14\23	3\23	0,21 [0,07 – 0,65]
Van Overmeire 2004	84\210	33\205	0,40 [0,28 – 0,57]
Gournay 2004	36\66	18\65	0,51 [0,32 – 0,80]
Total	155\359	57\333	**0,37 [0,29 – 0,49] P < 0,00001**

Mais le traitement prophylactique ne réduisait ni la morbidité (HIV grade 3 ou 4, dysplasie broncho-pulmonaire, entérocolite nécrosante, hémorragie gastro-intestinale) ni la mortalité de ces enfants. D'ailleurs, les effets bénéfiques du traitement prophylactique étaient contre balancés par la survenue des effets indésirables (3 cas d'hypertension artérielle pulmonaire avec hypoxémie réfractaire, diminution de la diurèse, augmentation de la créatinine plasmatique). D'un autre côté, le canal artériel persistant s'est fermé spontanément au 3ème jour de vie chez 60% des prématurés du groupe contrôle.

Ainsi, en vue des données actuelles, l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène ne peut être encouragée et ne doit pas remplacer le traitement curatif précoce. Jusqu'à ce que des données sur le pronostic à long terme de ces prématurés soient publiées, l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène doit restée très vigilante.

- Traitement curatif de la PCA :

L'indométacine, bien qu'elle est tout à fait efficace, est connue pour être associée à certains effets secondaires. L'ibuprofène a émergé rapidement en tant qu'alternatif potentiel à l'indométacine dans le traitement de la PCA pour ses effets moins néfastes sur la perfusion sanguine cérébrale, mésentérique et rénale. Le premier essai clinique a été réalisé par PATEL en 1995 qui avait trouvé que l'ibuprofène en administration veineuse pouvait fermer le canal artériel persistant chez 55% des prématurés [199]. Ce chiffre ne prédisait pas un long avenir à l'ibuprofène jusqu'à ce que VAN OVERMEIRE a publié un essai clinique où l'ibuprofène a pu être efficace dans la fermeture canalaire à 80% [200]. Depuis cette date, 11 essais cliniques ont validé l'efficacité de l'ibuprofène, le taux de fermeture varie entre 70 et 84% selon les séries [201] [202] [203] [204] [205] [206] [207].

Tous les essais ont été menés en comparant l'ibuprofène à l'indométacine, et contrairement aux données expérimentales sur son innocuité, l'ibuprofène s'est avéré aussi être porteur d'effets indésirables non moindres de ceux de l'indométacine. L'étude des avantages et des inconvénients de l'utilisation de l'ibuprofène par rapport à l'indométacine sera traitée dans la partie comparative des différentes stratégies thérapeutiques.

Dans ce travail de thèse, il ne s'agit pas seulement d'étudier l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène intraveineuse comparativement à l'indométacine intraveineuse par l'intermédiaire de la cohorte rétrospective de Saint Vincent De Paul, mais on devra également discuter les résultats du traitement de la PCA par l'ibuprofène administré par voie orale, avec ses effets indésirables.
En effet, après que l'utilisation de l'ibuprofène intraveineuse a pu démontré son efficacité thérapeutique, 4 essais cliniques issus de pays en voie développement (Israël, Thailand, Inde) ont réévalué cette efficacité mais en administration orale du traitement. Puisque les données pharmacocinétiques ont révélé que la voie orale comparée à la voie intraveineuse est caractérisée par des pics plasmatiques moins élevés de l'ibuprofène avec une demi-vie réduite [196], la crainte a résidé dans le risque de diminution des effets de l'ibuprofène sur la vasoconstriction canalaire et sur l'occurrence de plus d'effets indésirables gastro-intestinaux tant la muqueuse intestinale est fragile chez les prématurés.

Cela fut SUPAPANNACHART qui avait randomisé en premier 18 prématurés en un groupe traité par l'indométacine intraveineuse et en un autre traité par l'ibuprofène par voie orale, mais sans changer la posologie classique de 10-5-5 mg/Kg/jour [208]. Les résultats étaient très satisfaisants avec un succès de fermeture à 78% dans le groupe ibuprofène orale, sans différence significative avec le groupe indométacine intraveineuse. SUPAPANNACHART avait noté également que la diurèse était plus conservée dans le groupe ibuprofène sans différence significative entre les 2 traitements dans l'élévation de la créatinine plasmatique, la dysplasie broncho-pulmonaire,

l'hémorragie intraventriculaire, l'entérocolite nécrosante et le décès. Malheureusement, cette étude manquait de puissance par le petit nombre de son échantillon.

CHOTIGEAT n'avait eu que 46,67% de fermeture canalaire par ibuprofène orale, mais il n'y a avait pas de différence significative entre ce résultat et les 66,67% de fermeture par indométacine intraveineuse [209]. Plus tard, HEYMAN rapportait un succès de fermeture canalaire à 95,5% [210] et HARIPRASAD [211] à 91,67% mais aucune de ces 2 études n'avait comparée l'ibuprofène à un groupe placebo pour évaluer statistiquement les effets indésirables ou à un groupe indométacine pour confirmer que ce brillant succès n'était pas du en partie à la fermeture spontanée du canal artériel.

2-2-3 ACIDE MEFENAMIQUE

L'acide méfénémique est un dérivé de l'acide anthranilique, de la classe chimique FENAMATE, qui empêche la synthèse de prostaglandines et réduit leur activité, probablement en bloquant les récepteurs de prostaglandines. Cependant, il semble être associé à des effets nuisibles gastro-intestinaux plus sérieux que certaines des autres drogues anti-inflammatoires non stéroïdiennes.

SAKHALKAR et MERCHANT [212] avaient administré l'acide méfénamique chez 16 nouveau-nés prématurés avec une PCA, et ils avaient observé un taux de fermeture de 93 %. Bien que les problèmes méthodologiques avec une telle étude soient évidents et nombreux, l'acide méfénamique semble avoir un certain effet de fermeture sur le canal artériel et il peut donc justifier d'une recherche complémentaire. Pour l'instant, il n'existe pas d'essais cliniques solides permettant de situer la place de l'acide méfénamique dans la stratégie thérapeutique de la PCA, en terme d'efficacité et de sécurité.

2-3 Les effets indésirables des drogues pharmacologiques

Les drogues pharmacologiques utilisées pour la fermeture du canal artériel persistant chez les prématurés sont donc exclusivement des inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygènase (COX). La COX-1 est une enzyme ubiquitaire, retrouvée dans plusieurs tissus, qui permet la synthèse des prostaglandines nécessaires au fonctionnement physiologique de certains organes. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines n'est donc pas dénuée de tout risque d'effets indésirables néfastes, et potentiellement graves.

Les effets secondaires remarqués lors du traitement pharmacologique de la PCA peuvent être classés en 2 types :

- effets indésirables spécifiques aux prématurés
- effets indésirables communs

2-3-1 Effets indésirables spécifiques aux prématurés

La persistance du canal artériel est une affection caractérisant le prématuré par sa grande morbidité liée à l'inadéquation de la perfusion systémique. Les études au doppler ont démontré la présence de flux rétrograde sanguin diastolique au niveau de l'aorte descendante, artères cérébrales antérieures, artères rénales et mésentériques. Ceci fait augmenter le risque de développer une hémorragie intraventriculaire, une entérocolite nécrosante ou bien une insuffisance rénale chez les prématurés. Paradoxalement, l'effet des inhibiteurs non sélectifs de la COX peut non seulement fermer le canal artériel, mais aussi entraîner une vasoconstriction systémique par inhibition de l'action vasodilatatrice des prostaglandines. Ce phénomène peut donc aggraver la mauvaise perfusion sanguine de certains organes déjà établie par le shunt canalaire gauche-droite de la PCA. Ainsi, bien que les inhibiteurs son sélectifs de la COX soient le traitement de première intention, le moment opportun et les modalités d'administrations restent encore très discutés.

Plusieurs auteurs ont rapporté une perturbation de la fonction rénale après le traitement par les inhibiteurs de la COX. En effet, l'oligurie, l'élévation de l'urée et de la créatinine plasmatiques sont souvent rapportées dans les essais cliniques. Les prostaglandines E participent à l'excrétion d'eau. Elles inhibent la vasopressine, puissant vasoconstricteur artériel périphérique, notamment rénal, et stimule ainsi la diurèse. Les anti-COX non sélectifs, par inhibition de la synthèse des prostaglandines E, lèvent son effet inhibiteur sur la vasopressine. Il s'ensuit une baisse de l'excrétion urinaire d'eau. Cette rétention hydrosodée chez cette catégorie d'enfant peut entraîner la formation d'oedèmes et une hémodilution qui se traduit par une baisse de l'osmolarité et de l'hématocrite. Cette dysfonction rénale demeure transitoire, comme le montre la surveillance à court et long terme des prématurés traités par l'indométacine qui ne révèle pas de déficit fonctionnel résiduel [213].

De la même manière, des épisodes d'intolérance digestive et d'entérocolite ulcéro-nécrosante par ischémie intestinale sont rapporté dans la littérature. La perforation intestinale reste une complication redoutable, mais il est très difficile d'y incriminer les inhibiteurs non sélectifs de la COX car les grands prématurés peuvent développer des perforations intestinales spontanées idiopathiques. Dans une étude rétrospective, ATTRIDGE a pu distinguer 2 catégories de populations. Les prématurés de faible poids de naissance exposés à l'indométacine peuvent acquérir une perforation intestinale entre le 7ème et 10ème jours de vie. Ceux qui n'ont pas été exposés à l'indométacine peuvent acquérir une perforation intestinale spontanée avant le 3ème jours de vie dans le cadre de cette entité morbide idiopathique du grand prématuré [214].

Les lésions cérébrales sont les complications communes des prématurés les plus redoutées dans le milieu néonatologique car ils affectent le développement psychomoteur et le pronostic neuropsychique à long terme. Les inhibiteurs non sélectifs de la COX, par leur inhibition de la prostaglandine, peuvent altérer le débit sanguin cérébral et l'agrégation plaquettaire. Ils peuvent donc constituer un facteur de risque supplémentaire dans l'occurrence de lésions hémorragiques

ou ischémiques cérébrales, comme l'hémorragie intraventriculaire ou périventriculaire, et la leucomalacie périventriculaire.

En effet, le risque hémorragique est un autre effet indésirable bien documenté chez les prématurés secondaire à l'utilisation des inhibiteurs non sélectifs de la COX. Ces derniers peuvent perturber la synthèse de la thromboxane A2 qui est le meilleur inducteur potentiel de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, un temps de saignement plus long et quelques accidents hémorragiques ont été décrits chez des prématurés traités par les drogues anti-inflammatoires non stéroïdiens. On rapporte des accidents d'hématurie, d'hémorragie gastro-intestinale ou d'hématomes aux sites de ponctions.

COOPER-PEEL a soulevé une question non négligeable au sujet d'un effet probablement indésirable de l'ibuprofène et par conséquent de toute drogue anti-inflammatoire non stéroidienne. Il a démontré qu'aux concentrations médicalement appropriées de l'ibuprofène, la fraction libre de la bilirubine a augmenté par un facteur de 4 [215]. A la base, les prématurés en détresse respiratoire sont en état d'acidose, cette dernière peut réduire la capacité de fixation de l'albumine. En outre, l'ibuprofène peut exercer un effet de compétition sur la fixation de la bilirubine non conjuguée à l'albumine, par sa grande affinité à cette dernière (fixation à 99%). L'ibuprofène ou autre drogue équivalente peuvent ainsi augmenter le risque d'encéphalopathie ictérique une fois utilisé chez les prématurés malades.

Ces 2 dernières années, une crainte a été exprimée par 2 auteurs concernant un éventuel effet indésirable remarqué actuellement qu'avec l'ibuprofène seulement. En 2004, GOURNAY a du arrêter son essai clinique multicentrique sur la prophylaxie par l'ibuprofène à cause d'une hypertension artérielle pulmonaire compliquée d'hypoxie réfractaire, survenue chez 3 prématurés à qui on a administré de l'ibuprofène prophylactique avant la 6ème heure de vie [216]. L'explication donnée par GOURNAY est que l'ibuprofène a du être administré trop précocement avant la chute

physiologique des résistances vasculaires pulmonaires, ou bien que la préparation trométhamine-ibuprofène utilisée a du se précipiter par acidification et entraîner la formation de microembols vasculaires pulmonaires. Cet effet n'a jamais été remarqué durant les grands essais multicentriques internationaux de l'ibuprofène. Cependant, en Juin 2006, BELLINI a publié un autre cas similaire d'hypertension artérielle pulmonaire compliquée d'hypoxie réfractaire chez un prématuré de 32 SA traité cette fois ci par la préparation L-lysine ibuprofène [217]. Ceci conduit à considérer cette affection comme un effet secondaire à part entière de l'ibuprofène, des essais étudiant les divers effets secondaires de l'ibuprofène incluant l'hypertension artérielle pulmonaire seront nécessaires dans l'avenir.

2-3-2 Effets indésirables communs

Les inhibiteurs non sélectifs de la COX peuvent également entraîner un grand nombre d'effets indésirables chez les prématurés, ces effets peuvent également être remarqués chez les enfants ou les adultes. Par ordre de fréquence, on pourra remarquer des troubles électrolytiques type hyperkaliémie ou hyponatrémie, des troubles hématologiques type thrombopénie, neutropénie, leucopénie, anémie hypochrome par saignement occulte, des troubles hépatiques avec augmentation des transaminases et phosphatases alcalines, des troubles dermatologiques immuno-allergiques, des troubles néphrologiques type néphropathie interstitielle aigue ou la nécrose papillaire, et autres (au total 80 effets sont répertoriés par la pharmacovigilance). Ces effets ne sont que transitoires.

2-4 Les contre-indications

L'étude des effets secondaires permet de mieux cerner les contre-indications du traitement par les inhibiteurs non sélectifs de la COX chez les prématurés. Elles sont calquées sur les effets secondaires les plus néfastes du traitement pharmacologique.

Communément, ces contre-indications sont : l'insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 120 µmol/L et une urémie supérieure à 14 mmol/L, une oligo-anurie (diurèse inférieure à 0,5 ml/Kg/heure), les tendances hémorragiques importantes avec une thrombopénie inférieure à 100 000/ml, l'entérocolite, l'hémorragie digestive et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Il n'existe également pas d'interactions connues entre les inhibiteurs non sélectifs de la COX et les médicaments utilisés habituellement en néonatologie tels que la vitamine K, les antibiotiques type céfotaxime, amoxicilline, gentamicine, nétilmicine et amikacine, la dopamine, le phénobarbital et la caféine.

2-5 Les mesures symptomatiques associées

2-5-1 La restriction hydrique

Il est souvent recommandé de restreindre les apports hydriques en cas de PCA, pour minimiser les risques d'œdème pulmonaire et le débit du shunt gauche-droite. Ainsi, un des prématurés de Saint Vincent De Paul qui avait réouvert son canal artériel après fermeture transitoire a été mis sous surveillance en restriction hydrique seulement, cette mesure a pu à terme aboutir à la réduction des symptômes hémodynamiques et à la fermeture du canal artériel après quelques jours.
Les apports hydriques recommandés sont de 140 ml/Kg/jour pour les prématurés de moins de 1500 grammes au poids de naissance, et de 120 ml/Kg/jour pour ceux de plus de 1500 grammes [4].

Dans la série de Saint Vincent De Paul, les prématurés des groupes indométacine et ibuprofène ont tous été mis sous restriction hydrique après le diagnostic de la PCA ou même bien

avant. Il n'existe pas de différence significative dans le volume hydrique perfusé entre les 2 groupes. Cette mesure est considérée donc comme égale entre les 2 groupes et n'influencera pas une différence de résultat du traitement pharmacologique.

2-5-2 Place du furosémide

L'administration classique des inhibiteurs non sélectifs de la COX tend à être associée à une oligurie transitoire, qui peut être améliorée par l'administration concomitante de furosémide. Cependant, il a été démontré que le furosémide augmentait la production et la libération de prostaglandines vasodilatatrices, et il a ainsi le potentiel antagoniste de l'effet vasoconstricteur du traitement pharmacologique sur le canal artériel, et augmenterait même la dilatation canalaire [218].

En 2000, une revue de Cochrane a été lancée pour évaluer les bénéfices et les risques de l'administration concomitante du furosémide et de l'indométacine. Elle a intégré seulement 3 études qui ont accomplies leurs critères d'entrée, même s'il y avait de l'hétérogénéité substantielle parmi ces études. Alors qu'on ne trouvait pas l'évidence que l'administration de furosémide a augmentée de manière significative le risque d'échec de la fermeture canalaire, on n'avait également pas trouvé d'évidence suffisante pour soutenir l'administration du furosémide aux prématurés recevant l'indométacine pour une PCA symptomatique [219].

Dans la série de Saint Vincent De Paul, le furosémide n'a été utilisé que très peu, il a été plutôt évité au moment du traitement du prématuré par les inhibiteurs non sélectifs de la COX. D'ailleurs, il n'existe pas de différence significative entre les groupes indométacine et ibuprofène dans l'utilisation du furosémide. Cette dernière n'apparaît donc pas comme facteur influençant les résultats obtenus sur la fermeture canalaire par le traitement pharmacologique.

2-5-3 Place de la dopamine

En 1984, SERI avait suggéré que la dopamine pourrait contrecarrer les effets nuisibles de l'indométacine sur le rein. Il avait ensuite randomisé 15 prématurés pour recevoir l'indométacine seule ou l'indométacine associée à la dopamine, mais il avait constaté que la dopamine pouvait réduire certains des effets nuisibles rénaux de l'indométacine d'origine tubulaire, sans pouvoir prévenir la vasoconstriction rénale qui se développait suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'indométacine [220].
Deux études plus récentes n'avaient montré aucune réduction des effets indésirables rénaux de l'indométacine avec l'administration concomitante de la dopamine [221] [222].

Dans notre série de Saint Vincent De Paul, la dopamine a été utilisée chez 7 (87,5%) prématurés du groupe indométacine contre 7 (43,75%) du groupe ibuprofène. Cette différence, bien que large, est resté à la limite de la significativité avec un p = 0,08. A priori, il y avait beaucoup de crainte envers l'indométacine du côté des praticiens hospitaliers. En vertu de ce qui a été rapporté par la littérature, la dopamine ne devrait pas influencer la différence des résultats sur l'occurrence d'effets indésirables rénaux entre les 2 groupes indométacine et ibuprofène.

2-6 Les perspectives thérapeutiques

2-6-1 Les inhibiteurs du monoxyde d'azote (NO)

Comme nous l'avons vu dans le rappel physiologique et dans les bases du traitement pharmacologique, le canal artériel produit en plus des prostaglandines du monoxyde d'azote vasodilatateur. CLYMAN [87] a noté que l'importance relative de ces 2 vasodilatateurs, PGE2 et NO, semble changer après naissance où le NO devient de plus en plus important avec le temps. Parmi

d'autres facteurs prédisposant, le flux sanguin artériel oxygéné à travers la lumière du canal artériel peut stimuler la production locale de monoxyde d'azote [87].
En conséquence, les drogues qui interfèrent dans sa synthèse pourraient devenir des compléments thérapeutiques utiles pour la fermeture canalaire, particulièrement dans les situations où l'indométacine s'est avérée inefficace.

Dans ce sens, CLYMAN et ARANDA se sont associés pour mener un essai clinique incluant un inhibiteur non sélectif de la NO synthétase (N-monométhyl-L-arginine [L-NMMA]). Ils ont randomisé un groupe traité par l'indométacine seule, et un groupe traité par l'association indométacine et L-NMMA. Cette combinaison a augmenté de manière significative la fermeture du canal artériel avec 91% de succès contre 42% avec l'indométacine seule [223].
Cependant, la réussite de cette combinaison a été limitée par les effets secondaires importants du L-NMMA. Une augmentation de la créatinine plasmatique et de la pression artérielle a été remarquée avec des doses même faibles de l'inhibiteur non sélectif de la NO synthétase.

2-6-2 Les inhibiteurs sélectifs de la Cyclo-Oxygénase

Nous avons également vu dans les bases du traitement pharmacologique le rôle relatif de la COX-1 et COX-2 dans la production des prostaglandines vasodilatatrices du canal artériel chez les prématurés. Les essais cliniques ont conforté l'idée que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 seuls ne peuvent apporter un taux de fermeture convenable chez les prématurés bien que les effets secondaires classiques seraient réduits à néant.

GUERGUERIAN avait constaté que le traitement par un inhibiteur sélectif de la COX 2 avait échoué pour fermer le canal artériel malgré la réduction du niveau des PGE2 locaux induites par ce traitement chez le porcelet nouveau-né. A l'opposé, le traitement avec un inhibiteur sélectif de la COX-1 avait produit une constriction significative du canal artériel.

Ainsi, il s'avère bien que c'est les prostaglandines circulatoires produites majoritairement par la COX-1 qui semblent exercer la commande principale sur la perméabilité canalaire in vivo, bien que le canal artériel du nouveau né, à l'opposé de celui du foetus, exprime la COX-2.

Par conséquent, l'applicabilité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 au traitement de la persistance du canal artériel chez les prématurés ne semble pas être très prometteuse à l'heure actuelle.

2-6-3 La manipulation du récepteur EP4 de la prostaglandine E2

Les effets vasculaires des prostaglandines sont médiés par des récepteurs. Les récepteurs EP sont médiateurs de l'action de la PGE2, comme nous l'avons vu dans les bases du traitement pharmacologiques. Le récepteur EP4 semble jouer le rôle le plus important dans la vasodilatation canalaire.

Dans un essai expérimental animal chez le rat, MOMMA a essayé un traitement à base d'antagoniste du récepteur EP4 de la PGE2, l'AE3-208 [170]. Les résultats préliminaires sont plus qu'encourageants car la constriction canalaire a été initiée 4 heures après l'administration de 10 mg/Kg de l'AE3-208. D'autres études seront certainement nécessaires avant de conduire ce type de traitement dans un essai clinique chez les enfants prématurés présentant une PCA. Mais potentiellement, la manipulation des récepteurs spécifiques de la prostaglandine peut offrir des voies intéressantes pour de futures investigations thérapeutiques.

2-6-4 Les Combinaison thérapeutiques

Finalement, il reste la possibilité de la thérapie combinée. Nous avons vu que CLYMAN a initié l'idée d'associer l'inhibiteur non sélectif de la NO synthétase avec les inhibiteurs non sélectifs de la COX, avec des résultats cliniques satisfaisants [223].

Dans une autre étude expérimentale animale, TAKAMI et l'inévitable MOMMA ont combiné l'indométacine à la déxaméthasone (anti-inflammatoire stéroïdien) et au rofécoxibe (inhibiteur sélectif de la COX-2) pour fermer le canal artériel chez des rats prématurés [224]. La combinaison de la déxaméthasone avec l'indométacine a augmenté la constriction canalaire et a diminué de manière significative le retentissement hémodynamique du shunt canalaire, comparativement aux effets de l'indométacine seule. Le même succès a été obtenu cette fois avec la combinaison de la déxaméthasone et le rofécoxibe. Dans l'avenir, pourra t'on se passer des inhibiteurs non sélectifs de la COX et de leurs effets indésirables pour fermer efficacement et en toute sécurité le canal artériel persistant ?

Au Total, les futures études se concentreront assurément sur le développement de nouveaux antagonistes du récepteur EP4, sur le rôle d'autres médiateurs, tel que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor), ou l'enzyme mPGES spécifique de la de synthèse des PGE2. En outre, on sera amené à développer un traitement « cocktail » permettant une approche plus globale et, naturellement, un consensus sur les régimes thérapeutiques courants.

2- Etude des stratégies thérapeutiques

2-1 Comparaison entre traitement chirurgical et pharmacologique

Il n'existe qu'une seule étude, l'essai de GERSONY en 1983, qui avait comparé les effets de la chirurgie et de l'indométacine en tant que traitement de première intention pour fermer le canal artériel persistant [10]. A nôtre connaissance, aucune étude n'a comparé la chirurgie à l'ibuprofène ou à l'acide méfénamique.

L'étude comparative de GERSONY n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux stratégies thérapeutiques dans la mortalité, la survenue de la dysplasie broncho-pulmonaire, la durée de ventilation mécanique, le saignement, l'entérocolite nécrosante, le sepsis, le taux plasmatique de la créatinine ou l'occurrence de l'hémorragie intraventriculaire. Il y avait bien sûr une augmentation statistiquement significative de l'incidence du pneumothorax (risque relatif de 2,68 ; 95% IC : 1,45-4,93) et de la rétinopathie du prématuré grade III et IV (risque relatif de 3,8 ; 95% IC : 1,12-12,93) dans le groupe du traitement chirurgical comparé au groupe traité par l'indométacine. Cependant et comme attendu, il y avait une diminution significative de l'échec dans la fermeture du canal artériel dans le groupe du traitement chirurgical comparé au groupe du traitement médical.

Une seule étude ne peut déterminer si la ligature chirurgicale ou le traitement pharmacologique doit être préféré pour la fermeture du canal artériel persistant chez les prématurés. Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, les techniques chirurgicales de fermeture du canal artériel ont largement progressé depuis 1983 pour réduire significativement le risque du pneumothorax. L'avènement de la vidéo-chirurgie ou la ligature par la voie antérieure extrapleurale a permis de réduire de telle complication chirurgicale. Mais en matière de coût thérapeutique, il est certain que le traitement pharmacologique est le plus indiqué pour fermer le canal artériel en première intention. En cas d'échec, une 2ème cure peut être proposée si non le recours à la chirurgie sera par la suite indiqué.

Au Maroc, le traitement pharmacologique est non seulement un choix scientifique ou financier, il reste aussi un choix de nécessité. En effet, la disponibilité de chirurgiens cardio-vasculaires ou chirurgiens pédiatriques entraînés laisse à désirer dans les diverses maternités du royaume. Un nouveau service de chirurgie cardio-vasculaire est depuis quelques mois disponible à la maternité de l'hôpital Ibnou Tofail, le hasard a voulu qu'il soit même voisin au service de

néonatologie. Espérons que l'accessibilité à la chirurgie soit plus prospère dans le reste des maternités du Maroc.

Le traitement pharmacologique, dont l'efficacité est prouvée mais limitée par les possibles effets indésirables, s'avère nécessaire en première intention. Cependant, il existe peu de consensus sur l'indication thérapeutique : quand et comment administrer l'indométacine ou l'ibuprofène pour avoir les meilleurs résultats possibles ?

2-2 Comparaison entre traitement pharmacologique curatif précoce et tardif

En 2001, VAN OVERMEIRE a comparé le traitement précoce (du 1er au 3ème jour de vie) et traitement tardif (du 7ème au 10ème jour de vie) par l'indométacine chez des prématurés en détresse respiratoire [224]. Le premier groupe (groupe I) reçoit le traitement à 3 jours de vie et le deuxième groupe (groupe II) au 7ème jours de vie. Les taux de fermeture du canal artériel au 6ème jour sont de 73% et 44%, respectivement dans les groupes I et II, et de 91% et 78% au 9ème jour de vie.

Cependant, le nombre d'enfants qui a bénéficié d'une ligature chirurgicale est comparable dans les deux groupes. Il n'y a pas également de différence significative concernant la mortalité, et les morbidités majeures telles que l'entérocolite, l'hémorragie intraventriculaire sévère et la dysplasie broncho-pulmonaire. Par ailleurs, les effets indésirables rénaux tels que la baisse de la diurèse, l'élévation de la créatinine et de l'urée plasmatique, dus à l'indométacine sont significativement plus fréquents dans le groupe du traitement précoce.
Devant ces résultats, une attitude attentiste devant un shunt d'importance moyenne et un traitement plus tardif sont préconisés.

2-3 Comparaison entre traitement pharmacologique curatif continu et discontinu

Les inhibiteurs des prostaglandines, comme administrés classiquement aux prématurés en 3 injections intraveineuses de 20 minutes, sont responsables par leur effet vasoconstricteur systémique de la diminution de débit sanguin cérébral (DSC) et de la vitesse d'écoulement sanguin, une diminution qui peut s'étendre de 25 à 60% [12]. La circulation cérébrale du prématuré est connue pour être extraordinairement sensible aux diminutions du DSC, ce qui peut en retour être la source de lésions cérébrales ischémiques dans les secteurs affectés.

Le ralentissement du débit de perfusion de l'indométacine de 20 à 30 minutes améliore, mais n'élimine pas totalement, la réduction de la vitesse du DSC [225]. HAMMERMAN a étudié un débit encore plus lent de perfusion continue de l'indométacine [226]. Les résultats de cette étude, en utilisant même toute la dose de l'indométacine (17 µg/kg/heure pendant 36 heures), indiquent que l'administration continue de l'indométacine a presque entièrement éliminé toutes les baisses de la vitesse d'écoulement sanguin et du DSC [226].

Cependant, si l'effet vasoconstricteur sur le système circulatoire cérébral n'est plus remarqué en cas de perfusion continue, on risque de perdre l'efficacité d'un tel effet sur le canal artériel aussi. Dans l'étude de HAMMERMAN, la puissance suffisante manque pour prouver définitivement la comparabilité de l'efficacité thérapeutique.

En résumé, la perfusion intraveineuse continue de l'inhibiteur non sélectif de prostaglandine à but curatif est clairement moins toxique que l'injection en bolus, et devrait donc être considéré comme une alternative thérapeutique chez le prématuré avec une persistance du canal artériel, mais à condition d'asseoir son efficacité thérapeutique sur le canal artériel.

2-4 Comparaison entre traitement pharmacologique court et long

Bien que les inhibiteurs non sélectifs de la prostaglandine soient actuellement le meilleur traitement pharmacologique pour la PCA, le canal artériel peut réouvrir plus tard chez ces nouveau-nés qui répondent initialement au traitement. Dans la série de Saint Vincent De Paul, la fermeture canalaire n'a été que transitoire chez 37,5% des prématurés traités par l'indométacine et 18,75% de ceux traités par l'ibuprofène. Cette proportion non négligeable montre bien la défaillance d'un tel régime thérapeutique.

Comme nous l'avons vu dans l'anatomopathologie, la fermeture canalaire se produit en 2 phases, la vasoconstriction initiale suivie de la fermeture anatomique. Jusqu'à ce que la fermeture anatomique complète soit réalisée, la vasoconstriction est réversible et l'enfant prématuré reste ainsi en danger de récurrence. Il se peut que le traitement conventionnel supprime transitoirement la production de prostaglandines vasodilatatrices, facilitant la vasoconstriction canalaire, mais n'accordant pas toujours le temps nécessaire pour la fermeture anatomique.

Dans cette perspective, plusieurs investigateurs ont indépendamment entrepris des études randomisées de comparaison entre le traitement conventionnel de courte durée (3 jours) et le traitement prolongé d'entretien avec de faibles doses d'indométacine (7 jours). Mais les résultats publiés ne sont pas cohérents, ils sont parfois paradoxaux. Alors que RENNIE a démontré qu'un protocole de traitement de 5 à 7 jours a réduit de manière significative les récurrences de la PCA et a diminué le besoin de ligatures chirurgicales, sans l'augmentation significative des complications et effets indésirables [227], RHODES n'a trouvé aucune différence dans le taux global de récurrence de la PCA [228], et TAMMELA a trouvé que le traitement prolongé n'offre qu'un taux de fermeture initial plus faible et un recours à la ligature chirurgicale plus élevé, comparativement au traitement court conventionnel [229]. Mais le travail de TAMMELA a été très critiqué car il n'a utilisé que des doses faibles de 0,1 mg/Kg/jour dès le premiers jour du

traitement alors que la vasoconstriction initiale doit être efficace d'emblée par des doses plus élevées de 0,2 mg/Kg/jour.

En résumé, il n'existe pas de consensus sur le bénéfice d'un traitement prolongé pour réduire la récurrence de la PCA chez un prématuré traité. Il est plus approprié de conclure que le traitement prolongé avec une dose basse d'inhibiteur de prostaglandine ne réalise pas une meilleure fermeture à court ou long terme. Cependant, les 3 doses courtes standard suivies d'une phase prolongée d'entretien avec des doses plus faibles pendant 5 jours peuvent être avantageuse dans la prévention des récurrences de la PCA. En pratique à Saint Vincent De Paul, une 2ème cure

du traitement pharmacologique est administrée en cas de récurrence. Le recours à la ligature chirurgicale est nécessaire en cas d'échec ou 2ème récurrence.

2-5 Comparaison entre INDOMETACINE et IBUPROFENE au traitement prophylactique

Jusqu'à aujourd'hui, il n'existe aucun essai clinique comparant l'indométacine prophylactique à l'ibuprofène prophylactique. Dans les grandes méta-analyses réalisées, les 2 traitements ont prouvés leur efficacité à réduire l'incidence de la PCA et le recours à la ligature chirurgicale [180] [198]. La comparaison semble alors se jouer sur la tolérance de ces inhibiteurs non sélectifs de la COX chez les prématurés et sur le bénéfice sur le pronostic à moyen et long terme de ces prophylaxies.

Avec les deux drogues, il existe simultanément une baisse de la diurèse et une élévation de la créatinine plasmatique. La méta-analyse de SHAH et OHLSSON a montré que l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène n'est pas accompagnée d'une augmentation significative des morbidités telles que l'entérocolite nécrosante (ECN), la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et l'hémorragie intraventriculaire (HIV) [198]. Par contre, la méta-analyse de FOWLIE a montré que

l'utilisation prophylactique de l'indométacine est accompagnée par une augmentation de l'incidence de l'entérocolite nécrosante, mais que l'incidence de l'hémorragie intraventriculaire est diminuée [180]. Ceci est probablement expliqué par l'effet plus vasoconstricteur de l'indométacine par rapport à l'ibuprofène. Nous avons vus que cette diminution de l'incidence de l'HIV n'améliore en rien le pronostic neuropsychique des prématurés à long terme [138] [147] [177]. Il ne faut pas négliger non plus les 4 cas d'hypertension artérielle pulmonaire à hypoxie réfractaire publiées et remarquées lors de l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène.

Le choix du meilleur traitement est difficile dans ce cas. Est-ce qu'il faudra favoriser l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène chez tout prématuré pour réduire l'incidence de la PCA alors que la morbidité qui en découle n'est pas modifiée ? Ou est ce qu'il faudra plutôt favoriser l'utilisation prophylactique de l'indométacine, alors que le risque d'entérocolite est augmenté et que le bénéfice de la réduction d'incidence de l'hémorragie intraventriculaire est contre balancé par le risque de développer des lésions cérébrales ischémiques et par la non amélioration du pronostic neurologique à long terme ?

A la base, le problème qui se pose réellement est de savoir si le traitement prophylactique a une place effective devant le traitement curatif. A notre sens, le traitement prophylactique n'est pas recommandable, car la fermeture spontanée du canal artériel peut survenir chez presque le tiers des prématurés ayant présentés une PCA sans qu'on leur inflige des effets toxiques pharmacologiques, le traitement prophylactique ne réduit en rien les risques de morbidités classiques du prématuré (DBP, HIV, ECN) et n'améliore pas son pronostic à long terme, enfin le diagnostic de la PCA est en général facile grâce au progrès de l'échocardiographie Doppler qui permettront d'administrer un traitement curatif à temps pour les PCA les plus pathologiques par leur retentissement hémodynamique.

2-6 Comparaison entre INDOMETACINE et IBUPROFENE au traitement curatif

Nous arrivons enfin à la partie qui va pouvoir répondre aux objectifs de notre travail, à savoir comparer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène intraveineuse à l'indométacine intraveineuse grâce à notre étude de Saint Vincent De Paul, en se basant sur les données bibliographiques exhaustives rapportées dans cette thèse. Nous discuterons par la suite le traitement par l'ibuprofène orale et son applicabilité dans notre contexte marocain.

2-6-1 Comparaison de l'efficacité

Pour ne rien laisser au hasard, la comparaison de l'efficacité de 2 médicaments nécessite que les différences des résultats obtenus soient validées par un test statistique. La puissance de ce

test dépend de plusieurs facteurs dont le principal est la taille de l'échantillon étudié. Bien que ce dernier soit relativement petit dans notre étude de Saint Vincent De Paul (24 prématurés), il ne demeure pas moins que les échantillons des grandes séries publiées ne sont pas non plus extrêmement grands. La PCA reste une pathologie très fréquente chez l'enfant prématuré, mais seule la PCA hémodynamiquement significative nécessite le traitement, ce qui réduit la taille de l'échantillon traité dans les séries.

Dans le groupe indométacine, 5 (62,5%) prématurés ont fermé le canal artériel contre 9 (56,25%) prématurés du groupe ibuprofène. L'étude statistique montre que cette différence est non significative. L'échec d'emblé dans la fermeture canalaire est survenu chez 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 7 (42,75%) du groupe ibuprofène sans différence statistiquement significative.

Nos résultats montrent donc que l'ibuprofène est aussi efficace que l'indométacine pour fermer le canal artériel persistant, ils sont en étroite concordance avec les conclusions des divers essais

cliniques qui ont comparé l'efficacité de l'ibuprofène à l'indométacine. Les résultats de ces essais sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Echec de fermeture de la PCA (après 3 doses)

Essai clinique	Indométacine	Ibuprofène	Risque relatif [IC à 95%]
Akisu 2001	3\11	2\12	0,61 [0,12 – 3,00]
Lago 2002	25\81	25\94	0,86 [0,54 – 1,38]
Mosca 1997	0\8	0\8	non estimé
Patel 1995	6\15	8\18	1,11 [0,50 – 2,49]
Patel 2000	1\15	4\18	3,33 [0,42 – 26,72]
Ravka 2001	3\20	3\21	0,95 [0,22 – 4,18]
Van Overmeire 1997	5\20	4\20	0,8 [0,25 – 2,55]
Van Overmeire 2000	25\74	22\74	0,88 [0,55 – 1,41]
Su 2003	6\31	5\32	0,81 [0,27 – 2,38]
Supapannachart 2002	1\9	1\9	2.00 [0,22 – 18,33]
Chotigeat 2003	5\15	8\15	1.60 [0,68 – 3,77]
Total	80\299	83\321	0,96 [0,74 – 1,25] p = 0,8
Saint Vincent De Paul	3\8	7\16	p = 0,9

SHAH et OHLSSON ont repris dans une grande méta-analyse 9 études internationales publiées entre 1995 et 2003, comparant l'efficacité et les effets secondaires de l'ibuprofène et de l'indométacine. Ils ont pris comme critère de jugement principal « l'échec de fermeture de la PCA après les 3 doses classiques du traitement ». Cette analyse montre également qu'il n'y avait pas de différence significative entre les réponses thérapeutiques du canal artériel aux 2 drogues, et par conséquent l'ibuprofène est tout aussi efficace que l'indométacine.

Le concept de prendre comme critère de jugement « l'échec de fermeture à la 1ère cure » permet d'éviter la polémique sur la récurrence de la PCA. On ne peut pas la considérer comme un échec du traitement car des études ont montré que sa survenue dépend de plusieurs facteurs (diamètre du canal artériel, débit du shunt, âge gestationnel) indépendants du traitement choisi.

Ainsi, la récurrence de la PCA fermeture est survenue chez 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 3 (18,75%) prématurés du groupe ibuprofène, mais sans différence significative.

Les 3 essais qui ont comparés la réouverture du canal artériel n'ont également trouvé aucune différence significative entre l'ibuprofène et l'indométacine, comme le montre le tableau ci-dessous.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Réouverture du canal artériel

Essai clinique	Indométacine n\N	Ibuprofène n\N	Risque relatif IC à 95%
Mosca 1997	0\8	1\8	3,00 [0,14 – 64,26]
Ravka 2001	2\20	3\21	1,43 [0,27 – 7,67]
Su 2003	3\31	3\32	0,97 [0,21 – 4,44]
Total	5\59	7\61	1,32 [0,47 – 3,74] p = 0,6
Saint Vincent De Paul	3\8	3\16	p = 0,36

Dans notre étude, le recours à la chirurgie pour la ligature du canal artériel, était nécessaire pour 3 (37,5%) prématurés du groupe indométacine contre 7 (43,75%) prématurés du groupe ibuprofène, la différence n'étant pas significative. On retrouve également les mêmes observations dans les séries publiées.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Recours à la ligature chirurgicale

Essai clinique	Indométacine n\N	Ibuprofène n\N	Risque relatif IC à 95%
Lago 2002	12\81	11\94	0,79 [0,37 – 1,69]
Patel 2000	0\15	3\18	5,89 [0,33 – 105,81]
Ravka 2001	2\20	3\21	1,43 [0,27 – 7,67]
Van Overmeire 1997	3\20	2\20	0,67 [0,12 – 3,57]
Van Overmeire 2000	9\74	10\74	1,11 [0,48 – 2,58]
Su 2003	2\31	1\32	0,48 [0,05 – 5,07]
Chotigeat 2003	2\15	0\15	0,20 [0,01 – 3,85]
Total	**30\256**	**30\274**	**0,93 [0,58 – 1,49] P = 0,8**
Saint Vincent De Paul	**3\8**	**7\16**	**p = 0,9**

Au total, on peut donc conclure définitivement que l'ibuprofène intraveineuse est aussi efficace que l'indométacine intraveineuse pour traiter la PCA du prématuré. En tout cas, il ne lui est pas inférieur, car les taux d'échec de fermeture, de réouverture canalaire après fermeture transitoire et le recours à la ligature chirurgicale ne sont pas statistiquement différents. La préférence d'un de ces deux inhibiteurs non sélectifs de la COX va donc se jouer sur la comparaison de leurs tolérances chez les prématurés.

2-6-2 Comparaison de la tolérance

Les principaux effets secondaires rencontrés après administration des inhibiteurs non sélectifs de la COX sont dus à la vasoconstriction périphérique qui altère la perfusion sanguine des organes sensibles chez l'enfant prématuré et qui sont les reins, les intestins et le cerveau.

2-6-2-1 Tolérance rénale

Dans notre étude, la toxicité rénale s'est résumée en une insuffisance rénale transitoire et un trouble hydro-électrolytique non spécifique. Dans le groupe indométacine, 1 (12,5%) enfant seulement a développé une créatininémie > 120 µmol/L, contre 3 (18,75%) enfants du groupe ibuprofène. Une hyperkaliémie > 5,7 mmol/L est apparue chez 2 (25%) enfants du groupe indométacine, contre 9 (56,25%) enfants du groupe ibuprofène. Aucun cas d'hyponatrémie n'est apparue dans le groupe indométacine contre 1 (6,25%) cas dans le groupe ibuprofène. Bien que les effets secondaires soient plus présents dans le groupe traité par l'ibuprofène, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'indométacine et l'ibuprofène.

Les études expérimentales chez les animaux, avaient montré aussi que les effets nuisibles rénaux induits par l'ibuprofène sont du même ordre de grandeur que ceux vus avec de l'indométacine [230] [231]. Cependant dans leur récente méta-analyse, SHAH et OHLSSON ont trouvé que l'ibuprofène diminue le risque d'oligo-anurie de manière significative par rapport à l'indométacine. On retrouve bien ce bénéfice de l'ibuprofène dans les essais de LAGO et VAN OVERMEIRE, comme le montre le tableau ci-dessous. Notre étude de Saint Vincent De Paul n'a pas trouvé de différence significative dans la baisse de la diurèse entre les 2 groupes, certainement parce que notre série manque de puissance par la faible taille de notre échantillon. Il se peut également que le fort usage de la dopamine dans le groupe indométacine (87,5%), bien qu'il soit à la limite de la non significativité (p = 0,08), ait amélioré la diurèse de ces prématurés.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Baisse de la diurèse (< 1 ml/Kg/h)

Essai clinique	Indométacine n\N	Ibuprofène n\N	Risque relatif IC à 95%
Lago 2002	12\81	1\94	0,07 [0,01 – 0,54]
Van Overmeire 2000	14\74	5\74	0,36 [0,14 – 0,94]
Total	26\155	6\168	0,22 [0,09 – 0.51] P = 0,0005
Saint Vincent De Paul	1\8	1\16	p = 0,9

2-6-2-2 Tolérance digestive

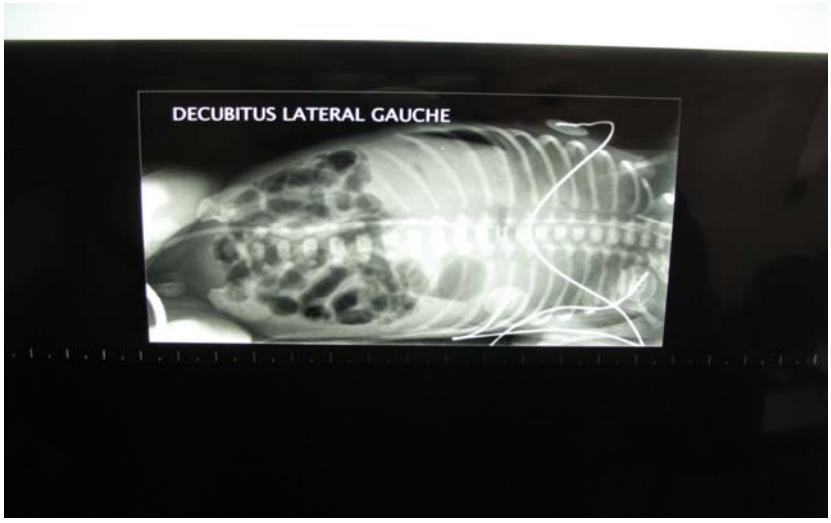
Paradoxalement aux prédictions, aucun cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'entérocolite n'a été retrouvé dans le groupe indométacine, alors qu'1 cas (6,25%) d'entérocolite a été recensé du côté ibuprofène. Il n'existe pas cependant de différence significative dans cette toxicité digestive entre l'indométacine et l'ibuprofène. On retrouve également la même conclusion dans la méta-analyse de SHAH et OHLSSON, bien que l'entérocolite survient toujours plus fréquemment avec l'indométacine dans la plupart des essais cliniques publiés.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Entérocolite nécrosante

Essai clinique	Indométacine n\N	Ibuprofène n\N	Risque Relatif IC à 95%
Lago 2002	2\81	2\94	0,86 [0,12 – 5,98]
Van Overmeire 1997	1\20	1\20	1,00 [0,07 – 14.90]
Van Overmeire 2000	8\74	4\74	0,50 [0,16 – 1.59]
Chotigeat 2003	10\15	6\15	0,60 [0,29 – 1.23]
Su 2003	3\31	2\32	0,65 [0,12 – 3.61]
Total	24\221	15\235	0,61 [0,35 – 1,07] P = 0,09
Saint Vincent De Paul	0\8	1\16	p = 0,9

La perforation intestinale est une complication redoutable mais elle n'a pas été rapportée ni étudiée dans les différents essais cliniques comparant l'indométacine à l'ibuprofène. Il est difficile d'ailleurs d'incriminer complètement le traitement par les inhibiteurs non sélectifs de la COX dans la cause de telle complication, car la perforation intestinale spontanée idiopathique est une pathologie connue chez les grands prématurés. Seule GOURNAY dans son essai comparant l'ibuprofène prophylactique au placebo avait trouvé qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de perforation intestinale avec l'ibuprofène.

Notre étude a été marquée par la présence de 2 perforations intestinales dans le groupe ibuprofène contre aucun cas dans le groupe indométacine. Bien que cette différence soit non significative, ces 2 cas méritent une attention particulière, car l'un des 2 prématurés ayant présenté cette affection était âgé de 27 SA + 5 jours, et avait présenté une perforation au niveau du cadre duodénal D1, sans signes d'entérocolite, au 19ème jour de vie et 5 jours après la dernière prise d'ibuprofène.



Aspect radiologique de pneumopéritoine par perforation Intestinale chez un prématuré traité par l'ibuprofène (Saint Vincent De Paul)

Il est connu que la perforation intestinale spontanée idiopathique survient chez des prématurés encore plus petits (25-26 SA), durant les 3 premiers jours de vie et se localise plutôt à l'intestin distal. Il se peut que l'ibuprofène y soit un acteur principal dans la survenue de cette perforation, mais aucune certitude ne peut être rapportée. Si plusieurs cas de perforations intestinales après administration de l'indométacine ont été publiés, il n'existe actuellement que 2 cas publiées par le turque TATLI qui avait remarqué la survenue de perforation intestinale après administration orale de l'ibuprofène sans signes d'entérocolite nécrosante retrouvés (clinique, radiologique et per-opératoire) [232]. Il attribue cette complication à une inhibition de la synthèse des prostaglandines locales de la muqueuse intestinale, un mécanisme qui a été bien documenté par ALPAN lors de l'administration orale de l'indométacine [233].

Vu l'implication pratique de l'ibuprofène dans le traitement par voie orale de la PCA chez nos prématurés, des études cliniques puissantes évaluant plus spécifiquement les effets de l'ibuprofène sur le tube digestif seront nécessaires.

2-6-2-3 Tolérance cérébrale

Dans notre étude, il n'y a aucune différence significative entre l'ibuprofène et l'indométacine dans la survenue de l'hémorragie intraventriculaire et la leucomalacie périventriculaire. Bien que l'indométacine est connue pour réduire fortement le débit sanguin cérébral et le risque de développer l'HIV, on ne lui retrouve pas également de supériorité par rapport à l'ibuprofène dans les essais cliniques.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Hémorragie intraventriculaire

Essai clinique	Indométacine n\N	Ibuprofène n\N	Risque relatif IC à 95%
Lago 2002	7\81	10\94	1,23 [0,49 – 3,09]
Su 2003	2\31	1\32	0,48 [0,05 – 5,07]
Total	9\112	11\126	1,07 [0,46 – 2,50] P = 0,9
Saint Vincent De Paul	1\8	4\16	p = 0,6

Inversement, il n'existe pas aussi de différence significative dans l'occurrence de lésions ischémiques type leucomalacie périventriculaire entre l'ibuprofène et l'indométacine, ni dans les essais publiés ni dans la méta-analyse.

2-6-2-4 Tolérance métabolique

On ne retrouve également pas de différence significative dans l'augmentation du taux plasmatique de la bilirubine non conjuguée dans le groupe ibuprofène et indométacine, dans notre étude. Aucun essai clinique n'a incorporé ce supposé effet secondaire dans sa comparaison entre les 2 drogues. Cela est du certainement au manque d'évidence clinique que l'ibuprofène peut altérer la fixation de la bilirubine sur l'albumine.

2-6-2-5 Tolérance hématologique

Il n'existe pas de différence significative entre l'ibuprofène et l'indométacine dans la survenue de saignement, notamment l'hémorragie gastro-intestinale, ni dans notre étude ni dans les essais publiés. Egalement, il n'y a pas de différence dans la baisse de l'hématocrite, selon la série de Saint Vincent De Paul.

2-6-3 Comparaison de l'évolution et du pronostic

Dans notre série de Saint Vincent De Paul, il n'existe pas de différence significative entre l'ibuprofène et l'indométacine dans la survenue de sepsis et de rétinopathie, ce qui concorde avec les résultats de la méta-analyse de SHAH et OHLSSON. La mortalité globale ne semble pas aussi être différente entre l'ibuprofène et l'indométacine dans les essais cliniques et notre étude.

On ne retrouve également pas de différence entre les deux traitements dans les durées moyennes d'hospitalisation, d'assistance ventilatoire et de dépendance à l'oxygène. Cependant, alors que notre étude de Saint Vincent De Paul a trouvé que l'indométacine augmente de manière significative la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire, la méta-analyse a trouvé que c'est plutôt avec l'ibuprofène que le risque de dysplasie broncho-pulmonaire est significativement augmenté, en se basant sur les 2 essais de VAN OVERMEIRE. Isolement, ces 2 essais n'avaient pas retrouvé de corrélation entre l'ibuprofène et l'élévation du risque de DBP. D'ailleurs, les auteurs de la méta-analyse n'ont trouvé aucune explication théorique à proposer pour explication cette relation.

Comparaison Ibuprofène Vs Indométacine : Dysplasie broncho-pulmonaire

Essai clinique	Indométacine n\N	Ibuprofène n\N	Risque relatif IC à 95%
Van Overmeire 1997	9\20	13\20	1.44 [0.81, 2.58]
Van Overmeire 2000	29\74	39\74	1.34 [0.94, 1.92]
Total	38\94	52\94	1.37 [1.01, 1.86] P = 0,04
Saint Vincent De Paul	8\8	8\16	p = 0,02

De notre côté, nous avons proposé une explication clinique et biologique pour justifier le risque élevé de survenue de DBP dans le groupe indométacine de Saint Vincent De Paul, dans la

partie « Evolution-Morbidité ». L'hypothèse biologique vient de l'implication ces dernières années des processus inflammatoires respiratoires dans le développement des dysplasies broncho-pulmonaires. Certaines cytokines (IL-6), médiateurs chimiques (TNF alpha) et cellules inflammatoires ont été décrits chez les enfants développant une dysplasie broncho-pulmonaire [135]. Ces mêmes cytokines et cellules inflammatoires ont été retrouvés dans le lavage broncho-alvéolaire des nouveau-nés infectés [136]. Des niveaux élevés de TNF alpha ont été retrouvés chez les prématurés infectés ou présentant une PCA. Ce TNF alpha induit la séquestration de polynucléaires neutrophiles dans le tissu pulmonaire, ce qui peut se compliquer de lésions vasculaires pulmonaire et oedèmes alvéolaires inflammatoires. Tout cet enchaînement inflammatoire, en plus des retentissements pulmonaires de la PCA, sera impliqué dans le développement de la DBP.

En résumé, bien que l'ibuprofène et l'indométacine semblent être efficaces similairement pour favoriser la fermeture du canal artériel, et bien que l'ibuprofène peut être associé à peu d'effets vasoconstricteurs par rapport à l'indométacine au niveau expérimental, il ne s'est pas définitivement avéré que ce bénéfice est cliniquement significatif. L'indométacine serait associée significativement à plus de cas d'oligurie, l'ibuprofène augmenterait de manière significative le risque de dysplasie broncho-pulmonaire. Les études des résultats à long terme comparant l'indométacine et l'ibuprofène n'existent pas.

2-7 Place de l'IBUPROFENE PAR VOIE ORALE

2-7-1 Efficacité

Après que nous ayons démontré que l'ibuprofène en administration intraveineuse est aussi efficace que le traitement standard par l'indométacine intraveineuse, il est venu temps de discuter la place du traitement par l'ibuprofène mais avec la voie orale. La voie orale semble être plus adaptée à notre contexte marocain par sa simplicité d'administration (la voie intraveineuse nécessite le plus souvent la pose de cathéter central par l'artère ombilicale), par son faible coût financier et par sa plus grande disponibilité (il existe au Maroc 4 spécialités d'ibuprofène pédiatrique en suspension buvable, la voie intraveineuse n'est pas disponible sur le marché). Nous avons traité, au service de Néonatologie du CHU Marrakech, 13 prématurés présentant une PCA au dépistage échocardiographique systématique par 3 doses de 10-5-5 mg/Kg/jour d'ibuprofène avec la voie orale. Le contrôle échographique a été réalisé chez 12 prématurés et a révélé la fermeture du canal artériel chez tous ces prématurés, soit un succès de 100%.

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, les essais publiés sur l'administration orale de l'ibuprofène ont trouvé un succès brillant, comme il est montré dans le tableau ci-dessous.

Traitement PCA par Ibuprofène orale : essais cliniques

Essai clinique	Nombre de prématurés	Fermeture canalaire
Supapannachart 2002	9	78%
Chotigeat 2003	15	46,67%
Heyman 2003	22	95,50%
Hariprasad 2002	12	91,67%
Marrakech 2006	12	100%

Bien qu'il apparaisse clair, avec notre étude de Marrakech, de HEYMAN (Israël) et de HARIPRASAD (Inde), que l'ibuprofène en administration orale est aussi hautement efficace pour fermer la PCA du prématuré, on ne pourra pas le confirmer. En effet, ces 3 études n'ont pas comparé les prématurés traités par un groupe de contrôle placebo. Ceci est particulièrement important à respecter car on sait qu'une PCA du prématuré a la possibilité de fermer spontanément. Le groupe contrôle pourra faire la part entre le canal artériel fermé spontanément et celui qui avait réellement de l'effet vasoconstricteur de l'ibuprofène. De plus, les effectifs traités sont faibles et ne peuvent représenter la réponse canalaire à l'échelle populationnelle.

D'un autre côté, les études de CHOTIGEAT (Thailand) et PAPANNACHART (Thailand) avaient comparé l'ibuprofène orale à l'indométacine intraveineuse. Avec leurs proportions raisonnables, ils n'avaient pas trouvé de différence statistiquement significative entre les 2 modes de traitement. Cependant, leurs effectifs étant faible, ces études manquent certainement de puissance statistique.

2-7-2 Tolérance

Il est difficile de juger la sécurité d'utilisation de l'ibuprofène par la voie oral à travers ces études qui sont limitées dans la méthodologie et la puissance statistique. En plus des effets secondaires systémiques, la crainte d'avoir plus de toxicité digestive est justifiée.
Dans notre série de Marrakech, 41,76% des prématurés traités ont augmentés leur chiffre d'urée plasmatique mais seulement 16,67% ont présentés une oligo-anurie. 1 seul cas d'entérocolite a été développé, aucun cas d'hémorragie gastro-intestinale ni perforation intestinale n'a été noté. Vu que l'insuffisance rénale développée par ces prématurés n'est que transitoire, on pourra dire que l'ibuprofène par voie orale s'est montré sécuritaire dans son utilisation. Les mêmes constatations ont été rapportées par HEYMAN et HARIPRASAD qui n'ont pas notés de complications majeures, mais ces conclusions restent non fondées sur des preuves scientifiques.

Dans leurs essais comparatifs, CHOTIGEAT et SUPAPANNACHART n'avaient pas trouvé de différence significative entre l'ibuprofène orale et l'indométacine intraveineuse dans la survenue d'effets secondaires classiques des inhibiteurs de la prostaglandine, sauf que la diurèse était plus conservée avec l'ibuprofène.

L'utilisation de l'ibuprofène orale paraît donc relativement sécuritaire pour les prématurés traités, mais le néonatologiste se doit de rester vigilant et soucieux de cette utilisation, car il n'existe pas actuellement de grands essais comparatifs et randomisés qui permettent de valider des résultats statistiquement rassurant sur la sécurité de ce type de traitement, surtout que 2 cas de perforation intestinale sont survenues après administration orale d'ibuprofène, chose qui n'a pas été rapportée avec l'administration intraveineuse.

Nous finirons cette discussion en encourageant la réalisation dans notre contexte marocain d'un essai multicentrique (incluant les 4 services de néonatologie des CHU marocains) randomisés et mené en double aveugle qui permet de juger sur des preuves scientifiques et statistiques si l'ibuprofène orale peut être un traitement efficace et sécuritaire pour la fermeture du canal artériel persistant chez les enfants prématurés marocains. On ne doit surtout pas négliger tout le bénéfice que peut apporter cette thérapeutique en matière de disponibilité, de réduction du coût et de morbidité par rapport à la ligature chirurgicale.

CONCLUSION

Depuis les vingt dernières années, beaucoup d'auteurs se sont intéressés à la prise en charge de la PCA, on ne compte plus le nombre de publications dans la littérature sur ce sujet. Mais malgré cela, beaucoup de questions restent sans réponse car la PCA pose encore des problèmes thérapeutiques quotidiens en médecine néonatale.

Deux situations s'opposent en effet : l'existence d'un canal artériel restrictif sans aucune conséquence pour le prématuré et la présence d'un canal artériel hémodynamiquement significatif qui peut être lourde de conséquences (dysplasie broncho-pulmonaire, entérocolite ulcéro-nécrosante, hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire, l'insuffisance rénale, décès). Les signes cliniques classiquement décrits ne permettent pas de distinguer ces deux groupes de prématurés. Les progrès récents de l'échographie cardiaque en néonatologie permettent au contraire d'identifier précocement les prématurés nécessitant la prise en charge thérapeutique de leur canal artériel.

Tous les auteurs sont favorables à une fermeture pharmacologique en première intention, la ligature chirurgicale est indiquée bien sûr en cas d'échec de fermeture médicale. Mais les modalités thérapeutiques restent très discutées. Entre le choix d'un traitement prophylactique ou curatif, d'un traitement précoce ou tardif, d'un traitement court ou long, il a émergé de la discussion le problème du choix entre l'indométacine et l'ibuprofène. La forme intraveineuse de l'ibuprofène n'est pas disponible sur le marché américain, les quelques essais cliniques réalisés pour valider l'utilité de l'ibuprofène dans le traitement de la PCA sont tous issus de centres hospitaliers européens. Devant la concurrence existant entre ces deux drogues pharmacologiques, l'effort promotionnel intense qui leur est consacré sur un marché de grande vente, et la confusion qui en résulte, il est difficile de discerner les avantages et les inconvénients de chaque produit.

L'étude rétrospective que nous avons mené au service de réanimation néonatale de l'hôpital Saint Vincent De Paul nous a montré que l'ibuprofène intraveineuse est tout aussi efficace

que l'indométacine intraveineuse pour fermer pharmacologiquement le canal artériel chez le prématuré, mais il n'est pas dénué de tout effet indésirable non plus. Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans le taux de fermeture canalaire, le recours à la ligature chirurgicale et la survenue d'effets secondaires classiques entre les groupes d'indométacine et d'ibuprofène étudiés. En revanche, l'occurrence de la dysplasie broncho-pulmonaire a été significativement plus importante chez les prématurés traités par l'indométacine, mais ceci semble être expliqué par la présence significativement plus importante de l'infection néonatale chez ce groupe de prématurés. Les essais cliniques comparant l'ibuprofène à l'indométacine sont peu nombreux et de faibles tailles, la dernière méta-analyse a également révélé qu'il n'y a pas de différence d'efficacité, l'avantage de l'ibuprofène réside dans l'occurrence de moins d'oligo-anurie mais son inconvénient est d'augmenter le risque de dysplasie broncho-pulmonaire, apparemment.

L'ibuprofène peut donc devenir une alternative potentielle de l'indométacine pour la fermeture du canal artériel chez les prématurés, mais à condition d'élaborer plus d'études cliniques multicentriques de grandes tailles qui pourront conforter le bénéfice de l'ibuprofène sur la conservation de la diurèse et éliminer tous les doutes émis par certains auteurs sur l'augmentation du risque de dysplasie broncho-pulmonaire et d'hypertension artérielle pulmonaire par l'utilisation de l'ibuprofène. Si sa sécurité est aussi prouvée, alors l'administration de l'ibuprofène par voie orale sera une perspective thérapeutique prometteuse car elle offrira une simplicité d'usage, une meilleure disponibilité sur le marché et un faible coût de traitement à l'avantage des pays en voie de développement. L'expérience du service de néonatologie de Marrakech dans le traitement du canal artériel est un bel exemple de l'intérêt d'une utilisation orale de l'ibuprofène, mais de larges essais cliniques comparatifs seront nécessaires avant de recommander cette stratégie thérapeutique.

RESUMES

RESUME

La persistance du canal artériel (PCA) est une pathologie très fréquente chez l'enfant prématuré qui peut majorer la morbidité et la mortalité par un shunt vasculaire gauche droit. L'indométacine administrée par voie veineuse est communément utilisée en premier choix pour fermer le canal artériel, mais elle peut entraîner des effets indésirables multiples. L'ibuprofène administrée par voie veineuse se présente comme un traitement alternatif plus sécuritaire pour fermer le canal artériel. Si son efficacité est prouvée, alors l'administration de l'ibuprofène par voie orale pourra avoir plusieurs autres avantages dans le traitement du canal artériel. A cet effet, une cohorte rétrospective, portant sur l'analyse de 24 dossiers de PCA archivés au service de réanimation néonatale de l'hôpital Saint Vincent De Paul (Paris, France), a permis de comparer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène intraveineuse par rapport à l'indométacine intraveineuse. Cette étude n'a montré aucune différence statistiquement significative entre l'ibuprofène et l'indométacine dans la fermeture pharmacologique du canal artériel et le recours à la ligature chirurgicale. Les effets indésirables sont similaires. L'occurrence de la dysplasie broncho-pulmonaire a été plus importante chez les prématurés traités par l'indométacine mais ceci semble être expliqué par la présence significativement importante de l'infection néonatale chez le groupe de prématurés traités par l'indométacine. Une deuxième étude prospective, portant sur le dépistage et le traitement de la PCA par l'administration orale de l'ibuprofène chez 13 prématurés au service de néonatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Marrakech, a permis de noter une efficacité de 100% sans effets secondaires néfastes. En conclusion, l'ibuprofène intraveineuse est tout aussi efficace que l'indométacine intraveineuse pour fermer pharmacologiquement le canal artériel chez le prématuré, mais elle n'est pas dénuée de tout effet indésirable. L'utilisation de l'ibuprofène par voie orale est une perspective thérapeutique prometteuse qui offre une simplicité d'usage, une meilleure disponibilité et un faible coût de traitement, mais de larges essais cliniques comparatifs seront nécessaires avant de recommander cette stratégie thérapeutique.

SUMMARY

The patent ductus arteriosus (PDA) is a very frequent pathology in the premature infant who can raise morbidity and mortality by a vascular left to right shunt. Intravenous indomethacin is commonly used in first choice to close the ductus arteriosus, but it can involve multiple adverse effects. The intravenous ibuprofen is presented as an alternative treatment more secure to close the ductus arteriosus. If its effectiveness is proven, then the administration of ibuprofen by oral way will be able to have several other advantages in the treatment of the ductus arteriosus. To this end, a retrospective cohort, carrying on the analysis of 24 files of PDA filed in the neonate intensive care unit of Saint Vincent De Paul's hospital (Paris, France), allowed to compare the effectiveness and the safety of intravenous ibuprofen with intravenous indomethacin. This study did not show any statistically significant difference between ibuprofen and indomethacin in pharmacological closure of the ductus arteriosus and the need for surgical closure. The adverse effects are similar. The occurrence of bronchopulmonary dysplasia was more important at the premature treated by indomethacin but it seems to be explained by the significantly important presence of the neonatal infection in the group of premature treated by indomethacin. A second prospective study, relating to the screening and the treatment of the PDA by oral administration of ibuprofen at 13 premature in the neonatal service of Marrakech's University Hospital Center, made it possible to note an effectiveness of 100% without harmful side effects. In conclusion, intravenous ibuprofen is quite as effective as the intravenous indomethacin to close the ductus arteriosus at the premature, but it is not stripped of any adverse effect. The use of ibuprofen by oral way is a promising therapeutic prospect which offers simplicity of use, better availability and low cost of treatment, but broad comparative clinical trials will be necessary before recommending this therapeutic strategy.

ملخص

إن مثابرة القناة الشريانية مراضية جد مترددة عند الطفل الخديج حيث يمكن أن يرفع نسبة المراضية و الوفاة نتيجة تحويلية وعائية من اليمين الى الشمال. إن الأندوميتاسين المأخوذ عن طريق الأوردة يستعمل خاصة كعلاج أولى لسد القناة الشريانية لكن يمكن أن يؤدى إلى آثار جانبية متعددة. الإيبروفين المأخوذ عن طريق الأوردة تعتبر كعلاج تناوبي أكثر آمانا لسد القناة الشريانية. ادا ثبتت فعاليته، فان أخد الإيبروفين عن طريق الفم يمكن أن يتوفر على عدة مزايا في علاج القناة الشريانية.

لأجل هدا، فان دراسة أستعادية حول تحليل 24 ملف مثابرة القناة الشريانية تم تسجيلها بمصلحة إنعاش الولدان بمستشفى سان فانسون دى بول بباريس (فرنسا) مكنت من مقارنة فعالية و أمن الإيبروفين داخل الأوعية بالنسبة للأندوميتاسين داخل الأوعية . هده الدراسة لم تبين اى اختلاف احصائى مهم بين الإيبروفين و الأندوميتاسين فى السد الدوائي للقناة الشريانية و اللجوء إلى الدرز الجراحي. إن الآثار الجانبية متقاربة. وقوع ثدن القصبات و الرئة كان مهم عند الأطفال الخدج المعالجين بالأندوميتاسين. لكن، يظهر إن تفسير هدا يرجع إلى الوجود الاختلافى المهم للتعفن الوليدى عند مجموعة الخدج المعالجين بالأندوميتاسين. إن دراسة استعادية ثانية حول استقصاء و معالجة مثابرة القناة الشريانية باستعمال الإيبروفين عن طريق الفم عند 13 خديج تم استشفاؤهم بمصلحة طب الولدان بالمركز الإستشفائى الجامعي بمراكش (المغرب) مكنت من الإشارة إلى فعالية بنسبة 100% مع عدم آثار جانبية ثانوية مضرة.

ختاما، إن الإيبروفين داخل الأوعية فعال كدالك كما هو الشأن بالنسبة للأندوميتاسين داخل الأوعية لسد القناة الشريانية بالأدوية عند الخديج، لكنه ليس خالي من أي آثار جانبي. إن استعمال الإيبروفين عن طريق الفم إمكانية علاجية واعدة تمنح بساطة في الاستعمال، و حضورا أحسن و تكلفة علاج ضعيفة، لكن محاولات سريريه موسعة مقارنة ستكون ضرورية قبل التوصية بإستراتيجية العلاج هده.

REFERENCES

[1] Ellison RC, Peckham GJ, Lang P.
Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus.
Pediat 1983, 71(3): 364-372.

[2] Hammermann C.
Patent ductus arteriosus: Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA, Pathophysiology and treatment.
Clin perinatol 1995, 22(2): 457-479.

[3] Clyman RI.
Ibuprofen and the patent ductus arteriosus.
N Engl J Med 2000, 343: 728-30.

[4] Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ.
Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus.
J Pediat 1979, 2: 467-73.

[5] Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I.
Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants.
J Pediat 1978, 93: 647-51.

[6] Naulty CM, Horn S, Conry J, Avery GB.
Improved lung compliance after ligation of patent ductus arteriosus in hyaline membrane disease.
J Pediat 1978, 93: 682-4.

[7] Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE.
Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in the premature infant.
N Engl J Med 1976, 95: 526-9.

[8] Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K.
A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus.
N Engl J Med 2000, 343: 674-81.

[9] Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L.
Safety end efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial.
Euro J Pediat 2002, 161: 202-7.

[10] Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS.
Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study.
J Pediat 1983, 102: 895-906.

[11] Fowlie PW, Davis PG
Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.
Cochrane library, 4, 2002.

[12] Edwards A, Wyatt J, Richardson C.
Effects of indomethacin of cerebral hemodynamics in very preterm infants.
Lancet 1990, 335: 1491-5.

[13] Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T.
Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effects.
Pediat 1989, 84: 802-7.

[14] Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T.
The effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with patent ductus arteriosus.
Devel pharma therap 1993, 20: 100-6.

[15] Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD.
Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus.
Pediat research 2000, 47: 36-42.

[16] Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS.
Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus.
Pediat 1981, 68: 99-102.

[17] Grosfeld JL, Kamman K, Gross K.
Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E1, and ibuprofen on bowel ischemia.
J Pediatr Surg 1983, 18: 738-42.

[18] Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM.
Age-dependent changes in the responses of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen.
Canad j physio pharmacol 1979, 57: 825-31.

[19] Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV.
Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants.
JAMA 1996, 275: 539-44.

[20] Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ.
Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen.
Arch disease child 1997, 76: F179-84.

[21] Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Colnaghi M, Castoldi F.
Comparison of the effects of ibuprofen and indomethacin on PDA closure and cerebral perfusion and oxygenation.
Pediat research 1997, 41: 165A.

[22] Speziale MV, Allen RG, Henderson CR.
Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets.
Biol Neonate 1999, 76: 242-52.

[23] Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF.
Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus.
J Pediat 1999, 135: 733-8.

[24] Chemtob S, Behary K, Rex J, Varma DR, Aranda JV.
Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets.
Stroke 1990, 21: 777-84.

[25] Pellicer A, Aparicio M, Cabanas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA.
Effect of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood volume and cerebral blood flow during normocarbia and hypercarbia in newborn piglets.
Acta Pediatrica 1999, 88: 82-8.

[26] Chemtob S, Roy MS, Abran D, Fernandez H, Varma DR.
Prevention of post asphyxial increase in lipid peroxides and retinal function and deterioration in the newborn pig by inhibition of cyclooxygenase activity and free radical generation.
Pediat Research 1993, 33: 336-40.

[27] Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P.
Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi hospital.
J Med Assoc Thail 2002, 85 (S4): S1252-1258.

[28] Hariprasad P, Sundarrajan V, Srimathy G, Suthagar B, Ramadevi Shyla B.
Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates.
Ind Pediat 2002, 39: 99-100.

[29] Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M.
Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: A pilot study.
Pediat 2003, 112: 354-358.

[30] Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T.
A comparaison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants.
J Med Assoc Thai 2003, 86 (S3): S563-S569.

[31] William J, Rashkind W.
Historical aspects of surgery for congenital heart disease.
J thora cardiovasc surg 1982, 84(4).

[32] Edward FB.
The first ductus revisited.
N Engl J Med, 310(26): 1749.

[33] Marquis RM.
The continuous murmur of persistence of the ductus arteriosus – an historical review.
Euro heart j 1980, 1: 465-478.

[34] Castaneda AR.
Patent ductus arteriosus: A commentary.
Annal thorac surg 1981, 31(1): 92-96.

[35] Gross RE, Hubbard JP.
Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case.
JAMA 1939, 112: 729-731.

[36]] Kaemmerer H, Meisner H, Hess J, Perloff JK.
Surgical treatment of patent ductus arteriosus: a new historical perspective.
Am J Cardiol 2004, 94(9): 1153-4.

[37] Robert MF, James L, Timothy B.
Pediatric cardiology and cardiovascular surgery: 1950-2000.
Circulation 2000, 4: 58-68.

[38] Laborde F, Noirhomme P, Karam J, Batisse A, Bourel P, Saint Maurice O.
A new video-assisted thoracoscopic surgical technique for interuption of patent ductus arteriosus in infants and children.
J Thorac Cardiovasc Surg 1993, 105: 278-280.

[39] Kostis JB, Moghadam AN.
Patent ductus arteriosus in early enfancy.
Cardiovascular clinic 1970, 2(1): 235-55.

[40] Sherer DM, Divon MY.
Prenatal ultrasonographic assessment of the ductus arteriosus.
Obstet gynecol 1996, 87(4): 630-7.

[41] Freedom RM, Moes CA, Pelech A.
Bilateral ductus arteriosus (or remnant): an analysis of 27 patient.
Am J Cardiol 1984, 53: 884-891.

[42] Mani A, Lynch HT, Begleiter ML, Porter TR, Rezaie T, Lifton RP.
Mapping a gene for autosomal dominant patent ductus arteriosus.
Circulation 1998, 98 : I-596.

[43] Satoda M, Pierpont MEM, Diaz GA, Gelb BD.
Char syndrome, an inherited disorder with patent ductus arteriosus, maps to chromosome 6p12-p21.
Circulation 1999, 99: 3036-3042.

[44] Satoda M, Zhao F, Diaz GA, Burn J, Goodship J, Davidson HR, Pierpont MEM.
Mutations in TFAP2B cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus.
Nat genet 2000, 25: 45-46.

[45] Heymann MA, Rudolph AM.
Control of the ductus arteriosus.
Physiol Rev 1975, 55: 62-78.

[46] Kovalcik V.
The response of the isolated ductus arteriosus to oxygen and anoxia.
J physiol 1963, 169: 185-197.

[47] Fay FS.
Guinea pig ductus arteriosus: cellular and metabolic basis for oxygen sensitivity.
Ame j physiol, 1971, 221: 470-479.

[48] Hammerman C, Eidelman AI, Gartner L.
Hypocalcemia and the patent ductus arteriosus.
J pediat 1979, 94: 961- 963.

[49] Coceani F, Kelsey L.
Endothelin-1 release from lamb ductus arteriosus: relevance to postnatal closure of the vessel.
Canad j Physiol Pharmacol 1991, 69:218-221.

[50] Coceani F, Olley PM.
The response of the ductus arteriosus to prostaglandins.
Canad j Physiol Pharmacol 1973, 52: 220-225.

[51] Clyman RI, Mauray F, Roman C.
Circulating prostaglandin E2 concentrations and patent ductus arteriosus in feta land neonatal lambs.
J pediat 1980, 97: 455-461.

[52] Clyman RI, Brett C, Mauray F.
Circulating prostaglandin E2 concentrations and patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome.
Pediat 1980, 66: 725-729.

[53] Green RS, Leffler C.
Hypoxia stimulates prostacyclin synthesis by neonatal lungs.
Pediat research 1984, 18: 832-835.

[54] Rabinovitch M, Boudreau N, Vella G.
Oxygen related prostaglandin synthesis in ductus arteriosus and other vascular cells.
Pediat research 1989, 26: 330-335.

[55] Coceani F, Bodach E, White E.
Prostaglandin I2 is less relaxant than prostaglandin E2, on the lamb ductus arteriosus.
Prostagland 1978, 15: 551-556.

[56] Clyman RI.
Ductus arteriosus: current theories of prenatal and postnatal regulation.
Semin perinatol 1987, 11: 64-71.

[57] De Reeder EG, Gittenberger-de Groot AC, Van Munsteren JC.
Distribution of prostacyclin synthase, 6-keto-prostaglandin F and 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase in the normal and persistent ductus arteriosus of the dog.
Ame j pathol 1989, 135:881-887.

[58] Olley PM, Cocceani F.
Prostaglandins and the ductus arteriosus.
Annu Rev Med 1981, 32: 375-385.

[59] King DT, Emmanouilides GC, Andrews JC, Hirose FM.
Morphologic evidence of accelerated closure of the ductus arteriosus in preterm infants.
Pediat 1980, 65(5): 872-880.

[60] Hiraishi S, Misawa H, Oguchi K.
Two-dimensional Doppler echocardiographic assessment of closure of the ductus arteriosus in normal newborn infants.
J Pediat 1987, 111: 755-60.

[61] Gentile R, Stevenson G, Dooley T.
Pulsed doppler echocardiographic determination of time oo ductal closure in normal newborn infants.
J Pediat 1981, 98: 443-8.

[62] Reller MD, Zeigler ML, Rice MJ.
Duration of ductal shunt in healthy preterm infants : an echocardiographic color flow doppler study.
J Pediat 1989, 112: 441-6.

[63] Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW.
Congenital heart disease in 56 109 births. Incidence and natural history.
Circulation 1971, 43: 323-332.

[64] Anderson RC.
Causative factors underlying congenital heart malformations: patent ductus arteriosus.
Pediat 1954, 14: 143-151.

[65] Martin RP, Banner NR, Radley-Smith R.
Familial persistent ductus arteriosus.
Arch Dis Child 1986, 61: 906-907.

[66] Lim MK, Hanretty K, Houston AB.
Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: Demonstration by colour Doppler flow mapping.
Arch Dis Child 1992, 67: 1218.

[67] Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A.
Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study.
Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004, 89(2): F139-F144.

[68] Evans N.
Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.
Adv Neonatal Care 2003, 3(4): 168-177.

[69] Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K.
A randomized, multicenter masked comparaison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants.
Am J Perinatol 2004, 21(3): 109-119.

[70] Cotton RB.
The relationship of symptomatic patent ductus arteriosus to respiratory distress in premature newborn infants.
Clin Perinatol. 1987 Sep;14(3):621-33. Review.

[71] Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT.
Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: A discriminant analysis model.
Acta Paediatr Scand 1981, 70: 723-727.

[72] Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS.
Effect of fluid administration on the developpement of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants.
N Engl J Med 1978, 302: 598-655.

[73] Papanicolaou N, Safar M, Hornych A.
The release of renal prostaglandins during saling infusion in normal and hypertensive subjects.
Clin Sci Mol Med 1975, 49: 459-63.

[74] Clyman RI, Rudolph AM.
Patent ductus arteriosus: a new light on an old problem.
Pediat Research 1978, 12: 92-4.

[75] Clyman RI, Mauray F, Roman C.
Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to Prostaglandin E2.
J Pediat 1981, 98: 126-128.

[76] Clyman RI, Mauray F, Heymann Ma, Roman C.
Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress.
J Pediat 1987, 111(4): 579-87.

[77] Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S.
Prenatal administration of bethamethasone for prevention of ductus arteriosus.
J Pediat 1981, 98: 123-6.

[78] Waffern F, Siassi B, Cabal LA.
Efect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus.
AM J Dis Child 1983, 137: 336-8.

[79] Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF.
Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes : a randomised controlled study.
Obstet Gynecol 1989, 73: 721-6.

[80] Gittenberger AC, Ertbruggen I, Moulaert AJMG, Harinck E.
The ductus artesiosus inpreterm infants: histologic and clinical observations.
J Pediat 1980, 96(1): 88-93.

[81] Morville P, Abely M.
Le canal artériel du prématuré: revue de littérature.
Ann Pediatr 1996, 43 : 501-518.

[82] Rydkina E, Sahni A, Baggs RB, Silverman DJ, Sahni S.
Infection oh human endothelial cells with spotted fever group rickettsiae stimulates cyclooxygenase 2 expression and release of vasoactive prostaglandins.
Infect Immun 2006, 74(9): 5067-5074.

[83] Gonzales A, Sosenko IR, Chandar J.
Incidence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less.
J Pediat 1996, 128: 470-8.

[84] McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM.
Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: responses to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb.
Pediat research 1972, 6: 231-8.

[85] Hammerman C, Aramburo MJ.
Effects of hyperventilation on prostacyclin formation and on pulmonary vasodilation after GBS induced pulmonary hypertension.
Pediat research 1991, 29: 282-7.

[86] Hammerman C, Zangen D.
Indomethacin and apnea of prematurity.
Critical care Med 1993, 21: 154-5.

[87] Clyman RI, Waleh N, Black SM.
Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension and vasavasorum.
Pediat research 1998, 43: 633-44.

[88] Clyman RI.
The role of the patent ductus arteriosus in respiratory distress syndrome.
Semin perinatol 1984, 8(4): 293-299.

[89] Gonzales A, Hummler H, Sosenko I.
Surfactant administration, PDA, and pulmonary haemorrhage in premature infants < 1000 gr.
Pediat research 1994, 35: 227A.

[90] Baylen BG, Ogata H, Oguchi K, Ikegami M, Jacobs H, Jobe A, Emmanouilides GC.
The contractility and performance of the preterm left ventricle before and after early patent ductus arteriosus acclusion in surfactant-treated lambs.
Pediat research 1985, 19(10): 1053-8.

[91] Walther FJ, Kim FH, Ebrahimi M, Siassi B.
Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants.
Biol Neonate 1989, 56(3): 121-8.

[92] Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T.
Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant.
J Pediat 1994, 125(2): 270-7.

[93] Lindner W, Seidel M, Versmold HT, Dohlemann C, Riegel KP.
Stroke volume and left ventricular output in preterm infants with patent ductus arteriosus.
Pediat research 1990,27(3): 278-81.

[94] Evans N, Moorcraft J.
Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants.
Arch Dis Child 1992, 67(10): 1169-73.

[95] Mellander M, Larsson LE.
Effects of left to right ductus shunting on left ventricular output and cerebral blood flow velocity in 3 day old preterm infants with and without lung disease.
J Pediat 1988, 113: 101-9.

[96] Takahashi Y, Harada K, Ishida A, Tamura M, Takada G.
Left ventricular preload reserve in preterm infants with patent ductus arteriosus.
Arch Dis Child 1994, 71(2): F118-21.

[97] Taylor AF, Morrow WR, Lally RA, Kinsella JP, Gerstmann DR, De Lemos RA.
Left ventricular dysfunction follow ligation of the ductus arteriosus in preterm baboon.
J surg 1990, 48: 590-596.

[98] Rascher W, Seyberth HW.
Atrial natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants.
Arch Dis Child 1987, 62(11): 1165-7.

[99] Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R.
Symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth infants: 1987-1989.
Early Hum Dev 1991, 27: 65-77.

[100] Mellander M, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B, Sabel KG.
Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and M-mode echocardiography.
Acta Paediatr Scand. 1987, 76(4): 553-9.

[101] Obeyesekere HI, Pankhurst S, Yu VY.
Pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants using indomethacin.
Arch Dis Child 1980, 55: 271-176.

[102] McGrath R, McGuiness G, Way G.
The silent ductus arteriosus.
J Pediat 1978, 93: 110-113.

[103] Hammerman C, Strates E, Valaitis S.
The silent ductus: Its precursors and its aftermath.
Pediatr Cardiol 1986, 7: 121-127.

[104] Rajiv A, Anurag B, Ashok K.
Patent ductus arteriosus in preterm neonates.
Ind J Pediat 2001, 68: 981-984.

[105] Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B.
Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus.
Arch Pediatr Adolesc Med 1995, 149(10): 1136-1141.

[106] Skelton R, Evans N, Smythe J.
A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus.
J Paediatr Child Health 1994, 30(5): 406-411.

[107] De Simone L, Cecchi F, Favilli S, Pollini I, Taiti A, Fiorini P.
Usefulness of pulsed doppler echocardiography in the diagnosis and medical therapy of patent ductus arteriosus in the newborn with respiratory distress.
G Ital Cardiol 1991, 21(4): 409-414.

[108] Kupferschmid C, Lang D, Pohlandt F.
Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findingd, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.
Eur J Pediatr 1988, 147(3): 279-282.

[109] Urquhart DS, Nicholl RM.
How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate ?
Arch Dis Child 2003, 88(1): 85-86.

[110] Rigby ML, Pickering D, Wilkinson A.
Cross sectional echocardiography in determining persistent patency of the ductus arteriosus in preterm infants.
Arch Dis Child 1984, 59: 341-345.

[111] Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W.
Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants.
J Pediat 1975, 86(1): 120-126.

[112] Heitz F, Fouron JC, Van Doesburg NH, Bard H, Teasdale F, Chessex P, Davignon A.
Value of systolic time intervals in the diagnostisis of large patent ductus arteriosus in fluid-restricted and mechanically ventilated preterm infants.
Pediat 1984, 74(6): 1069-1074.

[113] Kupperschmid C, Lang D, Pohlandt F.
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 1988, 147(3): 279-82.

[114] Kluckow M, Evans N.
Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation.
J Pediat 1995, 127(5): 774-9.

[115] Hiraichi S, Misawa H, Oguchi K, Kadoi N, Saito K, Fujino N, Hojo M, Horiguchi K.
Two-dimensional Doppler echocardiographic assessment of closure of the ductus arteriosus in normal newborn infants.
J Pediat 1987, 111(5): 755-760.

[116] Evans N, Iyer P.
Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed'1995, 72(3): F156-61.

[117] Ichihashi K, Shiraishi H, Endou H, Kuramatsu T, Yano S, Yanagisawa M.
Cerebral and abdominal arterial hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus.
Acta Paediatr Jpn 1990, 32(4): 349-56.

[118] Roberson DA, Silverman NH.
Color Doppler flow mapping of the patent ductus arteriosus in very low birthweigth neonate: echographic and clinical finding.
Pediatr cardiol 1994, 15:219-224.

[119] Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottleb S, Rosano T.
Rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnosis left ventricular dysfunctions and heart failure: a multicenter evaluation.
Am Heart J 2001, 144: 834-9.

[120] Holmstrom H, Hall C, Thaulow E.
Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants.
Acta Paediatr 2001, 90: 184-91.

[121] Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR.
Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants.
Clin Sci (London) 2002, 103: 75-7.

[122] Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T.
Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates.
J Perinatol 2005, 25(11): 709-13.

[123] Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, Lee JW.
Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.
Pediat 2005, 115(3): e255-61.

[124] Flynn PA, Da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS.
The use of a bedside assay for plasma B-Type Natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates.
J Pediat 2005, 147: 38-42.

[125] Bozkurt B, Mann DL.
Use of biomarkers in the management of heart failure: are we there yet ?
Circulation 2003, 107: 1231-3.

[126] Cotton RB, Stalman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I.
Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus in small preterm infants.
J Pediat 1978, 93(4) 647-651.

[127] Brown ER.
Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus.
J Pediat 1979, 95: 865-866.

[128] Merritt TA, Harris JP, Roghmann K.
Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial.
J Pediat 1981, 99: 281-286.

[129] Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, Vincer M.
Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia : further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms.
J Pediat 2006, 148: 730-4.

[130] Venkata Raju N, Bharadwaj RA, Thomas R, Konduri G.
Ibuprofen use to reduce the incidence ans severity of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study.
J Perinatol 2000, 1: 13-16.

[131] Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ.
Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen.
Arch Diseas Child 1997, 76: 179-84.

[132] Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K.
A comparaison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus.
N Engl J Med 2000, 343: 674-81.

[133] Rojas MA, Gonzales A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G.
Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease.
J Pediat 1995, 126: 605-610.

[134] Gonzales A, Sosenko IRS, Chandar J, Hummler H, Claure N, Bancalari E.
Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less.
J Pediat 1996, 128: 470-478.

[135] Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP.
Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia : a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates.
Pediat 1994, 93: 712-718.

[136] De Bont ES, Martens A, Van Raan J.
Diagnostic value of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis.
Acta Paediatr 1994, 83: 696-699.

[137] Ment LR, Oh W, Ehrenkrnaz RA.
Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial.
Pediat, 1994, 93: 543-550.

[138] Ment LR, Vohr B, Allan W.
Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial.
Pediat 2000, 105: 485-491.

[139] Fowlie PW, Davis PG.
Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis.
Cochrane Data System Rev 2002, 3: CD000174.

[140] Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS.
Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of nexborn pigs.
Pediat Research 1985, 19: 1160-1164.

[141] Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA.
Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup.
Stroke 1992, 23: 1132-1137.

[142] Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli FF.
Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study.
Pediat 2005, 115: 1529-1535.

[143] De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P.
Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants.
Euro J Pediat 2000, 159: 364-368.

[144] Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A.
Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 2004, 364: 1945-1949.

[145] Gournay V, Roze JC, Daoud P.
Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 2002, 359: 1486-1488.

[146] Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS.
Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants.
Pediat Interna 2003, 45: 665-70.

[147] Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S.
Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants.
N Engl J Med 2001, 344(26): 1966-1972.

[148] Garland J, Buck R, Weinberg M.
Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study.
Pediat 1994, 94(5): 719-723.

[149] Kluckow M, Evans N.
Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage.
J Pediat 2000, 137(1): 68-72.

[150] Satur CRM, Walker DR, Dickinson DF.
Day case ligation of ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review.
Arch Dis Child 1991, 66: 447-480.

[151] Wyllie J.
Treatment of patent ductus arteriosus.
Semin Neonatol 2003, 8(6): 425-432.

[152] Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Buhrer C, Obladen M.
Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological ans surgical treatment.
J Perinat Med 2001, 29(4): 327-334.

[153] Marshall TA, Marchal F, Reddy PP.
Physiologic changes associated with ligation of the ductus arteriosus in preterm infant.
J Pediat 1982, 10(5): 749-753.

[154] Hawkins JA, Minich LL, Tani LY, Sturtevant JE, Orsmond GS, McGough EC.
Cost and efficacy of surgical ligation versus transcatheter coil occlusion of patent ductus arteriosus.
J Thorac Cardiovasc Surg 1996, 112: 1634-1639.

[155] Laborde F, Folliguet T, Batisse A, Dibie A, Da-Cruz E, Carbognani D.
Video-assisted thoracoscopic surgical interruption : the technique of choice for patent ductus arteriosus. Routine experience in 230 pediatric cases.
J Thorac Cardiovasc Surg 1995, 110: 1681-1685.

[156] Vicente WVA, Rodrigues AJ, Ribeiro PJF.
Dorsal minithoracotomy dor ductus arteriosus clip closure in premature neonates.
Ann Thorac Surg 2004, 77: 1105-6.

[157] Mazzera M, Brancaccio G, Feltri C, Michielon G, Di Donato R.
Minimally invasive surgical closure of patent ductus arteriosus in premature infants: a novel approach.
J Card Surg 2002, 17: 292-4.

[158] Thukaram R, Suarez WA, Sundararaghavan S.
Transcatheter closure of patent arterial duct using the Flipper coil in a premature infant weighing 1,400 g: a case report.
Catheter Cardiovasc Interv 2005, 66(1): 18-20.

[159] Saugstad OD, Sanderud J.
Circulatory effects of oxygen radicals.
Biomedica biochima acta 1989, 48: S20-S24.

[160] Clyman RI, Saugstad OD, Mauray F.
Reactive oxygen metabolites relax the lamb ductus arteriosus by stimulating prostaglandin production.
Circ research 1989, 64: 1-8.

[161] Cosentino F, Still JC, Katusic ZS.
Role of superoxide anions in the mediation of endothelium dependant contractions.
Hypertension 1994, 23: 229-235.

[162] VonEuler US.
On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals.
J physiol (Lond) 1936, 88: 213-234.

[163] Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL.
COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression.
Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99: 13926-31.

[164] Wright DH, Abran D, Bhattacharya M.
Prostanoid receptors: ontogeny and implications in vascular physiology.
Am J Physiol 2001, 281: R1343-60.

[165] Baragatti B, Brizzi B, Ackerley C, Barogi S, Ballou LR, Coceani F.
Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the mouse ductus arteriosus: individual activity and functional coupling with nitric oxide synthase.
Br J Pharmacol 2003, 139(8): 1505-15.

[166] Stika CS, Gross GA, Leguizamon G.
A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor.
Am J Obstet Gynecol 2002, 187: 652-60.

[167] Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini G.
Neonatal chronic kidney failure associated with cyclo-oxygenase-2 inhibitors administered during pregnancy.
Minerva Urol Nefrol 2001, 52: 113-6.

[168] Coceani F, Ackerley C, Seidlitz E, Kelsey L.
Function of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the ductus arteriosus from foetal lamb: differential development and change by oxygen and endotoxin.
Brit J Pharmacol 2001, 132, 241-251.

[169] Bouayad A, Kajino H, Waleh N.
Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus.
Am J Physiol 2001, 280: H2342-9.

[170] Momma K, Katsuaki T, Daiji T, Shinichiro I, Toshio N.
In vivo constriction of the fetal and neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-Receptor antagonist in rats.
Pediat Research 2005, 58(5): 971-975.

[171] Momma K, Toyono M.
The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats.
Pediat Research 1999, 46: 311-5.

[172] Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR.
Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon.
Pediat Research 2001, 50: 365-73.

[173] O'Neill LA, Lewis GP.
Inhibitory effect of diclo and indomethacin on interleukin-1 induced changes in PGE2 release.
Biochem Pharmacol 1989, 38: 3707-3711.

[174] Polozov KK, Domnikov AD, Nikulova MM.
Effect of indocid and voltaren on blood coagulability in surgical intervention on rheumatology patient.
J Rheumatol 1985, 12: 751-757.

[175] Clyman RI.
Patent ductus arteriosus in the premature infant.
Ave diseas newbor 1998: 699-717.

[176] Hanigan WC, Kennedy G, Romisch F, Anderson R, Cusack T, Power W.
Administration of indomethacin for the prevention of periventricular hemorrage in high-risk neonates.
J Pediat 1988, 112(6): 941-947.

[177] Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB.
Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room.
J Pediat 1996, 128: 631-7.

[178] Kaapa P, Lanning P, Koivisto M.
Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome.
Acta Paediatr Scand 1983, 72: 179-84.

[179] Narayanan M, Cooper B, Weiss H.
Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure.
J Pediat 2000, 136: 330-7.

[180] Fowlie PW.
Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane review).
Cochr Libr, issue 2, Oxford: Update Software 2001

[181] Fowlie PW.
Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane review).
Cochr Libr, CD000174. Oxford: update Software, 2000.

[182] Kresch MJ, Moya FR, Ascuitto RJ, Ross-Ascuitto NT, Heusser F.
Late closure of the ductus arteriosus using indomethacin in the preterm infant.
Clin Pediatr (Phila) 1988, 27(3): 140-143.

[183] Brash AR, Hickey DE, Graham TP, Stahlman MT, Oates JA, Cotton RB.
Pharmacokinetics of indomethacin in the neonate. Relation of plasma indomethacin levels to response of the ductus arteriosus.
N Engl J Med 1981, 305: 67-72.

[184] Thalji AA, Carr I, Yeh TF, Raval D, Juken JA, Pildes RS.
Pharmacokinetics of intravenously administered indomethacin in premature infants.
J Pediat 1980, 97: 995-1000.

[185] Yeh TF, Achanti B, Patel H, Pildes RS.
Indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus – determination of therapeutic plasma levels.
Dev Pharmacol Ther 1989, 12: 169-78.

[186] Wiest DB, Pinson JB, Gal PS.
Population pharmacokinetics of intravenous indomethacin in neonates with symptomatic patent ductus arteriosus.
Clin Pharmacol Ther 1991, 49: 550-7.

[187] Evans MA, Bhat R, Vidyasagar D, Vadapalli M, Fisher E, Hastreiter A.
Gestational age and indomethacin elimination in the neonate.
Clin Pharmacol Ther 1979, 26: 746-51.

[188] Vert P, Bianchetti G, Marchal F, Monin P, Morselli PL.
Effectiveness and pharmacokinetics of indomethacin in premature newborns with patent ductus arteriosus.
Eur J Clin Pharmacol 1980, 18: 83-8.

[189] Yaffe SJ, Friedman WF, Rogers D, Lang P, Ragni M, Saccar C.
The disposition of indomethacin in preterm babies.
J Pediat 1980, 97: 1001-6.

[190] Besunder JB, Reed MD, Blumer JL.
Principes of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I).
Clin Pharmacokinet 1988, 14(4): 189-216.

[191] Smyth JM, Collier PS, Darwish M, Millership JS, Halliday HL, Petersen S, McElnay JC.
Intravenous indomethacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. A population pharmacokinetic study.
Brit J Clin Pharmacol 2004, 58(3): 249-258.

[192] Stuhlmeir KM, Li H, Kao JJ.
Ibuprofen; new explication for an old phenomenon.
Biochem Pharmacol 1999;57:313-320.

[193] Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K.
Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant.
Acta Paediatrica 1997, 86: 289-293.

[194] Van Overmeire B, Touw D, Schepens JC, Kearns GL, Van Den Anker JN.
Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus.
Clin pharmacol therap 2001, 70(4): 336-343.

[195] Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, Millerioux L, Brault M, Mignot A, Roze JC.
Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates.
J Clin Pharmacol 2004, 44: 1114-1124.

[196] Sharma PK, Garg SK, Narang A.
Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants.
J Clin Pharmacol 2003, 43: 968-973.

[197] Desfrere L, Zohart S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, Moriette G, Rey E, Treluyer JM.
Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method.
J Clin Pharmacol Therap 2005, 30: 121-132.

[198] Shah SS, Ohlsson A.
Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (review).
Cochr data system rev 2006, Issue 1, CD004213.

[199] Patel J,Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD.
Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus.
Lancet 1995, 346: 255.

[200] Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ.
Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen.
Archiv Diseas Child 1997, 76: F179-84.

[201] Akisu M, Ozyurek AR, Dorak C, Parlar A, Kultursay N.
Enteral ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborn infants.
Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi 2001, 44: 56-60.

[202] Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L.
Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial.
Europ J Pediat 2002, 161: 202-7.

[203] Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Colnaghi M, Castoldi F.
Comparison of the effects of ibuprofen and indomethacin on PDA closure and cerebral perfusion and oxygenation.
Pediat Research 1997, 41: 165A.

[204] Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD.
Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus.
Pediat Research 2000, 47: 36-42.

[205] Plavka R, Svihovec P, Borek I, Biolek J, Kostirova M, Liska K.
Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates.
Pediat Research 2001, 49: 375A.

[206] Su P-H, Chen J-Y, Su C-M, Huang T-C, Lee H-S.
Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants.
Pediat Intern 2003, 45: 665-70.

[207] Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D,Van de Broek H,Weyler J, De Groote K.
A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus.
N Engl J Med 2000, 343:674-81.

[208] Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P.
Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital.
J Med Assoc Thai 2002, 85(4): S1252-1257.

[209] Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T.
A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants.
J Med Assoc Thai 2003, 86(3): S563-568.

[210] Heyman E, Morag I, Keidar R, Baram S, Berkovitch M.
Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study.
Pediat 2003, 112: 354-358.

[211] Hariprasad P, Sundarrajan V, Srimathy G, Suthagar B, Ramadevi, Shyla B.
Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates.
India Pediat 2002, 39:99-100.

[212] Sakhalkar VS, Merchant RH.
Therapy of symptomatic patent ductus arteriosus in preterms using mefenemic acid and indomethacin.
India Pediat 1992, 29: 313-8.

[213] Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW, Radde IC, Soldin SJ.
Indomethacin and renal function in preterm infants with persistent ductus arteriosus.
J Pediat 1979, 95(4): 583-587.

[214] Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV.
New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: two populations of patients with perforations.
J Perinatol 2006, 26(3): 185-8.

[215] Cooper-Peel C, Brodersen R, Robertson A.
Does ibuprofen affect bilirubin-albumin binding in newborn infant serum ?
Pharmacol Toxicol 1996, 79: 297-9.

[216] Gournay V, Savagner C, Thirez G, Kuster A, Roze JC.
Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants.
Lancet 2002, 359: 1486-1488.

[217] Bellini C, Campone F, Serra G.
Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus.
CMAJ 2006, 174(13): 1843-1844.

[218] Green TP, Thompson TR, Johnson DE.
Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome.
N Engl J Med 1983, 308: 743-8.

[219] Brion LP, Campbell DE.
Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants.
Cochr Libr; CD 001148. Oxford: Update Software, 2000.

[220] Seri I, Tulassay T, Kiszel J.
The use of dopamine for the prevention of the renal side effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus.
Int J Pediatr Nephrol 1984, 5: 209-14.

[221] Fajardo CA, Whyte RK, Steele BT.
Effect of dopamine on failure of indomethacin to close the patent ductus arteriosus.
J Pediat 1992, 121: 771-5.

[222] Baenziger O, Waldvogel K, Ghelfi D.
Can dopamine prevent the renal side effects of indomethacin ? A prospective randomized clinical study.
Klin Padiatr 1999, 211: 438-41.

[223] Keller RL, Tacy TA, Fields S, Ofenstein JP, Aranda JV, Clyman RI.
Combined treatment with a nonselective nitric oxide synthase inhibitor (L-NMMA) and indomethacin increases ductus constriction in extremely premature newborns.
Pediat Research 2005, 58(6): 1216-1221.

[224] Takami T, Momma K, Imamura S.
Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats.
Circ j 2005, 69: 354-358.

[224] Van Overmeire B, Van De Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P.
Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome.
J Pediat 2001, 138(2): 205-211.

[225] Simko A, Mardoum R, Merrit TA.
Effects on cerebral blood flow velocities of slow and rapid infusion of indomethacin .
J Perinatol 1994, 14: 29-35.

[226] Hammerman C, Glaser J, Schimmel MS.
Continuous vs. Multiple rapid infusions of indomethacin : effects on cerebral blood flow velocity.
Pediat 1995, 95: 244-8.

[227] Rennie JM, Cooke RW.
Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity.
Arch Dis Child 1991, 66: 55-8.

[228] Rhodes PG, Ferguson MG, Reddy NS.
Effects of prolonged versus acute indomethacin therapy in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus.
Eur J Pediat 1988, 147: 481-4.

[229] Tammela O, Ojala R, Livainen T.
Short vs prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants.
J Pediat 1999, 134: 552-7.

[230] Feigen LP, King LW, Ray J.
Differential effects of ibuprofen and indomethacin in the regional circulation of the dog.
Pharmacol Exp Ther 1982, 219: 679-84.

[231] Speziale MV, Allen RG, Henderson CR.
Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets.
Biol Neonate 1999, 76: 242-52.

[232] Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H.
Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants.
Acta Paediat 2004, 93: 999-1001.

[233] Alpan G, Eyal F, Vinograd I, Udassin R, Amir G, Mogle P.
Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants?
J Pediat 1985, 106: 277

جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

سنة 2006

أطروحة رقم 1

علاج القناة الشريانية بالأدوية: تجارب مصلحة طب المواليد بمراكش و بمستشفي سان فانسون دى بول

ألأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2006/11/30

من طرف

السيد سفيان الحلاني

المزداد في 17 مارس 1981 بمراكش

لنيل شهادة الدكتورة في الطب

الكلمات الأساسية :

مثابرة القناة الشريانية - الخداجة - أندوميتاسين – ايبوبروفين – ثدن القصبات و الرئة – التعفن الوليدى

اللجنة

السيد ع. علوى يزيدى أستاذ في أمراض الصدر	**الرئيس**
السيد ع. ابوسعد أستاذ في أمراض الأطفال	**المشرف**
السيد ع. الادريسى الدفالى أستاذ في الجراحة العامة	**حكام**
السيد ع. الختورى أستاذ في أمراض القلب	
السيد م. الصبيحى أستاذ في أمراض الأطفال	
السيدة ص. فدواش أستاذة في أمراض القلب	**مشاركة**