

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2006

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

QUALIFICATION EN PEDIATRIE

par

Soizic PARANON

Née le 8 novembre 1977 à Pontivy

présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2006

**INTERET D'UNE DEUXIEME CURE D'IBUPROFENE DANS LE
TRAITEMENT DU CANAL ARTERIEL DU PREMATURE DE
MOINS DE 32 SEMAINES D'AMENORRHEE**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Véronique GOURNAY

INTRODUCTION	4
I. LE CANAL ARTERIEL.....	6
1- <i>Embryologie – histologie</i>	6
2- <i>Physiologie</i>	7
4- <i>Canal artériel et prématuré</i>	11
II. TRAITEMENT DU CANAL ARTERIEL CHEZ LE PREMATURE	14
1- <i>Pourquoi ?</i>	14
2- <i>Quand ?</i>	14
3- <i>Qui ?</i>	15
4- <i>Comment ?</i>	17
III. OBJECTIF DE NOTRE ETUDE	23
PATIENTS ET METHODES.....	24
I. POPULATION ETUDIEE	25
1- <i>Critères d'inclusion</i>	25
2- <i>Critères d'exclusion</i>	25
II. PARAMETRES ETUDIES	26
1- <i>Caractéristiques du patient</i>	26
2- <i>Caractéristiques anténatales</i>	26
3- <i>Complications périnatales</i>	26
4- <i>Traitements reçus</i>	27
5- <i>Caractéristiques hémodynamiques et ventilatoires</i>	27
6- <i>Complications</i>	28
7- <i>Le canal artériel</i>	28
III. ANALYSES STATISTIQUES.....	29
RESULTATS	30
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION	31
II. TRAITEMENT PROLONGÉ PAR IBUPROFENE	33
1- <i>Indication du traitement</i>	33
2- <i>Efficacité du traitement</i>	33
3- <i>Facteurs influençant l'efficacité du traitement prolongé</i>	35
III. MORBIDITÉ/MORTALITÉ	39

DISCUSSION.....	40
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE	50

INTRODUCTION

Le canal artériel est essentiel pendant la vie fœtale puisqu'il permet à 90 % du débit sanguin du ventricule droit de court-circuiter la vascularisation pulmonaire à haute résistance et crée une communication entre l'artère pulmonaire et l'aorte. Physiologiquement, il se ferme au cours des 72 premières heures : ainsi, à 96 heures de vie, le canal artériel est définitivement fermé chez 95% des enfants ayant un poids de naissance >1500g [1]. Sa persistance chez l'enfant prématuré est l'anomalie cardiovasculaire la plus fréquente avec une incidence inversement proportionnelle au terme et au poids de naissance (Figure 1). Ainsi, de nombreuses études rapportent une incidence de persistance de canal artériel allant de 18 à 77% et diminuant avec l'augmentation du poids de naissance ou du terme, ceci essentiellement à partir de 30 semaines d'aménorrhée et de 1000g de poids de naissance [1-2].

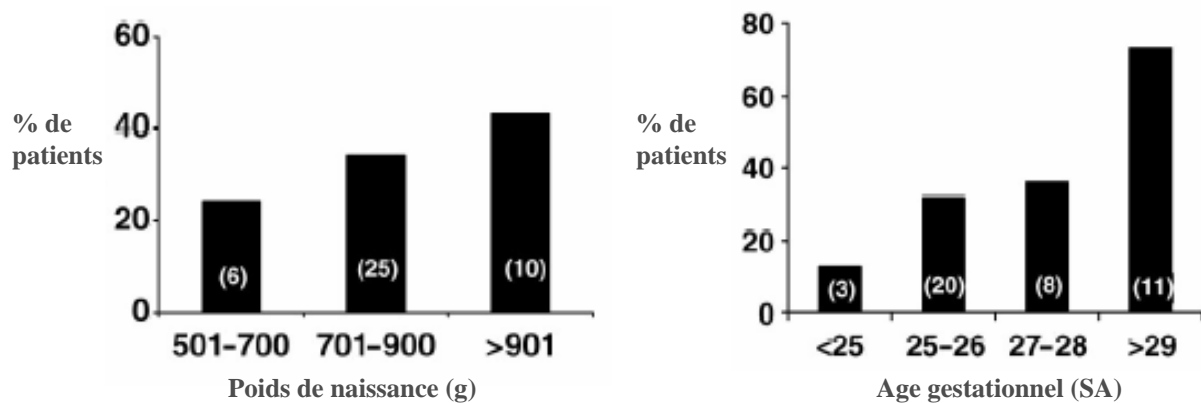


Figure 1 : Prévalence de fermeture spontanée du canal artériel en fonction du poids de naissance (g) et de l'âge gestationnel (semaines d'aménorrhée SA) selon l'étude de Koch et coll. [1].

Des troubles hémodynamiques résultant de la perméabilité du canal artériel sont observés chez 55 à 70% des enfants nés à moins de 28 semaines d'aménorrhée ou pesant moins de 1000 g à la naissance [3].

Le canal artériel crée, en post-natal, un shunt gauche-droit, et un vol diastolique facteur de risque majeur de nombreuses pathologies de l'extrême prématurité. Le traitement du canal

artériel persistant chez le prématuré permettrait, de réduire la morbidité pulmonaire, cérébrale, rénale et digestive [4-5].

L'étude des différents mécanismes de la persistance du canal a permis l'élaboration de différentes stratégies thérapeutiques. Ainsi, depuis 1976, l'indométacine, inhibiteur de cyclo-oxygénases diminuant la synthèse de prostaglandines, est largement utilisé en néonatalogie pour la fermeture du canal artériel avec une efficacité rapportée de 70-80% [6-7]. Afin d'améliorer l'efficacité de ce traitement, de nombreuses études ont rapporté l'intérêt d'une cure prolongée d'indométacine aussi bien dans le taux de fermeture du canal artériel, que dans le risque de réouverture ou de recours à un traitement chirurgical [8-9]. Plus récemment, l'ibuprofène, un autre inhibiteur de cyclo-oxygénases s'est avéré être aussi efficace que l'indométacine avec une moindre toxicité rénale [10]. Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive afin de déterminer si comme l'indométacine, l'efficacité de l'ibuprofène est augmentée par le prolongement du traitement.

I. LE CANAL ARTERIEL

1- Embryologie – histologie

Le canal artériel est un vaisseau faisant communiquer l'aorte descendante au niveau de l'isthme et l'artère pulmonaire (branche gauche le plus fréquemment).

Il est issu du 6^e arc branchial. Lors de la formation des arcs branchiaux au cours des 4^e et 5^e semaines du développement, chaque arc reçoit son nerf crânien et son artère. Ces artères, qui constituent les arcs aortiques, proviennent de l'aorte ventrale extrémité distale du tronc artériel ; elles traversent le mésenchyme des arcs branchiaux pour rejoindre l'aorte dorsale. Au cours du développement, les arcs branchiaux modifient leur position ou parfois régressent.

Le 6^e arc branchial, ou arc pulmonaire, forme, à droite, en sa partie proximale, l'artère pulmonaire droite, la partie distale involuant ; à gauche la partie distale de l'arc persiste et constitue le canal artériel [11]. Le canal artériel croît tout le long de la grossesse pour atteindre, à terme, une taille identique à celle de l'aorte descendante soit 10mm.

Chez un fœtus proche du terme, il a une épaisseur de paroi similaire à celle de l'aorte descendante. Cependant sa structure diffère :

- L'intima est mince et est essentiellement constituée de cellules endothéliales avec du tissu conjonctif lâche. Pendant le dernier trimestre de grossesse, des coussinets intimaux apparaissent à la surface endoluminale.

- la média est de type musculaire, contrairement à l'aorte de type élastique. Les fibres musculaires sont organisées de façon circulaire dans le sens horaire et anti-horaire. Elle est séparée de l'intima par une épaisse limitante interne élastique.

- A l'intérieur de l'adventice se trouvent des *vaso vasorum* participant à l'apport énergétique. Ceux-ci se trouvent à une distance maximale de la lumière délimitant une zone avasculaire tout en permettant le maintien d'une homéostasie tissulaire des différents nutriments et de l'O₂. Chez le nouveau-né à terme, cette zone avasculaire mesure environ 400-500µm, contrairement aux enfants prématurés qui ont une zone avasculaire plus mince, avec un apport de nutriments qui se fait directement à partir de la lumière vasculaire, les *vaso vasorum* n'étant, alors, que très peu fonctionnels [3].

2- Physiologie

a) Rôle sans cardiopathie

Le canal artériel est un élément indispensable pendant la vie fœtale permettant la communication entre l'artère pulmonaire et l'aorte.

La circulation systémique fœtale se fait à partir du ventricule gauche et droit avec une différence de pression minimale entre les deux pompes [12]. Cette circulation s'effectue, *in utero*, en parallèle puisque la circulation pulmonaire est non fonctionnelle. En effet, du fait de la non-ventilation du poumon et de l'hypoxie ambiante, les résistances vasculaires pulmonaires sont très élevées. Ainsi, en anténatal, l'hématose n'est pas pulmonaire mais placentaire. Le sang oxygéné issu du placenta (saturé en O₂ à plus de 90%) rejoint le cœur par la veine ombilicale. Le canal artériel, quant à lui, joue un rôle de soupape en dérivant la majeure partie du débit d'éjection du ventricule droit de l'artère pulmonaire vers l'aorte descendante (Figure 2).

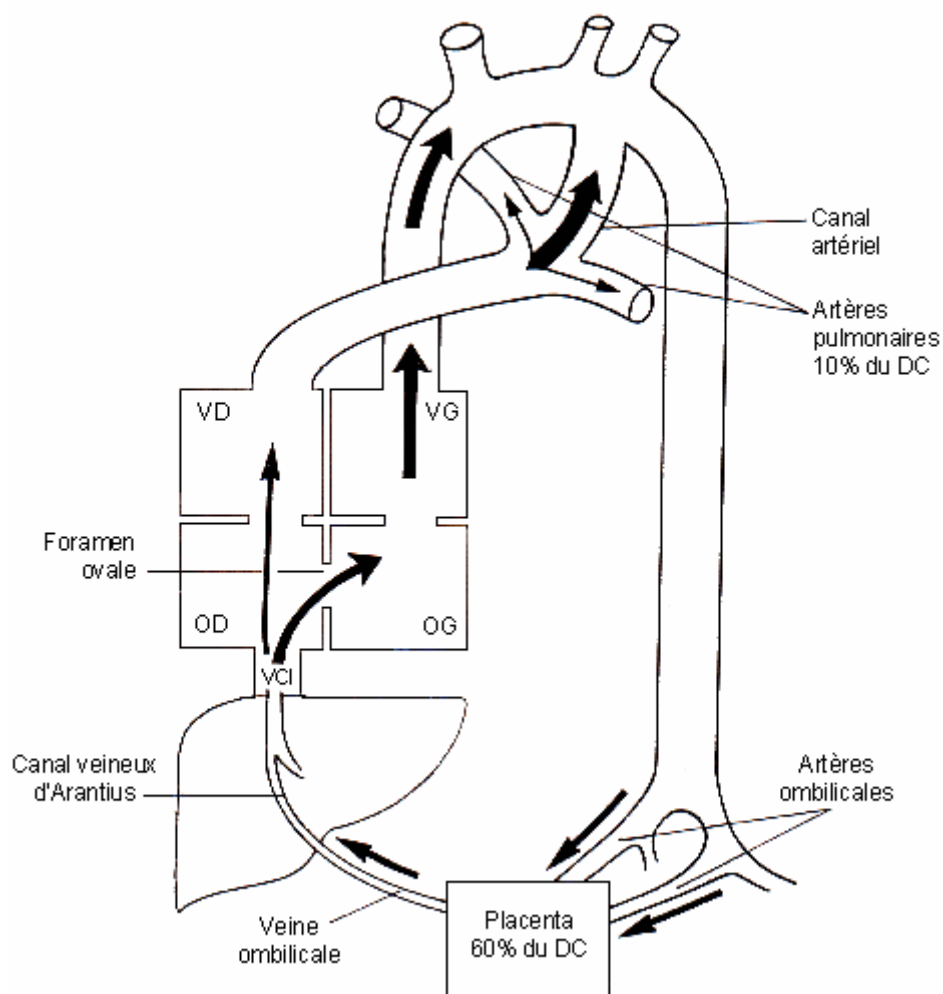


Figure 2 : Circulation fœtale : *in utero*, l'hématose se fait par le placenta, les poumons sont non fonctionnels, le canal artériel dévie la majeure partie du débit cardiaque vers l'aorte descendante.

A 20 semaines d'aménorrhée, 40% du débit cardiaque traverse le canal artériel, seul 13% est dédié à la circulation pulmonaire. Cette distribution sanguine entre ces deux compartiments dépend essentiellement des résistances pulmonaires elles-mêmes régulées par de nombreuses substances. A la fin de la grossesse, les résistances pulmonaires baissent progressivement amenant une augmentation du flux pulmonaire et par conséquent, une diminution de celui-ci dans le canal artériel [13].

In utero, de nombreux facteurs influent sur le statut ductal (Figure 3). Les basses pressions artérielles en O₂ jouent un rôle essentiel dans le maintien du canal artériel ouvert nécessaire à la circulation et donc à la survie fœtale. De plus, la vasodilatation du canal artériel dépend des résistances pulmonaires et des prostaglandines circulantes, essentiellement les prostaglandines E₂ (PGE₂) ; elles s'accumulent dans la circulation fœtale car elles sont normalement catabolisées dans le poumon en grande partie court-circuité chez le fœtus. Le NO exerce également un effet vasodilatateur essentiellement en début de grossesse [3,14].

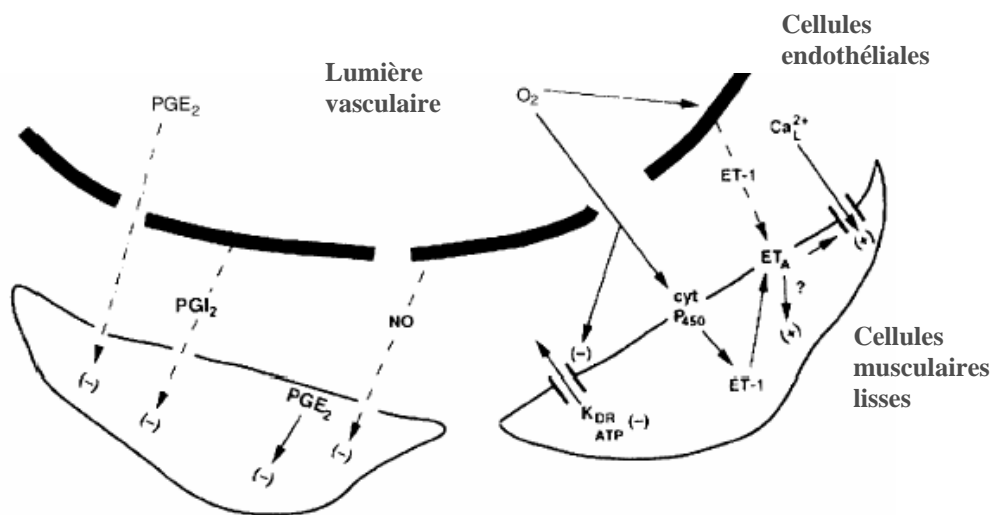


Figure 3 : Facteurs impliqués dans la persistance du canal artériel : PGE₂ (= prostaglandine E₂), PGI₂ (= prostaglandine I₂), NO (= monoxyde d'azote), K_{DR} (= canaux ioniques de potassium voltage-dépendant), cyt P₄₅₀ (= cytochrome P₄₅₀), ET₁ (= endothéline 1), ET_A (= endothéline A) [3].

Chez le nouveau-né à terme, la fermeture définitive du canal artériel s'effectue habituellement à 48-72 heures de vie en deux phases successives :

- une phase fonctionnelle où le canal artériel se ferme par contraction des cellules musculaires lisses.
- une phase anatomique de remodelage avec occlusion progressive de la lumière du canal artériel qui se trouve, après amincissement étendu de l'intima, envahie de cellules musculaires lisses issues de la média.

La constriction initiale du canal artériel est le résultat d'une balance entre des phénomènes de dilatation et de constriction. En effet, à l'approche du terme, le canal artériel présente un tonus intrinsèque de plus en plus important et qui se majore significativement à la naissance avec l'augmentation brutale de la pression artérielle en O_2 (PaO_2). Ce tonus intrinsèque s'oppose aux substances vasodilatatrices comme les prostaglandines (particulièrement PGE_2) et le NO qui jouent un rôle primordial pendant la vie fœtale dans le maintien du canal artériel (Figure 3).

Cependant, à la naissance, parallèlement à l'augmentation de la PaO_2 , le taux de PGE_2 circulant décroît et le flux sanguin à travers le canal artériel diminue du fait de la chute des résistances pulmonaires permettant ainsi la constriction du canal artériel du nouveau-né à terme.

La constriction du canal artériel amène à une diminution du débit sanguin à travers celui-ci et ses *vaso vasorum*, la zone avasculaire passant de 500 μ m à 1,2mm diminuant ainsi les apports en O_2 . Cette hypoxie stimule la synthèse de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), induisant une angiogénèse, de TGF β (Transforming Growth Factor beta), et autres facteurs de croissance ou de l'inflammation. La paroi ductale s'épaissit aggravant l'hypoxie et diminuant le passage de substances telles que le glucose, le glycogène ou l'ATP dans la media ductale. De plus, la diminution de la PaO_2 consécutive à la constriction ductale provoque un

phénomène apoptotique amenant ainsi à un véritable remodelage responsable de la fermeture permanente du ductus qui devient un ligament non contractile. [3, 15-16].

Ainsi, chez un enfant né après 36 semaines d'aménorrhée (SA), le canal artériel se ferme dans 42% des cas à 24 heures de vie, dans 78% des cas après 40 heures, dans 90% des cas après 48 heures et dans près de 100% des cas à 3 jours de vie [1].

b) Rôle en cas de cardiopathie

Si le canal artériel est indispensable pendant la vie foetale, sa présence en période post-natale est inutile. Pourtant, dans certaines cardiopathies dites ducto-dépendantes, ce canal permet un shunt entre l'artère pulmonaire et l'aorte et donc une communication entre la circulation pulmonaire et systémique. Les cardiopathies ducto-dépendantes regroupent les pathologies avec obstacle fonctionnel ou organique sur les voies pulmonaire ou aortique. Ainsi dans les cardiopathies cyanogènes, telles que l'atrésie pulmonaire à septum intacte, la tétralogie de Fallot, ou dans les cardiopathies avec obstacle aortique telles que la coarctation de l'aorte et l'interruption de l'arche aortique, le canal artériel rétablit une circulation en parallèle grâce à un shunt entre la circulation pulmonaire et systémique.

4- Canal artériel et prématuré

a) Causes de la persistance du canal artériel

La persistance d'un canal artériel ouvert chez le prématuré est fréquente avec une incidence chez le nouveau-né pesant moins de 1750g de 20 % [17]. Le canal artériel se ferme dans les 48 premières heures de vie, et le diagnostic de persistance de canal artériel est posé en cas de canal ouvert à 72 heures de vie. Physiologiquement, cette fermeture s'effectue en deux

étapes : une vasoconstriction diminuant l'apport en O₂ provoquant un remodelage complet de la paroi du canal qui devient alors un ligament avasculaire.

Chez le prématuré, le canal artériel se contracte à la naissance en réponse notamment à l'augmentation de la PaO₂. Néanmoins, la constriction est moins importante que chez le nouveau-né à terme, la sensibilité des fibres ductales à l'oxygène étant diminuée chez le prématuré et proportionnelle à l'âge gestationnel. De plus, si la diminution des métabolites énergétiques (ATP, glucose, glycogène) par diminution du flux sanguin dans le canal artériel est insuffisante pour engendrer une phase de remodelage, elle suffit pour diminuer la propriété constrictrice du canal chez le prématuré [16]. Enfin, l'hypoxie résultant de la constriction du canal artériel est moindre que celle observée chez le nouveau-né à terme limitant ainsi la phase de remodelage. En effet, la zone avasculaire des prématures est moins épaisse que chez les nouveaux-nés à terme. A 24 semaines d'aménorrhée, la paroi vasculaire mesure environ 200µm, les *vaso vasorum* sont à l'intérieur de l'adventice et ne dépassent pas la média. L'épaisseur de sa paroi permet au canal artériel de recevoir ses nutriments uniquement à partir de sa lumière. Ainsi lors de la constriction, malgré l'épaississement de la paroi, il n'existe pas comme chez le nouveau-né à terme une zone critique avasculaire et il est alors plus difficile d'obtenir un degré d'hypoxie suffisant pour déclencher la cascade inflammatoire et apoptotique essentielle à l'initiation de la phase de remodelage. Le canal artériel du nouveau-né prématuré est donc susceptible de se réouvrir en dépit d'une constriction initiale [3].

Parmi les substances vasodilatatrices du canal artériel, les plus importantes sont les PGE₂ et le NO auxquelles le nouveau-né prématuré est plus sensible qu'un nouveau-né à terme. De plus, la phase de remodelage amenant à la fermeture définitive du canal artériel implique un afflux de cellules inflammatoires (monocytes, macrophages) avec une production et une activation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (INFγ), le tumor

necrosis factor alpha (TNF α) ayant potentiellement des propriétés vasodilatatrices par des voies différentes de celles des prostaglandines ou du NO [3].

b) Conséquences de la persistance du canal artériel

Le canal artériel patent devient symptomatique avant le 7^e jour de vie dans 90% des cas [18].

A l'examen clinique, on retrouve un souffle continu sous-claviculaire gauche, des pouls bondissants, une différentielle tensionnelle avec une pression artérielle diastolique basse du fait du vol diastolique.

La persistance du canal artériel chez le prématuré amène à une symptomatologie évoluant avec l'âge post-natal :

1. dans un premier temps, le canal artériel persistant se manifeste par une aggravation du bas débit systémique observée très fréquemment dans les 24 premières heures de vie des grands prématurés. Ce bas débit systémique est dû à l'association d'une dysfonction d'un myocarde immature et d'une élévation des résistances systémiques aggravant cette dysfonction. Le canal artériel aggrave encore le bas débit systémique par un mécanisme de vol diastolique de l'aorte vers l'artère pulmonaire. Ainsi, le déséquilibre du ratio débit pulmonaire Qp / débit systémique Qs amène des conséquences très précoces de la persistance du canal artériel telles que des hémorragies intra-ventriculaires et des séquelles neurologiques [19], une insuffisance rénale, une entérocolite ulcéro-nécrosante.
2. dans un second temps, l'hyperdébit pulmonaire secondaire au shunt gauche-droit par le canal artériel favorise la survenue d'hémorragie pulmonaire [20] et une dépendance ventilatoire jusqu'à la dysplasie bronchopulmonaire [21].
3. Plus tardivement, la persistance du canal artériel peut amener à une insuffisance cardiaque par dysfonction du ventricule gauche avec dilatation des cavités gauches.

II. TRAITEMENT DU CANAL ARTERIEL CHEZ LE PREMATURE

1- Pourquoi ?

La persistance du canal artériel chez le prématuré a des conséquences hémodynamiques, observées chez 55 à 70% des enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée ou pesant moins de 1000 grammes, responsables d'une symptomatologie pulmonaire, cérébrale, rénale, ou digestive non négligeable [3]. Très précocement, des signes de bas débit systémique par vol diastolique peuvent s'installer avec des troubles neurologiques, digestifs, ou rénaux. A 2-3 jours de vie, le shunt gauche-droit via le canal artériel crée un hyperdébit pulmonaire augmentant le risque d'hémorragie pulmonaire puis de dysplasie bronchopulmonaire. Enfin, la persistance du *ductus arteriosus* peut provoquer une insuffisance cardiaque par dysfonction du cœur gauche. Cette morbidité associée au canal artériel du prématuré motive plus ou moins tardivement la fermeture médicamenteuse ou chirurgicale de celui-ci.

2- Quand ?

Le canal artériel est maintenu ouvert *in utero* grâce essentiellement aux prostaglandines notamment les prostaglandines E₂. Au 3^e trimestre de grossesse, le NO a également un effet vasodilatateur maximal et primordial. Le nouveau-né prématuré est plus sensible à ces substances vasodilatatrices du canal artériel qu'un nouveau-né à terme. Si l'efficacité des inhibiteurs de prostaglandines *in utero* est maximale au 3^e trimestre et est favorisée par les glucocorticoïdes et le stress fœtal [22], de nombreuses études cliniques ont rapporté une diminution de l'efficacité de ces antagonistes tels que l'indométacine avec l'augmentation de l'âge post-natal. Par contre, l'association d'indométacine et d'inhibiteurs de NO synthase

administrée quelques jours après la naissance serait plus efficace que l'indométacine seul [23].

« Quand traiter un canal artériel » reste une question en suspens. Il existe trois attitudes dans le traitement du canal artériel persistant chez le prématuré :

1. Traitement symptomatique = traitement débuté à l'apparition de complications hémodynamiques du shunt ductal.
2. Traitement présymptomatique = traitement débuté lorsque le canal artériel est cliniquement ou échographiquement apparent sans être symptomatique.
3. Traitement prophylactique = traitement débuté dès les premières heures de vie quel que soit le « statut ductal ».

Tous les essais thérapeutiques comparant entre elles ces différentes stratégies ont montré que plus le traitement est précoce, plus il diminue l'incidence de canal artériel symptomatique et de ligature chirurgicale par rapport à un traitement de recours plus tardif, sans toutefois diminuer la morbidité liée à la prématurité ni la mortalité. Il faut néanmoins souligner que tous ces essais comprenaient un bras de traitement de recours, et qu'aucun ne comprenait un bras sans aucune intervention sur le canal artériel. Cette méthodologie explique probablement le fait qu'aucune étude à ce jour n'a encore fait la preuve que le fait de traiter le canal artériel du prématuré diminue l'incidence des complications de la prématurité et améliore la survie.

Actuellement, la stratégie thérapeutique la plus couramment utilisée est le traitement curatif très précoce, c'est-à-dire avant l'apparition de complications hémodynamiques [24-30].

3- Qui ?

Le diagnostic de canal artériel persistant peut se poser à partir de signes cliniques apparaissant parfois avec un délai non négligeable. Dans les 3-4 premiers jours de vie, des pouls bondissants, un souffle cardiaque, une augmentation de la différentielle tensionnelle

systolique/diastolique peuvent faire suspecter la persistance d'un canal artériel sans que celui-ci soit hémodynamiquement significatif : à J1 le souffle a une sensibilité et une spécificité de 0%, et à J3 une sensibilité de 31% et une spécificité de 99%. A partir de 7 jours de vie, le souffle a une spécificité de 94% et une sensibilité de 79%. Ainsi les signes cliniques seuls peuvent retarder le diagnostic de canal artériel persistant chez le prématuré [31].

L'échocardiographie permet un diagnostic et une évaluation hémodynamique précoces du canal artériel persistant. Le shunt gauche-droit peut être quantifié par le ratio du débit pulmonaire Qp sur le débit systémique Qs. Lorsque le canal artériel est isolé, le débit pulmonaire est mesuré à partir du débit ventriculaire gauche et le débit systémique à partir du débit ventriculaire droit. Cependant, chez le nouveau-né, *a fortiori* prématuré, il persiste souvent un shunt supplémentaire par le foramen ovale. Evans et Iyer ont mis en évidence une corrélation entre le Qp/Qs et le diamètre du canal artériel en doppler couleur : chez un enfant de moins de 1500g : un diamètre ductal supérieur à 1,5mm est hémodynamiquement significatif ; un diamètre ductal supérieur à 2 mm correspond à un Qp/Qs supérieur à 2 [32]. Récemment une équipe française a proposé d'exprimer le diamètre ductal en fonction du poids, et a démontré la significativité du canal artériel pour un diamètre excédant 1,4mm/kg [33]. Le ratio diamètre de l'oreillette gauche sur diamètre de l'aorte est une mesure échocardiographique indirecte qui permet d'estimer le volume du shunt ductal. Le flux diastolique dans l'aorte descendante est un autre bon reflet du Qp/Qs ; cependant il aurait tendance à disparaître alors que le shunt ductal augmente. De même, le doppler pulsé peut mettre en évidence un flux diastolique dans l'artère pulmonaire gauche, marqueur de la significativité du canal artériel persistant si sa vitesse excède 0,2m/s.

Ainsi l'évaluation de l'équipe lilloise des différents marqueurs de canal artériel persistant et significatif a montré la pertinence de :

1. Ratio diamètre de l'oreillette gauche sur diamètre de l'aorte ascendante ($> 1,4$)

2. Diamètre du canal artériel en doppler couleur ($> 1,4\text{mm/kg}$)
3. Vitesse télédiastolique ou vitesse moyenne du flux dans l'artère pulmonaire gauche (respectivement $> 0,2\text{m/s}$; $> 0,42\text{m/s}$) [33].

4- Comment ?

a) Traitement médical

Les prostaglandines jouent, *in utero*, un rôle majeur dans le maintien de la perméabilité ductale. Parmi les prostaglandines, PGE_2 est la plus vasodilatatrice pour le *ductus arteriosus*. Le prématuré est plus sensible aux propriétés vasodilatatrices des prostaglandines que le nouveau-né à terme. Les prostaglandines sont issues de l'acide arachidonique et sont transformées par la prostaglandine synthase et sa coenzyme cyclo-oxygénase enzyme (cox-enzyme) qui régulent ainsi leur production. Il existe trois types de cox-protéines : cox1 essentiellement « constitutive », cox2 jouant un rôle dans l'inflammation, et cox3, dérivée de cox1, récemment mise en évidence. Différentes études ont néanmoins démontré l'intrication des rôles de ces différentes cox-protéines. Les prostaglandines E_2 agissent via différents récepteurs EP qui appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G et qui ont des propriétés vasodilatatrices ou vasoconstrictrices. Au niveau du tissu ductal fœtal, les récepteurs EP2, EP3, EP4 à action vasodilatatrice sont principalement observés.

L'inhibiteur de cyclo-oxygénase (cox) est une modalité thérapeutique intéressante basée sur ces données biochimiques. L'indométacine et l'ibuprofène sont des inhibiteurs non sélectifs de cyclo-oxygénase, largement utilisés en néonatalogie dans le traitement du canal artériel du prématuré.

Indométacine

Inhibiteur de cox 1 et 2 non sélectif, l'indométacine est utilisé depuis 1976 dans le traitement du canal artériel persistant du prématuré avec une efficacité rapportée de 70 à 80% [7,17,34]. Cependant, les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée, même asymptomatiques, présentant un shunt résiduel échographique après un traitement conventionnel par indométacine, ont un risque élevé (>85%) de réouverture du canal ; *a contrario* si aucun shunt résiduel n'est mis en évidence en doppler après le traitement, le risque de récurrence n'est alors que de 20% [35].

Certaines études ont suggéré l'intérêt d'un traitement prolongé par indométacine dans la fermeture du canal artériel du nouveau-né. Comparé à un traitement conventionnel de 3 doses, un traitement prolongé augmente le nombre de canaux artériels fermés à la fin du traitement, diminue les récurrences et les recours au traitement chirurgical [8-9]. D'autres ont rapporté un taux de réouverture ductale identique voire plus fréquent lors d'un traitement prolongé [36-37]. Certaines équipes concluent même à l'absence d'intérêt d'un traitement prolongé par indométacine avec un risque accru d'entérocolite ulcéro-nécrosante [38-39]. La disparité de ces résultats peut s'expliquer par la différence de degré de constriction du canal artériel à la fin du traitement conventionnel. En effet, le facteur déterminant de la fermeture permanente du canal artériel après traitement standard par indométacine est l'importance de la constriction musculaire du canal artériel amenant à la formation de la zone avasculaire hypoxique, point de départ de la cascade de remodelage ductal [40].

Quelques réserves sont apparues sur l'utilisation de l'indométacine, en raison de ses effets sur la perfusion rénale, cérébrale et intestinale. En effet, l'indométacine diminue le flux sanguin cérébral, modifie l'autorégulation cérébrovasculaire et diminue l'oxygénation mitochondriale [41]. Ce traitement peut être responsable d'insuffisance rénale transitoire, d'oligurie, d'hémorragie digestive et pulmonaire [42]. D'autres effets secondaires ont été rapportés tels

que la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante, de perforation digestive isolée [43], de saignements digestifs et pulmonaires, de dysfonction plaquettaire, la thrombocytopénie étant une des contre-indications à l'indométacine [42]. Ces complications ont ainsi tempéré l'enthousiasme des néonatalogues vis-à-vis de ce traitement qui a pourtant été décrit récemment comme probablement protecteur par son action anti-inflammatoire de lésions de la substance blanche fréquemment rencontrées dans l'extrême prématurité [44].

Ainsi, malgré son efficacité rapportée dans la fermeture permanente du canal artériel du nouveau-né et même s'il apparaît comme diminuant le taux d'hémorragie intra-ventriculaire stade III-IV [36], le traitement prolongé par indométacine n'est pas définitivement recommandé dans la fermeture du canal artériel du prématuré [45].

Ibuprofène

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien avec une structure d'acide 2-arylpropionique inhibant les cyclo-oxygénases de type 1 et 2. Il diminue le taux de prostaglandines plasmatiques essentiellement PGE₂ et 6-keto-PGF_{1α} (métabolite de la prostacycline) impliquées dans la persistance du canal artériel. Les taux plasmatiques les plus bas sont obtenus environ 72 heures après le début du traitement (Figure 4) [46].

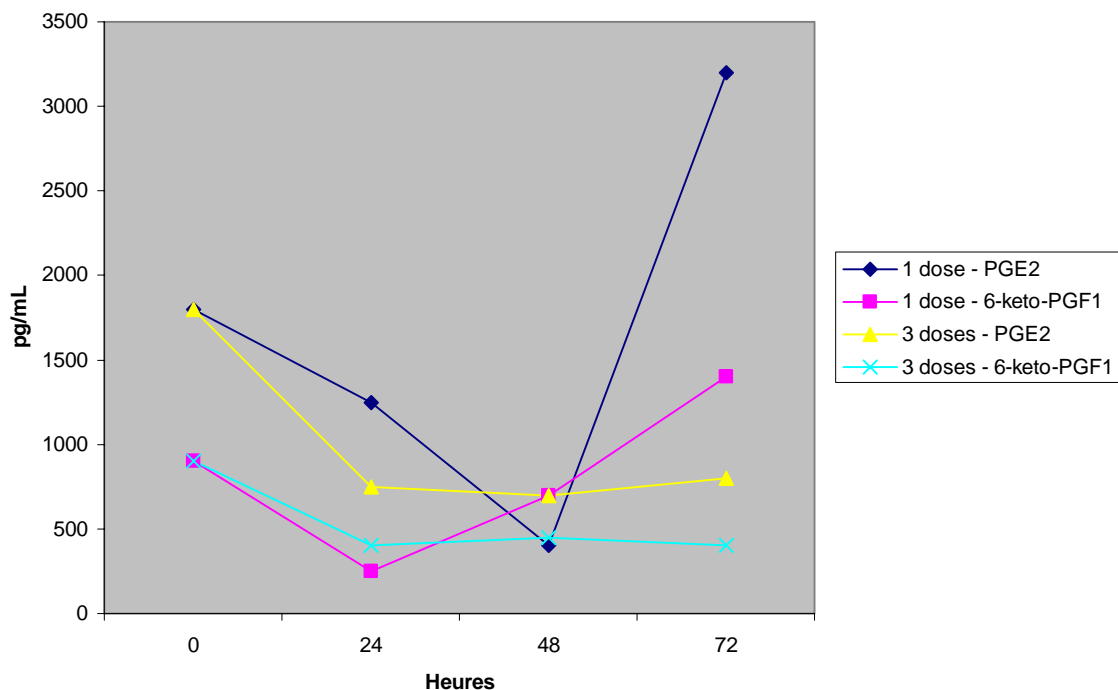


Figure 4 : Evolution du taux plasmatique de prostaglandines (pg/mL) après traitement par ibuprofène [46].

L'ibuprofène a principalement un métabolisme hépatique impliquant le cytochrome P450 (plus particulièrement les sous familles CYP2C9 et CYP2C8) et se transforme en un métabolite pharmacologiquement inactif. Il est excrété principalement dans les urines (environ 80%), l'élimination biliaire étant inférieure à 2%. La pharmacocinétique de cet inhibiteur de cox varie énormément selon l'âge avec une demi-vie rapportée à $30,5 \pm 4,2$ heures chez le prématuré recevant de l'ibuprofène dans les 12 premières heures de vie et $1,6 \pm 0,7$ heures chez l'enfant âgé de 3 mois à 10 ans. De plus, il existe une variabilité inter-individuelle importante chez les prématurés. De nombreux facteurs interviennent dans le métabolisme de l'ibuprofène tels que la co-administration de drogues, le taux d'albumine et de bilirubine, la fonction rénale et le polymorphisme génétique des gènes codant pour la famille de cytochrome CYP2C. Enfin, la pharmacodynamique elle-même influence la pharmacocinétique du traitement par ibuprofène chez le prématuré puisque la fermeture

progressive du canal artériel diminue le vol diastolique et améliore ainsi la perfusion rénale diminuant le compartiment extra-cellulaire et ainsi le volume de distribution de l'ibuprofène entre le premier et le dernier jour de la cure [47]. La capacité de l'ibuprofène à fermer le canal artériel a tout d'abord été démontrée chez l'animal sans que le traitement affecte le flux sanguin cérébral, intestinal ou rénal [48]. Plus récemment, l'ibuprofène a été rapporté comme efficace dans la fermeture du canal artériel du prématuré sans réduire le flux sanguin mésentérique, rénal [49] ou cérébral [50-51]. Ainsi, si l'indométacine aujourd'hui est un traitement de choix dans le traitement médical du canal artériel chez le nouveau-né prématuré, ses effets secondaires digestifs, rénaux ou cérébraux ont amené à différentes études comparant les deux inhibiteurs de cyclo-oxygénases. Van Overmeire et coll ont démontré que l'ibuprofène était aussi efficace que l'indométacine dans la fermeture du canal artériel du prématuré avec une diminution significative de l'incidence d'oligurie et d'insuffisance rénale chez les prématurés traités par ibuprofène [52]. Dans une étude comparative randomisée en double aveugle, Patel a également observé une diminution de l'incidence du canal artériel persistant sans effet sur le flux sanguin cérébral [51].

b) Traitement chirurgical

Chez le prématuré, 79% des canaux artériels persistants se ferment par traitement médicamenteux et en cas d'échec de ce dernier, nous avons recours au traitement chirurgical. De plus la fermeture chirurgicale du canal artériel est nécessaire en cas de contre-indications au traitement médicamenteux telles que l'insuffisance rénale, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, des saignements actifs. La chirurgie précoce du canal artériel avant toute tentative de traitement médicamenteux en l'absence de contre-indication de celui-ci, n'a pas montré une amélioration de la survie [53].

Les deux techniques chirurgicales les plus utilisées sont la ligature et la section-suture. La ligature se fait par thoracotomie gauche. Après affaissement du poumon gauche et identification du nerf récurrent qui passe à proximité, le canal artériel est lié de façon circonférentielle avec du fils à suture non résorbable ou occlus avec un « clip ».

La section-suture est également réalisée par thoracotomie gauche. Le poumon gauche est affaissé, le canal artériel identifié, après mise en place de clamps aux extrémités du celui-ci, il est sectionné puis la partie aortique, puis l'extrémité pulmonaire sont suturées.

La mortalité est faible entre 0 et 10 % et la morbidité entre 1 et 16 % [54]. Récemment une étude anglaise rapporte un taux de survie à 98% à 7 jours post-opératoires et 92% à 30 jours post-opératoires [55]. Les suites post-opératoires sont généralement simples mais peuvent être marquées essentiellement par :

- des complications médiastinales avec atteinte du nerf récurrent (4% de paralysie vocale chez le nouveau-né).
- un pneumothorax.
- un chylothorax.
- une atélectasie.
- des saignements, le tissu ductal étant fragile et facilement hémorragique.

Les résultats sont comparables à ceux obtenus après traitement médicamenteux avec reperméabilisation possible après ligature. Une étude a comparé la suture chirurgicale initiale au traitement médical pour la fermeture du canal artériel et n'a pas retrouvé de différence significative concernant la mortalité, le taux de dysplasie bronchopulmonaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, ou d'hémorragie intra-ventriculaire. On observait par contre une augmentation des pneumothorax et des rétinopathies grade III et IV du prématuré dans le groupe chirurgical [17].

III. OBJECTIF DE NOTRE ETUDE

Le traitement du canal artériel persistant du prématuré reste un sujet très controversé tant dans son utilité, que dans le type de traitement à utiliser, le mode, et la chronologie d'administration.

Récemment, l'intérêt d'un traitement prolongé par indométacine dans la fermeture du canal artériel du prématuré a été rapporté [8-9, 40]. L'équipe de Tammela discute même les avantages apportés par le prolongement de ce traitement [38]. Cependant, aucune étude n'a évalué à ce jour un traitement prolongé par ibuprofène.

Nous avons réalisé une étude pilote rétrospective afin d'évaluer l'intérêt d'une deuxième cure d'ibuprofène dans la fermeture du canal artériel du prématuré. Nous en avons étudié l'efficacité et les effets secondaires. Enfin, nous avons tenté de mettre en évidence des facteurs pouvant influencer l'efficacité du traitement prolongé.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive afin d'évaluer l'intérêt d'une deuxième cure d'ibuprofène PEDEA[®] dans la fermeture du canal artériel du prématuré. Pour cela, nous avons étudié l'efficacité et la survenue d'éventuels effets secondaires de l'adjonction d'au moins une 4^e dose d'ibuprofène à des extrêmes prématurés ayant déjà reçu une cure complète (comprenant 3 doses) inefficace.

I. POPULATION ETUDIEE

1- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de notre étude sont :

- nouveaux-nés prématurés.
- Age gestationnel ≤ 32 semaines d'aménorrhée.
- Enfants hospitalisés dans le service de réanimation néonatale du CHU de Nantes entre octobre 2004 et 2005.
- Enfant ayant reçu au moins une 4^e dose d'entretien (= 5mg/kg/j) d'ibuprofène PEDEA[®] après un traitement standard (dose de charge = 10mg/kg puis doses d'entretien = 5mg/kg/24h pendant 2 jours) de fermeture de canal artériel débuté devant un canal artériel perméable d'un diamètre supérieur ou égal à 1,5mm diagnostiqué par échographie cardiaque dans les premières 24 heures de vie.

L'étude a été réalisée à partir des dossiers des enfants inclus.

2- Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de notre étude sont :

- nouveaux-nés à terme.
- Age gestationnel > 32 semaines d'aménorrhée.
- Enfants n'ayant pas reçu une première cure d'ibuprofène complète.

II. PARAMETRES ETUDIÉS

Différentes données ont été relevées à partir des dossiers des enfants :

1- Caractéristiques du patient

- âge gestationnel.
- poids, taille, périmètre crânien de naissance. Retard de croissance intra-utérin RCIU (poids de naissance < -3DS).
- sexe.
- durée d'hospitalisation.

2- Caractéristiques anténatales

- gémeauté de la grossesse.
- cure de corticoïdes anténatale.
- prise d'AINS pendant la grossesse.

3- Complications périnatales

- rupture prématurée des membranes > 8 jours.
- chorioamniotite (fièvre maternelle, syndrome inflammatoire chez la mère).

- hématome rétro-placentaire.
- anomalies du liquide amniotique.
- naissance par césarienne ou voie basse.
- score d'Apgar à 5 minutes de vie.
- score CRIB (= Clinical Risk Index for Babies).
- infection materno-fœtale documentée (prélèvement bactériologique positif associé à un syndrome inflammatoire).

4- Traitements reçus

- administration de surfactant CUROSURF®.
- traitement par amines (dopamine ou noradrénaline).
- traitement par hydrocortisone pendant les premières 24 heures.
- traitement par corticoïdes en post-natal.
- apports hydriques (mL/kg/j) pendant les cures d'ibuprofène.
- alimentation : quantité en mL/j (le jour précédent et 7 jours suivant la 1^e et 2^e cure d'ibuprofène), âge d'autonomie alimentaire.

5- Caractéristiques hémodynamiques et ventilatoires

- pression artérielle moyenne PAM (moyenne des PAM quotidiennes, le jour précédent et 7 jours suivant la 1^e et 2^e cure d'ibuprofène).
- diurèse (mL/kg/j) (le jour précédent et 7 jours suivant la 1^e et 2^e cure d'ibuprofène).
- mode ventilatoire avec pressions moyennes (le jour précédent et 7 jours suivant la 1^e et 2^e cure d'ibuprofène).
- FiO₂ pendant les premières 24 heures de vie.

6- Complications

- entérocolite ulcéro-nécrosante.
- hémorragie pulmonaire.
- infection nosocomiale avec hémoculture positive.
- dysplasie broncho-pulmonaire.
- leucomalacie périventriculaire.
- hémorragie intra-ventriculaire : type I, II, III ou IV.
- créatininémie, natrémie (le jour précédent et 7 jours suivant la 1^e et 2^e cure d'ibuprofène).
- décès, âge du décès.

7- Le canal artériel

- âge du diagnostic, taille du canal artériel, rapport OG/aorte lors du diagnostic.
- âge d'administration de la 1^e cure d'ibuprofène.
- état du canal artériel après la 1^e cure d'ibuprofène : large ($\geq 2\text{mm}$), constricté ($< 2\text{mm}$), fermé.
- intervalle de temps entre la 1^e et la 2^e cure d'ibuprofène.
- âge d'administration de la 2^e cure d'ibuprofène.
- état du canal artériel après la 2^e cure d'ibuprofène.
- intervalle de temps entre la 2^e cure d'ibuprofène et la chirurgie.
- fermeture chirurgicale du canal artériel, âge de la chirurgie.
- nombre de doses lors de la 2^e cure (2^e cure complète = 5mg/kg/j pendant 3 jours).

III. ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats ont été exprimés sous forme de médiane (1^e quartile - 3^e quartile). Nous avons utilisé le logiciel statistique SPSS version 10.0. La comparaison des pourcentages entre la population cible et la population contrôle est effectuée à partir du test de χ^2 ; la comparaison des médianes par le test de U Mann-Whitney. Nous avons effectué une régression logistique afin de tenter de mettre en évidence des facteurs indépendants d'efficacité du traitement prolongé du canal artériel par ibuprofène. La significativité des résultats a été retenue pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Nous avons recensé 22 patients nés avant 32 semaines d'aménorrhée, hospitalisés dans le service de réanimation néonatale du CHU de Nantes entre octobre 2004 et octobre 2005, et ayant reçu au moins une 4^e dose d'ibuprofène (5mg/kg/j) pour un canal artériel persistant échographiquement après un traitement standard par 3 doses de PEDEA® : 10mg/kg, puis 5mg/kg puis 5mg/kg. Trois patients ont été exclus, 1 considéré perdu de vue le dossier clinique étant incomplet, 2 ne répondant pas aux critères d'inclusion. Ainsi 19 patients ont été étudiés.

Le tableau 1 décrit les caractéristiques des 19 patients inclus, leur contexte de naissance et le traitement reçu pendant leur séjour hospitalier.

Tableau 1 : Description de la population.**Caractéristiques des patients :**

Age gestationnel (SA)	27(26,5-27)
Poids (g)	935 (780-1212,5)
Retard de croissance intra-utérin	4 / 19
Sex ratio	11 garçons/8 filles
Grossesse multiple	7 / 19 (6 gémellaires, 1 triple)

Contexte de naissance :

Inborn	18/19
Rupture de la poche des eaux > 8 jours	2/19
Chorioamniotite	6/19
Hématome rétro-placentaire	4/19
Corticothérapie anténatale	15/19
Naissance par césarienne	13/19
Score Apgar	8,5 (8-10)
Score de CRIB	2,5 (1-6,25)

Traitement reçu :

Surfactant artificiel	17/19
Amines vaso-actives	4/19
Ventilation invasive ; ventilation à pression expiratoire positive	15/19 ; 14/19
Apports hydriques lors de la 1 ^e cure d'ibuprofène (mL/kg/j)	124
Apports hydriques lors de la 2 ^e cure d'ibuprofène (mL/kg/j)	136

II. TRAITEMENT PROLONGÉ PAR IBUPROFENE

1- Indication du traitement

L'âge médian lors du diagnostic échographique du canal artériel persistant était de 2 jours (1-2,5). Le traitement par ibuprofène a été institué à 2 jours de vie (1-5,5) : 10mg/kg/j le 1^e jour, 5mg/kg/j les 2^e et 3^e jours.

L'état du canal artériel et son évolution après chaque cure d'ibuprofène sont décrits Figure 5.

Le délai de mise en route d'une deuxième cure était variable. Neuf patients sur 19 avec un canal artériel persistant échographiquement et/ou symptomatique (4 canaux ouverts et 5 canaux constrictés) ont reçu une deuxième cure d'ibuprofène immédiatement après la première. Les 10 autres patients ont reçu la deuxième cure d'ibuprofène 6 jours (5-8,25) après la fin de la 1^e cure.

Deux patients sur 19 n'ont pas reçu une 2^e cure complète d'ibuprofène : chez le premier, le traitement a été stoppé pour la survenue d'une insuffisance rénale avec augmentation de la créatininémie après la 1^e dose de la 2^e cure (94 $\mu\text{mol/L}$) ; chez le second, pour la survenue d'une perforation digestive après la 1^e dose de la 2^e cure.

2- Efficacité du traitement

Le statut ductal variait entre les différents temps du traitement (Figure 5). Après la 1^e cure d'ibuprofène, on dénombrait 8 canaux artériels ouverts et 11 canaux artériels constrictés ou fermés.

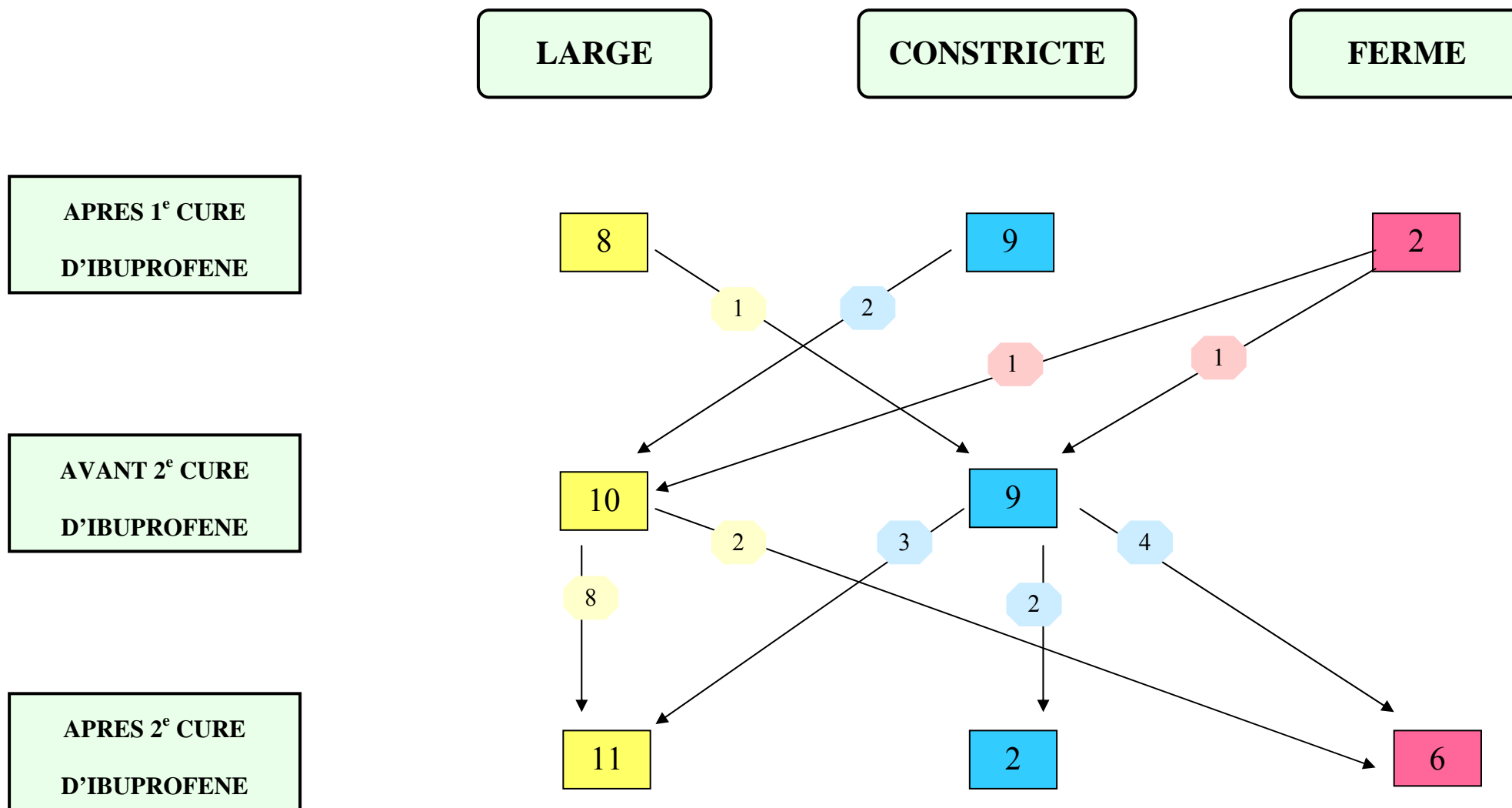


Figure 5 : Effets du traitement par ibuprofène et évolution du statut ductal :

- Après la 1^e cure d'ibuprofène : 8 canaux artériels étaient larges, 9 canaux artériels constrictés et 2 fermés
- Avant la 2^e cure : seuls 9 canaux étaient constrictés, 10 étaient larges et aucun fermé
- Après la 2^e cure d'ibuprofène, 6 canaux artériels étaient fermés définitivement, 2 étaient constrictés et 11 sont restés larges.

Après la 2^e cure d'ibuprofène, 6 canaux artériels étaient définitivement fermés, un canal artériel s'est réouvert 12 jours après la fin du traitement, et 12 canaux artériels sont restés ouverts (dont 2 ont reçu une 2^e cure incomplète) (Tableau 2).

Tableau 2 : Etat des canaux artériels après la 1e cure, avant la 2e cure d'ibuprofène et à la fin du traitement prolongé.

	LARGE	CONSTRICTE	FERME
APRES 1^E CURE D'IBUPROFENE	8	9	2
AVANT 2^E CURE D'IBUPROFENE	10	9	0
APRES 2^E CURE D'IBUPROFENE	11	2	6

Au total, après un traitement prolongé par ibuprofène, 11 enfants ont bénéficié d'une fermeture chirurgicale du canal artériel : 10 canaux artériels estimés larges, et 1 canal artériel constricté.

L'indication chirurgicale n'a pas été portée pour deux enfants ayant un canal artériel persistant, l'un mesurant 2mm et l'autre 1,5mm ; une simple surveillance a été préconisée.

3- Facteurs influençant l'efficacité du traitement prolongé

A partir de tests non paramétriques, nous avons comparé le groupe de patients ayant un canal artériel persistant malgré deux cures d'ibuprofène (soit 13 patients dont 2 ont reçu une 2^e cure

incomplète) et le groupe de patients ayant un canal artériel fermé après prolongement du traitement (soit 6 patients) (Tableau 2). Si nous avons mis en évidence des différences entre les deux groupes concernant des paramètres pouvant potentiellement influencer l'efficacité du traitement, celles-ci sont restées non significatives (Tableau 3). Pourtant deux facteurs apparaissent plus particulièrement en proportion différente entre les deux populations : l'état constricté du canal avant la 2^e cure et l'absence de délai entre la 1^e et la 2^e cure d'ibuprofène. Chez les enfants pour lequel le traitement prolongé a été efficace, le caractère « constricté » tendait à être plus fréquent après la 1^e cure (67% versus 54%) et surtout juste avant la 2^e cure (67% versus 38%). Par ailleurs, la deuxième cure d'ibuprofène a plus souvent été immédiatement administrée juste après la 1^e cure dans le groupe ayant fermé son canal artériel (intervalle de temps entre les deux cures = 0 jours versus 5 jours).

Par ailleurs, les enfants ayant un canal artériel persistant après une deuxième cure d'ibuprofène tendent à avoir reçu plus souvent du surfactant (92% versus 83%), ils ont plus souvent été ventilés de manière invasive que le groupe d'enfants ayant un canal artériel fermé (85% versus 67%). Par contre, la proportion de garçons est moins importante dans le groupe de canal artériel persistant (54% versus 67%). Les enfants n'ayant pas fermé leurs canaux après la deuxième cure sont moins souvent nés dans un contexte de chorioamniotite (23% versus 50%).

Nous observons peu de différences entre les enfants ayant un canal artériel persistant après une deuxième cure d'ibuprofène et les enfants ayant un canal artériel fermé après un traitement prolongé concernant les paramètres suivants : la corticothérapie en anténatal, le traitement par des amines, la quantité d'apports hydriques lors de la 1^e et la 2^e cure, la FiO₂ des premières 24 heures et l'âge de la 1^e et de la 2^e cure d'ibuprofène.

L'âge gestationnel des enfants appartenant aux deux groupes est identique (27 semaines d'aménorrhée), ils tendent à avoir le même poids (935g versus 947g) et il y a autant de retard de croissance intra-utérin dans les deux groupes (23% versus 17%).

Nous observons des tendances entre les deux groupes concernant l'état du canal artériel après la 1^e cure et juste avant la 2^e, l'intervalle de temps entre les deux cures, le sexe, le contexte infectieux à la naissance, le traitement par surfactant et le type de ventilation. Cependant, celles-ci restent non significatives (Tableau 3). Etant donné les résultats de l'analyse univariée, il n'y avait pas lieu d'effectuer une régression logistique afin d'identifier des facteurs indépendants influençant l'efficacité d'une deuxième cure d'ibuprofène dans la fermeture définitive du canal artériel du prématuré.

Tableau 3 : Caractéristiques des 2 groupes : canal artériel persistant ou fermé après 2e cure d'ibuprofène.

	CANAL ARTERIEL PERSISTANT	CANAL ARTERIEL FERME
AGE GESTATIONNEL (SA)	27 (26-27)	27 (27-27)
RCIU	3/13	1/6
POIDS DE NAISSANCE (g)	935 (760-1005)	947 (847,5-1041,5)
SEXE MASCULIN	7/13	4/6
CORTICOTHERAPIE ANTENATALE	10/13	5/6
CHORIOAMNIOTITE	3/13	3/6
SURFACTANT	12/13	5/6
AMINES	3/13	1/6
APPORTS HYDRIQUES LORS DE LA 1^E CURE (mL/kg)	125 (115-127)	124,5 (115-127)
APPORTS HYDRIQUES LORS DE LA 2^E CURE (mL/kg)	148 (125-154)	137 (122-152)
VENTILATION	11/13	4/6
FIO₂ (%)	25 (25-30)	25 (25-30)
AGE DE LA 1^E CURE	2 (1-4)	2,5 (2-7,5)
AGE DE LA 2^E CURE	10 (7-12)	10,5 (5,25-15,75)
CANAL CONSTRICTE OU FERMEAPRES LA 1^E CURE	7/13	4/6
CANAL CONSTRICTE AVANT LA 2^E CURE	5/13	4/6
INTERVALLE ENTRE LA 1^E CURE ET LA 2^E CURE	5 (0-6)	0 (0-4,5)

III. MORBIDITÉ/MORTALITÉ

La durée d'hospitalisation médiane était de 78,5 jours (63,25-98,5). On dénombre 3 décès soit une mortalité de 16 %. Pour 3/19 enfants, nous avons enregistré une créatininémie > 90µmol/L dès la 1^e cure d'ibuprofène. Un de ces enfants a récidivé après administration de la dose n°1 de la deuxième cure débutée immédiatement après la première, amenant à l'arrêt du traitement. Lors de la 2^e cure, nous avons enregistré chez 2/19 enfants une créatininémie > 90µmol/L après la fin du traitement. Parmi ces enfants, aucun n'a présenté d'épisode d'oligo-anurie. Nous avons observé une hyponatrémie (Na = 128µmol/L) chez un enfant ayant présenté une insuffisance rénale 3 jours après la fin de la 2^e cure d'ibuprofène.

Un enfant a présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante traitée médicalement à 35 jours de vie soit 19 jours après l'administration de la dernière dose d'ibuprofène. Une perforation digestive a été observée chez un enfant après la 1^e dose de la deuxième cure d'ibuprofène amenant à l'arrêt de la 2^e cure.

Un enfant a présenté une rétinopathie du prématuré. 10/19 enfants ont présenté une complication neurologique : 5/19 une HIV I, 3/19 une HIV II, 1/19 HIV III et 1 enfant une leucomalacie périventriculaire.

Deux enfants ont présenté une hémorragie pulmonaire. 14/19 enfants inclus ont eu au moins une hémoculture positive durant leur hospitalisation.

DISCUSSION

Une deuxième cure d'ibuprofène a permis la fermeture définitive de 6 sur 19 canaux artériels qui restaient hémodynamiquement significatifs en échocardiographie, après une première cure.

Des complications rénales, digestives et neurologiques sont observées après l'adjonction de cette seconde cure d'ibuprofène.

Deux facteurs apparaissent prédictifs de l'efficacité d'une deuxième cure d'ibuprofène à l'issue d'une première cure incomplètement efficace : le caractère constricté du canal artériel et l'absence de délai entre les deux cures.

Dans notre étude, lors d'un échec du traitement standard du canal artériel du prématuré par ibuprofène, l'adjonction d'une deuxième cure a permis sa fermeture dans un tiers des cas (6/19) et a permis d'éviter un traitement chirurgical dans près de la moitié des cas (8/19). Quinn et coll. rapportent un taux de fermeture ductale secondaire au prolongement du traitement par indométacine de 47%, le nombre de fermeture tardive étant nul dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de dose supplémentaire d'indométacine ; de même, dans cette étude le taux de réouverture symptomatique et le taux de ligature chirurgicale sont moindres si le traitement médical est prolongé (respectivement Odds ratio OR = 0,19 ; intervalle de confiance IC 95% : 0,04-0,96 ; $p < 0,025$ et OR = 0,14 ; IC 95% : 0,03-0,68 ; $p < 0,005$) [40]. Koch et coll ont étudié la fermeture spontanée du canal artériel chez les nouveaux-nés de moins de 1000 g. Leur temps d'observation était de 10 jours. Ils ont rapporté un taux de fermeture spontanée et définitive de 34 %, chez des nouveaux-nés d'âge gestationnel moyen de 27 semaines d'aménorrhée. Cependant, la fermeture spontanée de ces canaux artériels avait lieu pour la majorité avant le 4^e jour de vie et aucun enfant n'a fermé son canal artériel après le 8^e jour de vie (Figure 6). De plus, tous ces nouveaux-nés étaient restés cliniquement asymptomatiques. [1]. Dans notre étude la 2^e cure d'ibuprofène a été administrée à 11 jours de

vie (6-13,75), on ne pouvait alors espérer, si le canal artériel était patent, que très peu, voire aucune, fermeture spontanée. Ainsi, le prolongement du traitement par ibuprofène a un intérêt permettant d'éviter une chirurgie chez près de la moitié des patients.

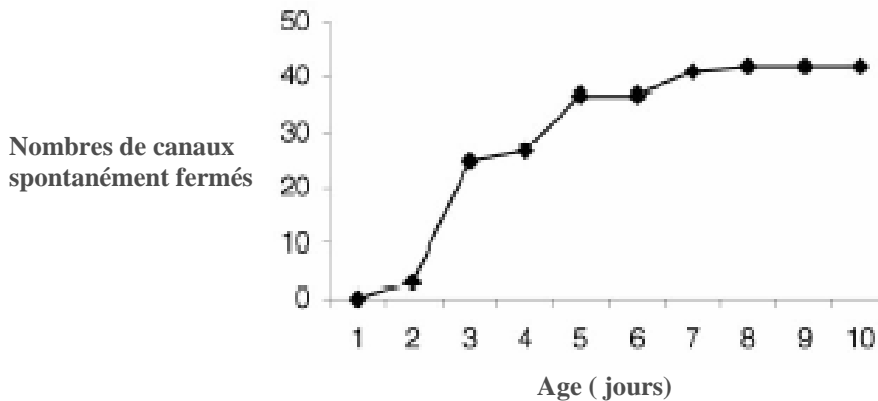


Figure 6 : Taux cumulé de fermeture spontanée de canaux artériels chez des enfants de faible poids de naissance (< 1000g) pendant les 10 premiers jours de vie [1].

L'effet d'une deuxième cure d'ibuprofène peut s'expliquer par son effet vasoconstricteur. Physiologiquement, la fermeture du canal artériel s'effectue en deux phases : une phase de constriction et une phase de remodelage indispensable à la fermeture définitive ductale. Chez le prématuré, la phase vasoconstrictrice, moins importante que chez le nouveau-né à terme du fait, notamment, d'une sensibilité moindre des fibres ductales à l'oxygène, paraît jouer un rôle primordial dans le défaut de fermeture du canal artériel en limitant la phase de remodelage et facilitant ainsi les réouvertures secondaires [3]. L'importance de cette phase vasoconstrictrice a été démontrée par Narayanan et coll qui en comparant le traitement prophylactique et le traitement symptomatique du canal artériel par indométacine, ont observé un taux de fermeture plus important après un traitement précoce mais un taux de réouverture identique dans les deux groupes, celui-ci dépendant essentiellement de l'âge gestationnel, lui-même influençant la qualité de la phase vasoconstrictrice : si l'âge gestationnel augmente, la vasoconstriction ductale est plus efficace, le taux de réouverture diminue [35]. En prolongeant

la durée de traitement par des inhibiteurs de prostaglandines, la phase de vasoconstriction devient plus efficace créant une zone avasculaire critique hypoxique et déclenchant ainsi la phase de remodelage qui ponctue la fermeture ductale.

Nous avons observé quelques évènements indésirables graves : une augmentation transitoire de la créatininémie chez 3 enfants, un cas de perforation digestive, un cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante, un cas de rétinopathie du prématuré, une complication neurologique chez 10 sur 19 enfants (5/19 une HIV I, 3/19 une HIV II, 1/19 une HIV III et 1 enfant une leucomalacie périventriculaire). Ces pathologies sont fréquemment rencontrées en néonatalogie. Leurs prévalences enregistrées dans notre étude diffèrent peu de celles rencontrées chez les prématurés en général : prévalence de l'ECUN = 6% [56-57], d'HIV III-IV = 8 % [57-58], de LMPV = 6 %, de rétinopathie III-IV = 9 % [57]. De même, la mortalité observée dans notre groupe d'étude est moindre que celle rapportée par l'équipe de Genzel portant sur des prématurés de moins de 31 semaines d'aménorrhée (respectivement 16 % versus 25 %) [57]. L'imputabilité des évènements indésirables graves que nous avons observé au traitement prolongé par ibuprofène reste très incertaine. En effet, la perforation digestive et l'entérocolite ulcéro-nécrosante restent des effets secondaires reconnus de l'ibuprofène avec un risque identique à l'indométacine malgré la mise en évidence d'une absence de diminution du flux sanguin mésentérique [49]. Cependant, dans notre étude, ces complications digestives sont survenues chez des enfants ayant gardé un canal artériel largement ouvert malgré le traitement par ibuprofène. Nous savons le risque de bas débit mésentérique par vol diastolique et ainsi le risque d'ECUN ou de perforation digestive. De plus, l'ECUN a été observée à distance du traitement par ibuprofène, le traitement étant stoppé depuis 19 jours. Les complications neurologiques peuvent être également dues au traitement par ibuprofène même si plusieurs études ont démontré l'absence de diminution du flux sanguin cérébral lors de

l'utilisation de cet inhibiteur de cox [51]. Mais, plusieurs facteurs rencontrés fréquemment chez le prématuré peuvent également être à l'origine de ces atteintes cérébrales comme l'infection, l'anoxie, l'âge gestationnel et le poids de naissance [58].

L'état constricté avant l'adjonction d'une deuxième cure d'ibuprofène et l'absence de délai entre les deux cures apparaissent comme des facteurs influençant le succès d'une deuxième cure d'ibuprofène.

Le prolongement du traitement par ibuprofène permet un allongement de la phase vasoconstrictrice déjà initiée par la 1^e cure. L'hypoxie générée amène un phénomène d'apoptose et permet alors une phase de remodelage indispensable avant une fermeture définitive du canal artériel. On peut penser que si les 3 premières doses n'ont pas permis une ébauche de constriction ductale, la deuxième cure ne permettra vraisemblablement pas une vasoconstriction suffisante à la constitution d'une zone avasculaire préalable à la phase de remodelage. Ainsi, dans notre étude, le caractère constricté avant la deuxième cure d'ibuprofène apparaît comme facteur prédictif de succès du traitement prolongé puisque dans le groupe des enfants ayant fermé leur canal artériel après une deuxième cure d'ibuprofène, 4/6 soit 67 % avaient un canal artériel constricté, alors que dans le groupe gardant un canal artériel ouvert, 5/13 soit 38% seulement avait une constriction ductale. Quinn et coll rapportent également le rôle déterminant du caractère constricté du canal artériel pour l'obtention d'une fermeture définitive de celui [40]. Si la phase vasoconstrictrice débutée lors de la 1^e cure n'est pas suffisante pour engendrer une phase de remodelage efficace, le canal artériel a rapidement tendance à se reperméabiliser.

D'après nos résultats, plus le délai entre les deux cures d'ibuprofène est court, plus la 2^e cure a de chances d'être efficace. Les études concernant le traitement prolongé du canal artériel persistant du prématuré ont utilisé l'indométacine. Dans la plupart des publications, le

traitement prolongé consistait en une adjonction, immédiatement après le traitement standard, de doses supplémentaires [8-9, 40].

La persistance du canal artériel est significativement liée à la présence d'une maladie des membranes hyalines [42]. Pourtant, comme dans notre étude, aucune relation n'a été mise en évidence entre les modalités de ventilation et l'incidence du canal artériel persistant du prématuré dans la littérature [42]. Une étude a rapporté une augmentation de persistance de canal artériel liée à l'utilisation de surfactant d'origine bovine [59], cependant une méta-analyse reprenant 13 études n'a mis en évidence aucune influence du traitement par surfactant sur la persistance ductale du prématuré [42]. Dans notre étude, la proportion d'enfants ayant reçu du surfactant chez les enfants ayant un canal artériel persistant malgré une 2^e cure d'ibuprofène tend à être supérieure à celle du groupe des enfants ayant fermé leur canal artériel. Cependant, la différence n'est pas significative. De plus, le facteur «traitement par surfactant» n'est pas indépendant de la survenue de maladie des membranes hyalines qui, dans la littérature, est directement liée à la persistance du canal artériel du prématuré [42].

Un autre facteur influençant la persistance du canal artériel est la corticothérapie anténatale. Plusieurs équipes ont rapporté le rôle bénéfique d'un traitement maternel par stéroïdes en anténatal favorisant ainsi la fermeture du canal artériel du prématuré [60-62]. Cet effet favorable peut être indirectement lié à la diminution de l'incidence de la maladie des membranes hyalines [42]. D'après nos résultats, la corticothérapie anténatale paraît peu influencer l'effet d'une 2^e cure d'ibuprofène sur le canal artériel. Cependant, notre étude manque de puissance et la taille de notre effectif ne nous permet pas de conclure.

Si de nombreuses questions restent en suspens concernant le type de traitement à administrer pour la fermeture du canal artériel du prématuré, la seule nécessité de ce traitement est encore sujet de beaucoup de controverses. En effet, les seuls effets bénéfiques du traitement médical du canal artériel irréfutablement établis ce jour sont la diminution du taux de ligature

chirurgicale et, avec une stratégie prophylactique avant 24 heures de vie, la diminution du taux d'hémorragie intra-ventriculaire sévère. Cependant, ces effets bénéfiques sont à mettre en balance avec les effets secondaires des inhibiteurs des cyclo-oxygénases chez le prématuré (insuffisance rénale oligo-anurique, ischémie mésentérique). De plus, aucune étude clinique n'a, à ce jour, mis en évidence de relation de cause à effet entre le canal artériel persistant du prématuré et la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante et autres morbidités classiquement associées à la persistance ductale. En effet, si de nombreuses études ont comparé un traitement versus un placebo, il existait toujours un traitement de recours en cas d'échec du traitement étudié : ces travaux étudiaient l'efficacité d'une stratégie thérapeutique comparée à une autre et non l'intérêt de la fermeture du canal artériel. Récemment, l'équipe de Brooks a rapporté une diminution de la mortalité après ligature du canal artériel de prématuré réfractaire à un traitement médical par indométacine sans modification de la morbidité. Ainsi, certaines équipes prônent une attitude attentiste respectant les canaux artériels asymptomatiques en évitant l'excès d'apports hydriques et se contentant d'une simple surveillance de ces canaux artériels de prématurés qui à tous moments peuvent être responsables d'une insuffisance cardiaque par shunt gauche-droit [63-64].

Notre étude a des limites. Premièrement, il s'agit d'un recueil rétrospectif de données, réalisé à partir de dossiers avec des perdus de vue (3/22 patients). Par ailleurs, notre effectif est réduit, induisant un manque de puissance pour les analyses statistiques. De plus, l'absence de données concernant les patients n'ayant reçu qu'une cure d'ibuprofène ne nous permet pas de comparer et donc de conclure quant à la réelle efficacité du traitement prolongé par ibuprofène. Enfin, il s'agit d'une étude descriptive unicentrique ; il serait intéressant d'adjoindre d'autres centres hospitaliers à notre étude afin d'augmenter notre cohorte et de comparer différentes stratégies thérapeutiques. Toutes ces limitations soulignent le caractère

pilote de notre étude, qui ne peut être que préliminaire d'une étude randomisée comparant un traitement standard et un traitement prolongé.

CONCLUSION

Pour conclure, le canal artériel reste un problème rencontré fréquemment en néonatalogie avec, notamment, l'augmentation du taux de survie des enfants prématurés. La persistance de ce shunt gauche-droit est associée à une augmentation de la morbidité du prématuré notamment à la survenue d'hémorragie intra-ventriculaire ou pulmonaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, de dysfonction rénale, de dysplasie bronchopulmonaire. De nombreuses questions restent en suspens concernant le type de traitement, l'indication de ce traitement pouvant aller d'une prophylaxie à un traitement symptomatique, et la posologie optimale pour une fermeture ductale définitive.

Nous suggérons ici l'intérêt de l'adjonction d'une deuxième cure d'ibuprofène, inhibiteur de cyclo-oxygénases, (3 doses d'entretien 5mg/kg/j) lors d'un échec du traitement standard chez des prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée. En effet, dans notre étude, une deuxième cure d'ibuprofène a permis la fermeture du canal artériel dans un tiers des cas (6/19) et a permis d'éviter un traitement chirurgical dans près de la moitié des cas (8/19). Cette efficacité est à mettre en balance avec la survenue d'effets secondaires rénaux, digestifs, ou neurologiques dont l'imputabilité à l'ibuprofène reste, néanmoins, incertaine. L'état constricté à l'issue de la première cure et un délai minimum entre les deux cures apparaissent comme favorisant l'efficacité de la deuxième cure. Ainsi le prolongement, sans délai, du traitement par ibuprofène chez des nouveaux-nés prématurés ayant déjà constricté leur canal artériel après un traitement standard paraît prédictif de succès.

Il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique prospective comparant un traitement prolongé par ibuprofène versus un traitement standard afin d'évaluer l'efficacité réelle de l'adjonction de dose d'ibuprofène.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1113-21.
- [2] Furzan JA, Reisch J, Tyson E, Laird P, Rosenfeld CR. Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among inborn very-low-birth-weight infants. *Early Hum Dev.* 1985 ; 12 : 39-48.
- [3] ER Hermes De Santi, RI Clyman. Patent ductus arteriosus : pathophysiology and management. *J perinatol* 2006 ; 26 : S14-S18.
- [4] Clyman RI. Recommendations for postnatal use of indomethacin : an analysis of four separate treatment strategies . *J Pediatr* 1996 ; 128 : 601-7.
- [5] Merritt AT, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, Manning J, Shapiro DL. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants : a controlled trial. *J Pediatr* 1981 ; 99 : 281-9.
- [6] Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in premature infants. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 526-529.
- [7] Krueger E, Mellander M, Bratton D, Cotton R. Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with a single dose of indomethacin. *J Pediatr* 1987 ; 111 : 749-754.

- [8] Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of the recurrences of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 771-6.
- [9] Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 55-8.
- [10] Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005 ; 164 : 135-140.
- [11] J Langman, TW Sadler. *Embryologie médicale*. Editions Pradel 2003 : 221-74.
- [12] Johnson P, Maxwell DJ, Tynan MJ, Allan LD. Intracardiac pressures in the human fetus. *Heart* 2000 ; 84 : 59-63.
- [13] Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin fetal neonatal med* 2005 ; 10 : 493-503.
- [14] Sidi D. *Physiologie-physiopathologie et pathologie cardiovasculaire foetale*. EMC-pédiatrie 2004 : 341-350.
- [15] Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, Waleh N, Mauray F, Roman C, Chemtob S, Koch CJ, Clyman RI. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001 ; 281 : R291-R301.

- [16] Levin M, McCurnin D, Seidner SR, Yoder B, Waleh N, Goldberg S, Roman C, Liu BM, Boren J, Clyman RI. Postnatal constriction, ATP depletion and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006 ; 290 : R359-364.
- [17] Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus : results of national collaborative study. *J Pediatr* 1983 ; 102 : 895-902.
- [18] Polin RA, Fox WW. *Fetal and neonatal physiology*. Saunders p 888.
- [19] Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chang JH. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound med biol*. 2005 ; 31 : 197-202.
- [20] Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus : retrospective cohort study. *Pediatrics* 1994 ; 94 : 719-23.
- [21] Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J perinat* 2001 ; 18 : 1-9.
- [22] Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effect on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 327-21.

[23] Hammerman C, Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. *Drug Safety* 2001 ; 24 : 537-551.

[24] Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001 ; 6 : 63-73.

[25] Ment LR, oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC, Scott DT, Taylor KJ, Katz KH. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 543-550.

[26] Bandstras ES , Montalvo BM, Goldberg RN, Pacheco I , Ferrer PL, Flynn J, Gregorios JB, Bancalari E. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 533-542.

[27] 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.

[28] De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, Delogu AB, Tortorolo G. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in premature infants. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 : 364-8.

[29] Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoët JM, Chamboux C, Blanc T, Fichtner C, Savagner C, Gouyon JB, Flurin V, Thiriez G. Prophylactic ibuprofen

versus placebo in very premature infants : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1939-44.

[30] Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD. A randomized trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000g or less at birth. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1511-6.

[31] Evans N. Controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Ad Neonat Care* 2003 ; 3 : 168-77.

[32] Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation : effect of inter-atrial shunting. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 778-785.

[33] El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt : comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005 ; 90 : 419-22.

[34] Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in premature infants. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 526-529.

[35] Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 330-7.

[36] Rhodes PG, Ferguson MG, Reddy NS, Joransen JA, Gibson J. Effects of prolonged versus acute indomethacin therapy in very low birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 1988 ; 147 : 481-4.

[37] Lee J, Rajadurai S, Wong KY, Tan KW. Comparing two indomethacin dosing regimens for treating patent ductus arteriosus : a randomized clinical trial. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 387A.

[38] Tammela O, Ojala R, Livainen T, Lautamatti V, Pokela ML, Janas M, Koivisto M, Ikonen S. Short versus prolonged idomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 707-8.

[39] Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Ngan Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112 : 345-50.

[40] Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus : a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002 ; 110 (1) : ppe10-e10.

[41] Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, Reynolds EOR. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990 ; 335 : 1491-5.

[42] Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003 ; 8 : 425-32.

[43] Fujii AM, Brown E, Mirochnick, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2000 ; 22 : 535-40.

[44] Miller SP, Mayer EE, Clyman RI, Glidden DV, Hamrick SEG, Barkovich AJ. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1626-31.

[45] Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1) CD003480.

[46] Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution, and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl pharmacol* 1969 ; 15 : 310-330.

[47] Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJC, Kearns GL, Van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 70 : 336-43.

[48] Cocceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979 ; 57 : 825-31.

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

[50] Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J pediatr* 1997 ; 131 : 549-54.

[51] 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. *Pediatr Res* 2000 ; 47 : 36-42.

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

[53] Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 3 CD003951.

[54] Wagner HR, Ellison RC, Zierler S et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in 268 preterm infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ; 87 : 870-5.

[55] Lee CL, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants : a retrospective cohort analysis. BMC pediatrics 2006 ; 6 : 15.

[56] Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – Part I : Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. J Pediat Child health 2005 ; 41 : 169.

[57] Genzel-Boroviczeny O, MacWilliams S, Von Poblitzki M, Zoppelli L. Mortality and major morbidity in premature infants less than 31 weeks gestational age in the decade after introduction of surfactant. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 68-73.

[58] Linder N, Haskin O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight. Pediatrics ; 2003 111 : 590-5.

[59] Raju TN, Bhat R, Sobel D, Mc Culloch KM, Anderson M, Maeta H, Levy PS, Furner S. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. Lancet 1987 ; 1 : 651-6.

[60] Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, Granberg JP. Prenatal administration of betamethasone for prevention of ductus arteriosus. J Pediatr 1981 ; 98 : 123-6.

[61] Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of ductus arteriosus. Am J Dis Child 1983 ; 137 : 336-8.

[62] Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture membrane : randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 1989 ; 73 : 721-6.

[63] Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary ? The western australian experience of conservative management. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : F235-9.

[64] Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant : is it pathologic , Should it be treated ? *Curr Opin Pediatr* 2004 ; 16 : 146-51.

PARANON, Soizic

Titre : INTERET D'UNE DEUXIEME CURE D'IBUPROFENE DANS LE TRAITEMENT DU CANAL ARTERIEL DU PREMATURE DE MOINS DE 32 SEMAINES D'AMENORRHEE

RESUME :

L'ibuprofène est un inhibiteur de cyclo-oxygénase aussi efficace que l'indométacine, traitement conventionnel du canal artériel du prématuré. Afin de déterminer si, comme pour l'indométacine, le prolongement du traitement par ibuprofène renforce son efficacité en cas de succès partiel, nous avons rétrospectivement étudié 19 prématurés (âge gestationnel 27 (26,5-27) SA) ayant reçu 3 doses supplémentaires (5mg/kg/j) après un traitement par ibuprofène standard (10mg/kg/j suivi par 5mg/kg/j pendant 2 jours). Six patients sur 19 avaient un canal artériel définitivement fermé après la deuxième cure. Huit ligatures chirurgicales ont été évitées. Les événements indésirables graves ont été: une augmentation transitoire de la créatininémie chez 3 enfants, un cas de perforation digestive. Le caractère constricté du canal et l'absence de délai entre les deux cures paraissaient prédictifs de l'efficacité d'une deuxième cure d'ibuprofène à l'issue d'une première cure incomplètement efficace.

MOTS CLES : Canal artériel - Prématuré - Ibuprofène.

Directrice de thèse : Docteur Véronique GOURNAY