

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2004

N°133

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Pédiatrie

Par

Mr Antoine BOUISSOU
né le 14 novembre 1976 à Muret (31)

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2004

Fermeture anténatale du canal artériel chez le fœtus à cœur sain

A propos de 4 cas, revue de la littérature

Directeur de thèse : Docteur V. GOURNAY

Jury :

Professeur J.C. ROZEPrésident
Professeur M. ROLLAND.....Assesseur
Professeur H.J. PHILIPPE.....Assesseur
Docteur V. GOURNAY.....Assesseur
Docteur N. WINER.....Assesseur

A Monsieur le Professeur Jean Christophe ROZE

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
de partager son savoir et son expérience dans ma formation en néonatalogie tout au long de
mon internat.

A Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE

qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury.

A Monsieur le Docteur Norbert WINER

qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury.

A Monsieur le Professeur Michel ROLLAND

qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury,
pour son accueil et son amitié lors de mon passage dans son unité de néonatalogie à Toulouse.

A Madame le Docteur Véronique GOURNAY

pour son aide à la réalisation de ce travail, sa disponibilité et ces encouragements.

A toute l'équipe du service de pédiatrie de St Nazaire Dr Lebideau

A l'ensemble de l'équipe du service de néonatalogie de Toulouse Pr Rolland

Aux services de pédiatrie, de réanimation néonatale et de génétique médicale de Nantes

Pour leurs compétences, leur encadrement, leur confiance et les nombreux moments partagés

A Estelle pour son soutien

A mes parents et grands-parents

A toute ma famille

A mes collègues et amis internes de pédiatrie

A Florence et Pierre, Simon, Hugues, Guillaume, Marine et Jérôme, Alexis et tous mes amis

Je dédie cette thèse

Nom : BOUISSOU

Prénom : Antoine

Titre de Thèse: Fermeture anténatale du canal artériel chez le fœtus à cœur sain.
A propos de 4 cas, revue de la littérature.

Résumé

Le canal artériel est un des vaisseaux primordiaux de la circulation fœtale soumis à une régulation complexe. Sa fermeture prématurée est un événement rare source de complications fœtales et néonatales graves. Elle peut-être due, en dehors de cas idiopathiques, à la prise maternelle d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens en fin de grossesse.

La description de cas, le développement de modèles animaux ont permis de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques et les répercussions de la fermeture anténatale du canal artériel sur la circulation pulmonaire et la fonction cardiaque du fœtus.

Après la naissance, la mauvaise adaptation de la circulation du nouveau-né, chez qui persiste des résistances artérielles pulmonaires élevées, peut nécessiter des soins lourds. Une meilleure connaissance de la physiopathologie, le rôle de l'échocardiographie et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques permettront une prise en charge optimale de cette complication.

Mots clés

- Fermeture anténatale - Canal artériel - AINS
- Persistance des résistances pulmonaires artérielles néonatales (PPHN)

Fermeture anténatale du canal artériel chez le fœtus à cœur sain

A propos de 4 cas, revue de la littérature

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
PRESENTATION DES CAS.....	9
Cas n°1	9
Cas n°2	10
Cas n°3	12
Cas n°4	14
ETUDE	15
PHYSIOPATHOLOGIE.....	16
Pendant la grossesse.....	17
- Rôle des prostaglandines.	17
- Rôle du monoxyde d'azote	19
- Rôle des autres facteurs.	20
Fermeture du canal et développement de la circulation pulmonaire à la naissance.	21
- La fermeture du canal artériel à la naissance.	22
- Constriction du canal artériel.	22
- Remodelage et fermeture anatomique définitive.	25
- La mise en circuit de la circulation pulmonaire.	27
Fermeture anténatale du canal artériel	31
- Pendant la vie intra utérine	31
- Effets sur le canal.....	31
- Effets sur la circulation pulmonaire.	32
- Effet sur le myocarde du ventricule droit.	34
- Conséquences périnatales et néonatales de la fermeture anténatale du CA.....	37
- Altération de l'adaptation de la circulation pulmonaire.....	37
- Atteinte myocardique du ventricule droit.	39
- Conséquences cliniques néonatales.	40
ETIOLOGIES	42
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens	42
- L'indométacine	42
- Autres AINS	44
- Glucocorticoïdes.....	46
Autres traitements	46
Idiopathique	47
Prune belly syndrome.....	48
CIRCONSTANCE DE DIAGNOSTIC et SIGNES CLINIQUES.....	49
Diagnostic Anténatal.....	50
Diagnostic néonatal.....	52
- Les signes cliniques secondaires à l'hypertension artérielle pulmonaire.....	52
- L'atteinte cardiaque après la naissance.....	53
TRAITEMENT	55
En anténatal.....	55
Après la naissance	56
EVOLUTION	60
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	64

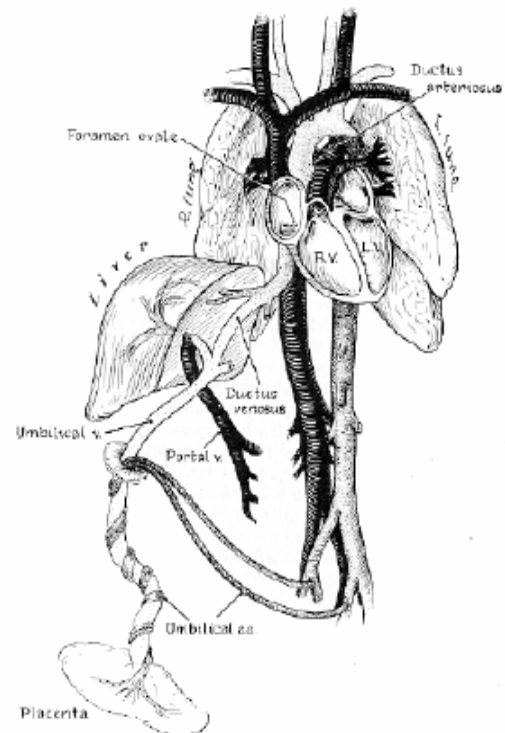
INTRODUCTION

Le canal artériel (*ductus arteriosus*) est un des deux shunts vasculaires primordiaux de la circulation normale fœtale.

Issu de la partie vasculaire du 6^{ème} arc branchial gauche, le canal artériel met en communication le tronc de l'artère pulmonaire, entre ses deux branches pulmonaires et le début de la partie descendante de l'aorte. Il constitue ainsi chez le fœtus la voie principale d'éjection du ventricule droit qui assure durant la deuxième moitié de la grossesse les deux tiers du débit combiné des deux ventricules. Selon les études, on estime entre 60 et 90% la part du débit sanguin du ventricule droit passant par le canal artériel et 10 à 40% celle passant par les artères pulmonaires qui, en anténatal, présentent des résistances artérielles élevées. [Rasanen 1996, Mielke 2001].(Cf. p.5)

Pendant la vie intra utérine, les deux ventricules fonctionnent en parallèle pour assurer l'oxygénation et l'épuration du sang de l'organisme fœtal dépendant du placenta.

Schématiquement, le canal artériel fait partie de la « via dextra » : le sang arrivé des veines caves dans l'oreillette droite, particulièrement celui de la veine cave supérieure pauvre en oxygène drainant le territoire cérébral, passe pour les deux tiers via le ventricule droit par le canal artériel. Il rejoint ensuite la partie descendante de l'aorte, dont il constitue plus de 50% du débit, pour aller vers les artères ombilicales et la circulation placentaire à basse pression pour s'y oxygéner.



La structure histologique du canal artériel a des particularités qui le distinguent des vaisseaux adjacents [Heymann 75], caractérisées par la prédominance de sa média riche en cellules musculaires lisses. Ces cellules musculaires sont disposées en spirale jouant un rôle important lors de la fermeture du canal. La présence sur les cellules pariétales de récepteurs spécifiques à différents agents tels que par exemple le monoxyde d'azote et les prostaglandines confère au canal artériel des propriétés vasoréactives. Le fonctionnement de ces mécanismes n'est pas encore totalement élucidé.

Le canal artériel se ferme normalement le plus souvent au cours de la première semaine de vie, au cours de l'adaptation à la vie extra utérine et la mise en circuit de la circulation pulmonaire. La circulation fœtale avec des ventricules fonctionnant en parallèle passe alors à la circulation en série de l'adulte où le « cœur droit » est dédié à l'oxygénation du sang qui sera ensuite distribué à tout l'organisme par le « cœur gauche ».

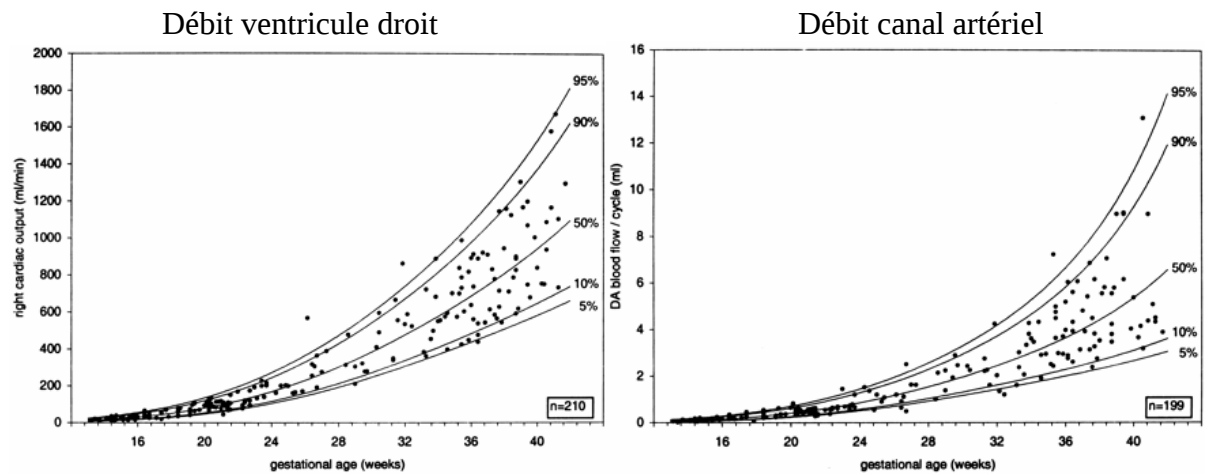
La restriction ou la fermeture du canal artériel pendant la grossesse sont des circonstances pathologiques rares dont l'incidence est difficile à évaluer. Elle peut conduire à des complications fœtales potentiellement létales in utéro, liées à son retentissement d'une part sur les artères pulmonaires et d'autre part sur la fonction ventriculaire droite. Les répercussions sur la circulation fœtale par fermeture de ce shunt vont aussi comprendre une augmentation du débit sanguin à travers le foramen ovale.

Après la naissance, les modifications engendrées in utéro peuvent perturber l'adaptation de la circulation pulmonaire fœtale à la vie extra-utérine, se traduisant par une hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né.

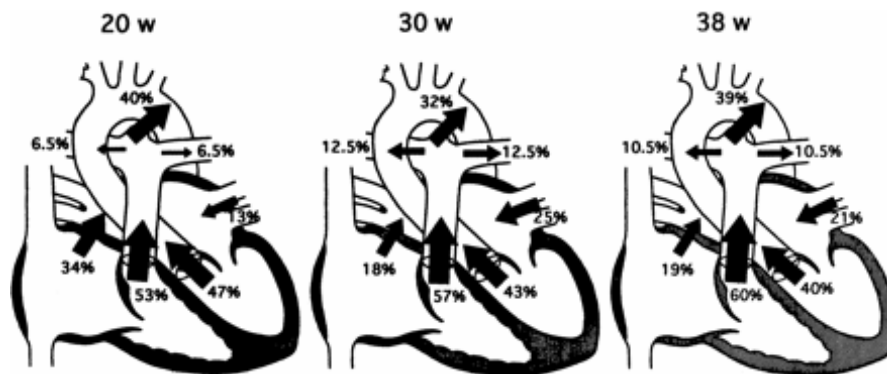
Nous allons nous intéresser à la présentation de quatre cas de fermeture anténatale du canal artériel diagnostiqués dans les services de réanimation néonatale de Nantes et de Toulouse. En nous appuyant sur une revue de la littérature internationale, nous décrirons les circonstances et les conséquences physiopathologiques ainsi que la prise en charge diagnostique, thérapeutique et l'évolution de la fermeture anténatale du canal artériel chez un fœtus indemne d'autre cardiopathie.

CIRCULATION FŒTALE

Variation de débits en fonction de l'âge gestationnel :



[Mielke 2001]



w = Semaines d'aménorrhée (SA) [Rasanen 1996]

Distribution des différents débits en fonction du débit combiné bi-ventriculaire [Mielke2001]

Etudes	Brebis [Rudolph1985]	Humain (13 - 41 SA) [Mielke 2001]	Humain (19 - 39 SA) [Rasanen 1996]
Ventricule droit %	60	59	53-60
Ventricule gauche %	40	41	47-40
Canal artériel %	54	46	32-40
Art. Pulmonaire %	6	11	13-25
Foramen Ovale %	34	33	34-18
Total ml/min/Kg	462	425	470-503

PRESENTATION DES CAS

Cas n°1

Fabien

Né en juin 2000 dans une maternité de Nantes d'une première grossesse normale (échographies à 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) normales), aucun traitement particulier pendant la grossesse n'est noté à l'interrogatoire.

L'accouchement a lieu à 41 SA, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine (Apgar 8-8), circulaire du cordon. Ces mensurations sont : Poids : 3145 g, taille : 50 cm, PC : 37 cm

Il présente rapidement une cyanose importante avec une saturation en oxygène (SaO_2) inférieure à 40 % sans détresse respiratoire. Une ventilation assistée par sonde intra-trachéale avec FiO_2 1 permet une amélioration minime (SaO_2 =55%). On note un souffle systolique 2/6^{ème}, les pouls fémoraux sont perçus. Dans ce contexte d'hypoxémie réfractaire, il est transféré dans le service de réanimation de Nantes.

A son arrivée, il reste hypoxique sans saturation en oxygène différentiel sus et sous ductal ; l'examen retrouve une hépatomégalie et un souffle systolique 2/6^{ème}. pouls : 135/min., TAm : 40mmHg

Biologie : pH =7,37 ; pCO_2 =4,0 kPa ; HCO_3 =17 mmol/l ; lactate =8,1 mmol/l; Hb =19,1 g/dl ; facteurs II=23% ; V=24% ; VII=17%. CRP<4mmol/l. Le ionogramme est normal.

Radio Thoracique (Cf. p.7) : cardiomégalie ICT : 0,65 avec un parenchyme pulmonaire clair.

Une échocardiographie à 1 heure de vie retrouve **un canal artériel fermé** avec un flux dans les artères pulmonaires très pauvre ; une dilatation des cavités droites hypertrophiques et hypocontractiles avec insuffisance tricuspidiennne grade III sur une valve dysplasique et un shunt important droite-gauche par un large foramen ovale.

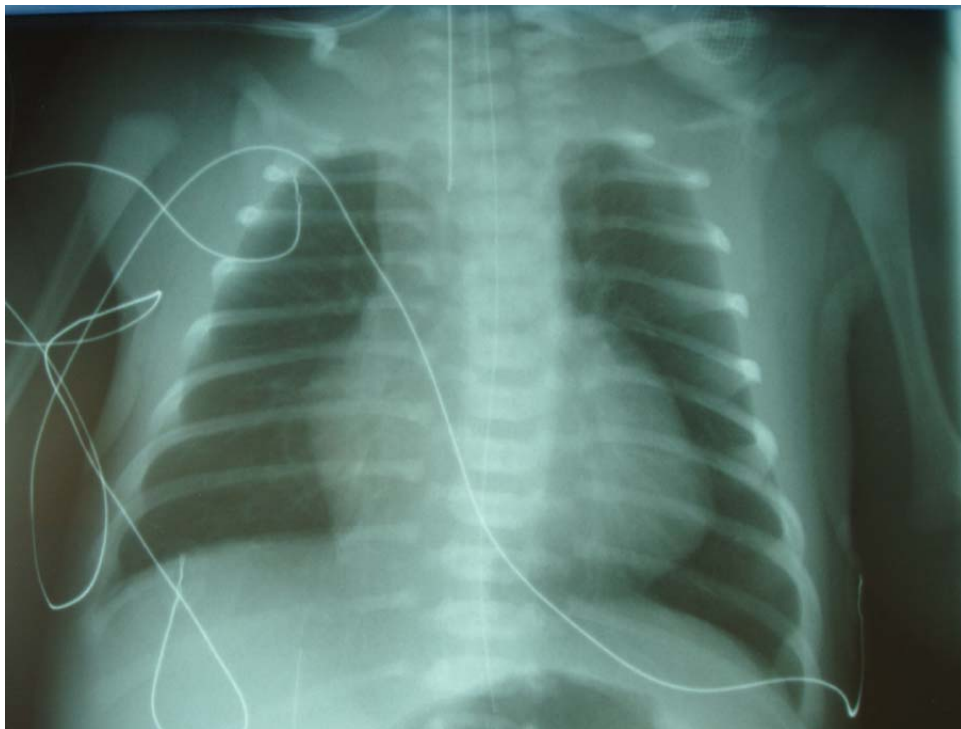
Un traitement vasodilatateur pulmonaire avec du monoxyde d'azote (NO) inhalé 17 ppm et de l'epoprostol (prostacycline), associé au traitement des signes d'insuffisance cardiaque par diurétiques et dobutamine, est débuté. Permettant une amélioration clinique avec des pressions partielles en oxygène au niveau artériel (PaO_2) normales, le traitement est ensuite

progressivement allégé : la dobutamine est arrêtée à j4, les débits de NO inhalé et de prostacycline sont diminués lentement pour être arrêtés à J12 ; l'extubation est décidée à J13, l'oxygénothérapie est arrêtée deux jours après. Sortie à domicile à 5 semaines de vie, il est rose et eupnéique avec à l'auscultation un souffle systolique 3/6^{ème} en rapport avec l'insuffisance tricuspidiennne.

L'échocardiographie à 4 mois de vie retrouve la persistance d'une insuffisance tricuspidiennne 2/4, avec une pression ventriculaire droite mesurée à 30 mmHg, bien tolérée sur le plan clinique.

A 3 ans ½ l'insuffisance tricuspidiennne par rupture de cordage persiste de grade III sans répercussion clinique.

Radio thoracique de Fabien à J0:



Cas n°2

Esteban

Né en octobre 1999 d'une première grossesse de déroulement normale, on ne note pas de prise médicamenteuse maternelle particulière.

Au troisième trimestre de la grossesse, à 36 SA, le diagnostic d'asymétrie ventriculaire (ventricule droit hypertrophique et hypokinétique) associé à une fuite tricuspienne véloc sur une valve dysplasique hyperéchogène est posé lors de l'examen échocardiographique. Il n'y a pas d'autre malformation visible, la voie pulmonaire est normale, le canal artériel est mal visionné. L'hypothèse d'un **canal artériel restrictif** n'est donc pas éliminée.

Le caryotype prélevé est normal.

L'accouchement est décidé et a lieu après déclenchement à 38 SA au CHU de Nantes.

Adaptation à la vie extra-utérine Apgar : 4-10 . Poids : 3200g, Taille : 47 cm, PC : 34 cm.

L'examen clinique à la naissance retrouve des signes d'insuffisance cardiaque droite (hépatomégalie appréciée à 2 travers de doigt) avec un pouls à 120 /min. A la naissance les signes biologiques sont : pH 7,34, PCO₂ 7,6 kPa HCO₃ 28 mmol/l ; ionogramme normal, lactate : 6,5 mmol/l ; Hb :15,1 g/dl

La radiographie thoracique (Cf. p.9) retrouve une cardiomégalie (ICT à 0,7) avec un parenchyme pulmonaire normal.

L'échocardiographie à 3 heures de vie met en évidence **un canal artériel fermé** avec des signes d'hypertrophie ventriculaire droite et une hypertension artérielle pulmonaire mesurée à 60 mmHg sur la vélocité de la fuite tricuspide. Les veines sus hépatiques sont dilatées.

Une oxygénothérapie nasale est nécessaire en raison d'épisodes de désaturation pour son action vasodilatatrice sur les artères pulmonaires associée à un traitement diurétique (furosémide 1mg/kg/j) pendant trois jours, Esteban reste par ailleurs peu symptomatique sur le plan respiratoire.

Une échocardiographie réalisée à J7 retrouve un ventricule droit toujours hypertrophique paroi antérieure du ventricule droit mesurée à 5,5 mm avec une pression systolique ventriculaire droite mesurée à 30 mmHg sur la vélocité de la fuite tricuspiddienne et persistance d'un shunt droite-gauche minime par le foramen ovale. L'oxygénothérapie est alors arrêtée à 6 jours de vie avec une bonne tolérance.

A 1 an, le ventricule droit est encore légèrement dilaté sans fuite triscupiddienne. Esteban est asymptomatique et a une bonne croissance. 2 ans après l'échocardiographie s'est normalisée.

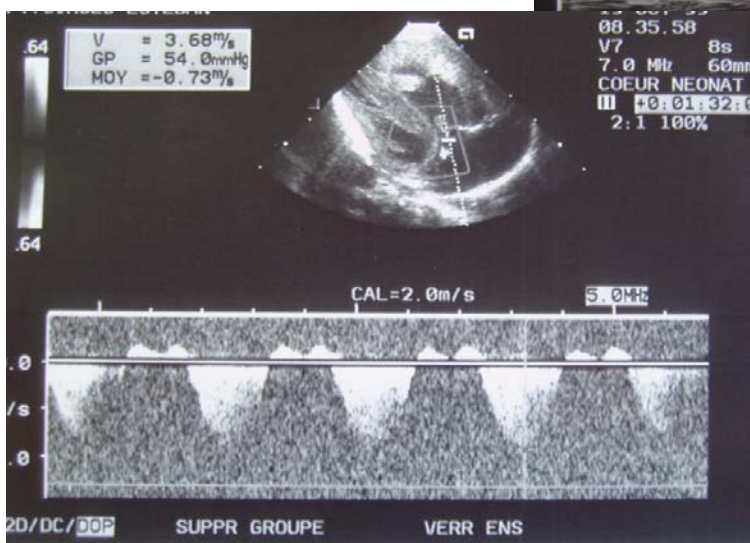
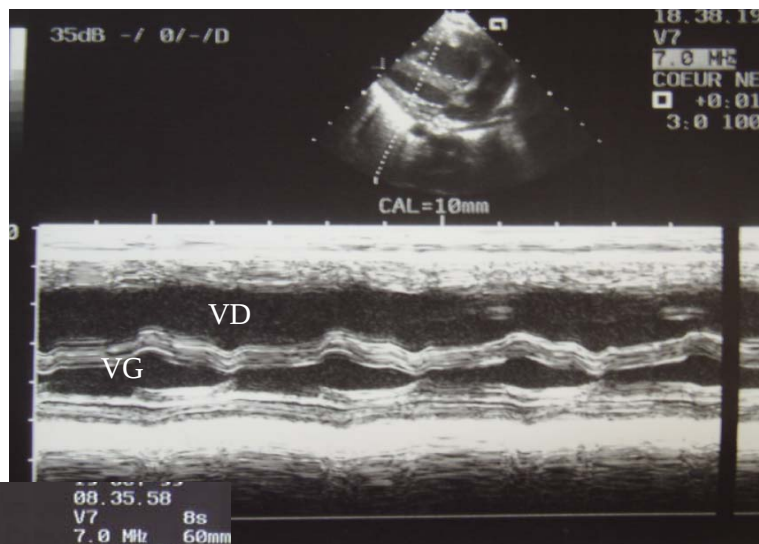
Radio thoracique d'Esteban à J0:



Echocardiographie d'Esteban à J0

Mode TM coupe grand axe

Ventricule droit dilaté
et hypertrophique



Echo Doppler

Fuite tricuspideenne

Gradient de pression 54 mmHg

Samir

Né en juillet 2002 au CHU de Toulouse ; sa mère, 3^{ème} geste 3^{ème} pare, présente une intoxication médicamenteuse volontaire à 32 semaine d'aménorrhée (SA) avec ingestion de 20 gélules de NIFLURIL° 250 mg, des sachets de CATALGINE° 500mg et d'amoxicilline ainsi que des comprimés de DIANTALVIC°.

Hospitalisée en urgence, un dosage d'acide niflumique retrouve un taux à 186 mg/l (Norme = 2-35 mg/l) à l'entrée 3 heures après l'ingestion, la salycinémie est indétectable. Une échocardiographie fœtale est normale à l'admission.

Lors de la surveillance régulière l'échocardiographie fœtale réalisée 6 jours après met en évidence la **fermeture du canal artériel** par absence de flux au doppler ; celle-ci est associée à des signes de souffrance du ventricule droit qui est dilaté et hypocontractile avec une fuite tricuspidiennne mesurée à 3 m/s, une majoration du shunt Droit-Gauche par le foramen ovale et une dilatation du tronc des artères pulmonaires (9 mm de diamètre).

Une extraction par césarienne est décidée à 33 SA et 4 jours, le lendemain, Samir présente une bonne adaptation à la vie extra-utérine (Apgar 10-10) ; Poids : 1960 g, taille : 43 cm, PC : 32 cm.

Il présente rapidement une détresse respiratoire avec hypoxie nécessitant la mise en place d'une CPAP avec une oxygénothérapie (FiO₂ 30%).

En réanimation néonatale, son examen clinique retrouve une détresse respiratoire (score de Silverman à 4) avec une discrète hépatomégalie. Ses constantes hémodynamiques sont : pouls 145/min TAm : 36mmHg ; l'examen biologique : pH 7,25 PaCO₂ : 65 mmHg, HCO₃⁻ : 23 mmol/l, ionogramme normal, une créatininémie à 72µm/l et un dosage de l'acide niflumique à 1 mg/l (<N).

La radiographie thoracique à l'entrée retrouve une cardiomégalie (ICT 0,60) avec des signes d'atteinte parenchymateuse pulmonaire alvéolo-interstitiel.

L'échocardiographie réalisée à l'admission retrouve un canal artériel fermé, une hypertrophie du ventricule droit (paroi antérieure mesurée à 4,5 mm), des signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), insuffisance tricuspidiennne grade II, un flux sanguin dans les artères pulmonaires diminué et un shunt D- G par le foramen ovale.

Dans les heures qui suivent, devant l'aggravation de la détresse respiratoire et de la cyanose, Samir est intubé pour une ventilation assistée conventionnelle avec une FiO₂ à 90% et un traitement vasodilatateur artériel pulmonaire est débuté par Monoxyde d'azote inhalé (NOi) à 10 ppm .

Devant l'évolution favorable de ces constantes respiratoires, il est progressivement déventilé et sevré de NO pour être extubé à J3. Il reste oxygéo-dépendant jusqu'à J10 présentant des accès de cyanose pendant les pleurs.

L'échocardiographie à J4 retrouve une diminution des signes indirects d'HTAP le ventricule droit retrouve une contractilité normale et la disparition de l'insuffisance tricuspidiennne.

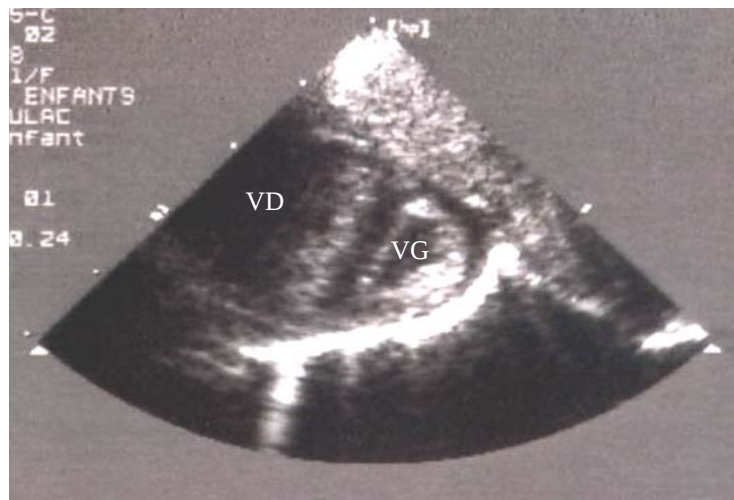
Il ne présente par ailleurs pas de trouble neurologique ni néphrologique et est alimenté sans difficulté. Sa sortie de l'unité est effectuée à 36 SA (poids 2270g) sans traitement particulier.

Revu à 2 mois et un an, il est asymptomatique avec une échocardiographie normale.

Echocardiographie de Samir à J0

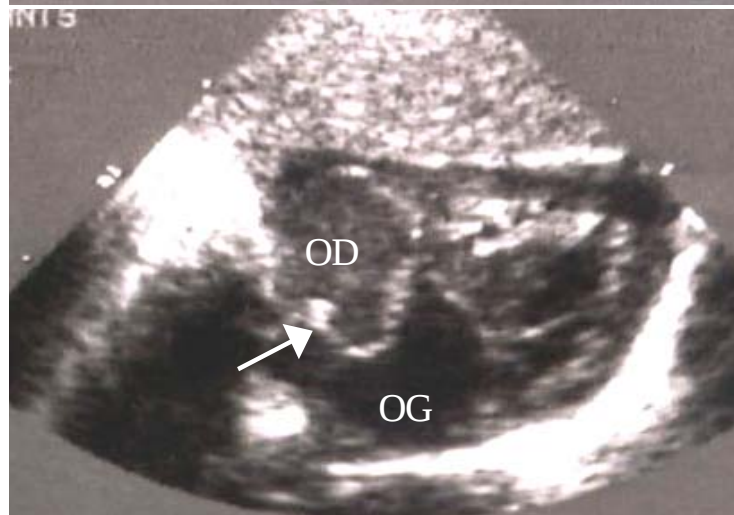
coupe petit axe :

- ventricule droit dilaté
- hypertrophique
- septum interventriculaire aplati hypertension artérielle pulmonaire



Coupe sous xiphoïdienne :

- Foramen ovale perméable
- Anévrysme du septum interauriculaire dans l'Oreillette Gauche (OG)



Cas n°4

Anaïs

Née en mars 1993 au CHU de Toulouse d'une mère 1^{ère} geste 1^{ère} pare. Il est découvert lors de la grossesse (à 30 SA) un hydramnios en relation avec une atrésie duodénale. Le caryotype alors prélevé est normal ainsi qu'une échographie cardiaque. Un traitement par indométacine est entrepris pour traiter l'hydramnios.

A 33 SA, l'échographie fœtale de contrôle retrouve la présence d'un épanchement pleuro-péricardique associé à une dilatation du ventricule droit et une insuffisance tricuspidiennne de grade II motivant l'arrêt de l'indométacine. La poursuite de la grossesse est décidée.

A 34 SA, les épanchements avaient disparu mais persistait une hypertrophie ventriculaire et une insuffisance tricuspidiennne identique.

L'accouchement est décidé à 36 SA par césarienne. Poids : 2.520 g, taille : 47 cm, PC : 33cm.

Apgar 2-7, l'examen clinique retrouve une détresse respiratoire modérée initiale avec cyanose nécessitant une oxygénothérapie FiO₂ 35%, un souffle systolique 2 /6^{ème} avec une discrète hépatomégalie et des constantes hémodynamiques : pouls 146 /min, tension artérielle moyenne : 41 mmHg. Biologie : pH :7,32 paCO₂:58 mmHg, ionogramme normal ; Radio thoracique : ICT 0,6, parenchyme pulmonaire clair, image en « double bulle » abdominale.

L'échocardiographie à J0 retrouve un aspect hypertrophie du ventricule droit, une insuffisance tricuspidiennne 2/4, **le canal artériel est fermé** et les pressions moyennes dans les artères pulmonaires sont estimées à 40 mmHg.

Le traitement chirurgical de l'atrésie duodénale est réalisé à J1 avec des suites opératoires simples. Le bilan polymalformatif ne retrouve pas d'autre malformation. L'alimentation entérale à pu être reprise à 1 mois de vie en raison d'une intolérance alimentaire persistante.

L'échocardiographie à J12 montre une diminution de l'insuffisance tricuspidiennne (1/4) et des pressions pulmonaires (30mmHg) mais on note la persistance d'un aspect épaissi hyperéchogène du pilier antérieur de la valve tricuspide. Le foramen ovale est alors fermé.

Anaïs est par ailleurs asymptomatique sur le plan cardiorespiratoire.

Sa sortie à domicile s'effectue à 43 SA (poids 3090g)

Un contrôle échocardiographique à 1 an retrouve une structure et une fonction cardiaque normale chez une enfant totalement asymptomatique.

ETUDE

La fermeture anténatale du canal artériel chez le fœtus au cœur sain est une situation très rare. Les expérimentations sur le chien réalisées par Haller et al. en 1967 ont montré la survie possible suite à un tel événement et ses répercussions au niveau cardio-pulmonaire.

Le premier cas humain décrit par Arcilla et al. en 1969 concerne un nouveau-né d'âge gestationnel 37 SA présentant une insuffisance cardiaque entraînant son décès en période néonatale. Sa mère avait reçu de l'aspirine pour une polyarthrite rhumatoïde pendant les derniers jours de la grossesse. Une étude hémodynamique avait montré une occlusion de la partie distale du canal artériel avec une dilatation des cavités droites et une insuffisance tricuspидienne.

Depuis, de nombreuses études animales, le développement de modèles animaux et les études effectuées sur fœtus humain ont permis de décrire et d'expliquer les mécanismes physiologiques intervenant lors de la fermeture anténatale du canal artériel et ses répercussions sur la circulation fœtale et néonatale. Les modifications sur la circulation fœtale pulmonaire et les retentissements sur la fonction myocardique droite engendrés par la fermeture de ce shunt in utéro auront en effet une répercussion importante sur le bien être fœtal et lors de l'adaptation du fœtus à la vie extra-utérine. En partant des mécanismes physiologiques normaux intervenant dans la circulation fœtale et lors de l'adaptation du fœtus à la naissance, nous allons décrire les répercussions physiopathologiques de cette complication in utéro et après la naissance. La connaissance des mécanismes physiopathologiques, la recherche d'une étiologie favorisante et des signes cliniques précurseurs néonataux permettront une prise en charge adaptée et conditionneront l'évolution des nouveau-nés atteints.

PHYSIOPATHOLOGIE

Pendant la grossesse

Pendant la grossesse le maintien de l'ouverture du canal artériel est sous la dépendance d'agents vasodilatateurs. [Smith 1998, Coceani 1998]. Ils visent à contre-balancer les mécanismes naturels pro-contractiles représentés par le tonus intrinsèque des fibres musculaires lisses ductales soumis aux différents neurotransmetteurs, il s'agit donc d'un phénomène de vasodilatation active. Différentes molécules entrent en jeu dans ce phénomène et toutes ne sont probablement pas entièrement définies. Les deux principales voies métaboliques impliquées dans l'inhibition tonique des cellules musculaires lisses in utero sont celles des Prostaglandines et celles du Monoxyde d'azote (NO).

- Rôle des prostaglandines.

Les prostaglandines (PG), plus particulièrement la PGE₂ et la PGI₂ [Clyman 1987, Coceani 1980], sont probablement les agents vasodilatateurs les plus importants pour le maintien de l'ouverture du canal artériel en deuxième partie de grossesse.

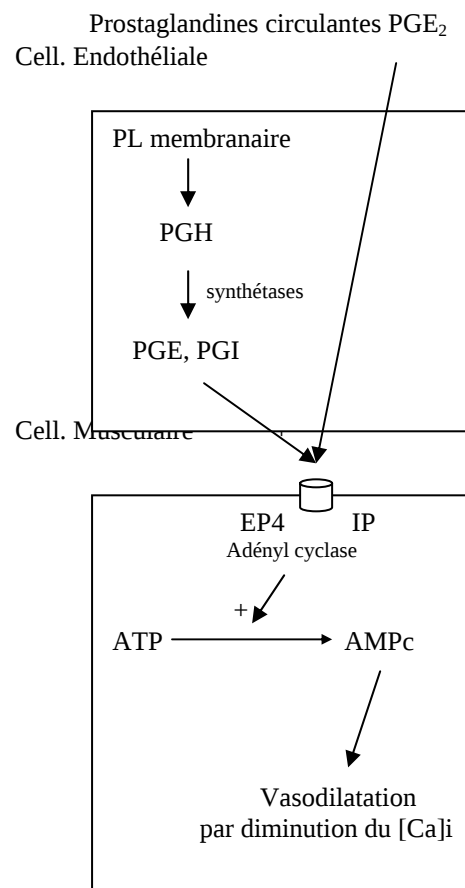
Elles sont issues des phospholipides membranaires, métabolisés par la phospholipase A2 pour donner l'acide arachidonique, puis par les cyclooxygénases pour donner la PGH qui sera dégradée en PGE, PGI par leur synthétase respective et en thromboxanes. Il est décrit deux iso-formes de la PGH synthétase ou cyclooxygénase : une forme 1 (COX1) constante et la forme 2 (COX2) inductible par les phénomènes pro-inflammatoires. Leur présence et leur rôle restent incomplètement décrits et controversés au cours de la grossesse [Guerguerian 1997, Takahashi 2000, Clyman 1999].

La PGE₂ se présente essentiellement sous forme circulante synthétisée par les cyclooxygénases au niveau placentaire. Sa production augmente avec l'âge gestationnel [Clyman 1983]. La maintenance du canal artériel est donc en partie dépendante de la circulation placentaire, une baisse de la synthèse placentaire par des agents inhibiteurs de la

cyclooxygénase entraînera une réduction de l'effet vasodilatateur au niveau ductal. Après inondation de la circulation fœtale, la dégradation des prostaglandines s'effectue au niveau des artères pulmonaires [Tsai 1989]; en raison du faible débit sanguin à ce niveau, la forte concentration de PGE_2 circulante est aussi probablement due à une réduction de son catabolisme. On note par ailleurs une production locale des prostaglandines E_2 et I_2 au niveau endothélial et des muscles lisses de la paroi artérielle où la présence de PGI_2 et PGE_2 synthétases ont pu être isolées par immunofluorescence ; celle-ci semble accessoire par rapport à la part circulante [Smith 1994].

Les PGE_2 agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules sarcoplasmiques de la paroi vasculaire. Un sous type de récepteur de la PGE_2 , le récepteur EP4, qui a pu être identifié chez l'animal, semble jouer un rôle privilégié in utéro et lors de la naissance au niveau ductal et pulmonaire [Smith 1994, N'Guyen 1997]. L'absence de ce récepteur chez le rat génétiquement modifié entraîne une susceptibilité à la vasoconstriction ductale anténatale. Ces récepteurs, couplés à une adényl-cyclase, augmentent la concentration intracellulaire en Adénosine-monophosphate cyclique (AMPc) [Walsh 1987]. Des récepteurs aux PGI_2 (IP) couplés à une cyclase ont aussi été isolés chez certains animaux. In vivo, ils semblent jouer un rôle très accessoire dans la vasodilatation du canal mais l'utilisation d'analogue stable (*cicaprost*) de ceux-ci permet le maintien d'une vasodilatation durable importante. [Smith 1994]

Mécanisme d'action des prostaglandines



L'augmentation cytoplasmique d'AMPc engendrée par la stimulation des récepteurs des prostaglandines agit comme vasodilatateur au niveau du muscle lisse en déprimant l'apport de calcium intra cytoplasmique au niveau des cellules contractiles du canal ; elle

inhibe les canaux calcium voltage-dépendant par hyper polarisation de la membrane cytoplasmique via l'activation du canal potassium par une kinase AMPc-dépendante. Elle empêche aussi la libération de dérivés phosphorés pour la phosphorylation de la myosine nécessaire à la contraction des fibres [Walsh 1987].

L'importance de l'effet vasodilatateur des prostaglandines in utéro est renforcée par le fait que l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine H (indométacine) entraîne une vasoconstriction importante du canal [Clyman 1987]. Ils altèrent la production placentaire de PG et la production locale par passage transplacentaire. Les effets de l'indométhacine augmentent avec l'âge gestationnel indépendamment d'une augmentation de sa concentration évoquant la probable augmentation de la sensibilité du canal artériel aux prostaglandines au cours de la deuxième partie de grossesse [Van de Veyer 1993]. Ainsi les prostaglandines joueraient un rôle vasodilatateur de plus en plus important à partir de 24 SA dans le maintien ouvert du canal artériel fœtal [Vermillon 1997, Moïse 1993].

- Rôle du monoxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote (NO) joue aussi un rôle important dans la vasodilatation du canal artériel [Momma 1999, Rairigh 2000]. La libération de NO s'effectue par une iso-forme de NO-synthétase au niveau endothélial ductal à partir de L-arginine circulante. Il augmente la concentration intracellulaire en GMPc par activation d'une guanilate-cyclase NO-induite [Fox 1996]. La formation de guanidyl-monophosphate cyclique GMPc comme celle d'AMPc a une action vasodilatatrice directe en agissant sur la phosphorylation de la myosine [Walsh 1987] ou indirecte par activation des canaux potassiques de la membrane sarcoplasmique des cellules musculaires ductales par l'action d'une kinase GMPc-dépendante. Elle entraîne une inhibition des canaux calciques L-type voltage-dépendant, par hyper polarisation membranaire, qui diminue la concentration de calcium intracellulaire et contribue au relâchement des fibres musculaires lisses [Momma 1999].

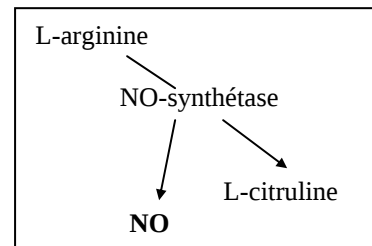
Des recherches immunohistochimiques ont localisé des NO-synthétases au niveau de l'endothélium [Fox 1996] et des vasa vasorum [Clyman 1998] du canal artériel dès le début de la grossesse chez l'agneau faisant supposée une sensibilité des fibres musculaires au NO dès le début de la grossesse.

L'utilisation d'inhibiteur de la NO synthétase par des analogues de la L-arginine(L NAME) ou du bleu de méthylène provoque une vasoconstriction du canal artériel chez le rat dans une moindre mesure que les inhibiteurs de la synthèse de la PGH [Fox 1996, Smith 1998] en deuxième partie de grossesse. Le NO semble donc jouer un rôle important dans la maintenance du canal artériel pendant le début de la grossesse avant le rôle des prostaglandines.

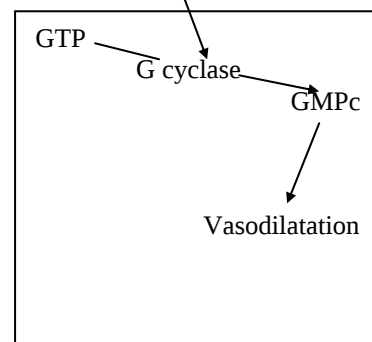
La production de NO au niveau ductal contrairement à celle au niveau des artères pulmonaires est inversement proportionnelle à la PaO₂ expliquant son importance pendant la période fœtale à faible PaO₂ [Momma 1999].

Mécanisme d'action du NO

Cell. endothéliale



Cell. Musc. lisse



- Rôle des autres facteurs.

D'autres facteurs participent au maintien du canal artériel in utéro :

- L'hypoxie, PaO₂ estimée entre 18 et 28 mmHg pendant la vie fœtale [Heymann 1975], en diminuant aussi la production d'ATP par oxydation dans les tissus, entraîne la fermeture des canaux potassium ATP dépendant des cellules sarcoplasmiques ; elle empêche ainsi, par l'hyper-polarisation membranaire, l'entrée de calcium dans les cellules par fermeture des canaux Ca voltage-dépendant. L'hypoxie empêche aussi la mise en jeu des réactions vasoconstrictrices induites par l'accroissement de la PaO₂ retrouvées à la naissance (Cf.infra).

- Le monoxyde de carbone (CO), formé par des hème-oxygénases, présentes au niveau endothélial et musculaire ductal, intervient aussi sur le maintien du canal artériel in utéro [Coceani 1997]. La stimulation de la synthèse du CO a une action potentiellement vasodilatatrice en inhibant la réaction couplée au cytochrome P450 (la relaxation induite par

le CO est inversée par l'utilisation d'une lumière monochromique à 450 nm [Coceani 1988]) qui contrôle la formation d'endotheline1 vasoconstrictrice [Coceani 1997]. Le CO a aussi un effet sur la production de GMPc intracellulaire ou sur l'activation du canal potassium intervenant dans la dépolarisation de la membrane sarcoplasmique [Werkstrom 1997].

- Les bradykinines dépendant de stimulation endothéliale ont une action vasodilatatrice accessoire en partie en activant la synthèse des prostacyclines.

- L'adénosine a aussi une action mineur sur le maintien du canal artériel [Mentzer1985].

In utéro, la combinaison de l'exposition aux prostaglandines et au NO et la faible tension en oxygène sont les facteurs principaux permettant le maintien ouvert du canal artériel. Ils semblent rendre les fibres musculaires lisses ductales insensibles aux stimulations des agents vasoconstricteurs neuronaux comme la norépinéphrine, l'acétylcholine et sensibles aux agents vasodilatateurs.

Fermeture du canal et développement de la circulation

pulmonaire à la naissance.

- La fermeture du canal artériel à la naissance.

A la naissance, le canal artériel passe d'une participation à 60 % du débit cardiaque à une fermeture totale. Les raisons de cette révolution sont l'ouverture de la circulation pulmonaire avec la ventilation qui entraîne une baisse de la pression artérielle pulmonaire et d'autre part l'augmentation des résistances au niveau systémique engendrée par la suppression de la circulation placentaire. Ces deux changements contribuent à la diminution et l'inversion du flux sanguin passant par le canal artériel, devenant Gauche-droite (aorte vers artères pulmonaires). Le canal est alors exposé à du sang artériel dont la pression partielle en oxygène (PaO_2) augmente rapidement. (80 à 90 mmHg). A l'exception des artères pulmonaires, l'augmentation de la PaO_2 est un facteur vasoconstricteur artériel. Elle semble agir avec une plus importante amplitude au niveau ductal [Heymann 1975].

La fermeture normale du canal artériel apparaît donc dans les quelques jours après la naissance. Elle est effectuée en plusieurs étapes : la contraction initiale des fibres musculaires de la paroi ductale entraîne une oblitération fonctionnelle de la lumière avec une diminution de la sensibilité des fibres musculaires aux agents vasodilatateurs qui va prévenir sa réouverture, enfin des remaniements histologiques sont responsables de la fermeture anatomique définitive du canal [Tyman 1993, Clyman 1999].

- Constriction du canal artériel.

La constriction du canal artériel n'est donc pas seulement due à la suppression des agents vasodilatateurs placentaires (prostacycline) après la section ombilicale mais aussi à

l'action synergique importante de facteurs vasoconstricteurs stimulés par l'augmentation de l'oxygène à la naissance.

Contraction induite par l'oxygène.

L'augmentation de la PaO_2 est l'élément indispensable à la fermeture du canal artériel à la naissance. Les mécanismes par lesquels l'oxygène agit au niveau des fibres musculaires lisses ductales ne sont pas encore totalement élucidés, plusieurs voies semblent impliquées.

L'effet final est la contraction des fibres musculaires lisses due à l'accroissement de la concentration intracellulaire de calcium ($[Ca]_i$). L'utilisation d'inhibiteur calcique antagoniste des canaux calcique L-type et/ou l'appauvrissement du milieu extracellulaire en calcium diminue la capacité de contraction des cellules musculaires induite par l'oxygène sur le canal isolé et chez le lapin. [Nakanashi 1993]. L'ouverture des canaux calciques permettant cette accroissement de $[Ca]_i$ peut être sous la dépendance d'une dépolarisation membranaire (canaux calcique voltage-dépendant L-type), elle est alors induite par l'action de différents types de canaux potassiques, ou sous la dépendance d'autres facteurs (canaux Na/Ca ou récepteur-dépendant).

L'augmentation de la PaO_2 peut agir directement sur la polarisation membranaire en fermant certains *canaux potassium* et augmentant la concentration de potassium extracellulaire. Elle le fait par l'intermédiaire de canaux potassium ATP-dépendant en augmentant la production d'ATP par phosphorylation oxydative au niveau tissulaire [Nakanishi 1993]. L'existence de canaux potassique O_2 dépendant est soulevée par certain auteur, avec un rôle direct de l'oxygène dans la dépolarisation membranaire par inhibition de ces canaux spécifiques [Tristani-Firouzi 1996].

L'augmentation de la PaO_2 permet aussi, par oxydation dans le cycle de Krebs, de fournir aux fibres de myosine des molécules d'ATP nécessaire à leur contraction.

Elle peut agir par l'intermédiaire de *l'endotheline-1* et son récepteur ET_A qui jouent aussi un rôle important dans la vasoconstriction du canal artériel induite par l'oxygène à la naissance [Perreault 2003]. L'oxygène par une réaction liée au cytochrome P450 active

l'endothéline-1 qui via le récepteur ET_A est un puissant agent vasoconstricteur des fibres musculaires lisses. L'expression du cytochrome P450 augmente au cours de la grossesse et peut être induite par la corticothérapie anténatale.

L'utilisation in utéro d'inhibiteur du récepteur ET_A de l'endothéline (*Bosentan*°) chez le rat diminuerait la vasoconstriction du canal à la naissance [Momma 2003]; il en est de même pour des souris génétiquement dépourvu de récepteurs ET_A [Coceani 2000]. L'endothéline-1 semble agir de façon indépendante de la dépolarisation membranaire mais certaines équipes retrouvent une action inhibitrice de l'endothéline au niveau des canaux potassium [Coceani 1992].

Elimination de l'effet vasodilatateur des prostaglandines.

La chute de l'effet vasodilatateur des prostaglandines arrive de façon importante à la naissance. La ligature du cordon ombilical contribue à supprimer l'apport placentaire en PGE₂ circulantes. De plus l'ouverture de la circulation pulmonaire entraîne une augmentation du catabolisme des prostaglandines diminuant d'autant la concentration de PGE₂ circulantes. Enfin, une action indirecte de l'oxygène est décrite par diminution de la production des prostaglandines au niveau ductal par inhibition de sa PGI₂-synthétase [Smith 1993]. L'accumulation de PGH₂ ainsi obtenue aurait aussi une action vasoconstrictrice au niveau ductal [Coleman 1994].

Vasoconstriction neuronale.

Comme les autres vaisseaux, le canal artériel est soumis à l'influence d'agents neurotransmetteurs par innervation de la paroi vasculaire. La norepinephrine par effet alpha adrénergique et l'acétylcholine sont les neurotransmetteurs principaux entraînant une

contraction des fibres musculaires lisses à la naissance. Leur action semble rendue possible qu'après sortie de la période réfractaire liée à l'hyperpolarisation de la membrane sarcoplasmique in utéro par les prostaglandines et le NO. Les effets des agents neurotransmetteurs sont potentialisés par l'augmentation de la PaO₂.

Ainsi l'augmentation de la PaO₂ et la perte de l'action vasodilatatrice des prostaglandines à la naissance agissent de façon synergique sur la fermeture du canal artériel. La réduction du flux transductal et la chute des pressions pulmonaires réduira aussi les pressions endoluminales exercées par le sang sur la paroi vasculaire. Ces changements induisent la constriction des fibres musculaires lisses ductales, diminuent leurs sensibilités aux agents vasodilatateurs et augmentent leur sensibilité à divers facteurs constricteurs. La contraction ainsi obtenue du canal est une étape nécessaire qui rendra la fermeture irréversible par remodelage de la paroi vasculaire ductale. Les mécanismes de vasoconstriction liée à l'oxygène à la naissance semblent plus efficaces chez l'enfant à terme que chez le prématuré [Noel 1976, Kajino 2001]. Il semblerait donc que la sensibilité du canal artériel à la vasoconstriction soit plus importante avec le terme du fait de la maturation histologique et de la modification de sensibilité du canal artériel aux agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs [Weiss 1995]. Des études récentes sur le rat révèlent l'importance de la vitamine A dans la maturation de la sensibilité des fibres musculaires lisses ductales à se contracter lors de l'augmentation de la PaO₂ [Wu 2001, Pillip 2001].

- Remodelage et fermeture anatomique définitive.

Après la naissance, on assiste à un remodelage important de la paroi du canal qui va progressivement involuer pour laisser place à un vestige fibreux : le *ligamentum arteriosum*.

La réduction du calibre du canal artériel, nécessaire au déclenchement des mécanismes de remodelage de la paroi vasculaire, est due en partie à la réduction du flux dans le canal du fait de l'ouverture de la circulation pulmonaire à la naissance et mais surtout à la contraction des fibres musculaires lisses ductales par les mécanismes décrits ci-dessus. Ces fibres, disposées de façon particulière, entraînent une augmentation de l'épaisseur de la paroi vasculaire, proportionnelle à l'intensité de la constriction.

L'oxygénation des cellules musculaires lisses présentes au milieu de la média est à la jonction de deux sources, par filtration luminale et par les vasa vasorum adventiciel, elles ont donc une situation vulnérable. L'augmentation de l'épaisseur de la paroi crée ainsi des zones avasculaires hypoxique au niveau médial. D'après les modèles animaux, cette hypoxie tissulaire rend tout d'abord les cellules musculaires incapable de répondre à une stimulation vasodilatatrice mais encore déclenche les phénomènes de remodelage vasculaire.

[Kajino 2001].

Ce remodelage est sous la dépendance de facteurs de croissance vasculaire (VEGF, endothéline-1), de transformation cellulaire TGF β et NO synthétase endothéliale par les cellules musculaires [Clyman 1999] dont l'expression est d'autant plus importante que la zone avasculaire hypoxique est épaisse. Ces facteurs participent à l'angiogénèse et au développement de néo-vaisseaux entourés de cellules musculaires formant des amas de cellules avec néo-intimalisation de la média.

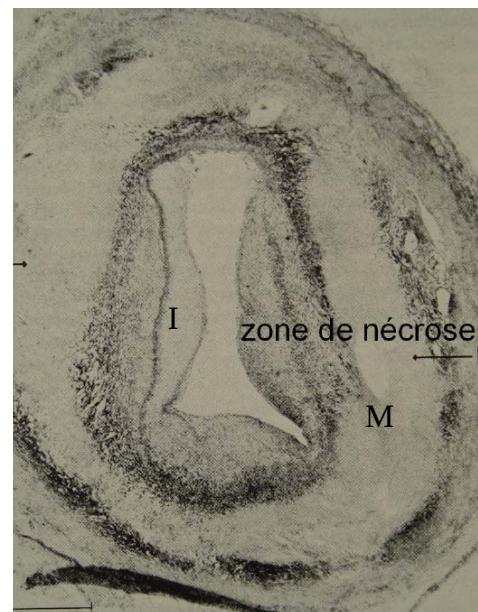
De plus, ces facteurs induisent le changement de phénotype de certaines cellules musculaires

conduisant à la migration de celles-ci dans l'espace sous-endothélial par fragmentation de la limitante élastique interne et la prolifération de cellules endothéliales. L'ensemble de ces remaniements réduit d'autant la lumière du canal artériel [Clyman2001].

Enfin, l'apoptose cellulaire entraîne des plages de nécrose qui vont s'étendre progressivement à toute la paroi du canal quelques jours après la naissance.

Chez l'homme les études histologiques du canal artériel en voie de fermeture montre un œdème sous endothélial avec prolifération de cellules musculaires et des plages de nécrose

Epaississement intimal (I) et nécrose médiale (M)



(Cf figure ci-dessus), les mécanismes de remodelage supposés découlent de l'extrapolation des modèles animaux.

Ces mécanismes de remodelage contribuent à la fermeture définitive du canal artériel et son involution ; ils rendent aussi le canal artériel insensible aux agents régulant son tonus vasodilatateur et vasoconstricteur. L'intervention thérapeutique de réouverture ou fermeture d'un canal rétrécie quand elle est nécessaire devra donc être effectuée avant le début de la phase de remodelage.

- La mise en circuit de la circulation pulmonaire.

Chez le fœtus normal le passage d'une oxygénation dépendante du placenta à une oxygénation dépendante du milieu extérieur représente une révolution nécessitant l'adaptation du nouveau-né dès la naissance. Une ventilation et une perfusion pulmonaire adéquates conditionneront donc l'oxygénation de l'organisme et le bien-être du nouveau-né.

Comme le canal artériel, les artères pulmonaires sont soumises à l'influence de nombreux facteurs vasodilatateurs (Oxygène, NO [Rairigh 2000], prostacyclines) et constricteurs (tonus myogène, thromboxane, endothéline) [Ghanayem 2001, Kinsella 1995]. Ceux-ci jouent un rôle important in utéro et par la modification de leur expression à la naissance participeront à la bonne ouverture de la circulation pulmonaire.

In utéro, la présence de résistances vasculaires pulmonaires élevées est due à une vasoconstriction active des vaisseaux pulmonaires liée à l'action de divers agents vasoconstricteurs. A ces facteurs chimiques s'ajoutent des facteurs mécaniques représentés par l'atélectasie des poumons qui sont remplis de liquide. Ils exercent ainsi une action tensiogène sur les capillaires pulmonaires limitant leur ouverture. Le flux sanguin dans les artères pulmonaires représente alors une faible partie du débit cardiaque in utéro (Cf schéma d'introduction) ; il est destiné pour l'essentiel au développement et à la nutrition du tissu pulmonaire.

A la naissance les pressions artérielles pulmonaires doivent décroître rapidement pour recevoir la totalité du débit cardiaque qui peut être multiplié par six à dix et permettre aux poumons d'assumer leur rôle d'échanges gazeux et métabolique pour l'organisme.

La chute nécessaire des résistances vasculaires pulmonaires est due à une intrication de plusieurs mécanismes physiques et chimiques qui ne sont pas totalement définis:

-D'un côté, *la mise en jeu de la ventilation et la distension thoracique* permet une augmentation mécanique du diamètre des artères pulmonaires par déplissement des alvéoles pulmonaires même en l'absence d'oxygène [Cassin 1964]. L'aération des alvéoles et la modification de l'interface alvéolaire supprime les forces tensiogènes liquidiennes alvéolaires exercées in utero sur la paroi artériolaire et contribue à l'ouverture des capillaires pulmonaires.

Les phénomènes ventilatoires entraînent aussi indépendamment de l'oxygène une augmentation de la synthèse d'agents vasodilatateurs (NO, prostacycline) et provoque la stimulation des canaux potassium calcium et voltage dépendant responsables d'une action vasodilatatrice artérielle pulmonaire.

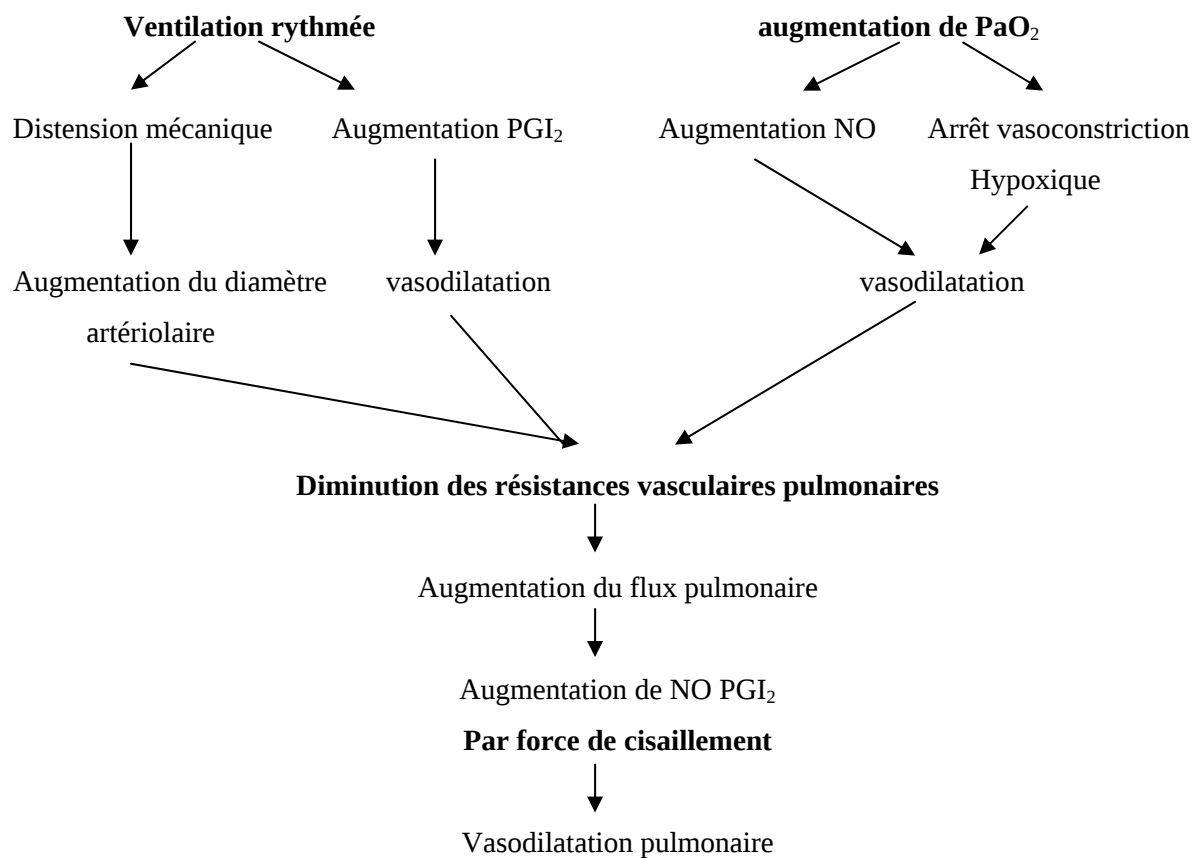
-Parallèlement, *l'augmentation de la PaO₂* diminue les résistances artérielles pulmonaires même en l'absence de mécanisme ventilatoire [Cassin 1964]. Elle agit par inhibition de l'action vasoconstrictrice due à l'hypoxie par des mécanismes médiés par le récepteur ET_A [Coe 2002] et sur certains canaux potassiques [Cornfield 1996]. Elle augmente aussi la production par l'endothélium de facteurs vasodilatateurs comme les prostaglandines, le NO et la GMPc. Ils exercent un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires et stimulent certains canaux potassiques voltage et calcium dépendant qui exercent leur action vasodilatatrice par diminution du [Ca]_i. [Yuan 1996, Saqueton 1999].

De plus, selon certains auteurs, la mise en jeu de phénomène oxydatif et la libération d'ATP interviendraient par l'intermédiaire de récepteurs puriniques de façon primordiale dans la vasodilatation pulmonaire à la naissance [Crowley 1997, Konduri 2002].

La baisse des résistances pulmonaires résultante de l'action combinée des deux mécanismes induit une augmentation du flux sanguin pulmonaire. Il va stimuler à son tour par *les forces de cisaillement exercées sur l'endothélium* des artères pulmonaires la libération d'agents vasodilatateurs sécrétés par les cellules endothéliales (NO [Rairigh 1999], PGI₂). Ceux-ci sont

responsables d'un auto entretien des phénomènes vasodilatateurs au niveau des artères pulmonaires et permettent l'ouverture optimale de la circulation pulmonaire à la naissance. D'autres agents interviennent probablement pour équilibrer les forces vasodilatatrices afin de réguler le flux pulmonaire après la naissance.

Mécanismes dans l'ouverture de la circulation pulmonaire à la naissance [Ghanayem 2001].



A la naissance, chez le nouveau-né sain l'ouverture de la circulation pulmonaire avec

diminution des résistances pulmonaires, l'augmentation des résistances systémiques du fait de la fermeture de la circulation placentaire s'associent à la fermeture normale du canal artériel pour contribuer à l'adaptation de la circulation fœtale.

Une altération de la circulation fœtale et des mécanismes qui interviennent sur le canal artériel et la circulation pulmonaire pourront donc être la cause d'une mauvaise adaptation du fœtus à la vie extra-utérine. Ceci peut être le cas lors de la fermeture anténatale du canal artériel.

Fermeture anténatale du canal artériel

Par la description de plusieurs cas et le développement de modèles animaux par ligature anténatal du canal ou l'utilisation d'agents vasoconstricteurs (Indométacine), les conséquences physiopathologiques de la fermeture anténatale du canal artériel sont maintenant mieux connues. Les répercussions sur la circulation pulmonaire et le retentissement cardiaque in utéro qu'elle entraîne conditionneront la vitalité fœtale et l'adaptation du fœtus à sa vie extra-utérine.

- Pendant la vie intra utérine

In utéro, la constriction du canal artériel qu'elle qu'en soit la cause entraîne des remaniements au niveau de la paroi du canal artériel. L'augmentation des résistances vasculaires au niveau ductal avec au maximum la fermeture complète du canal provoque une diminution voire un arrêt du flux sanguin au niveau ductal. Cette altération de la circulation fœtale aura donc un retentissement sur la circulation pulmonaire deuxième voie d'échappement du ventricule droit et sur la fonction cardiaque du fœtus.

- Effets sur le canal.

Les remaniements engendrés par la vasoconstriction prématurée du canal artériel sont les mêmes que ceux retrouvés en postnatal avec l'apparition de zone de nécrose au niveau de la média de la paroi vasculaire qui est alors épaissie [clyman 2001]. Ces remaniements sont d'autant plus important que la vasoconstriction, l'hypoxie tissulaire pariétale et que l'âge gestationnel est important [Kajino 2001]. Ils peuvent dans un premier temps restreindre de façon définitive le diamètre du canal artériel ou entraîner sa fermeture.

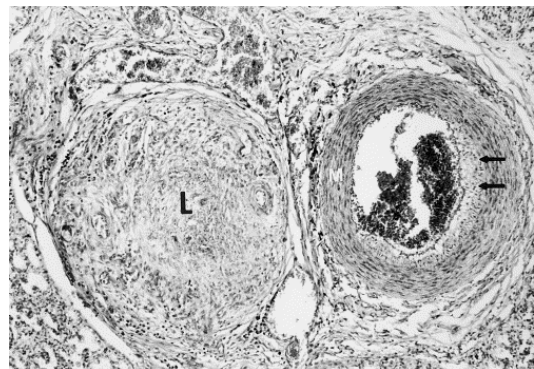
Cependant dans certains cas le canal, incomplètement fermé, peut se réouvrir dans des situations d'hypoxie du fait de la persistance de sensibilité membranaire aussi bien in utéro qu'après la naissance [Weiss 1995]. Il peut aussi rester perméable définitivement. Ceci est expliqué par un probable début de remaniement de la média avec des zone de nécrose due à la contraction du canal in utéro par l'hypoxie ayant rendu le canal insensible aux agents vasoconstricteurs après la naissance [Weiss 1995, Goldberg 2002].

- Effets sur la circulation pulmonaire.

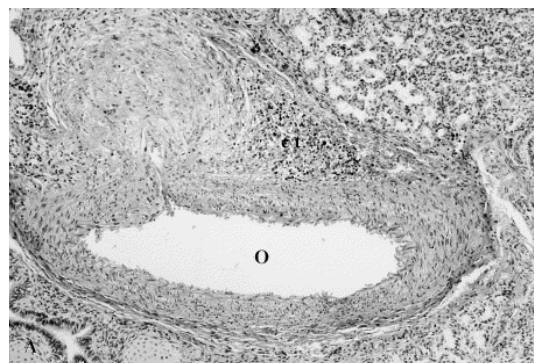
La restriction ou la fermeture du canal artériel par ligature expérimentale ou utilisation d'indométhacine entraîne, d'après les données échocardiographiques, une redistribution des débits cardiaques avec diminution du flux sanguin ventriculaire droit (2/3 du débit combiné des ventricules chez le fœtus sain) [Mielke 1998] et une augmentation du passage par le foramen ovale et par les artères pulmonaires.

L'augmentation initiale du flux dans les artères pulmonaires est à l'origine de l'augmentation de tension artérielle au niveau des artères pulmonaires [Morin 1989, Storme 2002]. Cette hypertension artérielle pulmonaire va engendrer des modifications histologiques et un remodelage vasculaire [Wild 1989]. Les études microscopiques du lit vasculaire pulmonaire, réalisées sur les modèles animaux [Levin 1979, Morin 1989, Wild 1989] et lors d'autopsie de fœtus humains décédés en période périnatale [Oyer 2000, Downing 1994, Dalens 1981, Levin 1978], ont retrouvé une augmentation du diamètre des vaisseaux artériolaires pulmonaires avec hypertrophie de la média par néo-muscularisation et formation de lésions plexiformes. Cette néo-muscularisation peut toucher des artéioles distales normalement dépourvues de paroi musculaire.

Lésions plexiformes (L) des artéioles pulmonaires, épaississement intimal et médial (flèches)



lésions plexiformes



Ainsi, l'augmentation réactive de la couche musculuse des artérioles contribue à l'accroissement des résistances artérielles pulmonaires [Levin 1992]. Elle provoque une diminution de la compliance de la circulation pulmonaire se traduisant par une diminution du flux sanguin nutritif in utéro à son niveau. Elle pourrait donc expliquer l'association, découverte chez le rat [Fabris 2001] et chez l'humain [Oyer 2000], de la fermeture anténatal du canal artériel avec une hypoplasie pulmonaire.

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes en cause dans l'hypertension artérielle pulmonaire et le développement du remodelage des artères pulmonaires ne sont pas totalement définis. Des études sur l'agneau, après ligature du canal artériel, suggèrent que l'augmentation du flux sanguin dans les artères pulmonaires entraîne, après une brève diminution des résistances pulmonaires par mise en jeu des forces de cisaillement, une vasoconstriction réactionnelle des fibres musculaires lisses des artères pulmonaires. Elle est due à une augmentation des facteurs vasoconstricteurs et du tonus myogénique des cellules musculaires dépendant de l'entrée du calcium extra-cellulaire et à la diminution réactionnelle de l'expression de monoxyde d'azote au niveau endothélial [Belik 1995, Storme 2002].

La vasoconstriction des artères pulmonaires est médiée par différents facteurs. Parmi eux l'activation de la cascade réactionnelle liée à l'endothéline-1 et la diminution de la sécrétion de NO jouent un rôle important dans les vaso-réactivité liée à l'endothélium impliquée dans le remodelage vasculaire.

L'augmentation du flux dans les artères pulmonaires stimule les mécanismes de production de l'endothéline 1 pro-contractile via le récepteur ET_A par augmentation de leur expression génique [Black 2000]. L'implication des récepteurs ET_A a pu être démontrée par l'utilisation d'antagonistes spécifiques qui ont diminué la vasoconstriction des artères pulmonaires et le remaniement vasculaire [Chen 2000].

D'un autre coté, on note aussi une diminution de l'activité de la NO synthétase endothéliale [Ovadia 2002]. Ce phénomène semble être associé à une down régulation de la fabrication de l'ARNm de la NO-synthétase [Villamour 1997] entrant dans les mécanismes de vasodilatation dépendant de l'endothélium.

Certains auteurs ont retrouvé chez l'animal une diminution de l'expression génique des canaux potassium calcium-dépendant entrant en jeu lors de la vasodilatation induite par l'oxygène [Cornfield 2000].

Le mécanisme de remodelage des artères pulmonaires secondaire à l'augmentation de flux pulmonaire et à l'hypertension pulmonaire est encore moins défini. Des études réalisées chez l'agneau retrouve une stimulation de la production de facteur de croissance vasculaire (VEGF) et de ses récepteurs ainsi que d'autres facteurs de croissance cellulaire (TGFβ1) qui pourraient jouer un rôle dans le remodelage vasculaire [Mata-Greenwood 2003]. L'endothéline-1 aurait aussi une action directe dans le remodelage de la paroi vasculaire pulmonaire [Chen 2000].

L'ensemble de ces modifications aura un impact sur la circulation sanguine fœtale avec un retentissement cardiaque, notamment sur le ventricule droit. Il pourra entraîner des complications pulmonaires néonatales graves par altérations des mécanismes physiologiques de vasodilatation pulmonaire induite par l'oxygène et l'endothélium lors de l'ouverture de la circulation pulmonaire à la naissance.

- Effet sur le myocarde du ventricule droit.

L'augmentation des résistances pulmonaires et la fermeture du canal artériel contribuent à réaliser un obstacle à l'éjection du ventricule droit. Cette augmentation de la post-charge se traduit par une hypertrophie myocardique par activation de facteurs de croissance et une dilatation du ventricule droit par hyper pression dans les cavités droites. Ce retentissement est visible en anténatal [Harada 1997] et après la naissance à l'échographie [Mielke 1998] ou sur les études anatomiques [Levin 1979].

L'augmentation de la pression intra ventriculaire entraîne une souffrance du ventricule droit. En fin de diastole, l'hypertension présente au niveau de la cavité ventriculaire peut être à l'origine de lésions ischémiques sous-endothéliales par mauvaise irrigation coronarienne du myocarde hypertrophique. Cela entraîne une dégénérescence des cellules myocardiques (perte de striation des fibres musculaires, fragmentation sarcoplasmique, pycnose nucléaire et hyper éosinophilie). Ces modifications touchent de façon prédisposée les muscles papillaires antérieur et postérieur de la valve tricuspide [Levin 1979]. Cette souffrance des cellules

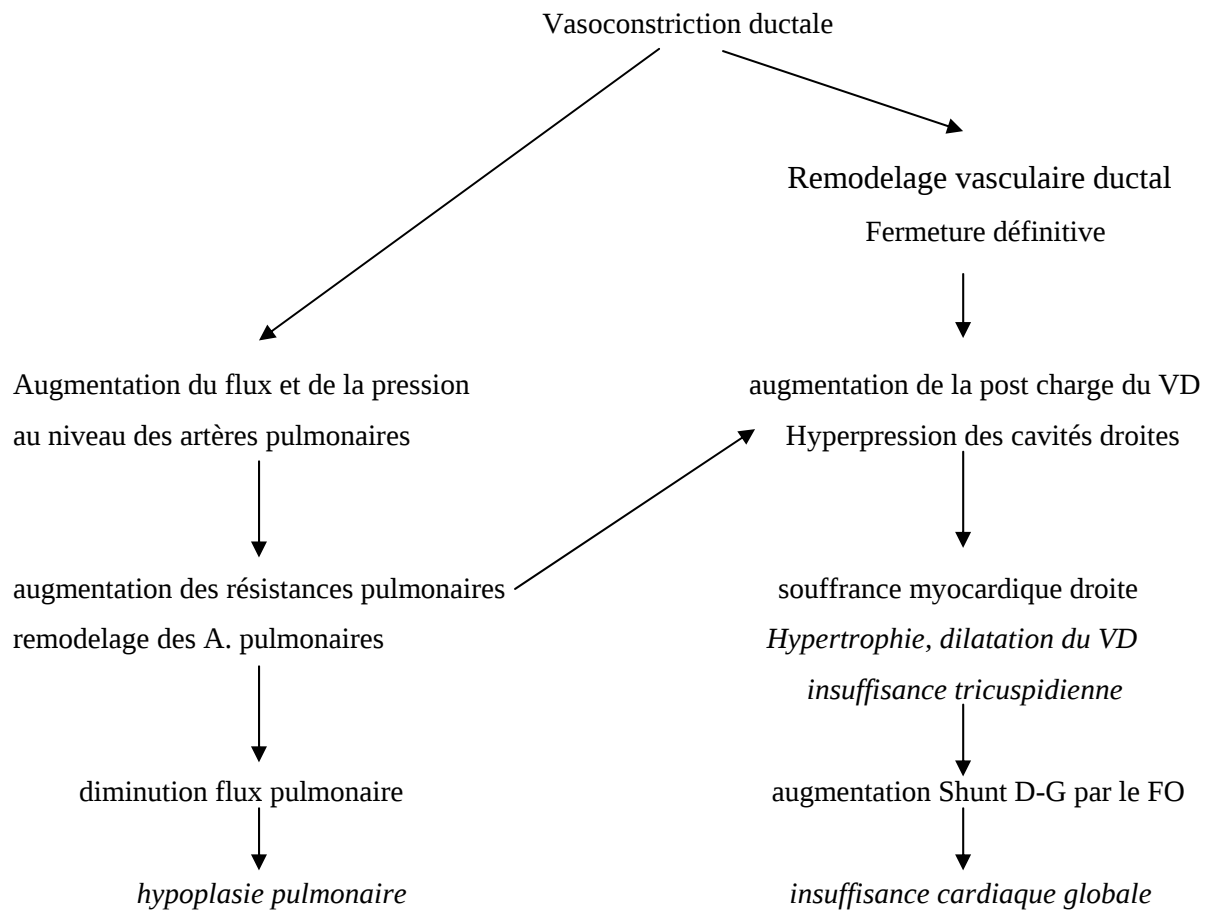
myocardiques du ventricule droit se traduit par un myocarde hypokinétique, hypocontractile, dilaté.

L'atteinte ischémique des piliers de la valve tricuspide peut être à la source d'une insuffisance tricuspidiennne de type organique par dysplasie plus ou moins importante et irréversible de la valve tricuspide ou rupture d'un des piliers. La dilatation du ventricule droit peut aussi participer à la présence d'une insuffisance tricuspidiennne de type fonctionnel par dilatation de l'anneau valvulaire.

L'augmentation des pressions dans le ventricule droit associée à l'insuffisance tricuspidiennne augmente ainsi considérablement les pressions intra-auriculaires réalisant une augmentation du volume de l'oreillette droite visible lors d'une échographie anténatale. Cette dilatation auriculaire couplée à l'atteinte myocardique peut être alors à l'origine de trouble du rythme auriculaire [Mieke 1997] ou de la conduction [Benettoni 2002]. Elle aggrave aussi le shunt Droite-Gauche par le foramen ovale qui peut voir son diamètre élargi in utéro [Freit 1991]. Cet afflux de sang dans les cavités gauches recevant normalement moins du tiers du débit cardiaque fœtal retentira ainsi sur la fonction cardiaque globale avec l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque globale in utéro comme l'épanchement des séreuses et l'hydramnios.

Les traductions cliniques in utéro de la fermeture du canal artériel sont la diminution du flux sanguin dans les artères pulmonaires, visible à l'échographie. Il est secondaire au remaniement de la paroi artérielle pulmonaire avec augmentation des résistances vasculaires. Le retentissement cardiaque de l'augmentation des pressions dans les cavités droites peut conduire à une insuffisance tricuspidiennne et un tableau d'anasarque fœtal avec hydrops fetalis par insuffisance cardiaque. La sévérité des conséquences cardio-pulmonaires dépendra du degré de constriction du canal artériel et de la durée de souffrance du ventricule droit en particulier au niveau de la valve tricuspidiennne.

-Proposition d'un schéma physiopathologique des conséquences de la fermeture anténatale du canal artériel *in utéro*:



- Conséquences périnatales et néonatales de la fermeture anténatale du CA

L'ensemble des remaniements engendrés in utéro par la fermeture anténatale du canal artériel au niveau pulmonaire et cardiaque aura une répercussion souvent importante lors de l'adaptation de la circulation sanguine fœtale à la naissance en altérant les mécanismes physiologiques. L'atteinte cardiaque couplée aux difficultés circulatoires pulmonaires pourront conduire à la persistance de résistances pulmonaires élevées après la naissance avec hypoxémie réfractaire nécessitant une prise en charge adaptée souvent lourde.

- Altération de l'adaptation de la circulation pulmonaire.

A la naissance, l'ouverture normale de la circulation pulmonaire se fait grâce à la diminution rapide des résistances vasculaires pulmonaires entraînée par la mise en jeu de la ventilation et l'accroissement de la PaO₂.

Les remaniements pulmonaires avec hypertension artérielle pulmonaire secondaires à la fermeture anténatale du canal artériel vont détériorer la vasodilatation des vaisseaux pulmonaires à la naissance en altérant les mécanismes intervenant dans celle-ci [McQuestron 1995 ; Storme 1999]. Ils vont ainsi contribuer à l'échec de l'adaptation du fœtus à la vie extra-utérine et la persistance de résistances artérielles pulmonaires élevées après la naissance [Harker 1981, Abman 1989, Murphy 1981].

D'une part, l'atteinte des mécanismes dilatateurs est représentée par l'altération de la cascade NO-cGMP, par diminution de l'expression de la synthèse de NO et de son activité calcium dépendante. L'hypertension pulmonaire intra-utérine diminue l'expression de la NO synthétase endothéliale par réduction de la teneur cytoplasmique en ARNm pour les protéines de la NO-synthétase [Villamor 1997]. Cette « down-régulation » du gène de la NO-synthétase in utéro va persister jusqu'à la naissance empêchant la synthèse de NO vasodilatateur intervenant dans la diminution des résistances artérielles pulmonaires induite par l'endothélium à la naissance. De plus, il est noté une augmentation de l'activité de la GMPc Phospho-diestérase au niveau des cellules musculaires chez les animaux présentant une hypertension artérielle pulmonaire chronique in utéro [Hanson 1998].

Il est suggéré que cette « up-régulation » génique de l'activité de dégradation du GMPc diminue aussi l'action vasodilatatrice endothéliale-induite du GMPc à la naissance.

D'autre part, l'augmentation du flux dans les artères pulmonaires est accompagnée d'un accroissement de la production d'endothéline-1 avec augmentation de l'action vasoconstrictrice artérielle pulmonaire et une diminution de l'activité NO-synthétase médiée par le récepteur ET_A [Ovadia 2002]. Elle est due à une augmentation de l'expression du gène de l'endothélin-converting enzyme-1 impliquée dans la production d'endothéline-1 au niveau des muscles de la paroi vasculaire [Black 2000]. L'augmentation de l'expression de l'endothéline-1 participe aussi au remodelage de la paroi des artères pulmonaires intervenant dans la persistance des résistances vasculaires pulmonaires élevées à la naissance.

Enfin, des études chez l'animal montrent que l'hypertension artérielle pulmonaire chronique in utéro compromet aussi la sensibilité des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires à l'oxygène. Elle entraîne une augmentation de la [Ca]_i par modification de la proportion des canaux potassiques voltage-dépendant impliqués dans la vasoconstriction au détriment des canaux potassiques calcium-dépendant impliqués dans la vasodilatation à la naissance [Cornfield 2000, Linden 2003]. Ces modifications altèrent la sensibilité des cellules musculaires à l'oxygène, au NO et aux forces de cisaillement ; elles sont ainsi impliquées dans la persistance de l'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né.

A ces modifications moléculaires au niveau des cellules musculaires lisses s'ajoute un facteur mécanique anatomique représenté par l'augmentation de l'épaisseur de la musculeuse de la paroi vasculaire avec néo-muscularisation des artérioles pulmonaires. Ces modifications histologiques créent des résistances supplémentaires par réduction du diamètre de la lumière vasculaire et en diminuant la compliance des vaisseaux. L'hypoplasie pulmonaire parfois rencontrée dans l'hypertension artérielle chronique in utéro peut participer à la mauvaise adaptation de la circulation pulmonaire en altérant les échanges gazeux à la naissance. [Oyer 2000, Fabris 2001]

Ainsi, les modifications de la régulation génique des agents qui jouent un rôle dans la diminution des résistances pulmonaires après la naissance sont une up-régulation des facteurs vasoconstricteurs et une down régulation des facteurs vasodilatateurs. Elles contribuent au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire in utéro pouvant persister à la naissance et perturbent la production d'agents vasodilatateurs lors de la mise en jeu de la circulation pulmonaire.

L'hypoxie engendrée par la diminution du débit pulmonaire et la persistance du shunt droite-gauche par le foramen ovale stimule à son tour la production d'agents vasoconstricteurs. Elle contribue à l'échec d'adaptation de la circulation pulmonaire à la naissance ayant pour conséquence une hypoxie réfractaire par persistance des résistances artérielles pulmonaires à la naissance.

- Atteinte myocardique du ventricule droit.

La souffrance ventriculaire droite, avec remaniement des fibres myocardiques, présente in utéro va persister et pouvoir s'aggraver après la naissance tant que la post charge ventriculaire droite restera élevée. Les fibres musculaires myocardiques remaniées in utéro donneront l'aspect hypertrophique et hétérogène au ventricule droit qui persistera après la naissance lors des échocardiographies. Le myocarde pourra récupérer très progressivement une fonction et une structure normale avec la décroissance des pressions pulmonaires et la croissance cardiaque.

L'atteinte de la valve tricuspide pourra persister après la naissance de façon transitoire pour sa composante fonctionnelle, tant que les pressions ventriculaires droites restent élevées entraînant une dilatation ventriculaire. Mais en cas d'atteinte de sa structure, par rupture d'un pilier, comme dans le cas n°1, elle pourra être alors irréversible et donner une insuffisance tricuspidiennne définitive.

Cette insuffisance tricuspidiennne transitoire ou définitive associée à la souffrance myocardique liée à la persistance de pressions pulmonaires élevées contribuera à la persistance du shunt Droite-Gauche à travers le foramen ovale qui se ferme normalement après la naissance du fait de l'augmentation des pressions gauches. Ce shunt droite-gauche par le foramen ovale participe à l'hypoxie néonatale et les retentissements sur la fonction cardiaque globale pourront être à l'origine d'une mauvaise oxygénation des tissus périphériques avec des signes de défaillance multiviscérale.

- Conséquences cliniques néonatales.

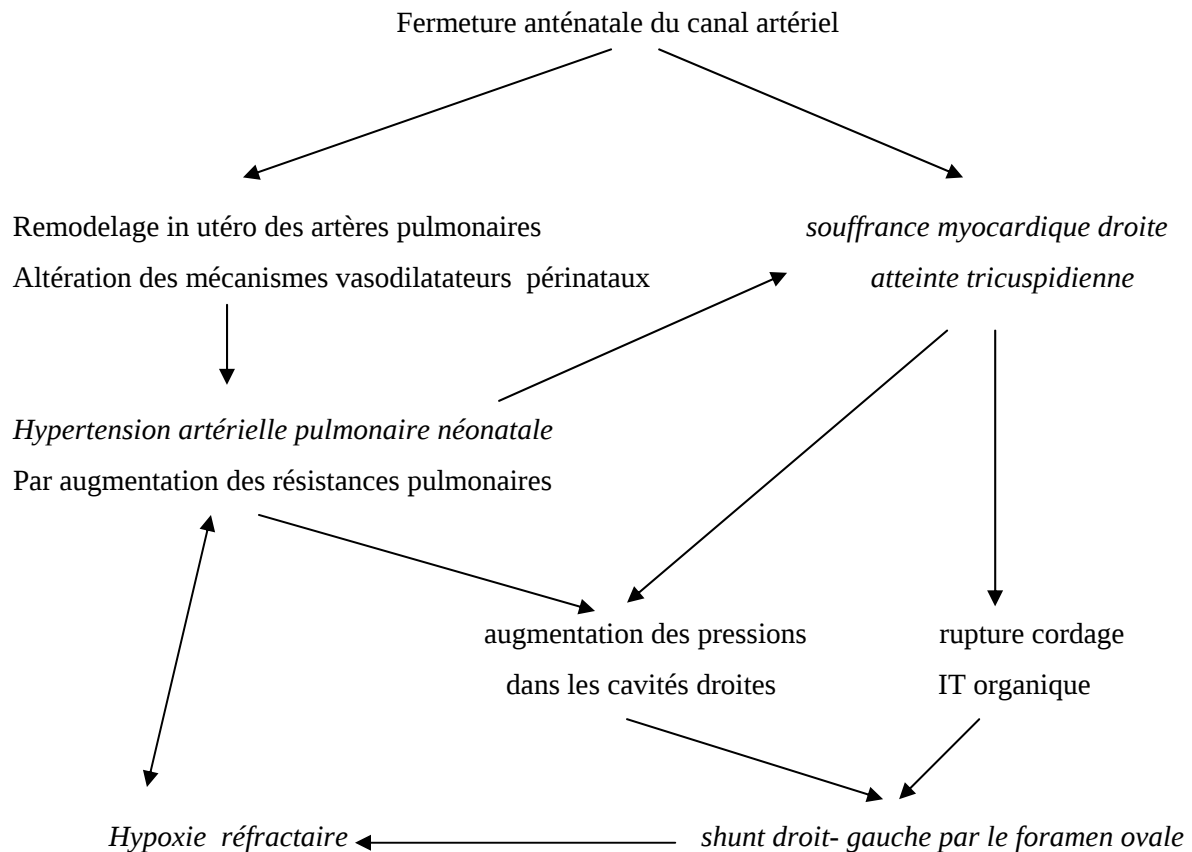
Après la naissance, la persistance de résistances pulmonaires élevées plus ou moins associée à une hypoplasie pulmonaire se traduit par une hypoxie par diminution du flux pulmonaire pouvant être mis en évidence à l'échocardiographie. [Mielke 1998]. A ce mécanisme cyanogène s'ajoute celui de la persistance d'un shunt droite-gauche à travers le foramen ovale par augmentation des pressions dans les cavités droites aggravées par la souffrance myocardique du ventricule droit et l'insuffisance tricuspideenne.

Dans les cas les moins sévères, on observe une simple détresse respiratoire transitoire, pouvant passer inaperçue. Il est possible que dans ces cas peu sévères les mécanismes d'adaptation pulmonaire interviennent normalement, permettant la diminution physiologique des résistances pulmonaires. Ceci est d'autant plus vrai que l'atteinte de la circulation fœtale in utero n'a pas provoqué de remaniements importants (restriction peu serrée du canal artériel (cas n°4) ou naissance peu de temps après la fermeture du canal).

A l'opposé, la fermeture anténatale du canal artériel peut être à l'origine de l'enclenchement du cercle vicieux de l'hypoxémie réfractaire du fait de l'échec des mécanismes de vasodilatation pulmonaire induite par l'oxygène sur l'endothélium par remaniement vasculaire important in utero. Il est aggravé par l'effet vasoconstricteur des agents endothélium-dépendant lié à l'hypoxie au niveau des artères pulmonaires du fait de la persistance du shunt droite-gauche par le foramen ovale. Cette persistance des résistances artérielle pulmonaire du nouveau-né associée aux troubles circulatoires après la naissance nécessitent la mise en œuvre de manœuvre urgente d'oxygénation et de réanimation cardio-respiratoire lourde comme dans les cas 1 et 3.

Entre ces deux situations la prise en charge dépendra du degré d'atteinte anténatal et de l'évaluation clinique cardiorespiratoire et des signes échocardiographiques à la naissance. Les présentations cliniques seront variables dans la gravité et dans la durée nécessitant une prise en charge adaptée en milieu spécialisée dans la plus part des cas.

Schéma des conséquences physiopathologiques possibles à la naissance de la fermeture anténatale du canal artériel :



La conséquence principale de la fermeture anténatale du canal artériel sera son retentissement sur l'adaptation de la circulation pulmonaire après la naissance par altération des mécanismes de régulation du tonus vasculaire induit par l'oxygène. Les modifications histologiques pulmonaires et myocardiques pourront participer à la mauvaise adaptation néonatale du système cardiorespiratoire se traduisant cliniquement par une hypoxie réfractaire avec persistance de résistances vasculaires pulmonaires élevées chez le nouveau-né.

ETIOLOGIES

L'utilisation des AINS notamment de l'indométacine pendant la grossesse a été impliquée dans la majorité des cas de fermeture anténatale du canal artériel décrits dans la littérature. Les autres étiologies sont malformatives isolées ou associées à une cardiopathie (Transposition des gros vaisseaux ou un tronc artériel commun). Il reste encore de nombreux cas d'étiologies non déterminés dont la proportion est difficile à évaluer [Luchese 2003].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont pour mécanisme pharmacologique l'inhibition des cyclooxygénases 1 et 2, ils empêchent la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes. De ces propriétés découlent leur utilisation fréquente en rhumatologie et en pratique courante comme traitement antalgique, parfois en automédication. Leur utilisation en obstétrique soulève quelques recommandations. Parmi tous les AINS l'indométacine a été souvent utilisée pour son action tocolytique pendant la grossesse.

- L'indométacine

L'*indométacine* a été utilisée en obstétrique dès les années 1970 en raison de son effet tocolytique [Zuckerman 1974] par inhibition de l'effet des prostaglandines au niveau du muscles utérin. Elle est prescrite aussi dans le traitement des hydramnios par inhibition de la fonction rénale fœtale [Cabrol 1987].

Au début de son utilisation deux études ont montré le caractère inoffensif de l'utilisation de l'indométacine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré pour plus de 250 fœtus âgés de moins de 34 SA [Niebyl 1986, Dudley 1985]. Depuis plusieurs complications ont été rapportées : des cas hydrops fœtal [Mogilner 1982, Chaoui 1989], d'hypertension artérielle pulmonaire [Dalens 1981, Manchester 1976, Turner 1984] ou de décès fœtal [Becker 1977] imputables à l'utilisation d'indométacine à visée tocolytique. Des conséquences identiques ont été observées après son utilisation dans le cadre d'hydramnios maternel [Mohen 1992]. Sont rapportés ici deux cas de fermeture anténatale liée à l'utilisation d'indométacine.

Grâce au développement de la surveillance échographique, la découverte anténatale de complications dues à la fermeture anténatale du canal secondaire à l'utilisation d'indométacine ont pu être rapportées [Chao 1993, Respondek 1995, Moise 1988]. L'indométacine puissant vasoconstricteur du canal artériel a par la suite fait l'objet de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme, il sert d'outil expérimental de référence pour l'étude des conséquences anténatales de la restriction du canal et le développement de molécule thérapeutique.

-Ainsi il a été montré que l'indométacine passe dans la circulation placentaire dès le début de la grossesse avec une diffusion identique au cours de celle-ci avec un rapport de concentration materno-fœtal proche de l'unité [Moise 1990, Parks 1977], et que l'effet vasoconstricteur était indépendante de la dose maternelle [Van der Veyer 1993]. La présence d'une atteinte d'un seul des jumeaux peut ajouter la notion d'une susceptibilité individuelle du fœtus à l'exposition à l'indométacine [Hallak 1991].

D'autre part les effets de l'indométacine augmentent avec l'âge gestationnel probablement dû à la maturation de la sensibilité du canal aux prostaglandines plus qu'à la concentration d'indométacine à laquelle le fœtus est exposé. Des cas de vasoconstriction ont été décrits dès 24 SA [Eronem 1993] avec une incidence exponentielle jusqu'à 34 SA [Moïse 1993]. Certains auteurs estiment à 50 % la proportion d'enfants présentant un canal restrictif à 32SA suite à la prise maternelle d'indométacine pendant 48 heures [Moïse 1993]. Dans le cas n°4 des signes de restriction du canal artériel ont pu être vu après l'utilisation d'indométacine à 30 SA.

Ces constatations ont incité à préconiser une surveillance échographique régulière [Respondek 1995], hebdomadaire selon certains auteurs [Moïse 1988], en cas d'utilisation d'indométacine qui doit n'être réservée qu'en cas d'échec des autres agents tocolytiques. Cette surveillance échographique permettra de dépister les critères de vasoconstriction du canal artériel, définit à 32 SA comme une accélération du flux systolique supérieur à 140

cm/sec et diastolique supérieur à 35 cm/sec [Huhta 1987, Mielke 2001], et les signes de mauvaises tolérance au niveau myocardique (insuffisance tricuspидienne, souffrance du ventricule droit, hydramnios).

Lors d'une utilisation courte, comme le rapporte de nombreuses études qui font état d'une utilisation de 48 heures à la dose de 150 à 200 mg/j, les effets au niveau du canal et son retentissement cardiaque semble réversible après l'arrêt du traitement [Pratt 1997, Norton 1993]. Dans le cas n°4 on note une disparition des signes de mauvaise tolérance cardiaque à l'échocardiographie après l'arrêt du traitement. Cela pourrait être expliqué par une restriction de la lumière ductale non suffisamment importante pour déclencher le remodelage histologique complet nécessaire à la fermeture définitive du canal. Cependant un cas récent de restriction du canal avec hypertension artérielle persistante a été décrit après une exposition courte (16 heures) chez un nouveau-né à 27 SA. [Tarcn 2004]

La prise maternelle d'indométacine expose par ailleurs le fœtus à d'autres complications [Bavoux 1992, Moss 1989, Norton 1993, Jacqz-Aigrain 1993] qui doivent en faire restreindre son utilisation. Certains auteurs [Eronem 1993] évaluent un risque supérieur aux cas témoins d'entérocolite ulcéro-nécrosante à 30% vs 8%, d'hémorragie intraventriculaire grade II à IV à 30% vs 10%, de dysfonction rénale à 66% vs 44%.

Plus récemment, l'utilisation d'indométacine comme agent tocolytique (traitement inférieur à 4 jours) a été impliquée dans l'augmentation du risque de persistance du canal artériel en post natal [Norton 1993, Goldberg 2002]. Celle-ci étant peu sensible à l'utilisation d'indométacine en postnatal et nécessite une fermeture chirurgicale [Suarez 2002].

L'ensemble de ces effets a ainsi restreint l'utilisation d'indométhacine avant 30 SA en cure courte après l'échec d'autres molécules tocolytiques sous surveillance échographique stricte.

- Autres AINS

La recherche de nouveaux agents tocolytiques ont amené l'utilisation d'*Ibuprofen* et de *ketoprofène* moins pourvoyeur d'effets indésirables digestifs et rénaux. Ils semblent avoir des effets sur la fermeture du canal artériel comparable à ceux de l'indométacine [Llanas : 7 cas 1996, Moss : 3 cas 1989]

Le *sulindac* prodrogue de l'indométacine aurait un effet moindre sur le canal artériel grâce à un passage transplacentaire moins important tout en gardant un effet identique sur le muscle utérin [Rasanen 1995]. Il a pu être utilisé dans le traitement de colique néphrétique pendant la grossesse.

L'identification des 2 sous-classes de cyclooxygénase COX1 et COX2 (induite par les mécanismes pro inflammatoire) a avancé la possibilité de leur utilisation comme traitement tocolytique sans effet ductal fœtal [Sawdy 1997]. Les études animales sont pour l'instant contradictoires : Chez le fœtus cochon, la production de PGE₂ semble être effectuée essentiellement par la COX1. Elle serait non affectée par l'utilisation d'anti-COX2 sélectif. L'utilisation d'anti-COX2 à visée tocolytique sur le muscle utérin sans effet sur le canal artériel serait possible chez le cochon. [Guerguerian 1998]. Cependant chez la brebis et le babouin les deux isoformes seraient exprimées chez le fœtus pouvant avoir une répercussion sur le canal artériel. Des réserves sont ainsi émises concernant l'utilisation d'anti-COX2 sélectif à visée tocolytique notamment chez l'homme [Clyman 1999, Takahashi 2000].

D'autres AINS sont aussi à l'origine d'une vasoconstriction et d'une fermeture du canal artériel, Momma [1984] a testé 34 AINS différents chez le rat permettant une classification des AINS à risque de vasoconstriction au niveau ductal.

En dehors d'une utilisation obstétricale un certain nombre de cas de fermeture du canal ont pu être décrit avec l'utilisation d'AINS pendant la grossesse dès la fin du deuxième trimestre. Un cas secondaire à l'utilisation de *kétoprofène* pour une para phlébite [Netter 1990]. Des cas sporadiques ont été décrits suites à l'utilisation en automédication de *sodium diclofenac* pour douleurs abdominales [Rein 1999, Siu 2004, Zenker 1998, Luchese 2003], de *naproxen* [Talati 2000].

Ces cas posent le problème de l'automédication pendant la grossesse notamment avec les AINS qui, bien que contre-indiqué pendant le troisième trimestre de grossesse d'après le dictionnaire Vidal°, restent souvent à disposition, seuls ou en association, en automédication. Ils sont considérés par le grand public comme des médicaments anodins de « consommation courante » renforcés par de nombreux spots publicitaires en période hivernale. Une étude réalisée avec le centre de pharmacovigilance de Toulouse montre que sur 250 femmes enceintes, plus de 6% ont pratiqué une automédication aux AINS pendant la grossesse et que pour plus de 10% la prise d'AINS est possible pendant le troisième trimestre de la grossesse [Christaud 2004]. Ces résultats rejoignent les constatations de Van Matter [1996].

L'utilisation de l'*acide acétyl salicylique* à dose anti-inflammatoire 80 à 100 mg/Kg à été la première mise en cause dans l'apparition de fermeture du canal artériel [Arcilla 1969]. Son utilisation à faible dose comme traitement préventif de la pré éclampsie ne semble pas affecter la circulation fœtale [Di Sessa 1994].

Dans l'observation n°3, est rapporté un des rares cas de fermeture avérée du canal artériel après l'utilisation d'*acide niflumique* associée à des complications cardiaques fœtales. Nous remarquons ici la notion d'une prise unique de cette classe d'AINS, mais il est probable que la dose toxique d'acide niflumique est entraînée une exposition ductale prolongée (demi-vie de l'acide niflumique de 6 heures probablement augmentée chez le fœtus). Elle est ici à l'origine de la fermeture définitive du canal présente à l'échographie à six jours associée à la persistance des signes de souffrance ventriculaire.

Ces observations montrent que toutes les classes d'AINS utilisées à dose anti-inflammatoire peuvent être impliquées dans la survenue d'une vasoconstriction voire d'une fermeture anténatale du canal artériel. Les AINS doivent ainsi rester des médicaments d'exception pendant la grossesse dès la 24^{ème} Semaine d'aménorrhée. Une information systématique doit aussi être donner aux femmes enceintes concernant les risques de l'automédication.

- Glucocorticoïdes

L'utilisation de glucocorticoïde pendant la grossesse a aussi été responsable d'une constriction du canal artériel chez le fœtus ; *hydrocortisone*, *prednisolone*, *bétaméthasone*, injectés chez le rat constrignent le canal 1 à 4 heures après l'injection avec un effet dose dépendant [Momma 1981, Azancot-benisty 1995]. Ils ont une action synergique avec l'indométhacine dans la fréquence et la sévérité de la constriction du canal artériel [Levy 1999].

Cependant l'utilisation de glucocorticoïde, *bétaméthasone*, a été montrée comme bénéfique in utéro par accélération de la maturation pulmonaire et des mécanismes enzymatiques comme le cytochrome P450. Son utilisation maintenant très répandue à soulever son intérêt dans la prévention des complications cardiorespiratoires chez le nouveau-né grand prématuré. Elle a été associée aussi à une diminution de la prévalence de la persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré [Eronen 1993].

Autres traitements

Les *inhibiteurs de la NO synthétase* (le L NAME analogue de la L-arginine, le bleu de méthylène), les *analogues de l'endothéline 1* ne sont pas utilisés de façon courante en thérapeutique mais ont montré leur effet vasoconstricteur au niveau du canal artériel lors d'expérimentation animale ou in vitro.

Idiopathique

Dans un certain nombre de cas la fermeture du canal artériel n'est pas expliquée par une étiologie médicamenteuse en anténatal [Becker 1977, Harlass 1989, Hofstadler 1996, Truter 1986, Yaman 1999]. Nous rapportons ici deux cas pour lesquels la surveillance de la grossesse n'avait pas mis en évidence de prise médicamenteuse. La fermeture anténatale du canal artériel a été fortement supposée ici devant la fermeture de celui-ci peu de temps après la naissance et son accompagnement de signes de souffrance des cavités droites. Ces cas idiopathiques sont souvent de découverte bruyante à la naissance devant l'absence de facteurs de risques d'orientation permettant la prise en charge spécifique dans un milieu adapté. Ils peuvent être aussi suspectés lors d'examen échographique systématique lors d'une surveillance normale de la grossesse comme cela a été le cas dans le cas n°2.

La proportion des cas idiopathiques parmi les cas rapportés dans la littérature est faible. Cependant Luchese [2003] en réalisant une échocardiographie systématique chez 7000 femmes retrouvent 20 cas (0,3%) de canal artériel restrictif défini par flux systolique et diastolique supérieur à la normale dont 2 présentant une fermeture complète. Parmi ces cas, 7 sont dus à une prise médicamenteuse avouée ou prescrite, 13 sont classés comme idiopathiques (groupe où l'on a observé les 2 cas de fermeture). Ces résultats remettent en question l'incidence globale et des étiologies de fermeture du canal artériel et soulèvent le problème de la sous estimation des causes idiopathiques.

Ceux-ci pourraient être aussi expliqués par la restriction actuelle d'utilisation des AINS par la meilleure connaissance des effets indésirables qu'ils entraînent ou la classification dans le

groupe « idiopathique » de nouveau-né chez qui l'utilisation d'AINS a été non avouée ou est passée inaperçue pendant la grossesse.

A l'inverse, Alano [2001] a proposé de réaliser la recherche d'AINS dans méconium chez enfants ayant présenté une hypertension pulmonaire persistante pouvant être secondaire à la restriction ou la fermeture anténatale du canal artériel. Dans son étude elle a été positive dans 49,5% des cas à l'Ibuprofen, l'indométhacine, l'aspirine ou le naproxen alors qu'il n'y avait pas dans tous les cas la notion d'une prise maternelle avouée. Par ces résultats les auteurs émettent l'hypothèse que l'interrogatoire des femmes enceintes sous estime probablement la prise médicamenteuse d'AINS pendant la grossesse. Van Matter [1996] dans son étude estime que 6% des femmes enceintes ont pris des AINS pendant la grossesse et émet l'hypothèse que, parmi les 23% d'hypertension artériel pulmonaire néonatale idiopathique, une partie pourrait être expliquée par la prise d'AINS non avouée pendant la grossesse. D'autre part l'incidence du risque d'hypertension artérielle pulmonaire est augmentée par la prise maternelle d'AINS pendant la grossesse (odd ratio 5,6 selon van Matter) probablement en rapport avec une constriction du canal artériel ou par atteinte directe au niveau des artères pulmonaires.

Par conséquent nous pouvons penser que l'incidence de la restriction du canal artériel est probablement sous estimée et que la part étiologique des AINS probablement elle aussi sous-estimée.

Prune belly syndrome

Un cas d'association fortuite de fermeture du canal artériel a été décrit chez un nouveau-né présentant un prune belly syndrome [Tada 1985]

CIRCONSTANCE DE DIAGNOSTIC et SIGNES CLINIQUES

Les premiers cas décrits de fermeture anténatale du canal artériel faisait état des complications sévères de celle-ci au niveau cardio-pulmonaire comme le *décès in utéro* chez des fœtus présentant un *hydramnios* avec anasarque témoignant d'une insuffisance cardiaque sévère [Harlass 1989, Arcilla 1969]. Pour les fœtus décédés le diagnostic était fait lors de l'*autopsie* [Becker 1977, Truter 1986, Oyer 2000].

Comme on peut le voir dans le cas n°4, l'hydramnios était parfois réversible après l'arrêt du traitement vasoconstricteur, ici l'indométacine, permettant la poursuite de la grossesse chez le fœtus survivant [Pratt 1997].

Le développement des techniques échographiques ont permis de mettre en évidence *in utéro la restriction du canal artériel avant sa fermeture* et de dépister les *signes de mauvaise tolérance* avant d'arrivée au stade d'insuffisance cardiaque. A l'heure actuelle, l'échographie cardiaque fœtale associée aux techniques Doppler est le meilleur examen de dépistage et de diagnostic de fermeture anténatale du canal artériel [Huhta 1987, Moise 1988]. Elle permet d'évaluer les flux dans le canal artériel et les ventricules [Mielke 2001] chez le fœtus et le nouveau-né.

La mise en évidence du canal est possible dès la 18 SA pour les échographistes entraînés. Sa fermeture est caractérisée par l'absence de flux et sa restriction est définie après 32 SA par une accélération du flux systolique dans le canal supérieur à 140 cm/sec et diastolique supérieur à 35 cm/sec [Huhta 1987]. Lors d'un examen de routine, la découverte de ces anomalies doit faire rechercher des signes de complications et déclencher la mise en œuvre d'une surveillance rapprochée.

Il est rare de découvrir une *restriction isolée* du canal artériel *in utéro* en dehors des études réalisées chez l'animal ou chez l'homme en tout début de traitement vasoconstricteur. [Eronen 1993, Moise 1988]. Elle est le plus *souvent associée à des signes de répercussion au niveau des cavités droites* au moment du diagnostic. Le diagnostic formel de la fermeture du canal artériel est fait en anténatal, il sera supposé par des signes indirects après la naissance.

Diagnostic Anténatal

En anténatal, la découverte de signes en faveur d'une restriction ou fermeture du canal artériel peut être faite lors d'une échographie systématique [Chao 1993] ou à l'occasion de signes cliniques obstétricaux hydramnios [Harlass 1989] ou signes de souffrance fœtale (diminution des mouvements actifs fœtaux, trouble du rythme), parfois lors d'un décès in utéro.

Une échographie de *dépistage systématique* des complications iatrogènes est ainsi préconisée *après l'utilisation d'un traitement par AINS* pour hydramnios ou menace d'accouchement prématuré [Respondek 1995] ; une fréquence de surveillance hebdomadaire est proposée par certaines équipes [Moïse 1993, Mielke 1998]. Comme dans les cas 3 et 4, la recherche de signes en faveur d'une fermeture du canal artériel par une échographie réalisée de manière systématique a été motivée par la prise d'AINS. Celle-ci peut être dans le cadre du traitement de l'hydramnios maternel, d'une menace d'accouchement prématuré ou suite à l'intoxication volontaire. Cet examen a alors joué un rôle déterminant dans les décisions de prise en charge.

Le diagnostic de signes précurseurs de fermeture anténatale du canal artériel in utéro sont donc essentiellement fait grâce à l'échographie anténatale, le plus souvent effectuée de manière *systématique pendant le suivi d'une grossesse asymptomatique*. L'apparition de *signes cliniques maternels* est souvent en rapport avec une fermeture complète associée à des complications néonatales qui chercheront à être évitées. Les signes échographiques précurseurs suivants seront donc recherchés :

Les *signes échographiques anténataux* les plus fréquents [Takahashi 1996, Respondek 1995, Harada 1997] sont l'aspect hypertrophique et dilaté du ventricule droit en rapport avec l'excès de post charge exercée sur le ventricule droit apparaissant dès la restriction du canal artériel [Tulzer 1991]. L'aspect d'asymétrie ventriculaire avec un aplatissement ou une inversion de la courbure septale est en faveur d'une surcharge de pression dans le ventricule droit. Il est un élément orientateur, présent dans le cas n° 2, qui doit faire suspecter un obstacle gauche, le plus souvent, ou la présence d'un canal artériel restrictif. Ces fœtus doivent être alors orientés vers une unité de cardiopédiatrie pour la confirmation diagnostic et la prise en charge néonatale.

A un stade plus avancé, on peut noter la présence d'une insuffisance tricuspidiennne sur une coupe quatre cavités avec mise en évidence d'un flux rétrograde holosystolique mesurable par technique Doppler (Cf cas n°3). Elle permet d'évaluer la pression dans le ventricule droit et les artères pulmonaires et de mettre en évidence des signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire. Cette insuffisance tricuspidiennne peut être due à la dilatation de l'anneau tricuspide dans le cadre d'une dilatation globale du ventricule droit, ou la valve peut présenter un aspect dysplasique avec hyperéchogénicité des muscles papillaires correspondant à la souffrance du tissu myocardique papillaire (cas n°2). La présence de cette insuffisance tricuspidiennne est selon Eronen [1993] un signe de mauvaise tolérance hémodynamique dans le cadre de la surveillance suite à la prise maternelle d'AINS. La recherche d'éléments dysplasiques au niveau de la valve tricuspide peut orienter sur l'évaluation du retentissement postnatal et la crainte d'une atteinte valvulaire organique définitive.

La régurgitation tricuspidiennne est associée à une dilatation de l'oreillette droite et une accélération du flux droite-gauche à travers le foramen ovale dont le diamètre peut être dilaté, ce shunt droit-gauche est aussi témoin de l'hypertension dans les cavités droites. Les troubles du rythme ou de la conduction sont exceptionnellement visibles en anténatal.

Enfin, il est maintenant rare de découvrir un fœtus avec des signes d'insuffisance cardiaque importante présentant des épanchements des séreuses dans un hydramnios et un myocarde hypertrophique hypokinétique. Ces signes sont parfois aigus et graves pouvant aboutir au décès prématuré du fœtus ; ils peuvent par contre être réversibles ou atténués après l'arrêt du traitement vasoconstricteur.

L'échographie ne permet pas en revanche d'évaluer les signes directs d'atteinte des artères pulmonaires ainsi que le remaniement de celles-ci. On peut seulement voir le tronc artériel pulmonaire de diamètre augmenté dans lequel le flux sanguin peut être diminué et les signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire. De plus, la mise en évidence d'une hypoplasie pulmonaire associée est difficile. Il est donc seulement possible, par la réalisation d'une échocardiographie anténatale, d'avoir une idée pronostique sur les répercussions au niveau pulmonaire après la naissance qu'en analysant les signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire au niveau myocardique.

La découverte de l'un de ces signes doit faire suspecter la présence d'un canal artériel restrictif ou fermé qui doit être recherché. Après 32 SA, la présence d'un flux sanguin systolique supérieur à 140 cm/s et diastolique supérieur à 35 cm/s, mesuré par échographie doppler, est en faveur d'une restriction du canal artériel in utero. L'échographie est donc un outil important dans le dépistage de la restriction ou fermeture du canal artériel, elle permettra d'évaluer les signes de mauvaise tolérance et aussi d'avoir une appréciation du pronostic postnatal orientant la conduite à tenir obstétricale et néonatale.

Diagnostic néonatal

En période néonatale, le tableau clinique est variable en fonction du degré de constriction ou de fermeture du canal artériel et le degré de souffrance du ventricule droit.

- Les signes cliniques secondaires à l'hypertension artérielle pulmonaire.

Ils sont généralement au premier plan. Leur importance est variable selon la gravité de l'atteinte pulmonaire et l'existence de facteurs associés.

La fermeture du canal *peut passer inaperçue* quand elle n'est pas complète et/ou apparaissant peu de temps avant la naissance, elle peut être à l'origine d'une *détresse respiratoire transitoire* avec cyanose nécessitant une simple oxygénothérapie, cas n°4, l'évolution est alors en général rapidement favorable. La radiographie thoracique retrouve dans la plus part des cas un parenchyme normal, une échocardiographie est alors rarement réalisée. De ce fait, devant la fréquence des détresses respiratoires modérées idiopathiques en néonatalogie, nous pouvons nous interroger sur l'incidence de la fermeture anténatale du canal artériel qui est donc peut-être sous-estimée. Faudrait-il alors réaliser une échocardiographie à tous les enfants présentant une détresse respiratoire modérée transitoire inexpliquée?

A l'extrême, le nouveau-né peut présenter un état clinique *d'hypoxémie importante* nécessitant une prise en charge lourde en réanimation avec ventilation assistée. Le parenchyme pulmonaire à la radio thoracique peut être normal ou en faveur d'une hypoplasie pulmonaire.

Cette hypoxémie est due à l'augmentation des résistances pulmonaires qui diminue le flux dans les artères pulmonaires et l'augmentation du shunt droit-gauche à travers le foramen ovale. Ce shunt droit-gauche contribue à aggraver l'hypoxie qui entraîne une réaction vasoconstrictrice des artères pulmonaires participant à l'augmentation des résistances pulmonaires. Nous entrons ainsi dans le cercle vicieux de l'hypoxémie réfractaire avec *persistance des résistances artérielles pulmonaires chez le nouveau-né* qui devra être rapidement cassé par l'utilisation d'agents vasodilatateurs pulmonaires.

La mise en évidence de ces modifications hémodynamiques ainsi que la mesure des débits et le calcul des pressions et débits doivent être faites lors d'une échographie cardiaque à la naissance.

Lors de la découverte d'une hypoxémie réfractaire l'évaluation hémodynamique par échocardiographie permet d'orienter le diagnostic montrant l'absence de canal artériel et les signes de répercussion sur les cavités droites afin d'orienter la conduite thérapeutique.

- L'atteinte cardiaque après la naissance.

Dans certains cas rares, l'atteinte cardiaque peut être prédominante, comme dans l'observation n°2, mais elle est le plus souvent associée aux signes respiratoires.

Le nouveau-né se présente avec des signes d'insuffisance cardiaque droite, une hépatomégalie, une turgescence jugulaire, un épanchement des séreuses. Il peut y avoir des signes de retentissement hémodynamique global avec tachycardie et hypotension accompagnés d'une défaillance multiviscérale comme le montre l'observation n°1. L'examen clinique révélera aussi une cyanose et un souffle systolique au foyer pulmonaire orientant vers une pathologie cardiaque.

La radio thoracique peut montrer une cardiomégalie parfois importante (cas n°2), l'électrocardiogramme des signes d'hypertrophie ventriculaire droite associés à des troubles de la conduction et de la repolarisation et d'ischémie sous endocardique.

L'échocardiographie réalisée tôt après la naissance retrouvera les signes de souffrance du ventricule droit découverts en anténatal en cas de diagnostic anténatal. Le myocarde du ventricule droit est hypertrophique et dilaté parfois hyperéchogène attestant d'un début de remaniement des fibres myocardiques.

L'aspect visuel échographique et le calcul de la fraction de raccourcissement du ventricule droit pourront retrouver un myocarde hypocontractile.

La dilatation des veines sus-hépatiques et la présence d'épanchement des séreuses péricardique, pleurales, péritonéale seront des arguments supplémentaires pour la défaillance cardiaque droite.

De plus, un septum inter-ventriculaire aplati ou inversé avec sa convexité orienté vers le ventricule gauche est un signe d'hypertension au niveau des cavités droites.

Une insuffisance tricuspidiennne est souvent présente. Elle est soit fonctionnelle associée à une augmentation du diamètre de l'anneau vasculaire dans le cadre de la dilatation globale des cavités droites, soit due à une atteinte organique par lésion des muscles papillaires secondaire à l'ischémie myocardique. Un aspect hyperéchogène des piliers et de l'appareil sous-valvulaire avec dysplasie valvulaire peut être visible à l'échographie. A l'extrême, il peut être observé une rupture d'un des piliers de la valve tricuspide(cas n°1).

La dilatation de l'oreillette droite est fréquente. Elle peut être associée à la persistance d'un shunt droit-gauche à travers le foramen ovale quantifiable au doppler attestant la présence d'une pression augmentée dans les cavités droites ; l'oreillette gauche peut donc aussi avoir un aspect dilaté par augmentation du volume de remplissage.

Plus rarement, des signes indirects de trouble du rythme supra-ventriculaire peuvent être identifiés.

Les signes d'atteinte cardiaque sont aussi de fréquence variable : parfois absents ou très transitoires, ils peuvent persister longtemps après la naissance sous la forme d'une dilatation et d'une hypertrophie des cavités droites visibles à l'échographie comme dans le cas n°2, l'enfant pouvant être asymptomatique. Il peut persister des séquelles au niveau de la valve tricuspide qui pourra garder un aspect dysplasique sans répercussion clinique.

TRAITEMENT

Le traitement de la fermeture du canal artériel consiste à la prise en charge des complications qu'elle engendre ; il s'agit avant tout d'un traitement symptomatique. Les moyens de prise en charge anténatale sont pour l'instant réduits et les moyens mis en œuvre après la naissance sont variables en fonction de la gravité des signes cliniques.

En anténatal

In utero, la prise en charge dépendra de la constriction simple ou de la fermeture définitive du canal artériel mise en évidence par l'échographie.

En cas de découverte de fermeture définitive du canal artériel, les mécanismes de remaniement de la paroi ductale et des artères pulmonaires sont présents de manière définitive et ne permettent pas une réouverture du canal artériel. Elle contribue au décès du fœtus à court terme par insuffisance cardiaque. La décision d'une extraction fœtale, seule garantie de la survie du fœtus après la naissance pour le moment, sera discutée en fonction de la sévérité de la souffrance cardiaque, du terme de la grossesse avec les risques liés à la prématurité, de l'association à d'autres pathologies et du désir des familles [Hofstadler 1996].

En cas de restriction retrouvée par l'accélération du flux ductal à l'échographie ou par l'association de signes de retentissement cardiaque, la prise en charge immédiate dépendra du facteur étiologique éventuel et de la sévérité de l'atteinte cardiaque. Quand elle est en relation avec la prise d'un traitement vasoconstricteur (indométacine), l'arrêt de celui-ci doit être décidé. Une surveillance échographique régulière permettra le dépistage de signe de fermeture (absence de flux ductal à l'échographie) ou de mauvaise tolérance hémodynamique (Insuffisance tricuspидienne) [Eronem 1993]. La régression des signes, comme on a pu le voir dans certaines observations (cas n°4), peut être compatible avec la poursuite de la grossesse sous surveillance attentive. En cas de fermeture ou de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, une extraction fœtale devra être discutée comme dans la situation précédente.

Certaines études animales proposent l'utilisation d'un traitement vasodilatateur artériel en anténatal. En effet, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline¹, ET_A sélectif ou non, agissent sur la vasoconstriction induite par l'indométacine chez le rats [Takizawa 2000, Momma 2003 (Cf p 21), Rubin 2002]. Ces molécules pourraient jouer un rôle dans l'inhibition de la vasoconstriction du canal artériel in utéro et aussi sur les mécanismes de remodelage des artères pulmonaires. L'utilisation d'inhibiteurs des canaux calciques chez le rat a aussi permis d'observer l'absence de vasoconstriction du canal artériel [Nakanashi 1993].

Faute de traitement couramment utilisable in utéro, la prévention de la fermeture du canal artériel passe par un dépistage des signes de restriction du canal artériel mais aussi par l'information concernant l'utilisation d'éléments vasoconstricteurs notamment d'AINS pendant la grossesse. Une éviction pendant la grossesse est donc souhaitable dès la fin du deuxième trimestre.

Après la naissance

Le traitement consiste à la prise en charge symptomatique des complications pulmonaires et cardiaques engendrées par la fermeture du canal artériel.

Prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

L'*oxygénothérapie* est utilisée en première intention. Elle a le double intérêt de permettre un rétablissement d'une normoxie nécessaire à la vie cellulaire et sera un support pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire par son action vasodilatatrice sur les artères pulmonaires. Elle pourra suffire dans le traitement d'une hypertension artérielle pulmonaire modérée (indication comme agent vasodilatateur artériel) comme il a été décidé dans le cas n°2. La fraction inhalée en oxygène sera réglée en fonction de la saturation en oxygène et de la PaO₂. L'utilisation d'une ventilation assistée parfois par ventilation haute fréquence peut être nécessaire pour augmenter la fraction en oxygène dans le cadre d'une hypoxémie réfractaire.

L'addition de *monoxyde d'azote* par voie inhalée fait partie maintenant du traitement habituel de l'hypertension artérielle pulmonaire supposant une ventilation alvéolaire efficace [Finner 2001]. Il diffuse à travers les alvéoles vers les vaisseaux pulmonaires où il exerce son action, puis connecté à l'hémoglobine dans la lumière des vaisseaux il est donc inactivé avant son passage systémique. Il a donc une action vasodilatatrice quasi sélective au niveau des artères pulmonaires quand il est utilisé à une dose de moins de 20 particules par minute (ppm). La présence de remaniement aux niveaux des artères pulmonaires avec altération des mécanismes de vasodilatation inductible par la cascade NO dépendante (diminution de la NO synthétase et augmentation de la GMPc phosphodiesterase) ont incité certains auteurs à proposer l'inhalation d'une dose plus importante de NO allant jusqu'à 80 ppm pendant plusieurs jours [Zenker 1998], exposant au risque de méthémoglobinémie. La plus petite dose efficace est par la suite donnée pour limiter la toxicité pulmonaire du NO. La décroissance doit être aussi lente pour éviter l'effet rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire à l'arrêt du traitement. Cet effet rebond vasoconstricteur pouvant être dû à la production excessive d'endothéline-1.

D'autres agents peuvent avoir un intérêt pour leur action vasodilatatrice au niveau pulmonaire.

Agissant sur les phosphodiesterases, les *inhibiteurs de la dégradation du GMPc* (sildenafil) comme les *inhibiteurs de la dégradation de l'AMPc* (milrinone) augmentent l'action vasodilatatrice au niveau des artères pulmonaires du GMPc et de l'AMPc.

L'utilisation du Sildenafil peut être proposée dans ce cadre. Quelques études préliminaires [Prasad 2000, Carroll 2003] ont montré un bénéfice dans la prise en charge de l'hypertension artérielle primitive. Chez le nouveau-né atteint du syndrome de persistance d'une hypertension pulmonaire on ne dispose que de quelques rapports portant sur des petits nombres de patients. Les résultats semblent prometteurs.

L'utilisation d'*analogue de la prostacycline* (epoprostenol (Flolan®) treprostinil) a une action vasodilatatrice au niveau des fibres musculaires artérielles et sur le rendement du muscle cardiaque. Leur administration par voie intraveineuse agit de façon globale sur les artères systémiques et pulmonaires par stimulation de la cascade vasodilatatrice médiée par la Prostacycline. Le développement d'une molécule par voie inhalée (iloprost) pourrait avoir une action pulmonaire spécifique intéressante dans cette situation [Olschewski 2002].

Les inhibiteurs non spécifiques des récepteurs de endothéline ET_A et ET_B permettent une diminution des effets vasoconstricteurs sur le canal artériel et les artères pulmonaires en anténatal et en post natal ; ils agissent aussi sur le remodelage in utéro et sur le remodelage après la naissance par la vasoconstriction induite par l'hypoxie au niveau des artères pulmonaires chez le rat [Rubin 2002, Momma 2003, Chen 2000]. Leur utilisation pourrait alors être proposée en synergie dans le traitement de l'hypertension pulmonaire à la naissance.

Au vu de la complexité et de la multiplicité des mécanismes intervenant dans la vasoconstriction et le remodelage des artères pulmonaires, la prise en charge peut nécessiter l'utilisation de plusieurs drogues pour avoir un effet synergique sur la vasoconstriction des artères pulmonaires [Jeffery 2001].

Ce traitement vasodilatateur des artères pulmonaires doit être débuté tôt pour éviter l'aggravation de la détresse respiratoire pouvant conduire au tableau d'hypoxémie réfractaire par mise en jeu des phénomènes vasoconstricteurs dus à l'hypoxie. De ce fait, en cas de notion de fermeture anténatale du canal artériel un traitement vasodilatateur pulmonaire pourrait être débuté de façon systématique à la naissance. L'association d'une ventilation assistée par haute fréquence avec du NOi est le traitement de première intention dans l'hypoxémie réfractaire, le recours à la circulation extracorporelle reste exceptionnelle [Finner 1999, Hintz 2000]. Le développement de nouvelles molécules utilisables chez le nouveau-né aidera probablement dans l'avenir la prise en charge de ces enfants atteints d'une persistance des résistances pulmonaires.

Au traitement spécifique de l'atteinte vasculaire pulmonaire doit s'ajouter la prise en charge des facteurs pouvant diminuer l'oxygénation comme les facteurs infectieux, l'atteinte du parenchyme pulmonaire dans la maladie des membranes hyalines, l'inhalation de liquide. La correction des troubles ioniques et de l'acidose interviendra dans la diminution de la vasoconstriction des artères pulmonaires. Le maintien d'une perfusion sanguine et la correction des troubles tensionnels doivent être réalisés. Enfin une sédation est parfois nécessaire pour minimiser les effets des stimulations environnementales, de la douleur et de l'inconfort

Prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Le traitement vasodilatateur pulmonaire permet de diminuer la post-charge du ventricule droit et peut suffire à diminuer les signes de souffrance myocardique. Quand il est insuffisant un support inotrope par effet β_1 -mimétique dobutamine et des diurétiques peuvent être associés. Le traitement symptomatique du choc et de la défaillance multiviscérale est parfois nécessaire.

L'atteinte tricuspidiennne par rupture des cordages peut persister de façon prolongée. Elle peut rester asymptomatique ou demander une prise en charge chirurgicale.

La prise en charge postnatale de la fermeture anténatale du canal artériel nécessite le transfert néonatal du nouveau-né dans une unité de réanimation anténatal. Une évaluation de l'intensité de l'atteinte cardiorespiratoire doit être effectuée rapidement afin de déclencher les manœuvres de réanimation nécessaire à la prise en charge des complications.

EVOLUTION

L'évolution est en général favorable, mais dépendra beaucoup de la sévérité de l'atteinte pulmonaire à court et moyen terme.

La fermeture anténatale du canal artériel peut évoluer vers le décès in utéro du fœtus quand elle intervient tôt pendant la grossesse, quand elle est associée à une cardiopathie ou une autre malformation ou quand le diagnostic anténatal n'a pu être fait avant l'apparition des complications létales.

L'hypertension artérielle pulmonaire sévère périnatale dans les cas évolués, quand elle est associée à une insuffisance cardiaque et une défaillance multiviscérale, nécessite une prise en charge lourde en milieu réanimatoire avec les risques ajoutés d'affections nosocomiales. Ces complications néonatales aiguës associées à celles de la prématurité peuvent aboutir au décès en période néonatale ou être pourvoyeur de séquelles.

Passé le cap de l'hypoxémie réfractaire, l'évolution est généralement favorable sur le plan cardiorespiratoire. On observe une diminution des résistances pulmonaires sous l'effet des traitements vasodilatateurs et des mécanismes vasodilatateurs endogènes dont la régulation génique va être ajustée pour compenser le déséquilibre anténatal. Cependant l'enfant peut garder des séquelles au niveau cardiaque en cas de rupture d'un pilier de la valve tricuspide ou secondaire aux complications en période néonatale notamment neurologique.

Il peut persister des anomalies de la fonction ventriculaire droite retrouvées lors de la surveillance échographique chez des enfants qui sont par ailleurs asymptomatiques [Hofstadler 1996] comme dans le cas d'Esteban.

Depuis le développement du dépistage et de la surveillance échographique en anténatal, la prise en charge adaptée de la fermeture anténatale du canal artériel permet une évolution à moyen terme favorable dans la plus part des cas. Dans certain cas où l'extraction fœtale ou le déclenchement de la naissance a pu être fait rapidement après le dépistage de signes de mauvaise tolérance ou en l'absence de complication avec retour à une circulation

foetale normale suite à l'arrêt du traitement vasoconstricteur anténatal, le nouveau-né peut ne présenter qu'une détresse respiratoire transitoire ou être asymptomatique.

Ceci souligne l'intérêt du diagnostic précoce des signes précurseurs de fermeture anténatale du canal artériel pour intervenir avant l'apparition de complications néonatales sévères [Hofstadler 1996].

Le pronostic à long terme n'est pas encore bien évalué mais est généralement bon. Un traitement chirurgical est parfois nécessaire dans les atteintes organiques de la valve tricuspideenne.

CONCLUSION

La fermeture anténatale du canal artériel est un événement rare dont la prévalence est mal évaluée. La majorité des cas décrits sont secondaires à l'utilisation en anténatal d'anti-inflammatoires nonstéroïdiens. Des restrictions dans leur utilisation sont donc maintenant admises. De nombreux cas restent par ailleurs d'origine idiopathique parmi lesquelles une part pourrait être liée à une automédication aux AINS pendant la grossesse dès la fin du deuxième trimestre passant souvent inaperçue à l'interrogatoire des femmes enceintes. Une information plus ample doit être diffusée à ce sujet.

Le développement de modèles animaux et l'étude d'enfants présentant une fermeture anténatale du canal artériel ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte cardiorespiratoire anté et postnatale notamment des mécanismes intervenant dans la genèse de l'hypertension artérielle du nouveau-né.

Les complications anténatales avec induction d'un remodelage des artères pulmonaires par mise en jeu de mécanismes vasoconstricteurs et de facteurs de croissance cellulaire, associées à des signes de souffrance myocardique par augmentation des pressions dans les cavités droites sont à l'origine dans certains cas d'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine.

Elle se traduit par la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire due à la persistance de résistances vasculaires pulmonaires élevées. Les deux mécanismes de résistances pulmonaires font suite à l'altération des agents vasodilatateurs pulmonaires induit par l'augmentation de la PaO_2 à la naissance à laquelle s'ajoute un facteur mécanique par l'hypertrophie de la paroi artérielle. Les répercussions myocardiques sont parfois graves et la prise en charge lourde en milieu réanimatoire est parfois nécessaire.

Le rôle de l'échocardiographie est important dans le dépistage systématique in utéro de restriction ou de fermeture du canal artériel. Lorsqu'un agent potentiellement vasoconstricteur a été prescrit à la mère, l'échographie doit systématiquement rechercher des signes de contraction du canal artériel associés à des répercussions sur le ventricule droit. Elle peut permettre une évaluation du pronostic postnatal et orienter la prise en charge après la naissance.

La prise en charge est d'abord préventive par éviction dans la mesure du possible de médicaments vasoconstricteurs comme les AINS dès le début du deuxième trimestre et par la surveillance de signes précurseurs de fermeture du canal artériel in utéro. La décision d'extraction fœtale en cas de mauvaise tolérance devra prendre en compte le terme, le degré de maturation fœtale, l'association à une autre malformation. La mise en route postnatale d'un traitement symptomatique vasodilatateur pulmonaire, quand il est nécessaire, doit être faite précocement pour éviter le syndrome de persistance d'hypertension artérielle pulmonaire néonatale.

La prise en charge est parfois lourde en milieu réanimatoire avec les risques ajoutés de la prématurité ou infectieux. L'évolution est généralement bonne passé le cap aigu et rarement source de séquelle dans la plus part des cas.

Une meilleur connaissance des mécanismes de développement de l'hypertension artérielle pulmonaire en anténatal pourrait déboucher sur des perspectives de thérapeutique in utéro [Momma 2003]. Par ailleurs, la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire pourra vraisemblablement être optimisée par le développement de nouvelles classes pharmacologiques actuellement en plein essor chez l'adulte : inhibiteurs de la phosphodiesterase, prostacycline IV ou inhalé, inhibiteur des récepteurs de l'endothéline.

BIBLIOGRAPHIE

- Abman SH. J Clin Invest 1989;83:1849-53
Failure of postnatal adaptation of the pulmonary circulation after chronic intrauterine hypertension in fetal lambs
- Arcilla R.A. J Pediatr 1969;75(1):74-78
Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero
- Alano MA. Pediatrics 2001;107(3) :519-23
Analysis of nonstéroïdal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn
- Azancot-Benisty A. Obstet Gynecol 1995 May; 85(5Pt 2): 874-6
Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy.
- Bavoux F. Arch Fr Ped 1992;49(5):453-66
Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents
- Belik J. Pediatr Res 1995;37(2):196-201
The myogenic response of arterial vessels in fetal pulmonary hypertension.
- Ben-David Y. Fetal Diagn Ther 1996 Sep-Oct;11(5):341-4
Indomethacin and fetal ductus arteriosus: complete closure after cessation of prolonged therapeutic course
- Becker AE. J Pathol 1977 Mar;121(3):187-91
Premature contraction of the ductus arteriosus: a cause of fetal death.
- Benettoni A. Cardio Young 2002 Dec;12(6):581-3
Pulmonary hypertension due to spontaneous premature ductal constriction in fetal life: association with right bundle branch block.
- Black SM Pediatr Res 2000;47(1):97-106
Altered regulation of the ET-1 cascade in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension.
- Carroll WD Arch Dis Child 2003;88:827-28
Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension.
- Cabrol D. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 :422-6
Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitors.
- Cassin S: J Physiol (Lond) 1964, 171:61-79.
The vascular resistance of the fetal and newly ventilated lung of the lamb.
- Chao RC. Prenat Diagn 1993 Oct;13(10):989-94
Doppler echographic diagnosis of intrauterine closure of the ductus arteriosus.
- Chaoui R. Geburtshilfe Frauenheilkd 1989 Dec;49(12):1096-98
Prenatal diagnosis of premature closure of the ductus arteriosus with subsequent development of a non-immunologic hydrops fetalis.
- Chen YF. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35(4 suppl 2):S49-53
Endothelin and pulmonary hypertension.
- Christaud J Thèse Pharmacie Toulouse 2004
Perception du risque lié à la prise d'AINS pendant le troisième trimestre de la grossesse.
- Clyman RI. Circulation. 2001;103:1806-12
In utero remodelling of the fetal lamb ductus arteriosus.
- Clyman RI. Semin Perinat 1987;(11):64-71
Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation.
- Clyman RI Am J Physiol 1999;276(45):913-21

- Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus .*
- Clyman RI. J Perinat 1983;102:907-11
Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2.
 - Clyman RI Pediatr Res 1999;45:19-29
Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the role of postnatal constriction, hypoxia and gestation.
 - Clyman RI Pediatr Res 1998;43:633-44
Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in the fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension and vasodilators.
 - Coe Y. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Aug;302(2):672-80
The endothelin A receptor antagonists PD 156707 (CI-1020) and PD 180988 (CI-1034) reverse the hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perinatal lamb.
 - Coceani F. Can J Physiol Pharmacol 1988; 66:1129-34
The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period.
 - Coceani F. Circ Res 1988; 62: 471-7
Further evidence implicating a cytochrome P450 mediated reaction in the contractile tension of the lamb ductus arteriosus.
 - Coceani F. Semin Perinat 1980;4:109-13
Role of prostaglandin, prostacyclin and thromboxan in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus.
 - Coceani F. Can J Physiol Pharmacol 1992;70:1061-64
Evidence for an effector role of endothelin in closure of the ductus arteriosus at birth.
 - Coceani F Br J pharmacol. 1997; 120(4):599-608
Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implication for the regulation of muscle tone.
 - Coceani F. J cardiovasc pharmacol 2000; 36(suppl1): 875-7
Deletion of the endothelin A receptor suppress oxygen-induced constriction but not post natal closure of the ductus arteriosus.
 - Coleman RA Pharmacol Rev. 1994 Jun;46(2):205-29
International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes.
 - Cornfield DN. Pro Nat Acad Sci USA 1996;93(15):8089-94
Oxygen causes fetal pulmonary vasodilatation through activation of a calcium-dependent potassium channel.
 - Cornfield DN. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;279:L857-62
Chronic intrauterine pulmonary hypertension decreases calcium-sensitive potassium channel mRNA expression.
 - Crowley MR. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30(1):102-9
Oxygen-induced pulmonary vasodilatation is mediated by adenosine triphosphate in newborn lambs.
 - Dalens B. Arch Fr Ped 1981;36:261-5
Maternal treatment with indomethacin and severe neonatal pulmonary hypertension
 - Di Serra. Am J Obstet Gynecol 1994 Oct 171(4):892-900
Cardiac function in fetus and newborn exposed to low dose of aspirin during pregnancy.
 - Downing GJ. Pediatr cardiol 1994 Mar-Apr;15(2):71-5
Pulmonary vasculature changes associated with idiopathic closure of the ductus

- arteriosus and hydrops fetalis.*
- Dudley DKL. Am J Obstet Gynecol 1985;151:181-4
Fetal and neonatal effects of indomethacin used as tocolytic agent.
 - Eronen M. Pediatr Res 1993 Jun;33(6):615-9
The hemodynamic effects of antenatal indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetus and the newborn: a randomised study.
 - Eronen M Am J Dis Child 1993;147:187-92
The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus: a randomised double blind trial
 - Fabris VE Pediatr pulmonol.2001;31(5):344-53
Progressive lung and cardiac changes associated with pulmonary hypertension in the fetal rat.
 - Finer NN Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000399.
Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term.
 - Freit LR Ultrasound Obstet Gynecol. Sept 1;1(5):313-9
Foramen ovale size in the normal and abnormal human fetal heart: an indicator of transatrial flow physiology.
 - Fox JJ Heart Circ Phy 1996;271(6):2638-45
Role of nitric oxide and cGMP system in the regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus.
 - Guerguerian AM. Am J Obstet Gynecol. 1998 Dec ;179(6 pt1) :1618-26
Expression of cyclooxygenases in ductus arteriosus of the fetal and newborn pigs.
 - Ghanayem NS Respi Res 2001;2:139-44
Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate
 - Goldberg SH Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;282:R184-91
In utero indomethacin alters O2 delivery to the fetal ductus arteriosus: implications for postnatal patency
 - Hallak M. Obstet Gynecol 1991 Nov ;78(5 Pt2) :911-3
Indomethacin for preterm labor: fetal toxicity in a dizygotic twin gestation
 - Haller J.A. J Thorac Cardiovasc Surg 1967;54:770-6
Chronic hemodynamic effects of occluding the fetal ductus arteriosus. Pathophysiologic and cineradiographic studies in fetal dogs
 - Hanson KA Am J Physiol.1998;275(5pt1):L931-41
Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity
 - Harada K. Am J Cardio 1997 Feb 15;79(4):442-6
Doppler echographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction.
 - Harker LC. Pediatr Res 1981 15 (2):147-51
Effects of indomethacin on fetal rat lung: a possible cause of persistent fetal circulation
 - Harlass F.E. Obstet Gynecol Surv 1989Jul;44(7):541-3
Hydrops fetalis and the premature closure of the ductus arteriosus
 - Heymann MA. Physiol Rev 1975 Jan;55(1):62-78
Control of the ductus arteriosus.
 - Hintz SR Pediatrics 2000;106:1339-43
Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: how new treatment modalities have affected ECMO utilization.

- Hofstadler G. Am J Obstet Gynecol 1996;174(3):879-83
Spontaneous closure of the human ductus arteriosus- a cause of fetal congestive heart failure.
- Huhta J.C. Circulation 1987;75:406-12
Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography.
- Jacqz-Aigrain E. Arch Fr Pediatr 1993;50:307-12
Effets maternels et néonataux de l'indométhacine administrée pendant la grossesse
- Jeffery TK Pharmacol Ther 2001 ;92 (1):1-20
Pulmonary vascular remodelling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension
- Kajino H Am J Physiol 2001 ;281 :291-301
Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodelling
- Kinsella J.P. J Pediatr 1995;126:853-64
Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn
- Konduri GG. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;283(4):H1600-8
Role of oxidative phosphorylation and ATP release in mediating birth-related pulmonary vasodilatation in fetal lambs.
- Levin D.L. J Pediatr 1978;92(2):478-83
Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors
- Levin D.L. J pediatr 1992
Hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: a possible mechanism of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant
- Levin D.L. Circulation 1979 ;60 :360-4
Hemodynamic, pulmonary vascular, and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus
- Levy R. Am J Perinatol 1999;16(8):379-83
Indomethacin and corticosteroids: an addictive constrictive effect on the fetal ductus arteriosus.
- Linden BC. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003;285(6):L1354-61
Chronic intrauterine pulmonary hypertension compromises fetal pulmonary artery smooth muscle cell O₂ sensing.
- Llanas B. Arch Pediatr 1996;3:248-53
Les effets secondaires du kétoprofène après exposition intra-utérine. Intérêt du dosage plasmatique.
- Luchese S. Arq bras cardiol.2003 Oct ;81(4) :405-10
Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 case.
- Manchester D. Am J Obstet Gynecol 1976 Oct 15;126(4):467-9
Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn
- Mata-Greenwood E Am J Physiol lung Cell mol physiol 2003;285(1):L209-31
Expression of VEGF and its receptors Flt-1 and Flt-1/KDR is altered in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension
- McQuestron JA Am J Physiol 1995;268(1pt2):H288-94
Chronic pulmonary hypertension in utero impairs endothelium-dependent vasodilatation.
- Mentzer RM. Ann Surg 1985;202:223-30

- Hormonal role of adenosine in maintaining patency of the ductus arteriosus in fetal lambs.*
- Mielke G. Prenat Diagn 1998;18(2):139-45
Circulatory changes following intrauterine closure of the ductus arteriosus in the human fetus and new born.
 - Mielke G. Fetal diagn Ther 1997 Jan-Feb; 12(1):46-9
Prenatal diagnosis of idiopathic stenosis of the ductus arteriosus associated with fetal atrial flutter.
 - Mielke G Circulation 2001; 103:1662-68
Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus.
 - Moïse K.J Jr. N Engl J Med 1988 Aug 11;319(6) :327-31
Indomethacin in the treatment of premature labour. Effect on the fetal ductus arteriosus.
 - Moïse KJ Jr. Am J Obstet Gynecol. 1993 May,168(5):1350-3
Effect of advancing gestational age on the frequency of the fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use.
 - Moïse KJ Jr. Am J Obstet Gynecol 1990 ;162 :549-54
Placental transfer of indométhacine in the human pregnancy.
 - Mohen D. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1992 Aug; 32(3):243-6.
Indomethacin for the treatment of polyhydramnios: a case of constriction of ductus arteriosus.
 - Momma K. Prostaglandins 1984 Oct;28(4):527-36
Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs.
 - Momma K. Pediatr Res. 2003 Mar;53(3):479-85
Inhibition of in vivo constriction of fetal ductus arteriosus by endothelin receptor blockage in rats.
 - Momma K. Pediatr Res 1981;15:19-21
Constriction of the ductus arteriosus by glucocorticoid hormone.
 - Momma K. Pediatr Res 1999;49:311-15
Role of NO in dilating the fetal ductus arteriosus in rat.
 - Mogilner BM. Acta Obstet Gynecol Scand 1982;61(2):183-5
Hydrops fetalis caused by maternal indomethacin treatment.
 - Morin F.C. Pediatr Res 1989;25:251-57
Ligating the ductus arteriosus before birth cause persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb.
 - Moss Dutartre T. Thèse Médecine Nantes 1989
Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse.
 - Murphy JD. J pediatr 1981 ;98 :962-7
Structural basis of persistent pulmonary hypertension of the new born infant.
 - Nakanishi T. Circ Res. 1993 Jun ;72(6) :1218-28
Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbits.
 - Netter Sem Hop Paris 1990
Oligoamnios et Hypertension artériel pulmonaire néonatale, rôle du ketoprofene durant la grossesse.
 - Nguyen M. Nature 1997 Nov 6;390(6655) :78-81
The prostaglandin receptor EP4 triggers remodelling of the cardiovascular system at

- birth.
- Niebyl JR. Am J Obstet Gynecol. 1986 Oct ;155(4) :747-9
Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor.
 - Noel S. Am J Physiol 1976;231(1):240-3
Maturation of contractile response of the ductus arteriosus to oxygen and drugs.
 - Norton ME. N Eng J Med 1993 ;329 :1602-7
Neonatal complication after the administration of indomethacin for preterm labor.
 - Olschewski H N Eng J Med 2002;346(5):322-29
Inhaled iloprost for pulmonary arterial hypertension.
 - Ovadia B Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282(3):H862-71
Nitric oxide-endothelin-1 interactions after acute ductal constriction in fetal lambs.
 - Oyer C.E. Cardiovasc Pathol 2000;9:39-47
In utero development of hypertensive necrotizing pulmonary arterial lesions: report of a case associated with premature closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypoplasia.
 - Parks B . Am J Obstet Gynecol 1977 ;129 :464-5
Indomethacin: study of absorption and placenta transfer.
 - Perreault T Can J Physiol Pharmacol. 2003 jun;81(6):644-53
Endothelin in the perinatal circulation.
 - Philip W S. Pediatr Res 2001 ;49 :744-6
Maternal vitamin A administration and the fetal ductus arteriosus.
 - Pratt L. Obstet Gynec 1997 Oct 90(4Pt2):676-78
Reversible fetal hydrops associated with indomethacin use.
 - Prasad S N Eng J Med 2000;343(18) 1342
Sildenafil in primary pulmonary hypertension.
 - Rasanen J. Am J Obstet Gynecol. 1995Jul;173(1):20-5
Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor : a randomized study.
 - Rasanen J Circulation 1996;94:1068-73
Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy.
 - Rairigh RL Am J Physiol 1999; 276:L513-21
Inducible NO synthase inhibition attenuates shear stress-induced pulmonary vasodilatation in the ovine fetus.
 - Rairigh RL Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;278(1):L105-10
Role of neuronal nitric oxide synthase in regulation of vascular and ductus arteriosus tone in the ovine fetus.
 - Rein AJ. Fetal Diagn Ther 1999 Jan-Feb;14(1):24-5
Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Case report.
 - Respondek M; Ultrasound Obstet Gynecol 1995 Feb;5(2):86-9
Fetal echocardiography during indomethacin treatment.
 - Rubin LJ. N Engl J Med 2002; 346:896-902
Bosentan therapy for the pulmonary arterial hypertension.
 - Rudolph AM. Circ Res. 1985 Dec;57(6):811-21
Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb.
 - Saqueton CB. Am J Physiol 1999;276(6pt1):925-32
NO causes perinatal pulmonary vasodilatation through K⁺-channel activation and intracellular Ca²⁺ release.
 - Sawdy R. Lancet 1997;350:265-6

- Use of a cyclo-oxygenase type 2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery.*
- Siu KL J paediatr Child Health 2004; 40(3):152-3
Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension.
 - Smith GCS. Pharmacol Rev 1998;50(1) 35-58
The pharmacology of the ductus arteriosus.
 - Smith GCS. Cardiovascular Res 1993 ;27:2205-11
Characterisation of the effect of oxygen tension on the response of the fetal rabbit ductus arteriosus to vasodilators.
 - Smith GCS J Pharmacol Exp Ther 1994;271:390-6
Characterisation of the dilatator prostanoid receptor in the fetal rabbit ductus arteriosus.
 - Storme L. Pediatr Res 1999;45(4):575-581
acute intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelium-dependent vasodilatation in the ovine fetus.
 - Storme L. Am J Physiol Cell Mol Physiol.2002;282(1):L56-66
Chronic hypertension impairs flow-induced vasodilatation and augments the myogenic response in fetal lung.
 - Suarez VR. Am J Obstet Gynecol 2002 Oct;187(4):886-8
The effect of in utero exposure to indomethacin on the need for surgical closure of a patent ductus arteriosus in the neonate.
 - Tada T. Hum Pathol. 1985 sep;16(9):952-5
Intrauterine closure of the ductus arteriosus in association with prune belly syndrome.
 - Takahashi Y. Am J Perinatol 1996;13(1):15-18
Doppler echocardiographic findings of indomethacin-induced occlusion of the ductus arteriosus.
 - Takahashi Y. Am J Physiol Reg 2000;278: 1496-505
Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo.
 - Takizawa T. J Vet Med Sci 2000 May;62(5):505-9
Effects of TAK-044, a non selective endothelin receptor antagonist on the spontaneous and indomethacin or methylene blue induced constriction of the ductus arteriosus in rats.
 - Talati A.J. Am J Perinatol 2000;17(2):69-71
Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report.
 - Tarcán A. J Perinat Med. 2004;32(1):98-99
Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure.
 - Truter PJ. S Afr Med J 1986 Oct 25;70(9) 557-8
Premature closure of the ductus arteriosus causing intrauterine death. A case report.
 - Tristani-Firouzi M J Clin Invest.1996 ;98/1959-1965
Oxygen-induced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-aminopyrine voltage-sensitive potassium channel.
 - Tsai Prostaglandins 1989 ;38:25-30
Prostaglandin catabolism on fetal and maternal tissue.
 - Tulzer Am j Coll Cardiol 1991
Doppler echography of fetal ductus arteriosus constriction versus increased right

- ventricule out put.
- Turner GR. Clin Perinatol 1984
Prostaglandin synthetase inhibitor in persistent pulmonary hypertension of the newborn.
 - Tynam M. N Eng J Med 1993 ;18 :1570-2
The ductus arteriosus and its closure.
 - Van den Veyver IB. Obstet Gynecol 1993 Oct;82(4 Pt1):500-3
The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the ductus arteriosus.
 - Van Mater LJ . Pediatrics.1996 May;97(5):658-63
Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug consumption during pregnancy.
 - Villamour E Am J Physiol Cell Mol Physiol 1997;272:L1013-20
Chronic pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus.
 - Vermillion ST. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:256-61
The effect of indomethacin tocolysis on the fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age.
 - Walsh RS Surgery 1987 102:313-16
Role of cyclic nucleotides in relaxation of the fetal lamb ductus arteriosus.
 - Weiss H. J Pediatr.1995;127:466-71
Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indométhacin.
 - Werkstrom V. Br J Pharmacol. 1997 Jan;120(2):312-8.
Carbon monoxide-induced relaxation and distribution of haem oxygenase isoenzymes in the pig urethra and lower oesophagogastric junction.
 - Wild L.M. Pediatr Res 1989;25(3):251-57
Ligating the ductus arteriosus before birth remodels the pulmonary vasculature of the lamb.
 - Wu GR. Pediatr Res 2001 Jun;49(6):747-54
The effect of vitamin A on contraction of the ductus arteriosus in the fetal rat.
 - Yaman C. Z Geburtshilfe neonatal. 1999 Jan-Feb;203(1):44-6
Spontaneous constriction of the fetal ductus arteriosus.
 - Yuan XJ. Proc Nat Acad Sci USA 1996;93(19):10489-94
NO hyperpolarizes pulmonary artery smooth muscles cells and decreases the intracellular Ca²⁺ concentration by activating voltage gate K⁺.
 - Zenker M. J Perinat Med 1998; 26(3): 231-4
Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report.
 - Zuckerman Obstet Gynecol 1974 ;44 :782-92
Inhibition of human preterm labor by indométhacine

. Nom : BOUISSOU

Prénom : Antoine

Titre de Thèse: Fermeture anténatale du canal artériel chez le fœtus à cœur sain.

À propos de 4 cas, revue de la littérature.

RESUME

Le canal artériel est un des vaisseaux primordiaux de la circulation fœtale soumis à une régulation complexe. Sa fermeture prématurée est un événement rare source de complications fœtales et néonatales graves. Elle peut-être due, en dehors de cas idiopathiques, à la prise maternelle d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens en fin de grossesse.

La description de cas, le développement de modèles animaux ont permis de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques et les répercussions de la fermeture anténatale du canal artériel sur la circulation pulmonaire et la fonction cardiaque du fœtus.

Après la naissance, la mauvaise adaptation de la circulation du nouveau-né, chez qui persiste des résistances artérielles pulmonaires élevées, peut nécessiter des soins lourds. Une meilleure connaissance de la physiopathologie, le rôle de l'échocardiographie et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques permettront une prise en charge optimale de cette complication.

MOTS CLES

- Fermeture anténatale - Canal artériel - AINS

Persistence des résistances pulmonaires artérielles néonatales (PPHN)