



# LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

(à propos de 50 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR Benchikh Dallal

Née le 14/07/1988

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PÉDIATRIE

Sous la direction de Professeur Atmani Samir

Dr ATMANI SAMIR  
CHIEF DES PEDIATRES  
HOPITAL SAAD EL BIHANI  
SADDIKI, RA

Session Juillet 2020

**LISTE DES ABREVIATIONS:**

AA	: acide arachidonique
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique
Ao	: aorte
APG	: artère pulmonaire gauche
ATCD	: antécédants
AVEU	: adaptation à la vie extra utérine
BNP	: peptide natriurétique de type B
CA	: canal artériel
Cai	: calcium intracellulaire
CO	: monoxyde de carbone
CO2	: dioxyde de carbone
COX	: cycloxygénase
CPAP	: Ventilation en pression positive continue
CRP	: C réactive protéine
DDN	: date de naissance
DMV	: défaillance multiviscérale
DSF	: débit sanguin foetal
ECUN	: entérocolite ulcéro-nécrosante
ETF	: échographie trans fontanelle
ETT	: échographie trans thoracique
FC	: fausse couche
GMPC	: guanidyl monophosphate cyclique
HIV	: hémorragie intraventriculaire
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire

<b>IC</b>	: intervalle de confiance
<b>ITV</b>	: intégrale temps vitesse
<b>MFIU</b>	: mort fœtale in utéro
<b>MMH</b>	: maladie des membranes hyaline
<b>SNIRS</b>	: spectroscopie du proche infrarouge
<b>NNé</b>	: nouveau-né
<b>NO</b>	: monoxyde d'azote
<b>OG</b>	: oreillette gauche
<b>PCA</b>	: persistance du canal artériel
<b>PDN</b>	: poids de naissance
<b>PG</b>	: prostaglandines
<b>SS</b>	: score de silvermann
<b>TM</b>	: temps mouvement
<b>VCS</b>	: veine cave supérieur

**LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

Figure 1: circulation fœtale

Figure2 : facteurs agissants sur la constriction du canal artériel

Figure 3 : image échographique d'un CA typiquement tubulé

Tableau 1: ATCDs maternels

Tableau 2 : les données épidémiologiques

Tableau 3 : l'ensemble des données cliniques

Tableau 4 : les données paracliniques

Tableau 5: Répartition selon la réponse au traitement

Tableau 6 : les données thérapeutiques et l'évolution des patients

Tableau 7: Traitement de la PCA par Ibuprofène orale : essais cliniques

**LISTE DES GRAPHIQUES:**

Graphique 1: répartition selon le sexe

Graphique 2: répartition selon la voie d'accouchement

Graphique 3: répartition selon l'âge gestationnel

Graphique 4: répartition des cas selon les tranches d'âge à l'admission

Graphique 5: Répartition selon les signes fonctionnels

Graphique 6: répartition selon le PDN

Graphique 7: répartition selon le score de Silvermann

Graphique 8: Répartition selon le stade de la MMH

Graphique 9 : Répartition selon le jour du dépistage échographique

Graphique 10: Répartition selon le bilan infectieux

Graphique 11: Répartition selon le traitement utilisé

Graphique 12 : Répartition selon les doses reçues d'ibuprofène injectable

Graphique 13: Répartition selon la réalisation d'ETT de contrôle

Graphique 14: Répartition selon l'évolution

Graphique 15: Répartition selon la cause du décès

# PLAN

---

## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

---

LISTE DES ABREVIATIONS .....	2
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	4
LISTE DES GRAPHIQUES .....	5
INTRODUCTION .....	10
PARTIE THEORIQUE.....	13
I.    Physiologie du canal artériel .....	14
A.    Anatomie et histologie .....	14
B.    Rôle dans la circulation fœtale .....	14
C.    Mécanisme de vasodilatation active .....	15
1.    Rôle des prostaglandines.....	16
2.    Rôle du monoxyde d'azote.....	16
3.    Rôle des autres facteurs.....	17
D.    Mécanisme d'adaptation à la vie extrautérine et fermeture du canal artériel.....	18
1.    La constriction .....	20
2.    La fermeture anatomique.....	22
II.   Physiopathologie de persistance du canal artériel chez le nouveau-né .....	24
A.    Facteurs de risque de PCA .....	24
B.    Incidence de PCA .....	25
C.    Conséquences circulatoires .....	25
D.    Morbidity associée à la PCA .....	26
1.    Au plan pulmonaire .....	26
2.    Au plan systémique .....	27
III.  Prise en charge diagnostique .....	28
A.    Les signes cliniques .....	28
B.    La radiographie pulmonaire .....	29
C.    Marqueurs biologiques .....	29
D.    L'échographie cardiaque .....	29
1.    Diagnostic positif.....	30
2.    Retentissement de la PCA .....	31
IV.   Prise en charge thérapeutique.....	32

## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

---

A.	Modalité de prise en charge .....	32
1.	Conservatrice.....	32
2.	Médicamenteuse.....	32
3.	Chirurgicale .....	36
B.	Controverse sur le moment de prise en charge .....	37
1.	Abstention thérapeutique .....	37
2.	Traitement prophylactique .....	38
3.	Traitement curatif tardif .....	38
4.	Traitement curatif précoce présymptomatique .....	39
	PARTIE PRATIQUE.....	40
I.	Objectifs .....	41
II.	Matériel et méthodes .....	41
A.	Population .....	41
B.	Paramètres étudiés .....	43
III.	Résultats.....	44
A.	Données épidémiologiques.....	44
B.	Données cliniques .....	49
C.	Données paracliniques.....	52
D.	Données thérapeutiques .....	56
E.	Evolution .....	59
	DISCUSSION.....	62
I.	Epidémiologie .....	63
A.	Le sexe .....	63
B.	L'incidence .....	63
C.	Les facteurs de risques .....	64
II.	Les signes cliniques .....	68
A.	La persistance du canal artériel symptomatique.....	68
B.	La persistance du canal artériel asymptomatique .....	69
III.	Les examens complémentaires .....	70
A.	La radiographie pulmonaire .....	70

## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

---

B. L'aortographie .....	71
C. Echographie Doppler Cardiaque.....	72
IV. Le traitement .....	77
A. Indométacine.....	77
B. Ibuprofène.....	77
C. Paracétamol .....	85
V. Les complications thérapeutiques .....	87
VI. Les contre-indications .....	90
VII. L'évolution .....	91
CONCLUSION.....	92
RESUMES.....	94
BIBLIOGRAPHIE .....	99

# INTRODUCTION

Le canal artériel est perméable chez tous les nouveau-nés à la naissance. Sa constriction puis sa fermeture font partie du processus normal d'adaptation à la vie extra-utérine. Chez l'enfant grand prématuré, les mécanismes de constriction sont souvent immatures aboutissant à la persistance du canal artériel après 48 h de vie (PCA). L'incidence de la PCA est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Ainsi près de 50% des nouveaux nés prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée (SA) nécessite une prise en charge [1,2]. Un petit poids de naissance, une maladie des membranes hyalines, une adjonction de surfactant exogène et l'absence de corticothérapie anténatale sont des facteurs favorisant cette PCA chez l'enfant grand prématuré [3].

D'un point de vue physiologique, la PCA met en communication la circulation systémique avec la circulation pulmonaire. En raison de la baisse des résistances vasculaires pulmonaires, on observe un shunt à travers le canal artériel sanguin allant de l'aorte vers la circulation pulmonaire. Cette dérivation du sang vers la circulation pulmonaire réalise un « vol vasculaire » au niveau systémique et un hyperdébit pulmonaire. Chez le nouveau-né grand prématuré, la persistance du canal artériel est ainsi associée à une augmentation de la morbi-mortalité néonatale[4]. D'une part, l'hyperdébit pulmonaire est associée à une augmentation du risque d'hémorragie pulmonaire [5], et de bronchodysplasie [6]. D'autre part, la diminution du débit systémique par vol diastolique ductal est associée pour certain à un risque augmenté d'hémorragie ventriculaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, d'insuffisance rénale, de rétinopathie et à une mortalité accrue [4,7,8,9,10,11]

Le diagnostic est aujourd'hui à la portée surtout grâce au développement de l'échocardiographie couplée au doppler avec récemment le codage couleur, qui ont permis d'affirmer le diagnostic du canal artériel dans 100% des cas.

La prise en charge de la PCA chez le nouveau-né grand prématuré reste encore à ce jour controversée. Elle repose pour la plupart des équipes sur la fermeture médicamenteuse par l'administration d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (ICOX) (Indométacine ou Ibuprofène), une ligature chirurgicale pouvant être proposée en cas de persistance malgré le traitement médical [3]

Après une mise au point des connaissances sur la persistance du CA du prématuré et sa prise en charge. Nous avons étudié l'épidémiologie de la PCA chez les nouveaux nés au CHU de Fès et l'impact de son dépistage échographique précoce en vue d'un traitement médical ciblé.

Les objectifs de notre étude sont les suivants :

- Rapporter l'expérience du service de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès en colligeant tous les cas de PCA traités.
- Montrer l'importance d'un diagnostic précoce de la PCA et par conséquent l'impact et le bénéfice de son traitement.
- Montrer l'intérêt d'une expertise en cardiologie pédiatrique en réanimation néonatale.

# PARTIE THEORIQUE

### **I. Physiologie du canal artériel :**

#### **A. Anatomie et histologie :**

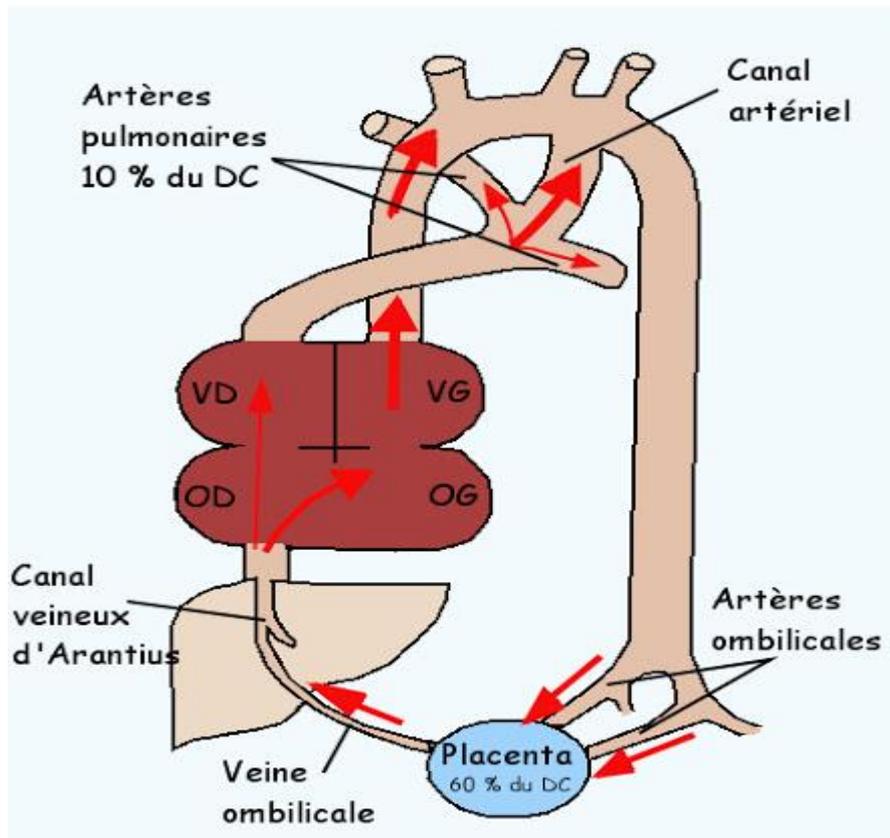
Le canal artériel (CA) dérive du sixième arc aortique gauche distal [3]. Il est situé entre l'artère pulmonaire et l'aorte descendante, réalisant un shunt partiel de la circulation pulmonaire en constituant la voie d'éjection principale du ventricule droit dès 6 SA.

Histologiquement, il est formé d'une intima épaisse riche en substance mucoïde et d'une média possédant une couche épaisse de fibres musculaires lisses disposées en hélice autour du canal et dans des directions opposées. Ces structures jouent un rôle important dans la fermeture du CA. La présence sur les cellules pariétales de récepteurs spécifiques à différents agents tels que 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.

#### **B. Rôle dans la circulation fœtale :**

La circulation fœtale est une circulation en parallèle avec 2 shunts :

- Le Foramen ovale : le sang oxygéné venant de la veine ombilicale est préférentiellement dirigé vers le ventricule gauche via le foramen ovale, ainsi la circulation cérébrale et coronaire reçoit du sang plus oxygéné.
- Le canal artériel permet au débit du cœur droit provenant essentiellement de la veine cave supérieure (réalisant 55% du débit sanguin fœtal (DSF)) d'aller vers l'aorte et la circulation placentaire. Les poumons étant non fonctionnels seulement 10% du DSF se dirige vers la circulation pulmonaire du fait des résistances vasculaires pulmonaires élevées [12].



**Figure 1 : Circulation fœtale**

### **C. Mécanisme de vasodilatation active :**

Au troisième trimestre, les structures se développent grâce au débit, qui les traverse.

Le canal artériel a donc la même taille que l'aorte ascendante, car il reçoit 45% du débit sanguin fœtal.

Pendant la grossesse, le maintien de l'ouverture du canal artériel est sous la dépendance d'agents vasodilatateurs [13-14]. Ils visent à contrebalancer les mécanismes naturels procontractiles 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). (Figure 2)

### 1. Rôle des prostaglandines.

Les prostaglandines (PG), plus particulièrement la PGE2 et la PGI2 [15–16], sont probablement les agents vasodilatateurs les plus importants pour le maintien de l'ouverture du canal artériel en deuxième partie de grossesse.

La PGE2 se présente essentiellement sous forme circulante synthétisée par les COX au niveau placentaire. Sa production augmente avec l'âge gestationnel [17–18]. Le maintien du canal artériel est ainsi en partie dépendant de la circulation placentaire. On note par ailleurs une production locale des prostaglandines E2 et I2 au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle; celle-ci semble accessoire par rapport à la part circulante [18].

Les PGE2 agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules sarcoplasmiques de la paroi vasculaire. Ces récepteurs couplés à une adényl-cyclase augmentent la concentration en adénosine-monophosphate cyclique (AMPC). L'augmentation cytoplasmique d'AMPC 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 [17].

### 2. Rôle du monoxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote (NO) joue aussi un rôle important dans la vasodilatation du canal artériel [1–18–19]. 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 guanidyl-monophosphate cyclique (GMPC) par

activation d'une guanilatecyclase NO-induite [20]. La formation de GMPc comme celle d'AMPc a une action vasodilatatrice directe en agissant sur la phosphorylation de la myosine [21] 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 [19].

Le NO joue 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 PaO<sub>2</sub> expliquant son importance pendant la période fœtale à faible PaO<sub>2</sub> [19].

### **3. Rôle des autres facteurs.**

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

- L'hypoxie, PaO<sub>2</sub> estimée entre 18 et 28 mmHg pendant la vie fœtale [22], 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 PaO<sub>2</sub> retrouvée à la naissance.
- 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 [19].
- 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 mineure sur le maintien du canal artériel [23]
- 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.

### **D. Mécanisme d'adaptation à la vie extrautérine et fermeture du canal artériel:**

A la naissance, l'exclusion de la circulation placentaire et l'aération pulmonaire (ventilation et perfusion) aboutissent à la fermeture du canal artériel.

Chez le fœtus, 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.

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 (10 à 15% du débit sanguin fœtal) ; il est destiné pour l'essentiel au développement et à la nutrition du tissu pulmonaire [24].

A la naissance les pressions artérielles pulmonaires doivent décroître rapidement pour recevoir la totalité du débit cardiaque qui peut être multiplié de six à dix fois [25] et permettre aux poumons d'assumer leur rôle d'échanges gazeux et métabolique pour l'organisme. 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'associe à la fermeture normale du canal artériel. Ces deux changements contribuent à la diminution et l'inversion du flux sanguin passant par le canal artériel, devenant gauche-droit (aorte vers artères pulmonaires). Le canal est alors exposé à du sang artériel dont la pression partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) augmente rapidement (80 à 90 mmHg). A l'exception des artères pulmonaires, l'augmentation de la PaO<sub>2</sub> est un facteur vasoconstricteur artériel. Elle semble agir avec une plus importante amplitude au niveau ductal [26].

La fermeture normale du canal artériel apparaît donc dans les quelques jours après la naissance. Elle s'effectue 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 [18-25-27].

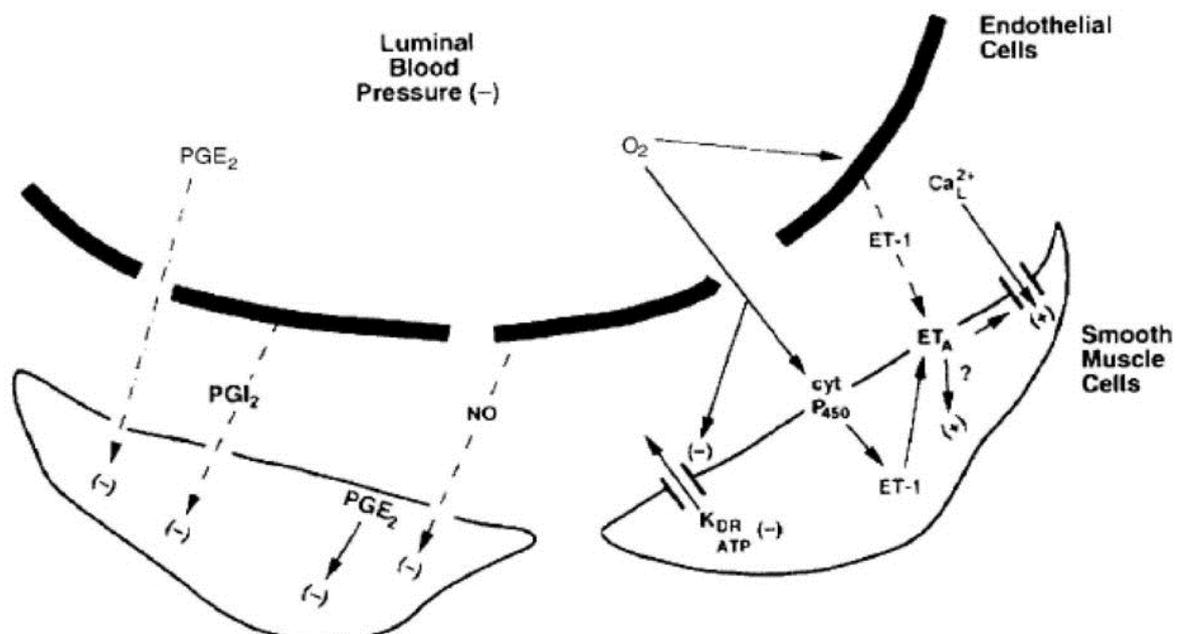


Figure 2 : [18] : facteurs agissant sur la constriction du CA : PGE<sub>2</sub>= prostaglandine 2, PGI<sub>2</sub>= prostacycline 2, NO= monoxyde d'azote, KDR= canaux potassique voltage dépendant, ATP= adénosine triphosphate, Cyt= cytochrome 425, ET1= endothéline1, ETa=endothéline A.

### 1. La constriction : (Figure 2)

Une étape fonctionnelle dans les premières 72 heures de vie aboutit à la constriction des fibres musculaires lisses spiralées par plusieurs phénomènes : l'action synergique importante de facteurs vasoconstricteurs stimulés par l'augmentation de l'oxygène à la naissance, mais aussi la suppression des agents vasodilatateurs placentaires (prostacycline) après la section ombilicale.

- Contraction induite par l'oxygène [17-28]

L'augmentation de la PaO<sub>2</sub> 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'ouverture des canaux calciques permettant cet accroissement de  $[Ca]_i$  peut être sous la dépendance d'une dépolarisation membranaire (canaux calciques voltage-dépendant L-type), elle est alors induite par la fermeture de canaux potassiques qui entraînent une augmentation de la concentration de potassium extra-cellulaire, ou sous la dépendance d'autres facteurs (canaux Na/Ca ou récepteur-dépendant).

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 nécessaires à leur contraction.

L'oxygène par une réaction liée au cytochrome P450 active l'endotheline-1 qui via le récepteur ETA 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.

- Elimination de l'effet vasodilatateur des prostaglandines [24-28]

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  $PGE_2$  circulantes. De plus la dégradation des prostaglandines s'effectue au niveau des artères pulmonaires. Donc l'ouverture de la circulation pulmonaire entraîne une augmentation du catabolisme des prostaglandines diminuant d'autant la concentration de  $PGE_2$  circulantes.

Enfin, une action indirecte de l'oxygène est décrite par diminution de la production des prostaglandines au niveau ductal par inhibition de sa  $PGI_2$ -synthétase [13].

Ainsi l'augmentation de la  $PaO_2$  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 leur sensibilité aux agents vasodilatateurs et augmentent leur sensibilité à divers facteurs constricteurs. La contraction ainsi obtenue du canal est une étape nécessaire qui permettra 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 [24–29]. 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 [25–30].

Chez un nouveau-né à terme, la première étape de constriction est terminée après 24 heures dans 42% des cas et après 96 heures dans 100% des cas [3].

### **2. La fermeture anatomique**

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.

Lors de la phase de constriction, les fibres musculaires, disposées en hélice, 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 hypoxiques au niveau médial, par diminution de la filtration luminale en oxygène et décroissance des vasa vasorum par hypoxie de

la paroi des vaisseaux. Cette hypoxie tissulaire rend les cellules musculaires incapables de répondre à une stimulation vasodilatatrice et déclenche les phénomènes de remodelage vasculaire. [17–18].

Ce remodelage est sous la dépendance de facteurs de croissance vasculaire (VEGF, endothéline-1), de transformation cellulaire (TGFb et NO synthétase endothéliale) sécrétés par les cellules musculaires [27] dont l'expression est d'autant plus importante que la zone avasculaire hypoxique est épaisse.

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 [31].

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 montrent un œdème sous endothélial avec prolifération de cellules musculaires et des plages de nécrose.

Ces mécanismes de remodelage contribuent à la fermeture définitive du canal artériel et à son involution ; ils débutent à la partie pulmonaire. Ils rendent ainsi le canal artériel insensible aux agents régulant son tonus vasodilatateur et vasoconstricteur.

## II. Physiopathologie de persistance du canal artériel chez le nouveau-né

### A. Facteurs de risque de PCA

La prématurité est le facteur de risque principal de persistance du CA. En effet, la maturation du CA se déroule essentiellement au cours du troisième trimestre de grossesse avec une augmentation du nombre de cellules musculaires de la média qui deviennent moins sensibles aux prostaglandines. Chez l'enfant prématuré, cette moindre épaisseur de la média est associée à une diminution du développement des vasa vasorum dans la paroi ductale ne permettant pas d'apporter l'oxygène vasoconstricteur aux cellules musculaires [25]. Il existe également une diminution de la réponse constrictive du CA à l'oxygène et une augmentation de la sensibilité de l'effet vasodilatateur des prostaglandines et du monoxyde d'azote. Et le taux circulant de prostaglandines est plus élevé car les poumons catabolisent moins bien les prostaglandines [2].

La constriction du CA n'est alors pas suffisante pour produire une hypoxie dans la média et induire une ischémie qui est l'un des éléments majeurs de la fermeture anatomique du CA [24].

D'autres facteurs ont été associés à une non fermeture de CA :

- Une détresse respiratoire, une hypoxie et une acidose peuvent favoriser une PCA [32].
- Une expansion volumique massive à la naissance provoquant la sécrétion rénale de prostaglandine vasodilatatrice peut induire une PCA [33].
- L'utilisation de furosémide dans les premiers jours de vie induisant la production de prostaglandines favorise l'ouverture du CA.
- L'asphyxie périnatale est associée à un risque accru de PCA [34]

### **B. Incidence de PCA**

L'incidence de la PCA augmente avec la prématurité : en fonction des équipes et des populations près de la moitié des enfants de moins de 28 SA présente une PCA avec une incidence inversement proportionnelle à l'âge gestationnel cette incidence varie entre 55 à 66% chez les enfants nés à 24/25 SA, 48 à 52% pour ceux nés à 26 SA, 42 à 45% pour ceux nés à 27 SA et 32% des 28 SA ont une PCA [1,3,35].

Le très faible poids de naissance est aussi un facteur de risque de PCA: En effet, il est associé à un âge gestationnel plus petit, et souvent à une maladie des membranes hyalines.

Ainsi plus de 95% des plus de 1500g ont une fermeture spontanée du CA [12] alors que 64% des moins de 1000 grammes ont une PCA [36-37].

L'absence de corticothérapie anténatale semble aussi être un facteur couramment admis dans la littérature [12-38].

L'incidence de la ligature chirurgicale de la PCA est de 33% à 40% chez les enfants nés à 24SA/25 SA, 24% pour ceux à 26 SA, 12 à 16% pour ceux nés à 27/28 SA [35]

### **C. Conséquences circulatoires :**

A la naissance, l'inversion des niveaux de résistance entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire entraîne une inversion du flux à travers le canal artériel. Les pressions artérielles pulmonaires décroissent rapidement pour recevoir 100% du débit cardiaque et passer à une circulation en série incluant la circulation pulmonaire [39]. La chute des résistances vasculaires pulmonaires est due d'une part à la mise en jeu de la ventilation avec le déplissement des alvéoles qui supprime la force tensiogène exercée sur la paroi des artères et d'autre part à l'augmentation de la PaO<sub>2</sub> par inhibition de l'action vasoconstrictive de l'hypoxie. Les

résistances vasculaires pulmonaires deviennent donc plus basses que les résistances vasculaires systémiques .On observe à travers le canal artériel une inversion du shunt transductal devenant gauche/ droit, dont l'importance dépend du niveau des résistances pulmonaires par rapports aux résistances vasculaires systémiques et de la taille du CA.

Cela a deux conséquences : un hyper débit pulmonaire et un vol vasculaire systémique. Ces deux phénomènes sont responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité du prématuré.

### **D. Morbidité associée à la PCA :**

Selon Noori [4], la PCA est responsable d'une augmentation de la mortalité chez les nouveau-nés prématurés. La mortalité est de 70% chez les nouveau-nés avec une PCA après une cure d'ibuprofène contre 23% dans le groupe avec CA fermé. Le diamètre du CA semble aussi agir sur la mortalité en augmentant l'importance du shunt gauche droit.

Le shunt gauche droit entraîne des complications pulmonaires et systémiques.

#### **1. Au plan pulmonaire :**

Les détresses respiratoires dues à l'immaturation pulmonaire sont fréquentes. Mais le shunt gauche droit entraînant un afflux de sang dans le territoire pulmonaire va augmenter la perméabilité des capillaires immatures et donc augmenter les pressions oncotiques plasmatiques. Cette augmentation est responsable d'un œdème pulmonaire interstitiel et alvéolaire qui altère la compliance pulmonaire [24-25].

La PCA peut être la source de complications à court et moyen terme :

- à court terme l'hyperdébit pulmonaire sur des vaisseaux immatures et peu compliants a été associé à un risque accru d'hémorragie pulmonaire pouvant être fatale [5]

- à plus long terme, la PCA est associée à une augmentation de l'oxygénodépendance et à la nécessité d'utiliser des pressions élevées en ventilation mécanique et donc à un risque de bronchodysplasie pulmonaire [6,40].

### 2. Au plan systémique

Du fait d'un vol diastolique, la PCA perturbe la circulation au niveau cérébral et peut être associée à une augmentation du risque de d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) et de leucomalacie péri-ventriculaire. Evans et al [7] ont montré que les facteurs d'HIV étaient l'absence de corticothérapie anténatale et deux facteurs cardiovasculaires avec une baisse de débit du ventricule droit (reflet de la circulation systémique) et un large canal artériel avec un diamètre moyen de 1,6mm. Pladys et al [8] retrouvent une PCA chez 64% des nouveau-nés ayant une leucomalacie périventriculaire associée à un débit cardiaque du ventricule gauche et un index de résistance dans l'artère cérébrale antérieure plus élevés. En étudiant la perfusion cérébrale par mesure du débit de la veine cave supérieure, Kluckow et al [5] ont retrouvé une diminution du débit de la veine cave supérieure chez les enfants porteurs d'un canal artériel persistant. Pour un débit inférieur à 41 ml/kg/min dans la VCS dans les premières 48 heures de vie, il existe une augmentation du nombre d'HIV [7]. Pour Lemmers, la PCA est associée à une diminution de l'oxygénation tissulaire cérébrale mesurée par spectroscopie du proche infrarouge (NIRS) [41]

La diminution du débit systémique retentit aussi sur la perfusion mésentérique et rénale avec communément une augmentation du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante [11]. Bertino et al [9] montrent que 58% des ECUN ont une PCA diagnostiquée durant les 48 premières heures de vie. MC Curmin et al [10] ont montré chez le singe sans CA qu'en post prandial immédiat il existait une augmentation de la vitesse dans l'artère mésentérique supérieure associée à une diminution des

résistances vasculaires permettant une meilleure extraction de l'oxygène. Ce phénomène n'existe pas chez le singe avec une PCA. Cela pourrait être la source de troubles du métabolisme intestinal et donc contribuer aux difficultés alimentaires.

Clyman et al [15] ont montré une baisse de la filtration glomérulaire qui peut aboutir à une insuffisance rénale.

Cependant la co-morbidité augmente chez les nouveau-nés très grands prématurés, aussi aucun lien de causalité liée à la PCA n'a pu être démontré avec certitude. La question de la prise en charge de la PCA reste donc un challenge pour les néonatalogistes.

### **III. Prise en charge diagnostique :**

#### **A. Les signes cliniques [2, 3, 42]**

Le CA est persistant chez tous les enfants après la naissance, mais il est silencieux. Il devient « bruyant » plus tard avec la baisse des résistances pulmonaires. L'auscultation perçoit un souffle continu plus souvent haut situé, sous claviculaire gauche. Il peut être systolique, rude, avec un prolongement diastolique plus ou moins net selon les pressions pulmonaires. Ce signe a été décrit pour la première fois par G.A. Gibson en 1900 à Edimburgh [43] Ce souffle a une haute spécificité (99%) mais une faible sensibilité dans les trois premiers jours (33%), puis la sensibilité augmente après une semaine de vie (94%) [44].

La palpation retrouve une tachycardie et des pouls amples et égaux. Ils sont d'autant mieux perçus que le shunt est important. La pulsatilité des pouls a une spécificité de 74% et une sensibilité de 43%. La différentielle entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique augmente avec une pression artérielle diastolique qui baisse [36].

L'hyperdébit pulmonaire entraîne une polypnée, une détresse respiratoire, une augmentation des besoins en oxygène, voir un recours à une ventilation assistée [45].

Beaucoup de ces signes sont souvent absents dans la première semaine et leur sensibilité est faible [2].

**NB : toute aggravation secondaire après un intervalle libre doit faire suspecter un canal artériel**

### **B. La radiographie pulmonaire [3,46]**

Elle retrouve une cardiomégalie (l'augmentation du retour veineux pulmonaire entraîne une dilatation de l'oreillette gauche et donc du ventricule gauche), une surcharge pulmonaire (poumon « blanc »)

### **C. Marqueurs biologiques:**

Le BNP est une chaîne d'acides aminés sécrétés par les ventricules. Il participe à la régulation de la natriurèse, de la diurèse. Il est corrélé à la dysfonction ventriculaire. Il a été décrit un lien entre le taux de BNP et la PCA [47]. Mais ce taux de BNP entre 70 et 100pg/ml [48] n'est qu'une aide supplémentaire au diagnostic de PCA et ne peut se passer de l'utilisation de l'échographie.

Une acidose métabolique avec augmentation des lactates pourra être le reflet d'une mauvaise perfusion tissulaire.

### **D. L'échographie cardiaque**

C'est l'examen de référence. La première échographie a été décrite en 1978 par Sahn et al. Elle permet de diagnostiquer la PCA et d'étudier le retentissement. Cette échographie a pour but de proposer un moyen d'évaluation précoce de la PCA afin de prédire son caractère cliniquement significatif et d'éviter les complications liées à la PCA.

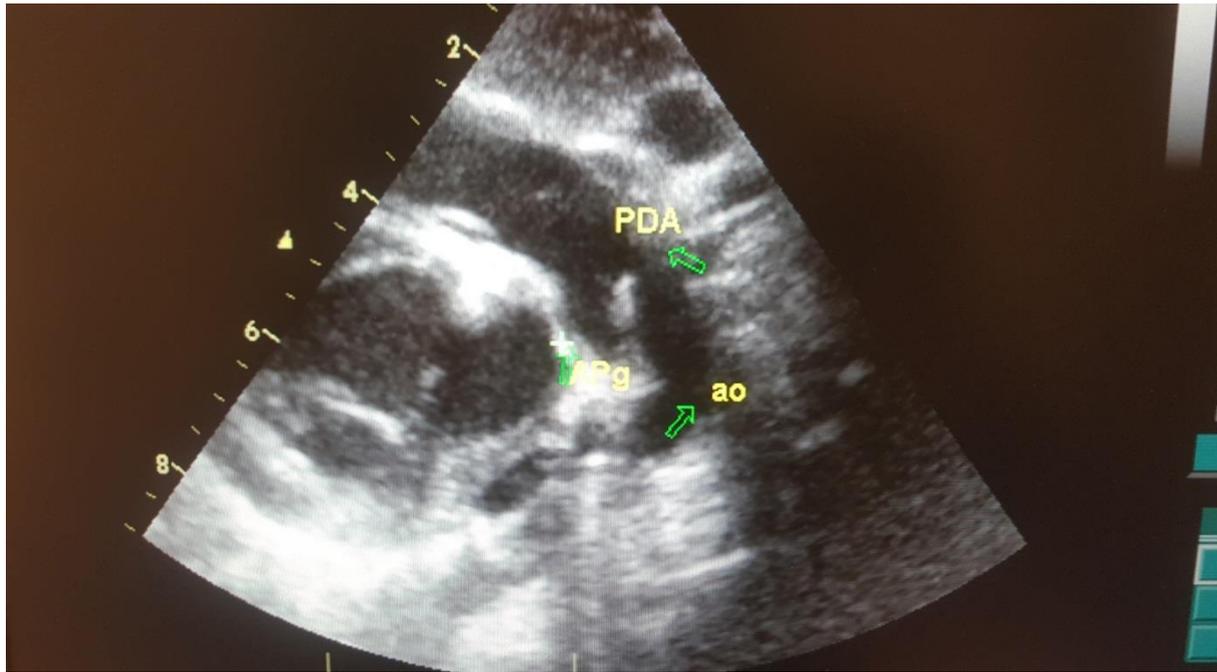


Figure 3 : Image échographique d'un canal artériel typiquement tubulé (service de réanimation néonatale et Unité de cardiologie pédiatrique CHU Hassan 2 Fès)

### 1. Diagnostic positif

Il est fait en coupe parasternale à gauche petit axe :

- En 2D : image de « trépied » pulmonaire, à la face antérieure du tronc de l'artère pulmonaire, permet de mesurer le diamètre du canal artériel. Une taille supérieure à 1,5 mm a une sensibilité de 81% et une spécificité de 85% pour prédire un CA hémodynamiquement significatif dans les 24 premières heures de vie [45].
- En doppler couleur : visualisation de la direction du shunt dans le canal artériel et du flux dans le CA [2]. Quand les résistances vasculaires pulmonaires deviennent inférieures aux résistances vasculaires systémiques, le shunt devient gauche droite.

Dans les cinq premières heures de vie, il est gauche droit exclusif dans 52% des cas et bidirectionnel dans 42% des cas (avec majorité gauche droit pendant 75% du cycle cardiaque). Il permet également une mesure du diamètre du CA [45].

### 2. Retentissement de la PCA :

De nombreux marqueurs échographiques ont été cherchés pour définir des signes de gravité de la PCA et le caractère « significatif » du shunt transductal associé à un risque accru de complications cliniques de la PCA.

- analyse de la direction du shunt dans le canal artériel en doppler pulsé : un shunt gauche droit continu avec vitesse inférieure à 1,5 m/s est associé à un CA cliniquement significatif avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 81%. Le caractère pulsatile reflète l'absence de vasoconstriction [49].
- analyse en mode TM du rapport oreillette gauche sur aorte (OG/Ao), celui-ci est augmenté du fait de la dilatation de l'oreillette gauche à cause d'un retour veineux pulmonaire important [50] Un rapport OG/Aorte supérieur à 1,5 signifie que le CA est hémodynamiquement significatif [45-24-51] Il fait partie des marqueur de sévérité d'une PCA avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 91% [52].
- analyse du flux dans l'artère pulmonaire gauche: une vitesse télédiastolique dans l'artère pulmonaire gauche supérieure à 0,2m/s, et une vitesse moyenne dans l'APG supérieure à 0,42m/s soit une Intégrale Temps Vitesse (ITV) supérieure à 15 cm sont des marqueurs de CA significatif. Cette mesure est facile à réaliser et elle a une sensibilité de 82% et une spécificité de 100%.[52-53].
- l'augmentation du débit du ventricule gauche supérieure à 300ml/kg/min signifie que le CA est symptomatique avec une sensibilité de 26% et une spécificité de 92% [45].
- analyse du vol diastolique dans l'aorte descendante : un flux nul ou rétrograde signifie que le shunt à travers le CA est important [2-24].
- l'augmentation de l'index de résistance avec des valeurs proche de 1 et une

diminution des vitesses moyennes et télodiastoliques dans les artères cérébrales ou mésentériques signifie que le vol diastolique du canal artériel est important [52–54].

### IV. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique du canal artériel de l'enfant prématuré reste à l'heure actuelle non consensuelle et soulève encore de nombreuses questions. Les principales questions sont comment et quand traiter une PCA chez le prématuré.

#### A. Modalité de prise en charge :

##### 1. Conservatrice [3] :

Certaines mesures peuvent être prises pour diminuer le shunt gauche droit à travers le CA :

- La restriction hydrique pour diminuer la production rénale de prostaglandine.
- La correction d'une anémie et l'éviction d'une alcalose respiratoire qui permettent d'augmenter les résistances vasculaires pulmonaires et donc diminuent l'hyperdébit pulmonaire.
- La dopamine doit être utilisée préférentiellement en cas d'hypotension artérielle en présence d'une PCA [55]. En effet elle augmente la pression artérielle systolique, mais augmente aussi les résistances vasculaires pulmonaires et diminue ainsi le shunt gauche droit à travers le canal. Il améliore ainsi la perfusion systémique représentée par une augmentation du flux dans la veine cave supérieure.

##### 2. Médicamenteuse :

Le canal artériel du prématuré a une sensibilité augmentée aux prostaglandines et à leur effet vasodilatateur sur le CA. L'enzyme cyclo-oxygénase permet la synthèse

des prostaglandines à partir d'acide arachidonique. Plusieurs gènes codant pour la cyclooxygénase ont été décrits COX 1, COX 2 et COX 3 (variante de COX 1) [56]. L'utilisation d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase permet de bloquer la synthèse de prostaglandines. Mais ils sont moins efficaces après J7, car la PCA est due à d'autres phénomènes que les PGE, le NO jouerait un rôle encore mal défini [56-57]) Deux médicaments sont actuellement sur le marché. Ils bloquent COX 1 et COX2 a des niveaux et des degrés différents [57] :

**a. L'indométacine :**

La première utilisation remonte à 1976 [58]. Il bloque la COX 1 et a un effet vasoconstricteur sur toutes les artères des organes (rein, cerveau, intestin) [57]. Il est utilisé chez 60 à 80% des nouveau-nés prématurés porteurs d'une PCA [35]. Il serait plus efficace si utilisé précocement car le rein éliminerait moins bien le médicament et le CA est plus sensible aux prostaglandines dans la première semaine [59]. Mais son efficacité diminue avec l'âge gestationnel : chez les moins de 26SA, l'efficacité serait de 60% et le risque de réouverture après traitement serait augmenté de 20% [56]. La perfusion mésentérique et rénale diminue 30 minutes après l'administration d'indométacine et elle ne retrouve pas son état de base 120 minutes après [60]. Les effets secondaires sont donc une oligurie, un risque accru d'ECUN et une dysfonction plaquettaire. Mais il n'y a pas de différence sur la mortalité. Les contre indications sont un saignement actif, une thrombocytopénie, une coagulopathie, une ECUN et une insuffisance rénale préexistante [24] Il prévient les hémorragies intra-ventriculaires de haut grade, en diminuant le flux sanguin cérébral [61], mais n'a pas d'effet sur le développement psychomoteur à 18 mois [62].

La posologie est de 0,2 mg/kg à H0, H12 puis H24 en intraveineuse. La durée de traitement reste discutée. En effet, la réponse à l'indométacine est diminuée chez les nouveau-nés de moins de 26 SA : il a été montré que la production de

prostaglandines persistait jusqu'à 5 jours malgré les 36 heures de traitement : c'est pourquoi une durée de traitement de 5 à 7 jours a été proposée mais augmente le risque d'ECUN et celui de bronchodysplasie [56]. D'autre part, l'augmentation de la dose entre 0,2mg et 0,5 mg/kg/j si l'enfant est plus jeune a également été étudiée, mais n'a que peu d'effet sur la diminution de la PCA et augmente le risque de rétinopathie du prématuré et d'élévation de la créatinine [63]. La stratégie proposée par Carmo et al [64] montrent que le fait de vérifier la réponse du CA à l'indométacine après la première dose (et donc de ne pas traiter s'il est en voie de fermeture) permet de diminuer l'exposition au traitement médical sans affecter le résultat final sur la fermeture du CA.

### **b. L'ibuprofène :**

La première étude date de 1996 [65]. Il bloque COX 1 de façon non sélective. Il a le même effet sur la fermeture du CA que l'indométacine. Il y a moins de complications rénales (oligurie) [56] et digestives (ECUN) [66]. Il ne fait pas varier le flux sanguin cérébral [67] ni le flux sanguin rénal et intestinal [60]. Mais il a été décrit des cas d'hypertension artérielle pulmonaire lorsque l'ibuprofène est utilisé de façon prophylactique [68].

La posologie est de 10mg/kg à J1 puis 5mg/kg à J2 et J3 en intraveineux. Cherif et al [69] montrent que l'ibuprofène per os a au moins le même effet qu'en intraveineux et qu'il est associé à moins d'effets secondaires, bien que l'effet rénal soit discuté [70]. Cependant il semble y avoir une plus grande variété interindividuelle en ce qui concerne l'absorption et l'élimination de l'ibuprofène par voie orale [71]. L'utilisation par voie orale de l'ibuprofène n'est ainsi pas encore recommandée, cela nécessite de plus grandes études.

### c. Le paracétamol (acétaminophène) : nouvelle alternative prometteuse

En néonatalogie, comme dans les unités de soins intensifs pédiatriques, le paracétamol (acétaminophène) est essentiellement utilisé pour son action analgésique, avec l'avantage d'un intervalle thérapeutique relativement large. Cela en fait son succès auprès des néonatalogistes. Son mode d'action exact reste discuté mais des avancées récentes ont mieux précisé les récepteurs pharmacologiques incriminés. Son action inhibitrice sur la fraction peroxydase des cyclo-oxygénases (COX) centrales et périphériques est démontrée, entraînant un blocage de la synthèse des prostaglandines (PG) (Boutaud et al. 2002 ; Toussaint et al, 2010 ; Graham et al, 2013 ; Hinz et al, 2008 ; Hinz et Brune, 2011). Cette inhibition se limite cependant aux concentrations faibles d'acide arachidonique (AA), plus physiologiques, de l'ordre de 2 $\mu$ M lorsque la concentration du paracétamol, dans ces expériences in vitro, avoisine les concentrations plasmatiques réputées thérapeutiques in vivo (10 $\mu$ M). En revanche, le paracétamol ne bloque pas la synthèse des prostaglandines par les COX mises en présence de concentrations élevées d'AA, ce qui explique sa faible action anti-inflammatoire. Cette inhibition des COX périphériques pour des concentrations faibles d'AA pourrait expliquer certaines constatations fortuites récentes qui ont débouché sur la proposition de son usage comme traitement alternatif de la persistance du canal artériel du prématuré. Les doses proposées dans cette indication ne sont toutefois pas actuellement validées. L'inhibition de la sécrétion physiologique des prostaglandines E2 (PGE2) pourrait aussi expliquer certaines interférences immunitaires à long terme constatées ces dernières années dans le contexte de son usage répété, et peut-être parfois excessif, en bas âge. Il s'agit donc du véritable réexamen d'un ancien principe actif. Compte tenu de ces nouvelles données, une pharmacovigilance nouvelle et orientée sur les effets à long terme de l'administration répétée du paracétamol en bas âge devient indispensable [72].

### 3. Chirurgicale :

La première ligature du CA a eu lieu en 1938 par R. Gross à Boston et en 1963 sur un prématuré. Elle n'a pas d'indication en première intention ni en prophylactique. Elle est réalisée après l'échec d'un traitement médicamenteux ou en première intention si le traitement pharmacologique est contre-indiqué. Mais le retard de fermeture d'une PCA par chirurgie est associé à une augmentation de la morbi-mortalité [73] Elle est réalisée par thoracotomie gauche sous anesthésie générale. Il y a des risques anesthésiques, infectieux, de paralysie du nerf récurrent et phrénique, d'hémorragie, de ligature accidentelle de l'aorte ou de l'artère pulmonaire, de chylothorax [74], de réouverture lorsque le clip est mal positionné ou lorsqu'il se déloge [75] La morbidité est de 1 à 16% et la mortalité varie de 0 à 10% (58). Plus de 50% des nouveau-nés de moins de 1000g nécessitent un support par inotrope en post-opératoire du fait d'une hypotension sévère [76] Une seule étude compare la chirurgie à l'indométacine en prophylactique dans la prise en charge d'une PCA : la ligature chirurgicale augmente le risque de rétinopathie du prématuré et de pneumothorax, mais il n'y pas de différence sur la mortalité, ni sur la bronchodysplasie, l'ECUN et les HIV [77]. En revanche, c'est un recours nécessaire lorsque le CA n'est pas fermé après la cure d'indométacine. En effet, la mortalité augmente si on laisse le CA ouvert comparé à un CA fermé chirurgicalement, mais cela n'a pas d'effet sur la bronchodysplasie ni sur l'HIV, ni sur la durée d'hospitalisation [78].

Plusieurs études ont comparé l'utilisation de ces différents moyens de fermeture du CA et surtout les différents moments où l'on doit traiter la PCA.

### **B. Controverse sur le moment de prise en charge : [2-3- 28-61,79]**

Les nouveau-nés prématurés peuvent fermer spontanément leur CA en deux semaines et donc un traitement précoce risque d'exposer des enfants à des drogues dont ils n'ont pas besoin. Cependant, la PCA est associée à une morbidité néonatale importante, sans pour autant être décrit comme la cause ou la conséquence d'autres facteurs associés à la prématurité. Il y a donc plusieurs approches thérapeutiques : abstention thérapeutique, traiter quand le CA est cliniquement significatif, traiter avant que le CA ne devienne symptomatique et traiter en prophylactique avant qu'on sache s'il y a un CA. Aucune de ces approches n'a montré de bénéfices dans le devenir des prématurés à long terme illustrant l'absence de consensus actuel dans la prise en charge de la PCA du prématuré à travers le monde.

#### **1. Abstention thérapeutique :**

Depuis quelques années, se pose la question de l'intérêt d'un traitement d'une PCA ?

A cela, plusieurs raisons : peu d'évidence sur le bénéfice d'un traitement d'une PCA, la fermeture du CA par indométacine utilisé de façon prophylactique n'a pas prouvé son efficacité sur le devenir neurologique à long terme, les inhibiteurs des COX ont des effets indésirables et enfin le CA peut se fermer spontanément.

C'est pourquoi une approche conservative a été discutée. Elle consiste à une restriction hydrique et à un support ventilatoire. Mais il y a une PCA plus importante que dans les groupes traités [57]. Cela expose donc les NNés grands prématurés aux effets délétères d'une PCA, déjà exposés en plus des complications de la prématurité elle-même. De plus, Brooke et al (78) ont montré que l'abstention thérapeutique après une première cure d'indométacine alors que le CA persiste augmentait la mortalité de 33% versus 11% si on réalisait une chirurgie.

### 2. Traitement prophylactique :

Ment et al [80] ont montré qu'un traitement prophylactique dans les 6 premières heures de vie par indométacine chez tous les prématurés avec un risque élevé de PCA permettait de diminuer le nombre de PCA, le taux NNés opérés, le risque d'hémorragies intraventriculaires grade 3 par diminution du flux sanguin cérébral et l'extraction d'oxygène par le cerveau (Sekar 2008). Mais l'étude TIPP [81] ne retrouve aucun bénéfice sur le devenir respiratoire, neurologique à 2 ans ni sur la mortalité. Et cette technique expose au médicament 35 à 50% des prématurés dont le CA se serait fermé [57] aux effets secondaires indésirables des médicaments. Il a donc été recommandé de n'utiliser l'indométacine en prophylactique que dans les cas où le risque d'HIV sévère était présent.

L'ibuprofène en prophylactique est également non recommandé [82]. Il diminue effectivement l'incidence de PCA et le recours à la chirurgie, mais expose un grand nombre de NNés à une drogue dont ils n'auraient pas besoin. Et à la différence de l'indométacine, il n'a pas d'effet sur l'incidence de l'HIV grade 3 ou 4 et il y aurait des cas d'HTAP [68]. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'ibuprofène en prophylactique [82].

### 3. Traitement curatif tardif :

Il s'agit de traiter un CA qui devient cliniquement significatif, c'est-à-dire après le septième jour. Or les prostaglandines jouent un rôle moins important sur la PCA après la première semaine de vie. Il y a une augmentation de la ligature chirurgicale, de la bronchodysplasie, de la durée de ventilation mécanique, d'oxygéno-dépendance et d'ECUN [74-83]. Par ailleurs le taux de non-fermeture du CA après le traitement médical tardif est plus important 22% alors qu'il est de 3% en prophylactique. Et ce taux est plus important chez les NNés de plus jeune âge gestationnel [84].

La chirurgie comme traitement tardif (à la place d'un essai de traitement par

inhibiteur de la COX) augmente le risque de pneumothorax et de rétinopathie du prématuré grade III et IV, mais n'a pas d'effet sur la durée d'hospitalisation, ni sur la bronchodysplasie, ni sur l'ECUN, ni sur la créatinine, ni sur l'HIV, ni sur le risque d'infection [74]

#### **4. Traitement curatif précoce présymptomatique : [2,66]**

Il semble que ce soit la stratégie optimale [57] : lorsque les inhibiteurs des cyclo-oxygénases sont les plus efficaces et que l'on sélectionne les NNés qui ont un CA en cours de fermeture ou non hémodynamiquement significatif par l'échographie.

Il faut alors définir les critères d'une persistance de canal artériel hémodynamiquement significatif [2]. Cela repose sur l'échographie avant H24 [3]: CA mesurant plus de 1,5 mm de diamètre dans les trente premières heures de vie (sensibilité de 83% et spécificité de 90%), rapport oreillette gauche sur aorte supérieur à 1,5 après les premières 24 heures de vie (sensibilité de 88%, spécificité de 95%). Cooke et al [84] montrent que l'indométacine diminue l'incidence de PCA, la durée d'oxygénodépendance. Mais aucune étude n'a prouvé d'efficacité sur le devenir à long terme. Ohlsson et al [66] prouvent que l'ibuprofène est aussi efficace que l'indométacine mais diminue le risque d'ECUN, d'oligurie et d'insuffisance rénale aigue. C'est donc le traitement de choix dans cette stratégie thérapeutique.

En conclusion, le traitement de la PCA reste controversé et il n'existe aucun consensus. La prise en charge médicale, reste donc un challenge pour les néonatalogistes dans la prise en charge du prématuré de moins de 29SA.

# PARTIE PRATIQUE

### **I. Objectifs**

Rapporter l'expérience du service de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès en colligeant tous les cas de PCA traités.

Montrer l'importance d'un diagnostic précoce de la PCA et par conséquent l'impact et le bénéfice de son traitement.

Montrer l'intérêt d'une expertise en cardiologie pédiatrique en réanimation néonatale.

### **II. Matériel et méthodes**

Nous avons réalisé une étude prospective par la sélection des nouveau-nés ayant une PCA parmi les patients ayant été hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU HASSAN II de Fès durant la période s'étalant du Janvier 2017 au Décembre 2019

#### **A. Population**

Nous avons inclus 50 nouveau-nés ayant un canal artériel persistant, le diagnostic a été établi selon des critères cliniques et échographiques. Ont été exclus de l'étude les nouveau-nés décédés avant 24 heures de vie, les nouveau-nés présentant un syndrome poly-malformatif (malformation cardiaque, chromosomique).

#### **A. Protocole de prise en charge**

La prise en charge des nouveau-nés au service d réanimation néonatale a été homogène pendant la période d'étude.

##### **1. Sur le plan hydrique et nutritionnel :**

Le service a un protocole de nutrition parentérale et entérale standardisé. Et les apports hydriques sont quasiment identiques pour chaque enfant. Les mesures de restrictions hydriques sont adaptées aux pertes potentielles.

### 2. Sur le plan respiratoire :

En cas de détresse respiratoire initiale, les nouveau-nés sont intubés et reçoivent une dose de surfactant. Les enfants sont extubés dès qu'ils présentent des critères d'extubation, un relais est pris par une ventilation non invasive (CPAP). Une déventilation progressive est ensuite réalisée jusqu'au sevrage.

### 3. Sur le plan hémodynamique :

Le canal artériel est étudié par une échographie cardiaque trans-thoracique réalisée par un néonatalogue ou un cardio-pédiatre dans les 3 premiers jours de vie avec évaluation du retentissement hémodynamique. Les modalités de traitements sont protocolisées dans le service de réanimation néonatale. L'indication de traitement médical repose sur les critères échographiques décrits dans la littérature. Ils sont : une taille de canal artériel en doppler couleur supérieure ou égale à 2 millimètres avec un shunt gauche -droit, des signes d'hyper débit comme le rapport  $OG/Ao$ , la dilatation du diamètre télé-diastolique du VG et une ITV dans l'artère pulmonaire gauche supérieur à 0,15m, et vélocité télé diastolique dans l'artère pulmonaire gauche supérieur à 0,20m/s et/ou présence d'un vol diastolique cérébral ou mésentérique.

La présence d'une HTAP implique une étude plus poussée pour évaluer la part du canal à travers les signes d'hyper débit et le rôle du poumon dans cette situation, la direction du shunt, la vélocité et les paramètres plus fin de l'HTAP sont bien définies.

Le traitement repose sur l'utilisation d'ibuprofène (PEDEA® Orphan Europ) en injection intraveineuse lente sur 20 minutes avec une dose de 10mg/kg à J1 puis 5mg/kg à J2 et J3. Une échographie est réalisée avant la troisième dose d'ibuprofène, le traitement peut être arrêté sans troisième dose si le canal artériel est déjà fermé. Le CA est sinon contrôlé après la troisième dose, s'il est toujours ouvert, une

deuxième cure d'ibuprofène (à la même posologie) est débutée. Une échographie cardiaque sera réalisée après chaque dose d'ibuprofène et le traitement arrêté dès la fermeture du CA. Le traitement chirurgical sera réalisé après échec médicamenteux (2 cures complètes) ou contre-indication au traitement médical en présence d'une PCA hémodynamiquement significative sur des critères cliniques et échographiques.

### **B. Paramètres étudiés :**

Les données de chaque malade sont recueillies dans une fiche d'exploitation comportant les données suivantes:

- Données épidémiologiques : âge (DDN), sexe, provenance, date d'hospitalisation
- ATCD: consanguinité, âge de la mère, gestité, parité, pathologie maternelle, prise médicamenteuse, suivi et déroulement de la grossesse, anamnèse infectieuse, présence d'une gémellité, lieu et mode d'accouchement (césarienne ou voie basse), âge gestationnel.
- Données cliniques : Apgar à 1, 5 et 10min, poids à la naissance, signes généraux, signes respiratoire, score de silverman, examen clinique complet.
- Données paracliniques: bilan biologique (NFS, fonction rénale, CRP), échographie cardiaque transthoracique avec l'heure de la première échographie. Echographie transfontanellaire
- Traitement reçu: ventilation invasive, surfactant, antibiothérapie, drogues vasoactives
- Evolution: amélioration, décès, séquelles.

### III. Résultats

#### A. Données épidémiologiques:

##### 1. Le nombre de cas:

Nous avons colligé 50 de cas de PCA au total.

##### 2. La consanguinité :

La notion de consanguinité parentale est notée chez 7 malades soit 14% des cas.

##### 3. la parité :

Dans notre étude 27 patients soit 54% des cas sont nés d'une mère multipare.

##### 4. ATCDs maternels : Tableau 1

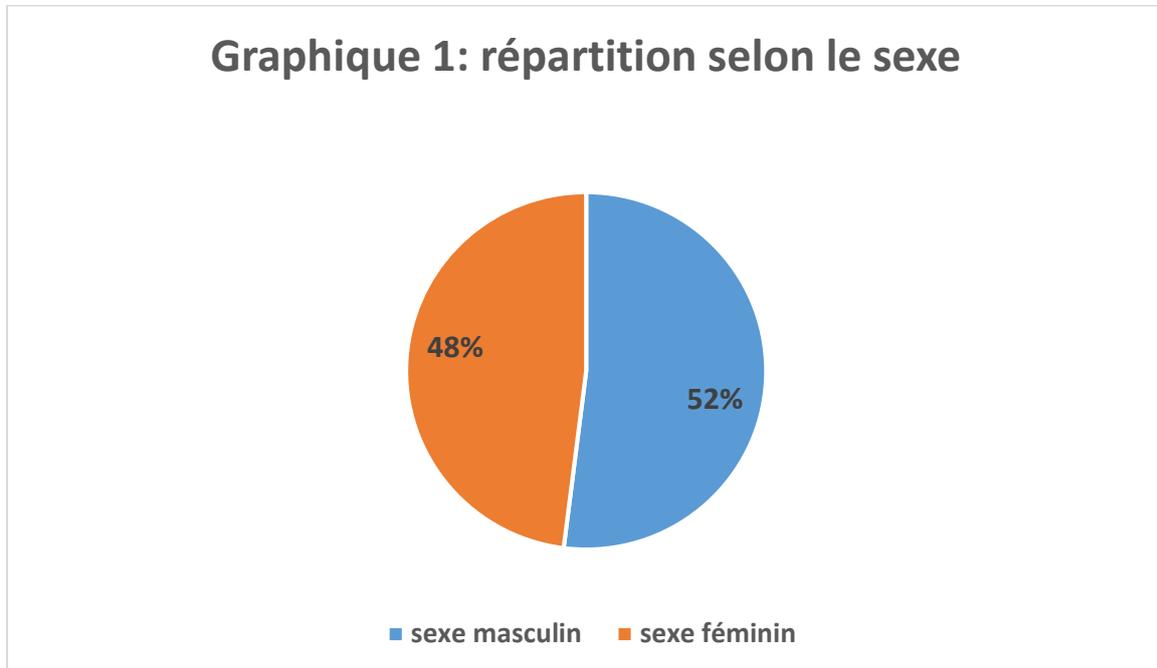
ATCD	Nombre de cas
MFIU	5
FC	4
Diabète gestationnel	3
Cardiopathie	1

##### 5. Gémellité :

Dans notre étude 4 nnés sont issus d'une grossesse gémellaire

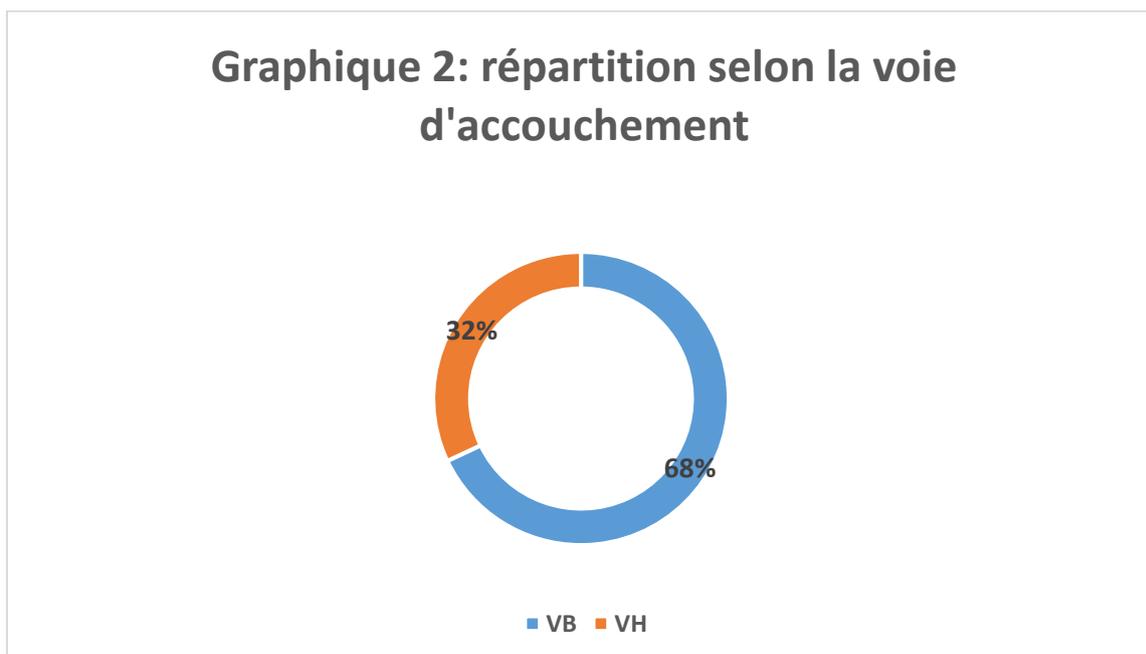
### 6. le sexe

La PCA touche les 2 sexes avec un sexe ratio de 1,08 dans notre série (26 garçons et 24 filles) (Graphique 2).



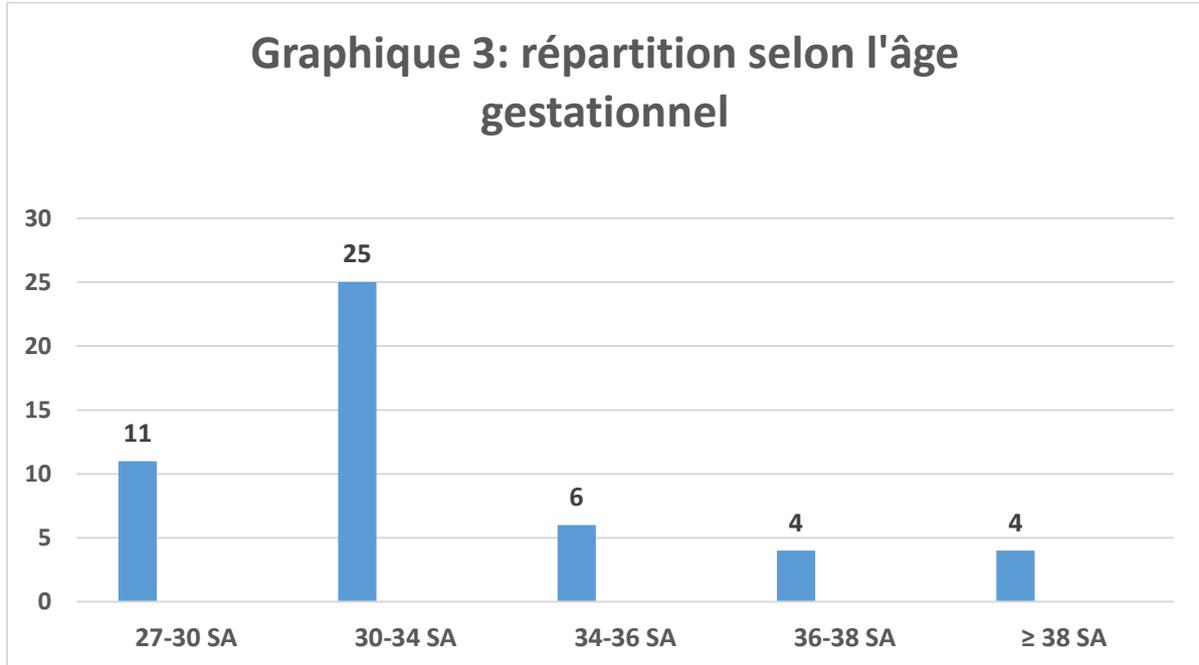
### 7. la voie d'accouchement

34 naissances étaient par voie basse et 16 par voie haute (Graphique 3)



### 8. L'âge gestationnel

46 de nos patients sont nés prématurés d'un AG variant entre 27 SA et 36 SA et 4 nés à terme avec une moyenne d'âge de 30 SA (Graphique 3).

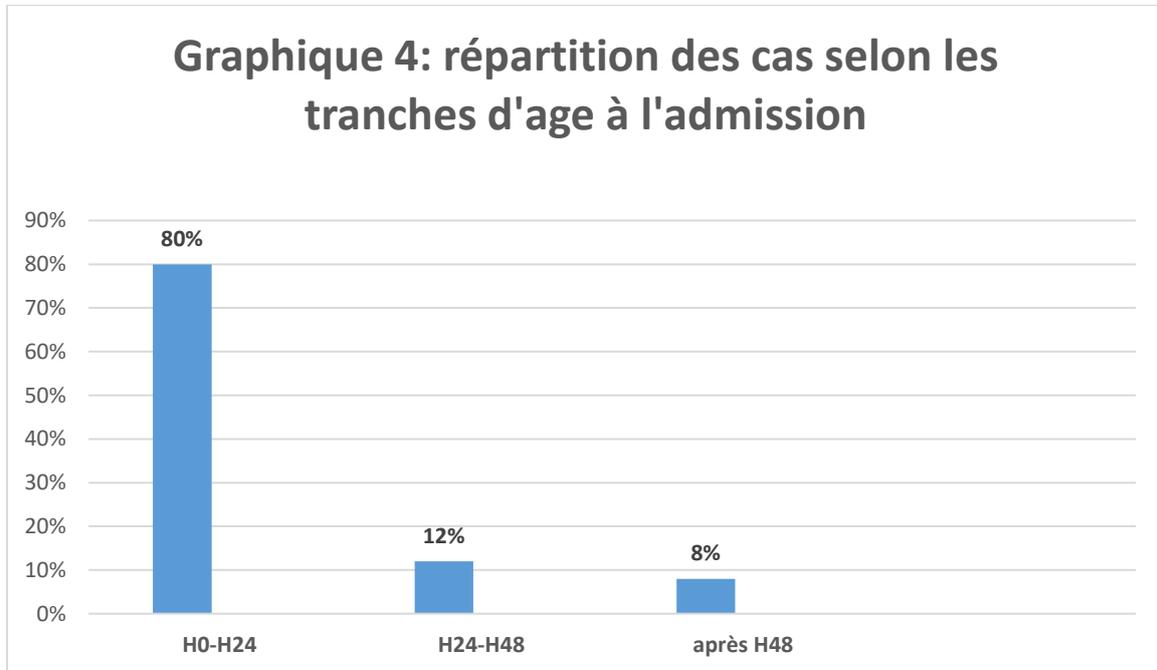


### 9. Les circonstances de prématurité :

Dans 10 cas la prématurité était induite pour sauvetage maternel suite à une pré-éclampsie chez 6 mamans, compliquée d'une éclampsie chez une seule maman, un adénocarcinome vésicale avancé chez une parturiente, un cas de placenta prævia hémorragique, un cas de rupture utérine, et un cas où on a suspecté un choriocarcinome placentaire, et elle était spontanée dans les autres cas soit 36 nés ( 78%).

### 10. l'âge d'admission:

L'âge varie entre H1 et 5 jours de vie, et nous avons remarqué que 40 malades (soit 80%) étaient hospitalisés avant H24 de vie, et seulement 1 malade hospitalisé à J5 de vie (accouchement à domicile) (Graphique 4).



## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

Les données épidémiologiques sont rapportées dans le tableau suivant :

tableau 2

Caractère épidémiologique	Nombre des cas	pourcentage
Consanguinité	7	14%
Multiparité	27	54%
Gémellité	4	8%
ATCDs maternels de :		
MFIU	5	10%
FC	4	8%
DG	3	6%
Cardiopathie	1	2%
Sexe : Masculin	26	52%
Féminin	24	48%
Voie d'accouchement :		
Basse	34	68%
Haute	16	32%
Age gestationnel :		
Prématuré	46	92%
A terme	4	8%
Circonstances de prématurité :		
Spontanée	36	78%
Induite	10	22%
Age à l'admission		
Avant H24	40	80%
Entre H24 et H48	6	12%
Après H48	4	8%

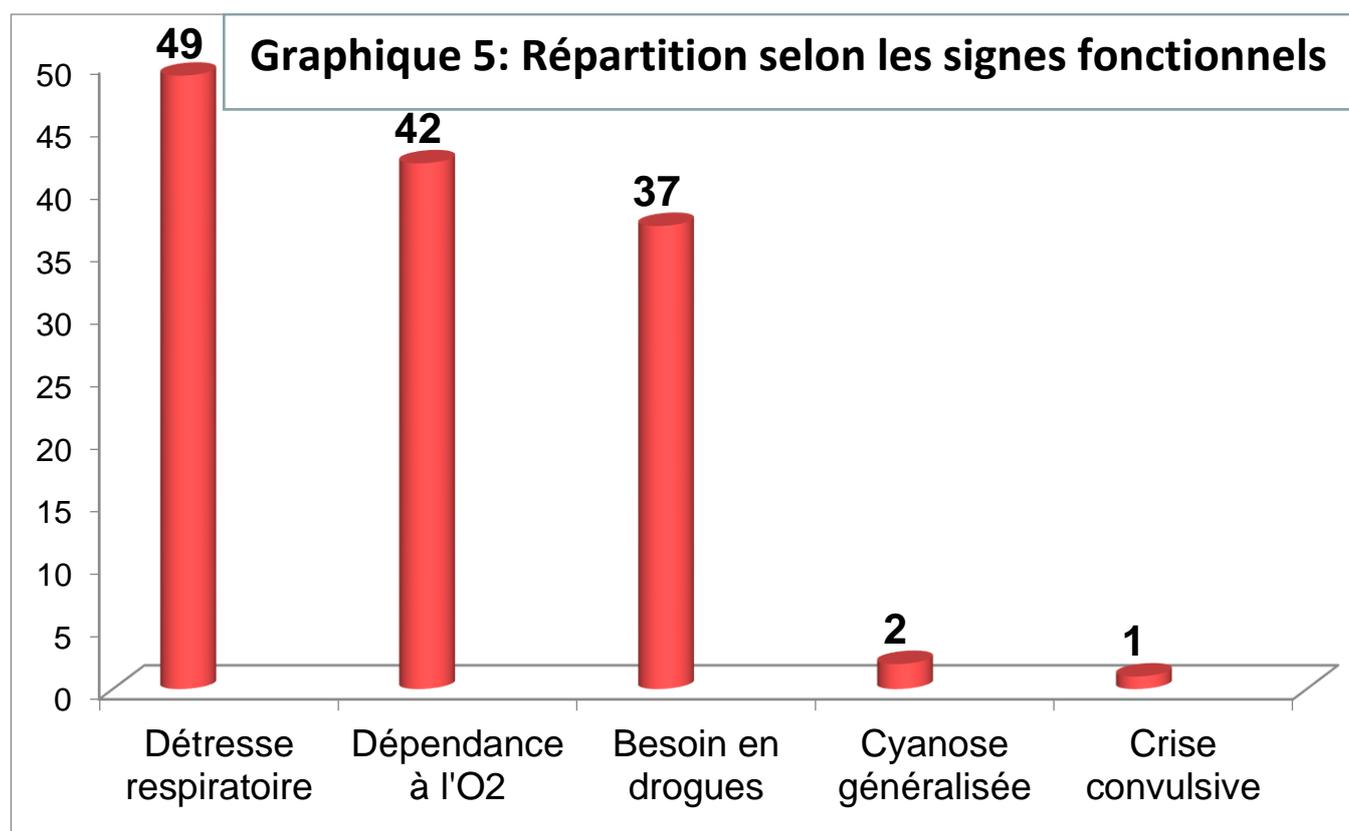
### B. Données cliniques :

#### 1. L'adaptation à la vie extrautérine :

L'évaluation de l'adaptation à la vie extra utérine est réalisée à l'aide du score d'Appgar à 1, 5, et 10 minutes. Parmi tous nos patients, 22 nouveau-nés avaient une mauvaise adaptation à la vie extra utérine soit 44% des cas.

#### 2. Les signes fonctionnels :

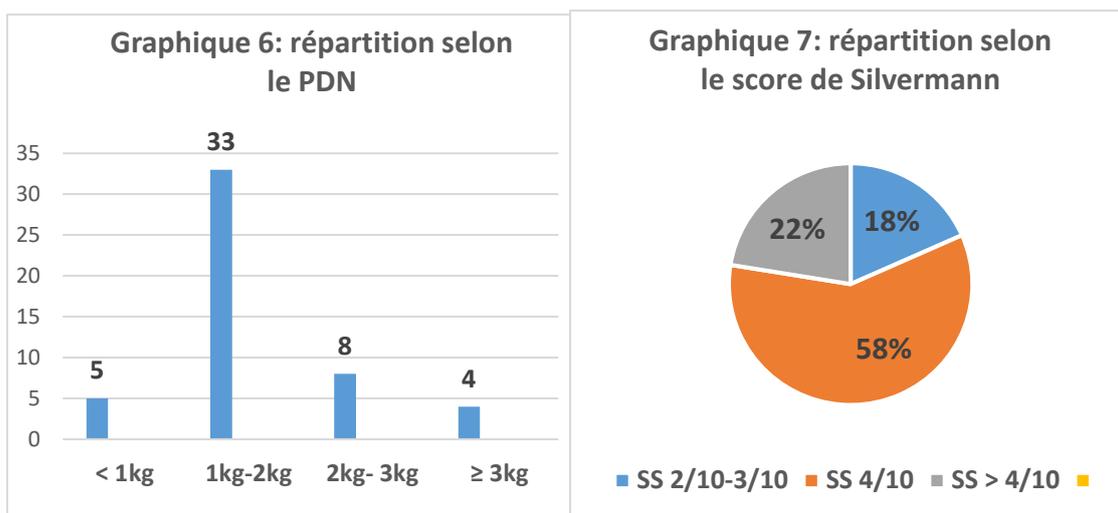
La quasi-totalité de nos malades avait une détresse respiratoire avec des signes de lutte et une dépendance à l'oxygène, un besoin important en drogue était présent chez 37 de nos malades soit 74% des cas, ce besoin n'est pas obligatoirement en rapport avec le canal, une comorbidité est souvent associé comme un sepsis, une MMH...



### 3. Les signes physiques :

- Le poids de naissance de nos malades variait entre 750g et 5900g avec une moyenne de 1700g.
- Un souffle cardiaque était objectivé chez 10 nouveau-nés.
- Les pouls périphériques étaient présents et symétriques et accentués chez tous nos malades.
- Les signes de lutte respiratoire : le score de Silvermann était compris entre 0 et 6 selon la répartition suivante : Ces manifestations respiratoires sont de gravité variable allant d'une légère DR avec un SS entre (2/10-3/10) dans 18% des cas jusqu'à une DR grave avec un SS >4/10 dans 22 % de cas et un SS à 4/10 chez 58% des cas.
- le tonus axial et périphérique est examiné chez tous les nouveau-nés, les résultats étaient comme suit: 20 malades avaient un tonus normal, alors que 30 malades étaient hypotoniques.
- l'évaluation des réflexes archaïques fait partie de l'examen systématique de tous les nouveau-né, ces reflexes étaient présents chez 25 patients, absents chez 8 patients et faibles chez 17 patients

## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT



L'ensemble des données cliniques sont rapportées dans le tableaux suivant :

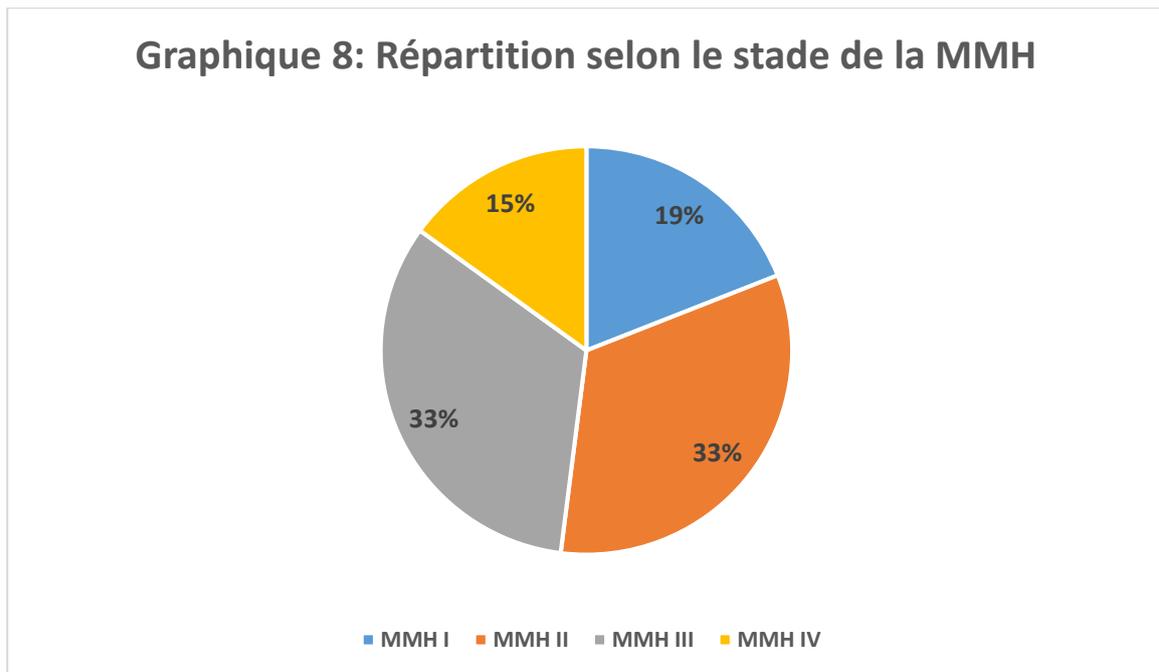
**tableau 3**

Données cliniques	Nombre des cas	pourcentage
<b>AVEU :</b>		
Bonne	28	56%
Mauvaise	22	44%
<b>Signes fonctionnels :</b>		
Détresse respiratoire	49	98%
Dépendance à l'O <sub>2</sub>	42	84%
Besoin en drogues	37	74%
Cyanose	2	4%
Crise convulsive	1	2%
<b>Signes physiques :</b>		
<b>PDN :</b>		
<1kg	5	10%
1kg-2kg	33	66%
2kg-3kg	8	16%
≥ 3kg	4	8%
<b>Score de Silverman :</b>		
≤ 3	9	18%
à 4	29	58%
> 4	11	22%
<b>Souffle cardiaque :</b>	10	20%
<b>Hypotonie :</b>	30	60%
<b>Réflexes archaïques :</b>		
Normaux	25	50%
Faibles	17	34%
Absents	8	16%

### C. Données paracliniques

#### 1. Radiographie thoracique

La réalisation d'une radiographie thoracique standard était indiquée chez tous nos malades objectivant une MMH chez 33 nouveaux nés soit 66% des cas réparties comme suit : 19% stade I, 33% stade II, 33% stade III et 15% stade IV.



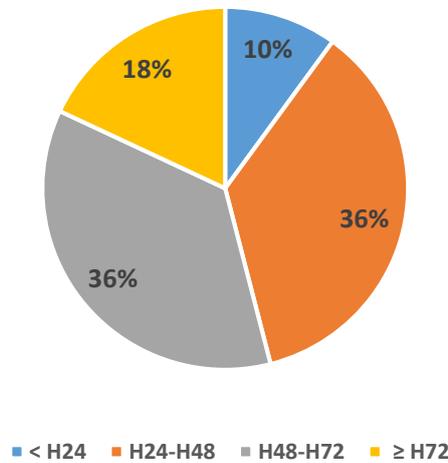
#### 2. Echographie cardiaque et doppler

Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'une ETT.

##### a. Délai de réalisation

L'examen échocardiographie est réalisée d'une façon systématique chez tout nos patient .Le diagnostic échographique était fait dans les 3 premiers jours de vie dans la majorité des cas avec un pourcentage de 82% des cas, 10% avant H24 de vie, 36% entre H24 et H48, 36% entre H48 et H72 et 18% après H72 d vie.

**Graphique 9: Répartition selon le jour du dépistage échographique**



### **b. Etude du canal artériel :**

- Le diamètre du canal artériel : la plupart des malades avaient un diamètre hémodynamiquement significatif sup à 1.5 mm
- La direction du shunt dans le canal artériel : est gauche droite dans la majorité des cas, bidirectionnelle chez un seul malade.
- Le retentissement de la PCA :
  - Une HTAP est retrouvée chez 11 cas soit 22% des malades.
  - Une dilatation des 2 cavités cardiaques retrouvée chez 2 malades.

### **3. Echographie transfontanellaire :**

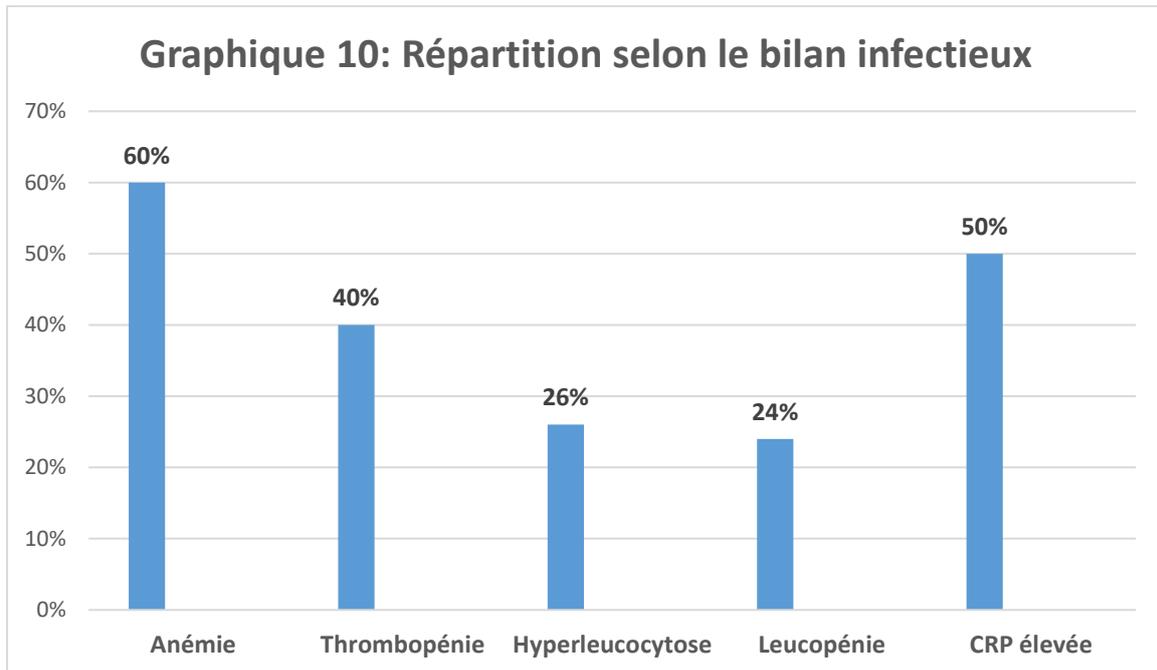
L'ETF est réalisée chez 34 de nos malades soit 68% des cas, afin de détecter une contre-indication au traitement ou une complication thérapeutique, notamment une hémorragie intraventriculaire objectivée chez 16 NNés soit 32% de cas.

### **4. Fonction rénale :**

60% des malades avaient une insuffisance rénale, 56% était transitoire secondaire au traitement et 4% était dans le cadre d'une DMV.

### 5. Bilan infectieux :

L'infection néonatale est la comorbidité la plus incriminée dans l'aggravation clinique des bébés prématurés, dans notre étude on a objectivé un bilan infectieux perturbé chez plus de la moitié des cas, 60% des malades avaient une anémie, 40% avaient une thrombopénie, 26 % avaient une hyperleucocytose, 24% avaient une leucopénie et 50% avaient une CRP élevée.



## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

Les données paracliniques sont résumées dans le tableau suivant : Tableau 4

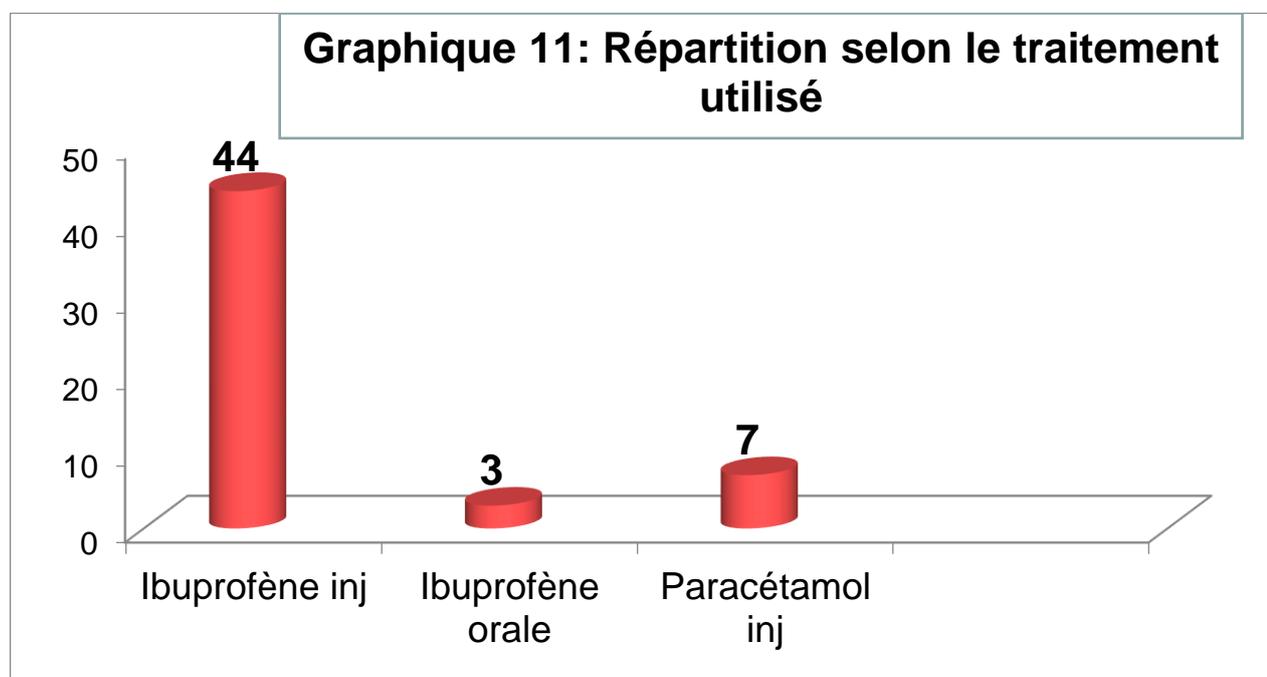
Données paracliniques	Nombre des cas	pourcentage	
<u>Radiographie thoracique :</u>	50	100%	
MMH	Stade I	6	19%
	Stade II	11	33%
	Stade III	11	33%
	Stade IV	5	15%
	<u>Total</u>	33	66%
Insuffisance rénale :	30	60%	
Transitoire	28	93%	
Anémie:	30	60%	
Thrombopénie :	20	40%	
Hyperleucocytose	13	26%	
Leucopénie :	12	24%	
CRP élevée :	25	50%	

**D. Données thérapeutiques :**

**1. Traitements utilisés pour fermer le canal artériel**

Durant la période d'étude 44 de nos malades soit 88% des cas ont reçu comme traitement pharmacologique de la PCA l'ibuprofène par voie intraveineuse, 24 ont reçu 1 seule dose, 9 malades ont reçu 2 doses et 11 malades ont reçu 3 doses.

Seulement 3 malades soit 6% des cas qui ont reçu l'ibuprofène par voie orale vu le manque de l'ibuprofène injectable, et 7 malades soit 14% des cas ont reçu du paracétamol injectable (acétaminophène) soit par manque de l'ibuprofène injectable soit en cas de contre-indication ou une complication de ce dernier.

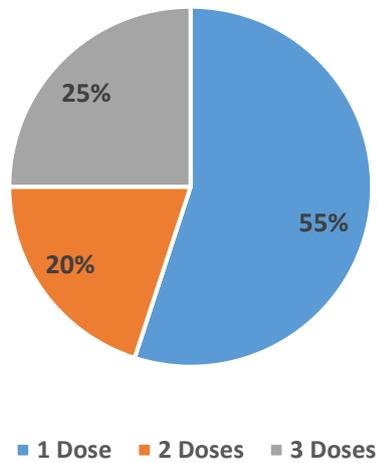


Pour le groupe ayant reçu l'ibuprofène par voie intraveineuse, 55% des cas ont reçu 1 seule dose, 20% des cas ont reçu 2 doses et 25% des cas ont reçu 3 doses.

Parmi les malades bénéficiant d'une seule dose d'ibuprofène injectable :

- Un cas a reçu 2 doses d'ibuprofène par voie orale vu le manque d'ibuprofène injectable
- 3 cas ont reçu du paracétamol injectable vu l'aggravation de la fonction rénale.

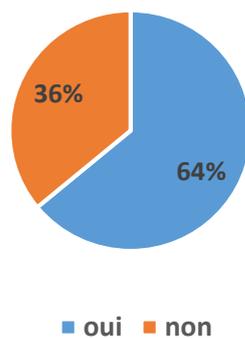
**Graphique 12: Répartition selon les doses reçues d'ibuprofène injectable**



### **2. La réponse au traitement**

Parmi les 50 malades traités pour PCA, une échographie cardiaque de contrôle était réalisée chez 32 malades soit 64% des cas, les 36% des cas restant sont décédés avant de bénéficier d'une ETT de contrôle.

**Graphique 13: Répartition selon la réalisation d'ETT de contrôle**



Pour le groupe des patients ayant reçu l'ibuprofène injectable, le canal artériel était fermé chez 7 cas après une seule dose, chez 5 patients après 2 doses et chez 10 patients après 3 doses. Avec un pourcentage de 50% au total.

Pour le groupe de patients ayant reçu le paracétamol injectable, la fermeture du CA est notée chez 6 patients parmi 7 soit 86% des cas et chez 66% des patients

ayant reçu l'ibuprofène par voie orale.

Le total des réponses favorable est de 30 cas parmi 50 soit 60%.

**Répartition selon la réponse au traitement : Tableau 5**

Médicament	Nombre Total		Nombre CA fermé	Pourcentage		
Ibuprofène injectable	44	1 dose	24	7	50%	
		2 doses	9			5
		3 doses	11			10
Paracétamol injectable	7			6	86%	
Ibuprofène orale	3			2	66%	

**3. Autres thérapeutiques :**

- Ventilation invasive : 42 malades avaient besoin d'une ventilation invasive.
- Surfactant: chez les 27 malades qui présentaient une MMH stade II et plus, 20 malades ont reçu une seule dose, 6 malades ont reçu 2 doses et un seul malade a reçu 3 doses.
- Drogues vaso-actives : on a eu recours aux drogues chez 37 patients.
- NO: chez 5 malades ayant une HTAP sévère
- Sildénafil chez 3 malades pour traitement d'HTAP.
- Les antibiotiques: nous avons eu recours à l'utilisation d'antibiotiques chez 43 malades, une bi antibiothérapie chez 27 malades, une triantibiothérapie chez 16 malades.
- Antifongique : utilisé chez 2 malades.

### 4. Les complications thérapeutiques :

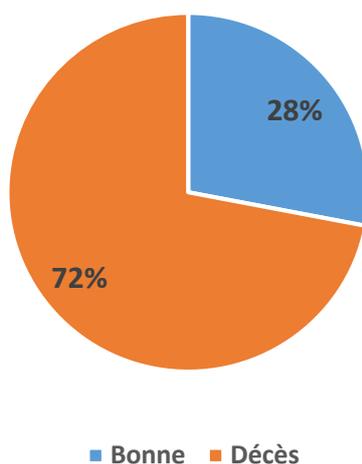
La seule complication qu'on a objectivé dans cette étude était l'insuffisance rénale transitoire chez 30 patients soit 60% des cas qui se sont améliorée après arrêt du traitement et une bonne réhydratation.

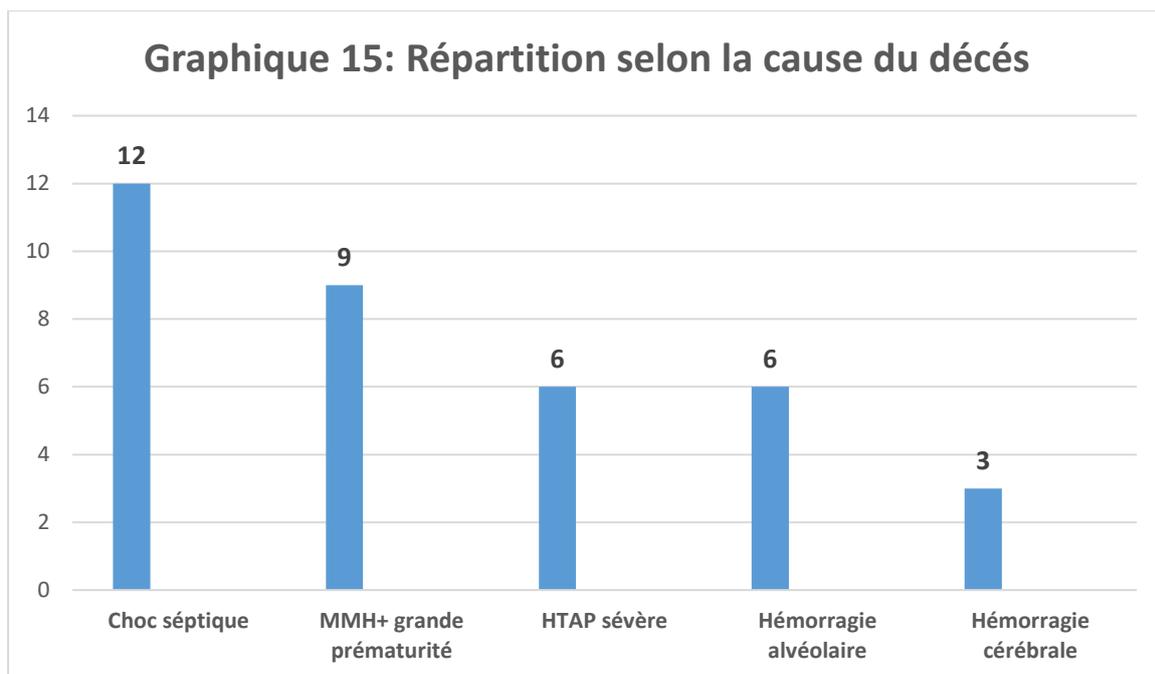
### E. Evolution

14 de nos malades avaient une bonne évolution on note la fermeture du canal artériel, l'amélioration de la MMH, sevrage de l'oxygénothérapie, disparition de l'infection, sortie après prise de poids avec des tétés efficaces.

36 malades sont décédés au cours de l'hospitalisation, suite à un choc septique chez 12 malades, une HTAP sévère chez 6 malades, une MMH avec une grande prématurité chez 9 malades, une hémorragie alvéolaire chez 6 malades et une hémorragie cérébrale chez 3 malades.

**Graphique 14: Répartition selon l'évolution**





## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

Ce tableau résume les données thérapeutiques ainsi que l'évolution des patients : Tableau 6

Traitement et évolution		Nombre des cas	pourcentage		
Ibuprofène injectable :		44	88%		
	1 dose	24	55%		
	2 doses	9	20%		
	3 doses	11	25%		
Paracétamol injectable		7	14%		
Ibuprofène orale		3	6%		
Ventilation invasive		42	84%		
Surfactant :		27	54%		
	1 dose	20	40%		
	2 doses	6	12%		
	3 doses	1	2%		
Drogues vaso-actives		37	74%		
Monoxyde d'azote (NO)		5	10%		
Sildénafil		3	6%		
Antibiothérapie :		43	86%		
	2 ATB	27	63%		
	3 ATB	16	37%		
Antifongique		2	4%		
<b>EVOLUTION</b>	Fermeture du canal artériel		30	60%	
	Amélioration clinique		14	28%	
	Décès	Choc septique		12	33%
		MMH+ grande prématurité		9	25%
		Hémorragie alvéolaire		6	17%
		HTAP sévère		6	17%
		Hémorragie cérébrale		3	8%
		Total		36	72%

# DISCUSSION

### I. Epidémiologie

La PCA représente un problème courant dans la population des nouveaux nés prématurés au CHU de Fès puisque la majorité nécessite une prise en charge

#### A. Le sexe

Notre étude a montré qu'il n'existe pas de prédominance d'un sexe par rapport à l'autre avec un sexe-ratio de 1.08 G/F. Une étude de Marrakech [86] ainsi que d'autres séries [85] retrouve la même égalité des sexes avec un sex-ratio G/F avoisinant 1. Il apparaît clair que la PCA est une affection qui touche aussi bien les filles que les garçons de façon égale, sans influence du sexe.

#### B. L'incidence :

Chez l'enfant prématuré, l'incidence de la PCA est très variable d'une étude à l'autre. Dans la cohorte française EPIPAGE incluant des prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égale à 32 SA, la PCA était le plus souvent diagnostiqué cliniquement et son incidence était de 10,6% avec d'importantes disparités entre les régions françaises participantes (jusqu'à 20% dans certaines régions). En excluant les prématurés de 31 et 32 SA, l'incidence de la PCA augmentait à 18,7% [87].

EVANS, partisan du dépistage échographique systématique, a rapporté une incidence de la PCA de 33% chez les enfants nés avant 30 SA [88]. RAMANATHAN a montré que chez les prématurés de moins de 32 SA ventilés artificiellement et nécessitant une administration de surfactant, l'incidence était de 42% [89].

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

### **C. Les facteurs de risques :**

Il existe un certain nombre de facteurs de risque de survenue de la PCA. Ces facteurs étiopathogéniques peuvent influencer, par leurs présences, sur le degré de persistance du canal artériel et sur sa possibilité de fermeture par le traitement pharmacologique.

#### **1. Le faible poids de naissance :**

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

- enfants de 500 à 1000 grammes : 30 à 40 % en moyenne, ce chiffre peut aller jusqu'à 80% chez les moins de 1000g [85] [90].
- enfants de 1000 à 1500 grammes : 8 à 12% en moyenne, ce chiffre peut aller jusqu'à 40% chez les moins de 2000 grammes [85] [90].

Son incidence est donc plus importante en cas de faible poids de naissance et de retard de croissance intra-utérine. Cette règle a bien été retrouvée dans notre travail, où la moyenne du poids de naissance dans notre série était de 1700 grammes avec 66% des malades avaient un poids entre 1000g et 2000g. En réalité, cette corrélation est due au fait que les prématurés de faible poids de naissance sont aussi les plus immatures, les prédisposant à présenter des caractéristiques susceptibles d'entraver la fermeture spontanée du canal artériel.

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

#### **2. L'Age gestationnel :**

L'incidence est directement inversement proportionnelle à l'AG [89]. Plus l'enfant est immature plus son canal artériel a de plus en plus de difficulté à se fermer spontanément après la naissance. Ce défaut de fermeture est dû à une faiblesse du

tonus musculaire intrinsèque, une présence diminuée de fibres musculaires lisses et un faible développement des bourrelets sous endothéliaux chez les prématurés, comparés aux enfants nés à terme. De plus, le canal artériel immature possède une sensibilité plus élevée à l'effet vasodilatateur des prostaglandines circulantes [90]. Ceci explique que la moyenne d'âge retrouvée dans notre série soit aussi petite avoisinant les 30 semaines d'aménorrhées et que 50% des prématurés ont un âge gestationnel inférieur à 34 semaines d'aménorrhée.

### 3. La gémellité :

8 % de nos malades sont issus de grossesse gémellaire, Bandhari et al [91] ont montré dans leur étude portant chez des jumeaux prématurés que des facteurs génétiques non identifiés et un environnement commun était responsable de 76% des PCA dans cette population.

### 4. La détresse respiratoire :

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

### 5. La Ventilation mécanique :

84% de nos malades nécessitaient une assistance ventilatoire. Celle-ci est à l'origine d'un stress du tissu pulmonaire qui en retour peut induire la libération de prostacycline. La prostacycline contribue à diminuer les résistances vasculaires pulmonaires, ce qui favorise généralement l'augmentation du shunt canalaire [92].

### 6. La maladie des membranes hyalines :

L'incidence est étroitement liée au syndrome de détresse respiratoire et encore plus à la maladie des membranes hyalines. En effet, l'incidence de la PCA est de 40 à 50% chez les prématurés de faible poids de naissance (moins de 1500 grammes) avec une maladie des membranes hyalines (MMH) contre seulement 16 à 20% dans la même population sans MMH [87].

ROBERT B. COTTON propose même une incidence élevée de 75 à 80% chez les prématurés de moins de 30 semaines avec MMH contre ceux du même âge sans MMH [96]. Presque la totalité des prématurés de notre série avait une détresse respiratoire et 66% des cas présentaient une MMH.

### 7. Le surfactant :

27 de nos malades soit 54% des cas ont reçu le surfactant.

Le traitement précoce par le surfactant peut majorer les symptômes de la PCA. En effet, l'instillation de surfactant chez l'agneau a démontré une nette amélioration de la fonction respiratoire et une élévation de la pression artérielle en oxygène, d'où une baisse des résistances pulmonaires par vasodilatation artériolaire pulmonaire. Ainsi, le shunt canalaire gauche-droite et ses symptômes peuvent se majorer [93]. Aussi, selon CLYMAN, le traitement par le surfactant chez les prématurés de faible poids de naissance (moins de 1500 g) et d'âge gestationnel (25 à 29 SA) serait associé à une prévalence plus importante de la PCA clinique et échographique [94]. Il faut surtout prendre en considération le risque hémorragique pulmonaire après le

traitement par le surfactant chez les prématurés avec PCA, car l'élévation rapide de la pression artérielle en oxygène fait baisser brutalement les résistances pulmonaires responsable d'un afflux canalaire massif de sang vers les vaisseaux pulmonaires, avec un œdème pulmonaire hémorragique. Ce risque est d'autant plus important en cas de canal précocement symptomatique et de traitement retardé [95].

### 8. L'infection :

Le contexte infectieux périnatal et nosocomial sont aussi des facteurs supplémentaires de risque communément rappelés dans la littérature de non-fermeture du canal artériel malgré un traitement médical. Hermes-DeSantis et al [18] rappellent plusieurs raisons à la non fermeture du CA dont une réponse inflammatoire responsable de la production de cytokines (interferon  $\gamma$  et TNFa) qui ont un rôle vasodilatateur indépendant du NO et des prostaglandines.

Dans notre étude on a objectivé un bilan infectieux perturbé chez plus de la moitié des cas,

### 9. Autres facteurs :

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

- Stress dans le partum et souffrance fœtale aigüe [96].
- Enfants dont la taille est plus petite par rapport à leur âge gestationnel [96].
- Enfants nés au-delà de 72 heures après rupture des membranes [96].
- Enfants dont la mère n'a reçu la cure de corticoïdes qu'à moins de 24 heures avant l'accouchement [97].
- Couleur noire [85].

## II. Les signes cliniques :

### A. La persistance du canal artériel symptomatique

Typiquement, le tableau se présente chez un enfant prématuré avec une maladie de membranes hyalines qui devient de plus en plus dépendant à la ventilation mécanique et nécessitant une fraction d'oxygène de plus en plus intense, entre la 48ème et 72ème heure de vie.

Une inspection thoracique plus approfondie montrera un choc de pointe qui est bien visible, étalé au-delà de l'apex cardiaque, et de légères pulsations des vaisseaux du cou. A la palpation, les battements cardiaques sont perçus au-delà de la région précordiale, et les pouls fémoraux et brachiaux sont facilement perçus mais pas encore nécessairement bondissants. A l'auscultation, les bruits du cœur sont assourdis, et il peut y avoir une tachycardie et un bruit de galop, surtout si le nouveau né a reçu une perfusion excessive de liquides. Un souffle méso systolique le long du bord gauche du sternum est juste à peine audible à ce stade [98].

Chez les prématurés de plus de 32 semaines d'âge gestationnel, ces signes précoces témoignant d'un shunt gauche-droit ne se présentent que transitoirement pendant 24 à 48 heures et disparaissent aussi rapidement que la constriction canalaire devient complète [98].

Mais chez les prématurés dont la constriction fait défaut, ce qui est presque le cas chez la majorité des grands prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel avec une maladie des membranes hyalines, le tableau clinique complet de la PCA symptomatique se développe rapidement à partir de la 12ème à la 24ème heure [98-99].

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

Enfin, l'insuffisance cardiaque est le signe tardif de la PCA sans traitement. Elle

apparaît en moyenne du 7<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour de vie. Le diagnostic est évoqué devant une tachycardie inhabituelle à plus de 160 battements par minute, un galop cardiaque à l'auscultation et une hépatomégalie [100].

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

### **B. La persistance du canal artériel asymptomatique :**

A l'opposé des prématurés dont la détérioration respiratoire est aggravée par un tableau typique du shunt gauche-droit secondaire à la PCA, il n'existe pas de différence claire entre la présentation des symptômes du syndrome de détresse respiratoire et ceux de la PCA.

Aussi, le shunt gauche-droit contribue à diminuer la compliance pulmonaire et ainsi donc à augmenter la sévérité du syndrome de détresse respiratoire chez ces nouveaux nés.

En 1978, MCGRATH a utilisé le mot « silent ductus » (canal silencieux) en référence à ces prématurés ayant une évidence échocardiographique d'un shunt canalaire gauche droit mais sans murmure ni signes classiques de la persistance du canal artériel. Cette situation est assez constante dans la présentation de la PCA chez les prématurés de très faible poids [101].

RAJIV propose même quelques critères indicateurs de la PCA chez ces prématurés sous ventilation assistée [102] :

- Acidose métabolique non attribuée à l'hypoperfusion ni au sepsis.
- Détérioration respiratoire à J3 ou J4 après une période de stabilité relative.
- Augmentation de la dépendance à la ventilation.
- Rétention de CO<sub>2</sub> inexpliquée.

- Besoins en FiO<sub>2</sub> fluctuantes.
- Episodes d'apnées sous ventilation.

DAVIS a comparé les signes cliniques de la PCA à l'échocardiographie chez 100 nouveaux nés de moins de 1750 grammes âgés de 3 à 7 jours. Les signes cliniques diagnostiquaient le canal artériel avec une sensibilité de 42% et une spécificité de 74% [103]. Des résultats analogues ont été rapportés par SKELTON (55 nouveaux nés de moins de 1500 grammes et de moins de 7 jours) [104], DE SIMONE [105] (51 prématurés ventilés artificiellement en raison d'une maladie des membranes hyalines) et de KUPFERSCHMID (29 PCA versus 29 témoins sans PCA) [106]. La méta-analyse de URQUHART et NICHOLL a ainsi conclu en la faible performance des signes cliniques dans le diagnostic de la PCA et leur totale incapacité à savoir si la PCA était ou non hémodynamiquement significatif [107] afin de décider son traitement. Actuellement, les progrès techniques permettent à l'échographie de diagnostiquer une PCA et surtout d'en évaluer le retentissement hémodynamique grâce à plusieurs paramètres.

### III. Les examens complémentaires :

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

#### A. La radiographie pulmonaire :

Elle met en évidence les signes indirects qui correspondent aux conséquences **du shunt canalaire. En effet, une cardiomégalie au dépend des cavités gauches (OG et VG)**, chez un prématuré, doit faire évoquer en premier

la PCA passée inaperçue sur le plan clinique.

Il existe une corrélation directe entre la silhouette cardiaque et le diamètre du canal. De la même manière, une surcharge vasculaire pulmonaire (artères pulmonaires proéminentes) est souvent décrite en cas de PCA.

L'œdème pulmonaire par surcharge vasculaire ne devrait plus se voir chez ces enfants qui sont souvent traités avant ce stade tardif.

Tous les signes radiologiques décrits sont peu sensibles et peu spécifiques de la PCA. On ne peut pas se contenter seulement des signes radiologiques pour affirmer le diagnostic de PCA, mais parfois ces signes radiologiques peuvent être d'une utilité relative. En effet, la réapparition de ces signes après un traitement initial de la PCA, doit faire poser l'indication d'une échographie doppler cardiaque, pour diagnostiquer une éventuelle réouverture canalaire secondaire [108–100– 109–110].

### **B. L'aortographie :**

Avant l'apparition de l'échographie, l'aortographie était le seul moyen fiable pour le diagnostic de PCA. Ainsi, plusieurs classifications sont retrouvées dans la littérature de cette époque, notamment celle de THIBEAULT [110] :

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

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

### C. Echographie Doppler Cardiaque

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

#### 1. Mode Temps – Mouvement (TM)

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

- L'augmentation du diamètre télédiastolique du ventricule gauche et du diamètre systolique de l'oreillette gauche sont en faveur d'un shunt significatif.
- Le rapport du diamètre systolique de l'oreillette gauche sur le diamètre de la racine de l'aorte (OG/AO) est le paramètre le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de la PCA. Une élévation significative de ce rapport est en faveur de la PCA. En effet, en absence d'un shunt gauche droit, la valeur normale de ce rapport est inférieure à 1,3. Selon différents auteurs, le shunt canalair est considéré comme significatif pour un rapport OG/AO supérieur à 1,3, 1,4 ou même 1,5 [85-111-112-113-114-115-116].

Mais ce rapport a une sensibilité et une spécificité faibles pour le diagnostic de la PCA selon les séries. En revanche, on peut retenir qu'il peut être utile dans l'évaluation du retentissement de la PCA, diagnostiqué par des outils fiables comme l'échographie bidimensionnelle associée au doppler couleur.

#### 2. Echographie bidimensionnelle :

L'échographie bidimensionnelle a fait son apparition à la fin des années 70,

permettant de visualiser directement le canal artériel. Le canal peut facilement être visible par une coupe échographique passant par la crosse de l'aorte.

RIGBY a démontré que par l'approche supra-sternale ou sus-claviculaire gauche, on peut visualiser sur la même coupe échographique, la partie distale de la crosse de l'aorte, l'aorte descendante, le tronc de l'artère pulmonaire et le canal artériel [109]. Ainsi, il est possible de visualiser les canaux de 2 mm de diamètre. Le diamètre interne du canal est mesuré à sa partie la plus large. Sa longueur est mesurée de son extrémité pulmonaire jusqu'à son union avec l'aorte descendante [117].

RIGBY décrit par ailleurs qu'il est possible de constater la réduction, spontanée ou sous traitement par un inhibiteur de synthèse des prostaglandines, du diamètre du canal [109]. Il met en évidence des structures hyperdenses qui font saillie dans la lumière canalaire. Elles peuvent correspondre soit aux replis intimaux, soit à une constriction localisée ou peut être les deux.

L'observation de la morphologie canalaire indique que le développement des replis intimaux est un phénomène précoce qui mène à la fermeture fonctionnelle ou anatomique [117]. La réduction du diamètre canalaire se produit le plus souvent à l'extrémité pulmonaire du canal [117-109].

L'association au doppler pulsé démontre l'absence ou la présence d'un flux à travers le canal artériel, ainsi que sa direction. Le positionnement du volume d'échantillonnage du doppler pulsé à l'extrémité pulmonaire du canal permet d'enregistrer de façon fiable le flux canalaire.

Ainsi, l'association de l'échographie bidimensionnelle et du doppler pulsé était la plus sensible pour la détection de la PCA avant l'apparition du doppler couleur.

### **3. Doppler pulsé :**

Le doppler pulsé est utilisé depuis le début des années 80 pour le diagnostic de la PCA. Il permet de définir le profil du flux canalaire, d'évaluer sa direction et sa

vélocité. Le doppler pulsé vasculaire périphérique, nous permet d'apprécier le retentissement du shunt canalaire sur la perfusion périphérique, notamment cérébrale et des organes abdominaux.

Sur une coupe para-sternale haute en petit axe, en plaçant le volume d'échantillonnage au niveau du tronc de l'artère pulmonaire [108], on peut enregistrer directement le flux canalaire diastolique ou alors une turbulence continue du flux dans le tronc de l'artère pulmonaire [108].

Ainsi on peut préciser la direction et la vélocité du flux. En effet, si le flux est positif, il s'agit d'un shunt gauche-droit, et droite-gauche si le flux est négatif [111-114-118]. La vélocité maximale du flux peut renseigner sur les gradients de pression entre l'aorte et le tronc artériel pulmonaire. Une vélocité faible (moins de 1,5 m/s), est témoin d'un large canal et donc d'une quasi égalité de pression entre les deux vaisseaux. En revanche, une haute vélocité maximale élevée (plus de 2m/s) témoigne de l'apparition d'un gradient de pression entre les deux vaisseaux. Celui-ci étant en rapport direct avec la réduction du diamètre canalaire et la baisse des résistances pulmonaires [111-108]. Enfin, il est important de noter qu'un shunt bidirectionnel, témoin de résistances et de pressions pulmonaires élevées, contre-indique sa fermeture. Ainsi, MELLANDER rapporte qu'une fermeture médicale précoce au 3ème jour de vie, avant même l'apparition des symptômes cliniques, basée sur les résultats combinés du doppler pulsé et de l'échographie minimise le nombre de patients qui auraient été inutilement traités de façon prophylactique [108].

Le doppler pulsé vasculaire périphérique permet d'apprécier le retentissement sur la perfusion périphérique. L'évaluation du doppler pulsé au niveau de l'aorte descendante est souvent décrite par différents auteurs. Un flux diastolique inversé dans l'aorte descendante est en faveur d'un shunt trans-canalaire massif [113-119].

L'absence ou l'inversion du flux diastolique au doppler pulsé, dans l'artère

cérébrale antérieure est un signe hautement spécifique de la PCA. En effet, il existe deux situations où le flux artériel cérébral est altéré : l'hydrocéphalie et la PCA. En éliminant une hydrocéphalie par l'échographie trans-fontanelle (ETF), l'altération du flux artériel cérébral peut atteindre 100% de spécificité [116].

#### 4. Doppler couleur :

L'apparition du doppler couleur associé aux images de plus en plus performantes en bidimensionnel, rend obsolètes toutes les autres techniques de détection directe du canal artériel.

Le doppler couleur code en rouge le flux sanguin qui s'approche vers la sonde, et en bleu celui qui s'en éloigne.

Ainsi, sur une coupe para-sternale gauche supérieure en petit axe, le flux canalaire gauche droit qui arrive sur le toit du tronc de l'artère pulmonaire est codé en rouge. En cas de shunt droit-gauche, il sera bleu. En cas de constriction canalaire, un phénomène d'aliasing (mélange de plusieurs couleurs) est visualisé dans la lumière du canal [112].

Il existe un lien significatif entre les signes cliniques de la PCA (hyperpulsatilité précordiale surtout), le diamètre et la longueur du canal artériel, mesurés au doppler couleur. L'analyse du diamètre du canal au doppler couleur, sa direction et sa vélocité au doppler pulsé, entre les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours de vie sont de bons facteurs prédictifs de la PCA dans les jours à venir, et donc justifient son traitement (diamètre supérieur à 2 mm, tubulaire, aucune constriction ni accélération du flux au doppler pulsé). Il est important de rappeler que ce diamètre est surestimé si le gain est trop important [120-121].

Le diagnostic de la PCA repose donc actuellement sur l'échographie cardiaque. Celle-ci est une technique non invasive dont l'utilisation s'est généralisée en néonatalogie, y compris au Maroc. De plus, les limites liées aux difficultés de

pénétration des ultrasons rencontrées chez de nombreux adultes sont inconnues chez le nouveau-né. Enfin, les progrès techniques (imagerie bidimensionnelle, mode TM, Doppler couleur, Doppler pulsé, Doppler continu, détection automatique des contours endocardiques) permettent aujourd'hui à l'échographie de diagnostiquer la PCA et d'en évaluer le retentissement hémodynamique.

Dans notre étude le diagnostic échographique était fait dans les 3 premiers jours de vie dans la majorité des cas avec un pourcentage de 82% des cas, 10% avant H24 de vie , 36% entre H24 et H48, 36% entre H48 et H72 et 18% après H72 d vie, nous notons de façon intéressante que le dépistage le plus précoce a permis la réalisation d'un traitement médical plus précoce avec une meilleure efficacité de celui-ci.

## IV. Le traitement :

### A. Indométacine :

L'utilisation d'inhibiteur de cyclo-oxygénase dans les 72 premières heures permet d'agir sur la production de prostaglandine vasodilatatrice au niveau ductal. Or à cette période, cette dernière a encore un rôle important dans le maintien ouvert du CA [57]. L'indométacine a été initialement utilisée pour le traitement de la PCA [58]. L'efficacité du traitement par indométacine a été décrite pour diminuer le recours à la chirurgie. Elle varie de 60 à 80%. Il serait plus efficace si utilisé précocement car le rein éliminerait moins bien le médicament et le CA est plus sensible aux prostaglandines dans la première semaine [59]. Mais il existe un risque de complications secondaires rénales (oligurie) et digestives (perforation intestinale) non négligeable. Ment et al [80] avait montré que son utilisation en prophylactique diminué le risque d'hémorragies intra-ventriculaires de haut grade mais en 2001 l'équipe de Schmidt [81] n'a pas retrouvé de bénéfice au long terme sur le plan neuro-sensoriel.

### B. Ibuprofène:

#### 1. Structure

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase et dérivé de l'acide propionique, elle s'agit d'un acide 2-arylpropionique de la classe chimique ACIDE PROPIONIQUE et ARYLCARBOXYLIQUE, dont la formule chimique est : Acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneacétique.

#### 2. Propriétés pharmacologiques :

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

- activité anti-inflammatoire

- activité analgésique périphérique
- activité antipyrétique
- inhibition de la synthèse des prostaglandines
- activité antiagrégant plaquettaire (secondaire)
- substrat du cytochrome P450 2C9

### 3. Mécanismes d'action

- principal :

Il exerce une action analgésique périphérique par inhibition de la cyclo-oxygénase et de la synthèse des prostaglandines. L'action anti-inflammatoire au stade aigu de l'inflammation est expliquée en partie par cette inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Il s'oppose également à l'action des médiateurs chimiques de la douleur et de l'inflammation, en particulier par inhibition de la synthèse d'histamine et de la libération de sérotonine plaquettaire.

- secondaire :

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

### 4. Pharmacocinétique chez le prématuré

L'ibuprofène n'a été que récemment introduit chez le prématuré pour le traitement médical de la PCA. Il n'existe actuellement que 3 études faites sur la pharmacocinétique de l'ibuprofène administré par voie intraveineuse chez le prématuré, les résultats retrouvés confirment l'existence d'une grande variabilité entre les prématurés étudiés. L'étude d'ARANDA a trouvé que la demi-vie moyenne est de 30,5 +/-4,2 heures, le volume de distribution est de 62 +/-4 ml/Kg et que la clairance avoisine 2 +/-0,3 ml/Kg/heure [122]. Les valeurs de la demi-vie et la clairance sont plus longues que celles connues chez les adultes ou les enfants.

L'ibuprofène est éliminé de l'organisme par le métabolisme hépatique à travers l'activité du cytochrome P450 2C9. Cette dernière est connue être plus faible chez les nouveaux-nés, cela laisse supposer donc qu'elle serait encore plus faible chez les prématurés par immaturité enzymatique, expliquant le retard de la clairance et la prolongation de la demi-vie chez les prématurés. Cependant, une faible capacité de glucuro-conjugaison ou une réduction de la perfusion rénale, comme c'est le cas lors d'une PCA, peuvent également expliquer la prolongation de la demi-vie et la clairance.

Selon VAN OVERMEIRE, la grande variabilité qui a caractérisée l'étude pharmacocinétique de l'ibuprofène peut s'expliquer par le polymorphisme allélique du cytochrome P450 2C dont l'activité enzymatique est corrélée aux types alléliques de son gène codant [123].

Dans une récente étude plus consistante, GREGOIRE a rapporté que la clairance de l'ibuprofène est liée à l'âge gestationnel de manière proportionnelle [124]. Quand à VAN OVERMEIRE, il décrit que le volume de distribution diminue avec l'âge post-natal sans changement significatif de la clairance ni la demi-vie [123].

D'autres études seront nécessaires pour clarifier la cinétique de l'ibuprofène administré en intraveineuse chez le prématuré, et pour identifier la relation entre la concentration plasmatique et la réponse thérapeutique afin de mieux étayer les mécanismes responsables de ces variations pharmacologiques.

Depuis peu d'années, l'idée d'administrer l'ibuprofène sous forme orale chez les prématurés pour la cure curative de la PCA a commencé à émerger dans certains centres de néonatalogie des pays en voie de développement grâce à sa plus simple faisabilité. Actuellement, il existe une poignée d'essais cliniques publiés dans ce sens et seul une seule étude, celle de SHARMA, a pu analyser la pharmacocinétique de l'ibuprofène sous forme orale chez les enfants prématurés.

SHARMA a également retrouvé la même large variabilité des concentrations

plasmatiques. Le sexe, l'âge gestationnel et le poids de naissance n'ont pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques. L'absorption intestinale de l'ibuprofène apparaît comme un facteur limitant de la biodisponibilité. La crainte de ne pas obtenir, avec la voie orale, un taux plasmatique d'ibuprofène suffisant pour fermer efficacement le canal artériel persistant est donc justifiée.

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

### **5. Posologie et mode d'administration**

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

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

En se basant sur l'unique étude pharmacologique de l'ibuprofène orale, on est tenté de revoir à la hausse ces posologies pour avoir plus d'effet pharmacodynamique sur le canal artériel.

En attendant, DESFRERE, du service de médecine néonatale de Port-Royal affilié au groupe hospitalier Cochin – Saint Vincent de Paul, a étudié la dose effective minimale d'ibuprofène intraveineuse nécessaire à la fermeture du canal artériel [48].

Chez les prématurés de 27 à 29 SA, la dose effective minimale était la dose classique de 10-5-5 mg/Kg permettant un succès de 77% (95% IC : 56- 92%) alors que des doses plus élevées de 15-7,5-7,5 mg/Kg permettent un succès de 88% (95% IC : 68-97%) mais développent significativement des effets indésirables plus fréquemment. Cette observation confirme donc les recommandations d'une posologie classique de 10-5-5 mg/Kg pour fermer le canal artériel avec le plus de sécurité.

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

### **6. Indications thérapeutiques chez le prématuré**

#### **a. Traitement prophylactique :**

La recherche d'un corollaire à la prophylaxie par l'indométacine et l'apparition de l'ibuprofène comme une alternative potentielle ont incité un groupe d'études à évaluer la prophylaxie par l'ibuprofène. Quatre essais randomisés ont fait le point sur cette indication [126-127-128-129].

SHAH et OHLSSON [53] ont repris dans une méta-analyse ces 4 études internationales publiées entre 2000 et 2004, comparant les risques et les bénéfices d'un traitement par l'ibuprofène intraveineux prophylactique dès les premières heures de vie [130]. Cette analyse exhaustive a montré que l'ibuprofène prophylactique diminue efficacement et de manière significative l'incidence de la PCA au 3ème jour de vie, ainsi que le recours à la ligature chirurgicale chez les prématurés qui ont présenté une PCA malgré la prophylaxie. Mais le traitement prophylactique ne réduisait ni la morbidité (HIV grade 3 ou 4, dysplasie broncho-pulmonaire,

entérocolite nécrosante, hémorragie gastro-intestinale) ni la mortalité de ces enfants. D'ailleurs, les effets bénéfiques du traitement prophylactique étaient contre balancés par la survenue des effets indésirables (3 cas d'hypertension artérielle pulmonaire avec hypoxémie réfractaire, diminution de la diurèse, augmentation de la créatinine plasmatique). D'un autre côté, le canal artériel persistant s'est fermé spontanément au 3ème jour de vie chez 60% des prématurés du groupe contrôle. Même résultats objectivés dans une étude récente qui a inclus neuf essais (N = 1070 nourrissons) comparant l'ibuprofène prophylactique (IV ou oral) avec placebo [68].

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

### **b. Traitement curatif de la PCA :**

L'indométacine, bien qu'elle soit tout à fait efficace, est connue pour être associée à certains effets secondaires. L'ibuprofène a émergé rapidement en tant qu'alternatif potentiel à l'indométacine dans le traitement de la PCA pour ses effets moins néfastes sur la perfusion sanguine cérébrale, mésentérique et rénale. Le premier essai clinique a été réalisé par PATEL en 1995 qui avait trouvé que l'ibuprofène en administration veineuse pouvait fermer le canal artériel persistant chez 55% des prématurés [54]. Ce chiffre ne prédisait pas un long avenir à l'ibuprofène jusqu'à ce que VAN OVERMEIRE a publié un essai clinique où l'ibuprofène a pu être efficace dans la fermeture canalaire à 80% [132]. Depuis cette date, 11 essais cliniques ont validé l'efficacité de l'ibuprofène, le taux de fermeture varie entre 70 et 84% selon les séries [13-134-135-136-137-138-139].

Dans notre série 88% des cas ont reçu comme traitement pharmacologique de la PCA l'ibuprofène par voie intraveineuse, le taux de fermeture canalaire était de 50%.

En effet, après que l'utilisation de l'ibuprofène intraveineuse a pu démontrer son efficacité thérapeutique, 4 essais cliniques issus de pays en voie développement (Israël, Thaïland, Inde) ont réévalué cette efficacité mais en administration orale du traitement. Puisque les données pharmacocinétiques ont révélé que la voie orale comparée à la voie intraveineuse est caractérisée par des pics plasmatiques moins élevés de l'ibuprofène avec une demi-vie réduite [140], la crainte a résidé dans le risque de diminution des effets de l'ibuprofène sur la vasoconstriction canalaire et sur l'occurrence de plus d'effets indésirables gastro-intestinaux tant la muqueuse intestinale est fragile chez les prématurés.

Cela fut SUPAPANNACHART qui avait randomisé en premier 18 prématurés en un groupe traité par l'indométacine intraveineuse et en un autre traité par l'ibuprofène par voie orale, mais sans changer la posologie classique de 10-5-5 mg/Kg/jour [141]. Les résultats étaient très satisfaisants avec un succès de fermeture à 78% dans le groupe ibuprofène orale, sans différence significative avec le groupe indométacine intraveineuse. SUPAPANNACHART avait noté également que la diurèse était plus conservée dans le groupe ibuprofène sans différence significative entre les 2 traitements dans l'élévation de la créatinine plasmatique, la dysplasie broncho-pulmonaire, l'hémorragie intraventriculaire, l'entérocolite nécrosante et le décès. Malheureusement, cette étude manquait de puissance par le petit nombre de son échantillon.

Dans notre étude que 6 % des malades ont reçu l'ibuprofène par voie orale avec un succès chez 66% des cas.

CHOTIGEAT n'avait eu que 46,67% de fermeture canalaire par ibuprofène orale, mais il n'y a avait pas de différence significative entre ce résultat et les 66,67% de fermeture par indométacine intraveineuse [142]. Plus tard, HEYMAN rapportait un succès de fermeture canalaire à 95,5% [143] et HARIPRASAD [144] à 91,67%.

## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

---

La voie orale semble être plus adaptée à notre contexte marocain par sa simplicité d'administration (la voie intraveineuse nécessite le plus souvent la pose de cathéter central par l'artère ombilicale), par son faible coût financier et par sa plus grande disponibilité (il existe au Maroc 4 spécialités d'ibuprofène pédiatrique en suspension buvable, la voie intraveineuse n'est pas disponible sur le marché). Une étude réalisée en 2006 au service de Néonatalogie du CHU Marrakech, 13 prématurés présentant une PCA au dépistage échocardiographique systématique traités par ibuprofène par voie orale. Le contrôle échographique a été réalisé chez 12 prématurés et a révélé la fermeture du canal artériel chez tous ces prématurés, soit un succès de 100%.

Dans notre étude que 6 % des malades ont reçu 3 doses de 10-5-5 mg/Kg/jour d'ibuprofène par voie orale avec un succès chez 66% des cas.

### Traitement de la PCA par Ibuprofène orale : essais cliniques : Tableau 7

Essais cliniques	Nombre des prématurés	Fermeture canalaire
Supapannachart 2002	9	78%
Chotigeat 2003	15	46.67%
Heyman 2003	22	95.5%
Harparasad 2002	12	91.67%
Marrakech 2006	12	100%
Notre série	3	66%

L'utilisation de l'ibuprofène orale paraît donc relativement sécuritaire pour les prématurés traités, mais le néonatalogiste se doit de rester vigilant et soucieux de cette utilisation, car il n'existe pas actuellement de grands essais comparatifs et

randomisés qui permettent de valider des résultats statistiquement rassurant sur la sécurité de ce type de traitement surtout avec le risque de perforation digestive.

### **C. Paracétamol :**

Récemment, le paracétamol (acétaminophène), un médicament couramment utilisé pour traiter la fièvre ou la douleur chez les enfants et les nourrissons, a été proposé comme une alternative à l'ibuprofène, ayant potentiellement moins d'effets secondaires. Un certain nombre de rapports de cas et de séries de cas ont suggéré que le paracétamol pourrait être une alternative intéressante pour la fermeture du canal artériel persistant.

Deux études portant sur un total de 250 nouveau-nés prématurés ayant comparé l'efficacité et la sécurité du paracétamol contre l'ibuprofène dans le traitement de la PCA en début de vie. Ces études ont été menées en Turquie et en Chine [145].

Lorsque les résultats des deux études ont été combinés, le taux de réussite du paracétamol dans la fermeture du canal artériel était similaire à celui de l'ibuprofène. Les événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes. Cependant, la tendance était généralement favorable aux nourrissons ayant reçu du paracétamol et les effets indésirables étaient par ailleurs moins fréquents dans le groupe paracétamol. Chez les nourrissons traités avec du paracétamol, le besoin d'oxygène supplémentaire était de moindre durée et le risque d'hyperbilirubinémie inférieur par rapport aux nourrissons traités avec l'ibuprofène.

Dans notre série 14% des malades ont reçu le paracétamol par voie injectable avec un taux de fermeture canalaire de 86%, Le paracétamol semble être une nouvelle alternative prometteuse à l'ibuprofène pour la fermeture du canal artériel persistant, comportant éventuellement moins d'effets indésirables. Des études supplémentaires

sur cette intervention avec un suivi à plus long terme sont nécessaires avant de pouvoir recommander le paracétamol comme traitement standard pour la PCA chez les prématurés.

### V. Les complications thérapeutiques

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

Plusieurs auteurs ont rapporté une perturbation de la fonction rénale après le traitement par les inhibiteurs de la COX. En effet, l'oligurie, l'élévation de l'urée et de la créatinine plasmatiques sont souvent rapportées dans les essais cliniques.

Cette dysfonction rénale demeure transitoire, comme le montre la surveillance à court et long terme des prématurés traités par l'indométacine qui ne révèle pas de déficit fonctionnel résiduel [147].

De la même manière, des épisodes d'intolérance digestive et d'entérocolite ulcéronécrosante par ischémie intestinale sont rapportés dans la littérature. La perforation intestinale reste une complication redoutable, mais il est très difficile d'y incriminer les inhibiteurs non sélectifs de la COX car les grands prématurés peuvent développer des perforations intestinales spontanées idiopathiques.

Les lésions cérébrales sont les complications communes des prématurés les plus redoutées dans le milieu néonatalogique car ils affectent le développement

psychomoteur et le pronostic neuropsychique à long terme. Les inhibiteurs non sélectifs de la COX, par leur inhibition de la prostaglandine, peuvent altérer le débit sanguin cérébral et l'agrégation plaquettaire. Ils peuvent donc constituer un facteur de risque supplémentaire dans l'occurrence de lésions hémorragiques ou ischémiques cérébrales, comme l'hémorragie intraventriculaire ou périventriculaire, et la leucomalacie périventriculaire.

En effet, le risque hémorragique est un autre effet indésirable bien documenté chez les prématurés secondaire à l'utilisation des inhibiteurs non sélectifs de la COX. Ces derniers peuvent perturber la synthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> qui est le meilleur inducteur potentiel de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, un temps de saignement plus long et quelques accidents hémorragiques ont été décrits chez des prématurés traités par les drogues anti-inflammatoires non stéroïdiens. On rapporte des accidents d'hématurie, d'hémorragie gastro-intestinale ou d'hématomes aux sites de ponctions.

Aussi il a été décrit des cas d'hypertension artérielle pulmonaire lorsque l'ibuprofène est utilisé de façon prophylactique par augmentation des résistances vasculaires pulmonaires [68].

COOPER-PEEL a soulevé une question non négligeable au sujet d'un effet probablement indésirable de l'ibuprofène. Il a démontré qu'aux concentrations médicalement appropriées de l'ibuprofène, la fraction libre de la bilirubine a augmenté par un facteur de 4 [148]. A la base, les prématurés en détresse respiratoire sont en état d'acidose, cette dernière peut réduire la capacité de fixation de l'albumine. En outre, l'ibuprofène peut exercer un effet de compétition sur la fixation de la bilirubine non conjuguée à l'albumine, par sa grande affinité à cette dernière (fixation à 99%).

L'ibuprofène ou autre drogue équivalente peuvent ainsi augmenter le risque d'encéphalopathie ictérique une fois utilisé chez les prématurés malades.

## LE CANAL ARTERIEL PERSISTANT

---

Il est à noter que nous n'avons pas eu d'effet secondaire lié à l'ibuprofène, en dehors d'une insuffisance rénale transitoire chez 60% des cas qui s'est améliorée après arrêt du traitement et une bonne réhydratation.

## VI. Les contre-indications

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

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

### VII. L'évolution :

Le devenir des enfants prématurés ayant un canal artériel hémodynamiquement significatif est actuellement le point le moins bien connu et le plus discuté. Le taux de mortalité rapporté au canal artériel est difficile à estimer car le type de population étudiée, les pathologies associées et les différences thérapeutiques varient considérablement d'une étude à l'autre. De plus dans ce domaine, les politiques locales de limitation de soins en réanimation sont très différentes.

En 1978, Cotton rapporte une mortalité élevée, de plus de 50%, pour les prématurés de moins de 1200 grammes présentant une maladie des membranes hyalines et une persistance du canal artériel. Par ailleurs, il constate une corrélation directe entre la survie et le poids de naissance. En effet, les enfants de plus de 1500 grammes avaient un meilleur taux de survie que les enfants de plus faible poids de naissance [149].

Les études les plus récentes sont celles concernant le traitement préventif de la PCA. En France, dans l'étude multicentrique évaluant l'ibuprofène en prophylaxie, le taux de mortalité était de 29%, identique dans les 2 groupes de patients [150]. Aux Etats-Unis, SCHMID a rapporté un taux de mortalité à 18 mois de 20% que le prématuré ait eu ou non à la naissance un traitement prophylactique par l'indométacine [151].

Dans notre série le taux de mortalité était très élevé de 72% vu le contexte infectieux de nos malades ainsi que les complications de la prématurité et les comorbidités associées.

# CONCLUSION

En néonatalogie, une des questions les plus fréquentes et les plus controversées reste la prise en charge de la persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré. Il existe de nombreuses prises en charge différentes sans consensus.

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

Le traitement habituellement appliqué est l'indométhacine, un médicament qui ferme avec succès le CA chez la majorité des bébés, mais qui peut causer des effets secondaires graves comme une réduction du débit sanguin vers plusieurs organes. Une autre option est l'ibuprofène IV, Il a le même effet sur la fermeture du CA que l'indométacine avec moins de complications rénales et digestives, la voie orale semble aussi une perspective thérapeutique prometteuse car elle offrira une simplicité d'usage, une meilleure disponibilité sur le marché et un faible coût de traitement à l'avantage des pays en voie de développement.

Cette expérience du service de néonatalogie de Fès dans le traitement du canal artériel est un bel exemple de l'intérêt d'une utilisation du paracétamol qui semble être une nouvelle alternative prometteuse à l'ibuprofène pour la fermeture du canal artériel persistant, comportant éventuellement moins d'effets indésirable, mais de larges essais cliniques comparatifs seront nécessaires avant de recommander cette stratégie thérapeutique.

# RESUMES

## RESUME

### I. Introduction :

La persistance du canal artériel (PCA) est une complication fréquente de la prématurité. L'hyper débit pulmonaire et le bas débit systémique résultant du shunt gauche-droit ductal sont susceptibles d'aggraver les morbidités liées à la prématurité. La littérature a démontré que le traitement médical très précoce d'une PCA apporte des bénéfices à court terme.

### II. Objectifs

Rapporter l'expérience du service de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès en colligeant tous les cas de PCA traités.

Montrer l'importance d'un diagnostic précoce de la PCA et par conséquent l'impact et le bénéfice de son traitement.

Montrer l'intérêt d'une expertise en cardiologie pédiatrique en réanimation néonatale.

### III. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective par la sélection des nouveau-nés ayant une PCA parmi les patients ayant été hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU HASSAN II de Fès durant la période s'étalant du Janvier 2017 au Décembre 2019

### IV. Résultats :

Le diagnostic d'un canal artériel persistant a été établi sur des critères cliniques et échographiques chez 50 nouveau-nés. 26 patients sont de sexe masculin et 24 de sexe féminin. 46 d'entre eux sont nés prématurés d'un âge gestationnel variant entre 27 semaines d'aménorrhée et 36 semaines d'aménorrhée et 4 nouveau-nés à terme. Le poids des patients varie entre 750 grammes et 5900

grammes. La quasi-totalité de nos malades avait une détresse respiratoire et une dépendance à l'oxygène. Le diagnostic échographique était fait dans les trois premiers jours de vie. 44 patients ont reçu l'ibuprofène injectable avec l'installation d'une insuffisance rénale secondairement chez 30 nouveau-nés, 7 patients ont reçu le paracétamol injectable, et 3 patients ont reçus l'ibuprofène par voie orale. Le CAP a été fermé chez 30 de nos malades soit 60% des cas, avec une bonne évolution clinique chez 14 de nos patients, 36 malades sont décédés au cours de l'hospitalisation, suite à un choc septique chez 12 malades, une HTAP sévère chez 6 malades, une MMH avec une grande prématurité chez 9 malades, une hémorragie alvéolaire chez 6 malades et une hémorragie cérébrale chez 3 malades.

### V. Conclusion :

Les conséquences de la persistance du canal artériel sont nombreuses et souvent délétères lorsque le shunt transductal est important. Elles doivent être évaluées par l'examen clinique et l'échographie cardiaque. La question essentielle posée au néonatalogiste est l'option d'un traitement prophylactique ou curatif.

## **ABSTRACT**

### **Patent Ductus Arteriosus (PDA) (about 50 cases)**

#### **I. Introduction :**

The patent ductus arteriosus (PDA) is a common complication of prematurity. Hyper pulmonary flow and low systemic flow resulting from the left–right ductal shunt are likely to worsen morbidities associated with prematurity. The literature has shown that very early medical treatment for PDA brings short–term benefits.

#### **II. Objectifs**

Report the experience of the Neonatology and Neonatal Intensive Care department of the Hospital Hassan II of Fez by collecting all the cases of PDA treated.

Demonstrate the importance of early diagnosis of PDA and therefore the impact and benefit of its treatment.

Show the interest of an expertise in pediatric cardiology in neonatal intensive care.

#### **III. Material and methods**

We carried out a prospective study by selecting newborns with PDA from patients who were hospitalized in the neonatal resuscitation department of the Hospital HASSAN II of Fez during the period from January 2017 to December 2019.

#### **IV. Results :**

The diagnosis of a PDA was established on clinical and ultrasound criteria in 50 newborns. 26 patients are male and 24 are female. 46 of them were born premature with a gestational age varying between 27 weeks of gestation and 36 weeks of gestation and 4 term newborns. The weight of the patients varies between 750 grams and 5900 grams. Almost all of our patients had respiratory distress and dependence on oxygen. The ultrasound diagnosis was made in the first three days

of life. 44 patients received injectable ibuprofen with the onset of renal failure secondarily in 30 neonates, 7 patients received injectable paracetamol, and 3 patients received oral ibuprofen. The PDA was closed in 30 of our patients (60% of the cases), with good clinical progress in 14 of our patients, 36 patients died during hospitalization, following septic shock in 12 patients, severe pulmonary hypertension in 6 patients, Hyaline membrane disease with prematurity in 9 patients, alveolar hemorrhage in 6 patients and cerebral hemorrhage in 3 patients.

### V. Conclusion :

The consequences of the persistence of the arterial canal are numerous and often deleterious when the transductal shunt is important. They must be evaluated by clinical examination and cardiac ultrasound. The essential question posed to the neonatologist is the option of a prophylactic or curative treatment.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Evans N. The neonate and the ductus arteriosus ; importance, diagnosis and practical management. *Current Paediatrics* 1995(5) ;114-7
- [2]. Evans N . Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current paediatrics* 2005(15);381-89
- [3]. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonat* 2003(8);425-32
- [4]. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123; e138-44
- [5]. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting , high pulmonary blood flow , and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72
- [6]. Bancalari E, Claire N , Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants ; *Biol neonate* 2005;88 :192-201
- [7]. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 1996;75:F183-6
- [8]. Pladys P , Beuchee A, Wodey E , et al. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants . *Acta paediatr* 2001;90:309-15
- [9]. Bertino E , Giuliani F, Prandi G, et al . Necrotizing enterocolitis :risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:437-42
- [10]. MC Curmin D and Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons .*Pediatrics* 2008;122(6):e1262-67

- [11]. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME . Necrotizing enterocolitis : a prospective multicenter investigation . *Am J epidemiol* 1980;112:113–23
- [12]. Koch J, Hensley G , Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at the birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113–21
- [13]. Smith GCS. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev* 1998;50(1) 35–58
- [14]. Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E, Marks GS, et al .Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implication for the regulation of muscle tone. *Br J Pharmacol.* 1997; 120(4):599–608 54
- [15]. Clyman RI. Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol* 1987;11:64–71
- [16]. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus *Semin Perinatol* 1980;4:109 13
- [17]. Shannon EG, Hamrick and Georg Hansmann. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010 ;125:1020–30
- [18]. Hermes –DeSantis Er, Clyman RI. Patent ductus arteriosus : pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006 ; 26 : S14–S18
- [19]. Momma K, Toyono M. The Role of nitric oxid in dilating the fetal ductus arteriosus in rat. *Pediatr Res* 1999;49:311–15
- [20]. Fox JJ, Ziegler JW, Ivy DD, Halbower AC, Kinsella JP, Abman SH. Role of nitric oxide and cGMP system in the regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. *Am J Physiol* 1996;271(6):2638–45
- [21]. Walsh RS, Mentzer RM. Role of cyclic nucleotides in relaxation of the fetal lamb ductus arteriosus. *Surgery* 1987 102:313–16

- [22]. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J med* 1976 ; 295(10) :530-3
- [23]. Mentzer RM, Ely SW, Lasley RD, Mainwaring RD, Wright EM, Berne RM. Hormonal role of adenosine in maintaining patency of the ductus arteriosus in fetal lambs. *Ann Surg* 1985;202:223-30
- [24]. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch of Cardio Dis* 2010 ; article in press
- [25]. Markham M. Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant: A Clinical Dilemma. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2006 ;6:151-157
- [26]. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev.* 1975;55(1):62-78.
- [27]. Clyman RI, Evans SM et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the role of postnatal constriction, hypoxia and gestation. *Pediatr Res* 1999;45:19-29
- [28]. Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, Pusceddu M. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, October 2010; 23: 34-37
- [29]. Noel S, Cassin S. Maturation of contractile response of the ductus arteriosus to oxygen and drugs. *Am J Physiol* 1976;231(1):240-3
- [30]. Weiss H, Cooper B, RI Clyman , et al . Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71
- [31]. Clyman RI . Mechanisms regulating the ductus arteriosus . *Biol neonate* 2006;89:330-5

- [32]. Thebeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr*. 1975 ;86(1) :120–6
- [33]. Bell MJ, Warburton D, Stonestreet BS. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infant. *New England Journal of Medicine* 1980; 302:598–604
- [34]. Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors : a discriminant analysis model ; *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(5) 723–7
- [35]. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Higgins RD, Das A et al . Neonatal outcomes of extremely 55 preterm infants from the NICHD Neonatal research network. *Pediatrics* 2010 ;126:443–456
- [36]. Chiruvolu A., Punjwani P. , Ramaciotti C.. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Human Development* 2009;85 :147– 149
- [37]. Chiruvolu A, Jaleel MA .Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates *Early Human Development* 2009 ;85:143–146
- [38]. Alexander F, Chiu L, Kroh M, Hammel J, Moore J. Analysis of outcome in 298 extremely low birth weight infant with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surgery* 2009;44:112–7
- [39]. Noori S, Seri I. Treatment of the Patent Ductus Arteriosus: When, How, and for How Long? *J. Pediatr* 2009 ;155: 774–776
- [40]. Rojas MA, Gonzalez A, bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995 ;126:605–10

- [41]. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*;2008;121:142–7
- [42]. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus ; *Semin Neonatol* 2001;6;49–61
- [43]. Jaleel MA. Introduction Patent ductus arteriosus: Perspectives on a 'persistent' problem. *Early Human Development* 2009 ;85:141
- [44]. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 199;30:406–11
- [45]. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995;127(5):774–9
- [46]. Davis P, Turner-gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 ; 149(10) :1136–41
- [47]. Mincey H. Patent Ductus Arteriosus and B-Type Natriuretic Peptide in the Premature Infant: A Trial Analysis. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2006 ;6 :pp 163–164.
- [48]. Choi BM, Lee KH, Eun BL. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:e255–61
- [49]. Su BH, Wanabe T, Shimizu M et al. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997;77;36–40

- [50]. Silverman NH, Lewis AB, Heyman MA and Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants . Circulation 1974;50;821–25
- [51]. Iyer P, Evans N, Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1994 ;70(2) :F112–7
- [52]. Hajjar M El, Vaksman G , Rakza and al. Severity of the ductal shunt : a comparison of different markers ; Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005;90 ;419–22
- [53]. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, and Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediat inter 2001(43);146–51
- [54]. Weir FJ, Ohlsson A, Ryan ML, Myhr T, Fong K. Influence of patent ductus arteriosus on middle cerebral blood flow velocity in preterm neonates less than 1 week old. Early Human Development 1995;41 :221–233
- [55]. Bouissou A, Rakza T, Storme L, et al. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus effects of dopamine. J Pediatr 2008;153:790–4
- [56]. Van Overmeire B, Chemtobb S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2005;10 :177e184
- [57]. Sekar KC and Corff KE Treatment of patent ductus arteriosus :indomethacine or ibuprofen? J Perinat 2008;28:860–2
- [58]. Friedman WF, Hirschklau MJ, Prinz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. N Engl J Med 1976 ;295(10) :526–9

- [59]. Lee J, Rajdurai VS, tan KW et al; randomized trial prolonged low-dose versus 56 conventional-dose indometacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. Paediatrics 2003;112:345-350
- [60]. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, and Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1999;135:733-8
- [61]. Knight BK . The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants . A review and overview of randomized trials. Semin Neonatol 2001;6:63-73
- [62]. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL ; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2001 ; 344 (26):1996-72
- [63]. Jegatheesan P., MD, Ianus V., MD, Buchh B., Clyman RI, MD et al. Increased Indomethacin Dosing for Persistent Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. J Pediatr 2008;153:183-9
- [64]. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. J Pediatr 2009;155:819-22
- [65]. Varvarigou A, Bardin CL, Aranda JV et al . early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. JAMA. 1996;275:539-44

- [66]. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and :or low birth weight infants. Cochrane database syst rev 2010;14:CD003481
- [67]. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1997 ;131:549–54
- [68]. Gournay V., Savagner C., Thiriez G., Kuster A., Rozé J.C.. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. Lancet 2002; 359: 1486–88
- [69]. Cherif A, Khrouf N, Kacem S et al . Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight with patent ductus arteriosus. Pediatrics 2008;122:1256–61
- [70]. Erdeve O, Gokmen T, Altug N, dilmen U. Oral versus intravenous ibuprofen: which better in closing patent ductus arteriosus? Pediatrics 2009;123:e763
- [71]. Sharma Pk, garg SK, Narang A. pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. J Clin pharmacol 2003; 43:968–73
- [72]. J.-P. Langhendries , Utilisation du paracétamol (acétaminophène) en néonatalogie : (re)découverte d'un ancien principe actif, J.-P. Langhendries, Département pédiatrique, service de néonatalogie, CHC-Site St-Vincent, Belgique , Archives de pédiatrie Volume 22, n° 10 pages 1064–1071 (octobre 2015).
- [73]. Raval MV. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants who really benefits and what cost? J Ped surgery 2007;42:69–75

- [74]. Malviya. Surgical vs medical treatment with COX inhibitor for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants ; Cochrane database syst rev; 2008; CD003951
- [75]. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants : complications of pharmacological and surgical treatment . J Perinat Med 2001 ; 29(4) :327-34
- [76]. Clyman RI, Chorne N ; Patent ductus arteriosus :evidence for and against treatment . J Pediatr 2007;150:216-9
- [77]. Gersony WN, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus :results of national collaborative study. J Pediatr 1983 ; 102(6) :895-906
- [78]. Brooke JM; Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The western Australian experience of conservative management. Arch Dis Child Fetal neonatal 2005
- [79]. Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. Early Human Development 2009 ;85 :151-155
- [80]. Ment LR, Oh W et al .Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. Pediatrics 1994;93:543-50
- [81]. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. N Engl J med 2001;344:1966-72 57
- [82]. Ohlsson A, Walia R, Shah S . Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm-preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD003481

- [83]. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Maed, and Philips JB. The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2009;154:873–6
- [84]. Narayanan M Cooper B, Weiss H, and Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330–7.
- [85]. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatr* 1983, 71(3): 364–372.
- [86]. M. Soufiane EL HALLANI, thèse 2006 :TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU CANAL ARTERIEL : Expériences du service de néonatalogie de Marrakech et de l'hôpital Saint Vincent De Paul
- [87]. Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004, 89(2): F139 F144.
- [88]. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2003, 3(4): 168–177.
- [89]. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004, 21(3): 109–119.
- [90]. Hammermann C. Patent ductus arteriosus: Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA, Pathophysiology and treatment. *Clin perinatol* 1995, 22(2): 457–479.

- [91]. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro j, Buhimschi C, Hussain n, Gruen JR, Zhang H. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in premature newborn. *Pediatrics* 2009;123:669– 673
- [92]. Hammerman C, Aramburo MJ. Effects of hyperventilation on prostacyclin formation and on pulmonary vasodilation after GBS induced pulmonary hypertension. *Pediatr research* 1991, 29: 282–7. Gonzales A,
- [93]. Hummler H, Sosenko I. Surfactant administration, PDA, and pulmonary haemorrhage in premature infants < 1000 gr. *Pediatr research* 1994, 35: 227A.
- [94]. Clyman RI. The role of the patent ductus arteriosus in respiratory distress syndrome. *Semin perinatol* 1984, 8(4): 293–299.
- [95]. Morville P, Abely M. Le canal artériel du prématuré: revue de littérature. *Ann Pediatr* 1996, 43 : 501–518
- [96]. Clyman RI, Mauray F, Roman C. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to Prostaglandin E2. *J Pediat* 1981, 98: 126–128.
- [97]. Clyman RI, Mauray F, Roman C. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to Prostaglandin E2. *J Pediat* 1981, 98: 126–128.
- [98]. Marquis RM. The continuous murmur of persistence of the ductus arteriosus – an historical review. *Euro heart j* 1980, 1: 465–478.
- [99]. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth infants: 1987–1989. *Early Hum Dev* 1991, 27: 65–77.
- [100]. Obeyesekere HI, Pankhurst S, Yu VY. Pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants using indomethacin. *Arch Dis Child* 1980, 55: 271–176.
- [101]. McGrath R, McGuinness G, Way G. The silent ductus arteriosus. *J Pediat* 1978, 93: 110–113.

- [102]. Rajiv A, Anurag B, Ashok K. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ind J Pediatr* 2001, 68: 981–984.
- [103]. Davis P, Turner–Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149(10): 1136–1141.
- [104]. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994, 30(5): 406–411.
- [105]. De Simone L, Cecchi F, Favilli S, Pollini I, Taiti A, Fiorini P. Usefulness of pulsed doppler echocardiography in the diagnosis and medical therapy of patent ductus arteriosus in the newborn with respiratory distress. *G Ital Cardiol* 1991, 21(4): 409–414.
- [106]. Kupferschmid C, Lang D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m–mode echocardiography and continuous–wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1988, 147(3): 279–282.
- [107]. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child* 2003, 88(1): 85–86.
- [108]. Mellander M, Larsson LE, Ekstrom–Jodal B, Sabel KG. Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and M–mode echocardiography. *Acta Paediatr Scand*. 1987, 76(4): 553–9.
- [109]. Rigby ML, Pickering D, Wilkinson A. Cross sectional echocardiography in determining persistent patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *Arch Dis Child* 1984, 59: 341–345.

- [110]. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediat* 1975, 86(1): 120–126.
- [111]. Gentile R, Stevenson G, Dooley T. Pulsed doppler echocardiographic determination of time to ductal closure in normal newborn infants. *J Pediat* 1981, 98: 443–8.
- [112]. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992, 67(10): 1169–73.
- [113]. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediat* 1994, 125(2): 270–7.
- [114]. Mellander M, Larsson LE. Effects of left to right ductus shunting on left ventricular output and cerebral blood flow velocity in 3 day old preterm infants with and without lung disease. *J Pediat* 1988, 113: 101–9.
- [115]. Heitz F, Fouron JC, Van Doesburg NH, Bard H, Teasdale F, Chessex P, Davignon A. Value of systolic time intervals in the diagnosis of large patent ductus arteriosus in fluidrestricted and mechanically ventilated preterm infants. *Pediat* 1984, 74(6): 1069–1074.
- [116]. Kupperschmid C, Lang D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1988, 147(3): 279–82.
- [117]. Hiraishi S, Misawa H, Oguchi K. Two-dimensional Doppler echocardiographic assessment of closure of the ductus arteriosus in normal newborn infants. *J Pediat* 1987, 111: 755–60.

- [118]. ] Hiraichi S, Misawa H, Oguchi K, Kadoi N, Saito K, Fujino N, Hojo M, Horiguchi K. Two-dimensional Doppler echocardiographic assessment of closure of the ductus arteriosus in normal newborn infants. *J Pediatr* 1987, 111(5): 755–760.
- [119]. Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995, 72(3): F156–61.
- [120]. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995, 127(5): 774–9.
- [121]. Roberson DA, Silverman NH. Color Doppler flow mapping of the patent ductus arteriosus in very low birthweight neonate: echographic and clinical finding. *Pediatr cardiol* 1994, 15:219–224.
- [122]. Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatrica* 1997, 86: 289–293.
- [123]. Van Overmeire B, Touw D, Schepens JC, Kearns GL, Van Den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin pharmacol therap* 2001, 70(4): 336–343.
- [124]. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, Millerieux L, Brault M, Mignot A, Roze JC. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol* 2004, 44: 1114–1124.
- [125]. Desfrere L, Zohart S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, Moriette G, Rey E, Treluyer JM. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharmacol Therap* 2005, 30: 121–132.

- [126]. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli FF. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatr* 2005, 115: 1529–1535.
- [127]. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Euro J Pediatr* 2000, 159: 364–368.
- [128]. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004, 364: 1945–1949.
- [129]. Gournay V, Roze JC, Daoud P. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 359: 1486–1488.
- [130]. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (review). *Cochr data system rev* 2006, Issue 1, CD004213.
- [131]. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995, 346: 255.
- [132]. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Archiv Dis Child* 1997, 76: F179–84.
- [133]. Akisu M, Ozyurek AR, Dorak C, Parlar A, Kultursay N. Enteral ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborn infants. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2001, 44: 56–60.

- [134]. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Europ J Pediat* 2002, 161: 202–7.
- [135]. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Colnaghi M, Castoldi F. Comparison of the effects of ibuprofen and indomethacin on PDA closure and cerebral perfusion and oxygenation. *Pediat Research* 1997, 41: 165A.
- [136]. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediat Research* 2000, 47: 36–42.
- [137]. Plavka R, Svihovec P, Borek I, Biolek J, Kostirova M, Liska K. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. *Pediat Research* 2001, 49: 375A.
- [138]. Su P-H, Chen J-Y, Su C-M, Huang T-C, Lee H-S. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediat Intern* 2003, 45: 665–70.
- [139]. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000, 343:674–81.
- [140]. Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol* 2003, 43: 968–973.
- [141]. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002, 85(4): S1252–1257.

- [142]. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Med Assoc Thai* 2003, 86(3): S563–568.
- [143]. Heyman E, Morag I, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediat* 2003, 112: 354–358.
- [144]. Hariprasad P, Sundarrajan V, Srimathy G, Suthagar B, Ramadevi, Shyla B. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates. *India Pediat* 2002, 39:99–100.
- [145]. Ohlsson A, Shah PS, Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus (a blood vessel necessary for fetal survival) in preterm and low birth weight infants, Cochrane data base of systematic review CD010061, neonatal group, Published: 27 January 2020.
- [146]. Ohlsson A, Shah SS Ibuprofène pour la prévention de la persistance du canal artériel chez les nourrissons prématurés et/ou de faible poids, Cochrane Systematic Review, CD004213, Version published: 27 January 2020
- [147]. Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW, Radde IC, Soldin SJ. Indomethacin and renal function in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *J Pediat* 1979, 95(4): 583–587.
- [148]. Cooper–Peel C, Brodersen R, Robertson A. Does ibuprofen affect bilirubin–albumin binding in newborn infant serum? *Pharmacol Toxicol* 1996, 79: 297–9.
- [149]. Cotton RB, Stalman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus in small preterm infants. *J Pediat* 1978, 93(4) 647–651.

- [150]. Gournay V, Roze JC, Daoud P. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 359: 1486-1488.
- [151]. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001, 344(26): 1966-1972.