



Utilisation néonatale des prostaglandines E1 dans la prise en charge des cardiopathies congénitales en réanimation médicale pédiatrique: à propos de 62 cas

Mathilde Chipaux

► To cite this version:

Mathilde Chipaux. Utilisation néonatale des prostaglandines E1 dans la prise en charge des cardiopathies congénitales en réanimation médicale pédiatrique: à propos de 62 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01732588

HAL Id: hal-01732588

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732588>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double - 166022

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 125



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
par

Mathilde CHIPAUX

Le 10 octobre 2003

**UTILISATION NEONATALE DES PROSTAGLANDINES E1
DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARDIOPATHIES
CONGENITALES EN REANIMATION MEDICALE
PEDIATRIQUE :
A PROPOS DE 62 CAS**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. MONIN
Monsieur le Professeur L. MACÉ
Monsieur le Professeur F. FEILLET
Monsieur le Docteur F. MARÇON
Monsieur le Docteur H. LUCRON

}
}
}
}

Président

Juges

THESE



pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
par

Mathilde CHIPAUX

Le 10 octobre 2003

**UTILISATION NEONATALE DES PROSTAGLANDINES E1
DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARDIOPATHIES
CONGENITALES EN REANIMATION MEDICALE
PEDIATRIQUE :
A PROPOS DE 62 CAS**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. MONIN		Président
Monsieur le Professeur L. MACÉ	}	
Monsieur le Professeur F. FEILLET	}	Juges
Monsieur le Docteur F. MARÇON	}	
Monsieur le Docteur H. LUCRON	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur P. MONIN

Professeur de Pédiatrie

Il nous a fait l'honneur de juger ce travail et d'accepter la présidence de ce jury. Au cours du semestre passé dans son service, nous avons particulièrement apprécié sa disponibilité et son soutien moral. Nous sommes très reconnaissant de l'enseignement reçu au sein de son service, mais aussi lors des cours donnés dans le cadre du DES de Pédiatrie. Nous le remercions de sa confiance.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et l'assurance de notre profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur L. MACÉ

Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être membre du jury de cette thèse.

Nous sommes très heureuse de l'associer à notre travail, d'autant plus que certains patients présentés dans cette étude ont été opérés par ses soins au sein du Centre Chirurgical Marie-Lannelongue.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur F. FEILLET

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de la formation que vous nous avez accordée dans votre service.

Puisse ce travail être l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le docteur F. MARÇON

Praticien Hospitalier

Chef de service de cardiologie pédiatrique

Sa grande gentillesse et sa disponibilité resteront dans notre esprit.

Nous vous remercions de vos conseils et de vos encouragements.

Nous vous témoignons ici toute notre reconnaissance.

Monsieur le docteur H. LUCRON

Praticien hospitalier

Initiateur de ce travail, il nous a apporté son aide indispensable à la progression de cette thèse.

Nous lui sommes reconnaissant pour ses conseils, sa disponibilité constante, son soutien moral et ses encouragements.

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A **Monsieur le Professeur P.E. BOLLAERT**, en témoignage de notre reconnaissance. Nous avons particulièrement apprécié le semestre passé dans son service. Nous garderons le souvenir d'une disponibilité permanente, d'un souci quotidien d'enseignement et d'une grande rigueur dans la prise en charge des patients.

Toute notre reconnaissance aux docteurs **S. LETACON** et **B. DUSANG** pour leur disponibilité et leur aide dans la réalisation de ce travail ainsi qu'au cours du semestre passé dans le service de réanimation pédiatrique de l'hôpital d'enfants.

A tous les médecins hospitaliers, à tous les assistants et internes qui ont bien voulu prendre du temps sur leur temps

A toute l'équipe du service de réanimation infantile de l'hôpital d'enfant.

A tout le personnel des services dans lesquels j'ai travaillé, avec toute ma reconnaissance.

A CDLR,

A Sufyan, avec tout mon amour,

A mes parents,

A mon frère, Nicolas,

A mes grands-parents,

A ma famille,

A Saphia et Tahar,

A tous mes amis de Nancy, de Besançon et d'ailleurs,

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

Page de couverture

Liste des professeurs

Dédicaces

Serment

Table des matières

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LE CANAL ARTERIEL

1- EMBRYOLOGIE ET ANATOMIE DU CANAL ARTERIEL

2- PHYSIOLOGIE DU CANAL ARTERIEL

A- Chez le fœtus

B- Adaptation néonatale immédiate

- Disparition de la circulation placentaire
- Augmentation de la circulation pulmonaire
- Fermeture du canal artériel
- Circulation sanguine en série
- Fermeture du foramen ovale
- Fermeture du canal veineux d'Arantius

C- Adaptation néonatale secondaire

- Au niveau du myocarde
- Au niveau du lit vasculaire pulmonaire
- Au niveau du canal artériel

3- HISTOLOGIE DU CANAL ARTERIEL

4- CARDIOPATHIES DUCTODEPENDANTES

A- Obstacles du cœur droit

B- Obstacles du cœur gauche

C- Transposition complète des gros vaisseaux

DEUXIEME PARTIE : LES PROSTAGLANDINES

1- DEFINITION

2- HISTORIQUE

3- METABOLISME DES PROSTAGLANDINES

- A- Voies métaboliques
- B- Facteurs modulant la synthèse des prostaglandines
- C- Catabolisme

4- ACTIVITES PHYSIOLOGIQUES DES PROSTAGLANDINES

- A- Propriétés par organe
 - Action sur le tractus gastro-intestinal
 - Action sur la reproduction
 - Action sur les systèmes inflammatoires
 - Action sur le système nerveux
 - Action sur le système rénal
 - Action sur les mécanismes hémostatique et le système cardiovasculaire
- B- Activités spécifiques à chaque prostaglandine

5- PROSTAGLANDINE E1 ET CANAL ARTERIEL

6- UTILISATION CLINIQUE DES PROSTAGLANDINES

- A- L'avortement thérapeutique
- B- Les ulcérations gastriques
- C- Les ischémies artérielles
- D- La conservation plaquettaire et la transfusion
- E- L'impuissance
- F- Les cardiopathies ductodépendantes
- G- Perspectives

7- UTILISATION DE LA PGE1 EN NEONATOLOGIE

- A- Indications
- B- Voies d'administration
- C- Posologie
- D- Délai d'action
- E- Durée de traitement
- F- Effets secondaires
 - Complications cardiovasculaires
 - Complications impliquant le système nerveux central
 - Complications respiratoires
 - Complications métaboliques
 - Complications gastro-entérologiques
 - Complications hématologiques
 - Complications osseuses
 - Complications cutanées

TROISIEME PARTIE : UTILISATION DES PGE1 EN REANIMATION INFANTILE A L'HOPITAL D'ENFANTS

1- INTRODUCTION

2- MATERIELS ET METHODES

- Présentation de l'unité de réanimation
- Modalités de l'étude
- Recrutement de la population
- Critères d'inclusion
- Analyse statistique

3- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

A- Données générales

- Sexe
- Déroulement de la grossesse
- Mode de naissance
- Adaptation néonatale
- Terme et poids de naissance
- Mode de révélation
- Age à l'admission en réanimation
- Conditionnement des enfants en réanimation
- Signes cliniques à l'admission
- Données biologiques à l'admission
- Contexte de la naissance

B- Echocardiographie diagnostique à l'admission

C- Cardiopathies congénitales

D- Traitement par PGE1

- Début du traitement
- Durée du traitement
- Efficacité
- Dose totale
- Complications imputables aux PGE1

E- Séjour en réanimation

- a. Complications de la réanimation
- b. Nutrition
- c. Durée de la ventilation mécanique
- d. Durée de séjour

F- Thérapeutiques adjuvantes

- Antibiothérapie
- Amines vasopressives
- Autres traitements à visée cardiaque
- Autres traitements
- Cathétérisme interventionnel

- G- Mode de sortie
- H- Chirurgie cardiaque
- I- Suivi
- J- Décès
- K- Séquelles

4- ANALYSE STATISTIQUE

- a. Principaux paramètres étudiés
- b. Résultats statistiquement non significatifs
- c. Résultats statistiquement significatifs

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

1- POPULATION ETUDIEE

2- EVOLUTION DES PATIENTS SELON LA CARDIOPATHIE

- a. Coarctation de l'aorte
- b. Transposition des gros vaisseaux
- c. Sténose valvulaire pulmonaire
- d. Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche
- e. Sténose valvulaire aortique
- f. Autres cardiopathies étudiées

3- MODALITES DU TRAITEMENT PAR LES PGE1

- a. Efficacité du traitement
- b. Durée de traitement
- c. Doses de PGE1

4- EFFETS INDESIRABLES DES PGE1

- a. Troubles digestifs
- b. Apnée et dépression respiratoire
- c. Hyperthermie
- d. Bradycardie et hypotension artérielle
- e. Atteinte cutanée
- f. Autres complications

5- INFLUENCE DU DIAGNOSTIC ANTENATAL DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARDIOPATHIES

6- SEQUELLES

7- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DECEDES

- a. Décès en réanimation en période néonatale
- b. Décès peri-opératoire au centre de chirurgie cardiaque
- c. Décès à distance de la période néonatale

8- CONDUITE PRATIQUE PROPOSEE

9- LIMITES DE L'ETUDE

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION



Jusqu'à une période récente, le pronostic spontané des cardiopathies congénitales était souvent sombre, et les moyens thérapeutiques limités, en particulier chez le nouveau-né. Du fait du développement des techniques d'échographie fœtale, des explorations hémodynamiques en période néonatale, de l'avènement de la chirurgie cardiovasculaire du nouveau-né et des techniques de réanimation pré et post-opératoire, de nombreux nourrissons peuvent aujourd'hui espérer une vie « normale ». Il importe donc de faire un diagnostic précis, à la fois lésionnel et hémodynamique, et de prendre en charge très tôt ces enfants, si possible avant même leur transfert en milieu spécialisé.

Le développement des prostaglandines en thérapeutique humaine a fait suite aux travaux de Cocceani et Olley (16) en 1973, qui montraient que les prostaglandines E1 (PGE1) et E2 dilataient le canal artériel isolé de l'agneau. Cet effet *in vitro* a été confirmé chez le fœtus de veau et de lapin par Sharpe et Larsson (76).

Dès 1976, les prostaglandines sont employées chez l'homme dans le cadre de cardiopathies cyanogènes ayant une tolérance clinique très médiocre (65). L'intérêt démontré des prostaglandines est de différer la constriction du canal artériel pour stabiliser puis opérer les enfants dans de meilleures conditions hémodynamiques et ainsi contribuer à diminuer la morbidité périopératoire.

En 1979, une étude prospective (débutée en 1976) est publiée par Freed regroupant 492 dossiers d'enfants traités par prostaglandine dans 56 centres nord américains (29). Cette étude confirme alors l'immense espoir thérapeutique suscité par les PGE1 chez les nouveaux-nés atteints de cardiopathie cyanogène.

En 2003, le recul de ce type de traitement est presque de 30 ans. Les indications des PGE1 se sont élargies, touchant les cardiopathies ducto-dépendantes complètes, mais aussi les cardiopathies partiellement ducto-dépendantes : obstacles à l'éjection du ventricule gauche et les transpositions complètes des gros vaisseaux.

Notre étude rétrospective inclut 62 nouveaux-nés consécutifs porteurs d'une cardiopathie ducto-dépendante et traités par prostaglandines E1 dans le service de réanimation médicale pédiatrique de l'hôpital d'enfants du centre hospitalier universitaire de Nancy, entre janvier 1998 et décembre 2002.

Elle a pour but d'analyser à l'échelon d'un centre régional et universitaire, l'utilisation des prostaglandines E1 : doses utilisées, effets secondaires observés, durée du traitement, séquelles éventuelles.

Nous tenterons de comparer nos différents résultats aux données de la littérature et d'établir une conduite à tenir optimale du traitement par PGE1 des nouveaux-nés atteints de cardiopathies ductodépendantes.

Notre objectif secondaire est d'observer la morbidité des cardiopathies congénitales ductodépendantes prises en charge dans notre institution durant la même période.

L'éloignement géographique des centres de chirurgie cardiaque pédiatriques jusqu'en 2002 contribuait à une utilisation maximale des PGE1 au centre hospitalier de Nancy et permet d'apprécier au mieux les conséquences de leur utilisation sur des durées de perfusion souvent prolongées.

Nous nous intéresserons strictement aux nouveaux-nés atteints de cardiopathies congénitales ductodépendantes, hospitalisés au sein de l'unité de réanimation infantile du centre hospitalier universitaire de Nancy et traités par PGE1.

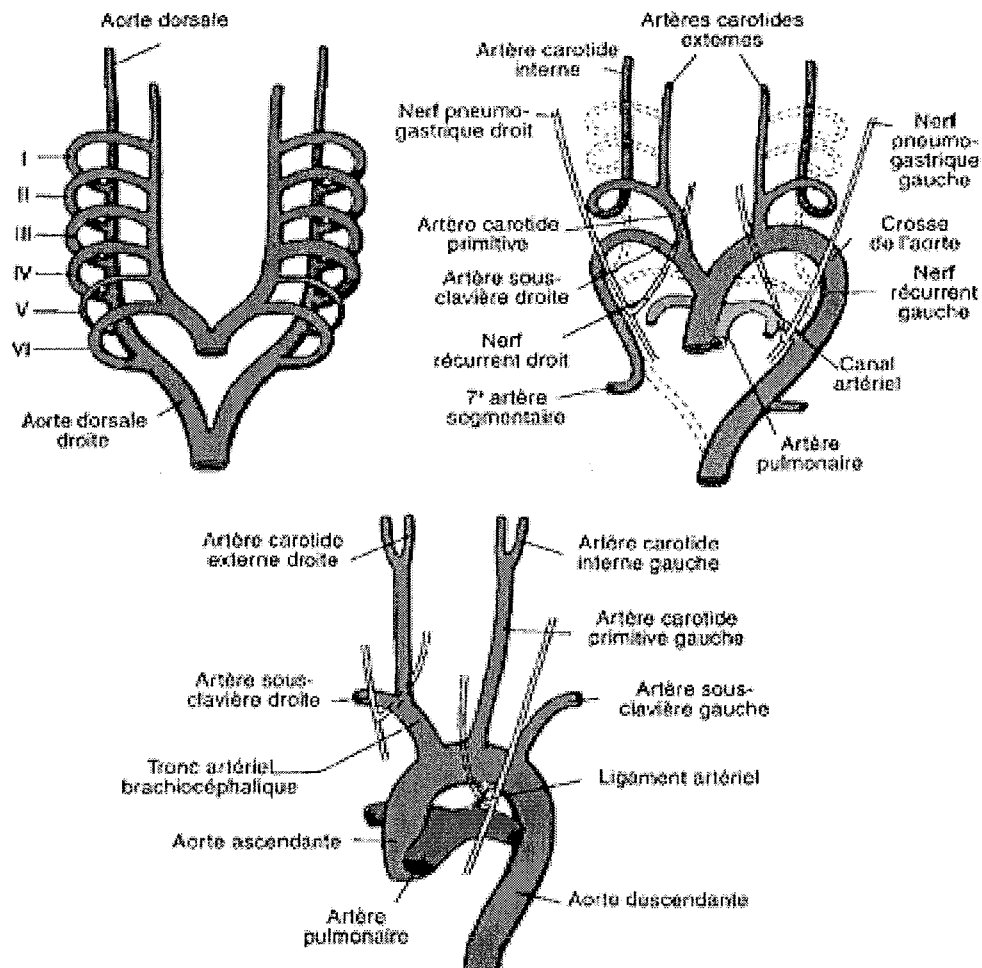
PREMIERE PARTIE :

LE CANAL ARTERIEL

1 – EMBRYOLOGIE ET ANATOMIE DU CANAL ARTERIEL

Le canal artériel encore appelé ductus arteriosus est une large communication présente chez le fœtus de tous les mammifères. Il est développé aux dépens de la partie distale du 6ème arc aortique gauche, et relie le plus souvent le tronc artériel pulmonaire à la région de l'isthme aortique ou à la portion initiale de l'aorte descendante (20).

Initialement le canal artériel unit l'artère pulmonaire à la portion horizontale de la crosse aortique. A la fin de la vie foetale, il descend pour atteindre la région isthmique tandis que l'artère sous-clavière gauche suit le chemin inverse. Cette migration du canal artériel fait parfois défaut dans les malformations de la voie droite comme la tétralogie de Fallot et les atrésies pulmonaires.



Développement embryologique du canal artériel

A la naissance, chez l'enfant à terme, le ductus arteriosus a un diamètre variable de 5 à 10 mm et une longueur d'environ 2 à 15 mm.

Le canal artériel naît du sommet de l'artère pulmonaire et se dirige en arrière, en haut et à gauche pour rejoindre l'aorte descendante. L'abouchement se situe 5 à 10 millimètres en aval de l'origine de la sous-clavière gauche qui naît de la paroi postérieure de l'aorte. En avant se trouve le nerf pneumogastrique. Le nerf récurrent gauche encercle le canal artériel et remonte derrière la crosse aortique en direction du cou.

Chez le nourrisson, la paroi du canal artériel est relativement épaisse et résistante. Chez l'enfant elle devient fine, friable et fragile.

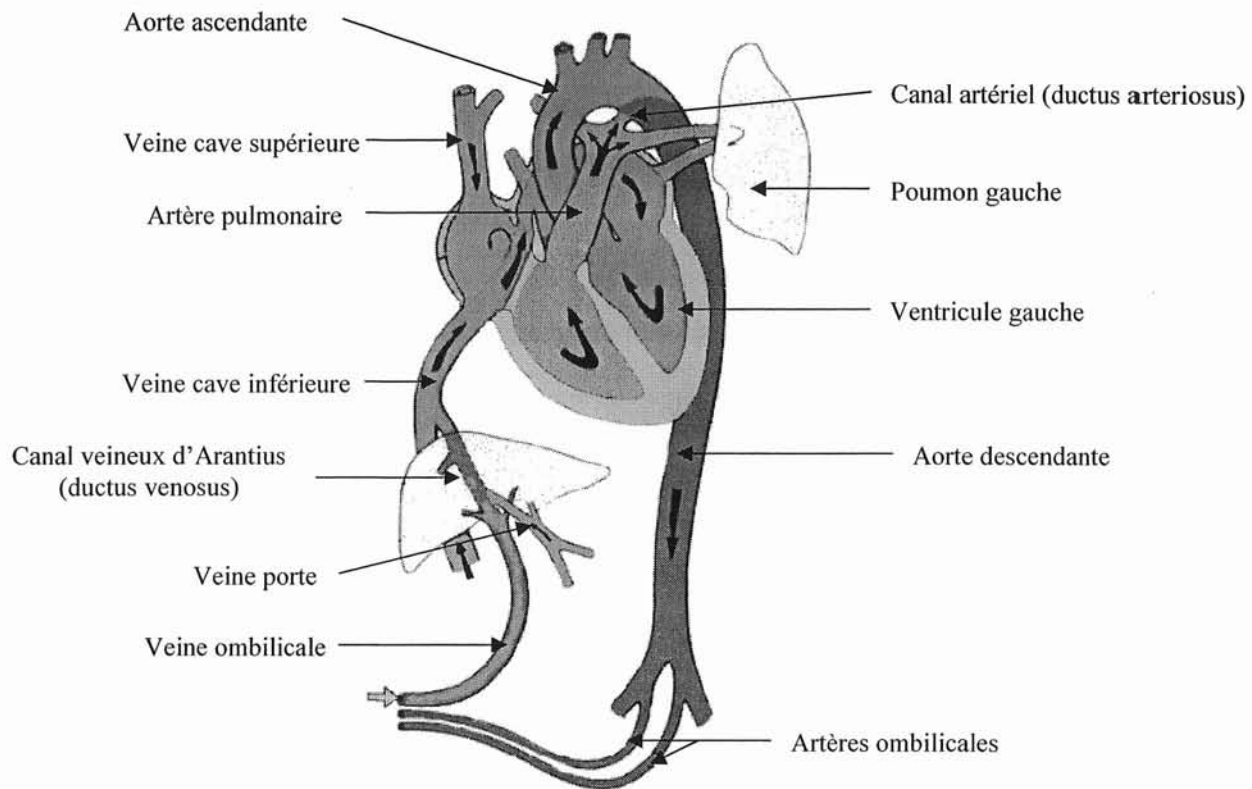
En cas d'arche aortique dextroposée, le ductus arteriosus est à droite.

2 - PHYSIOLOGIE DU CANAL ARTERIEL

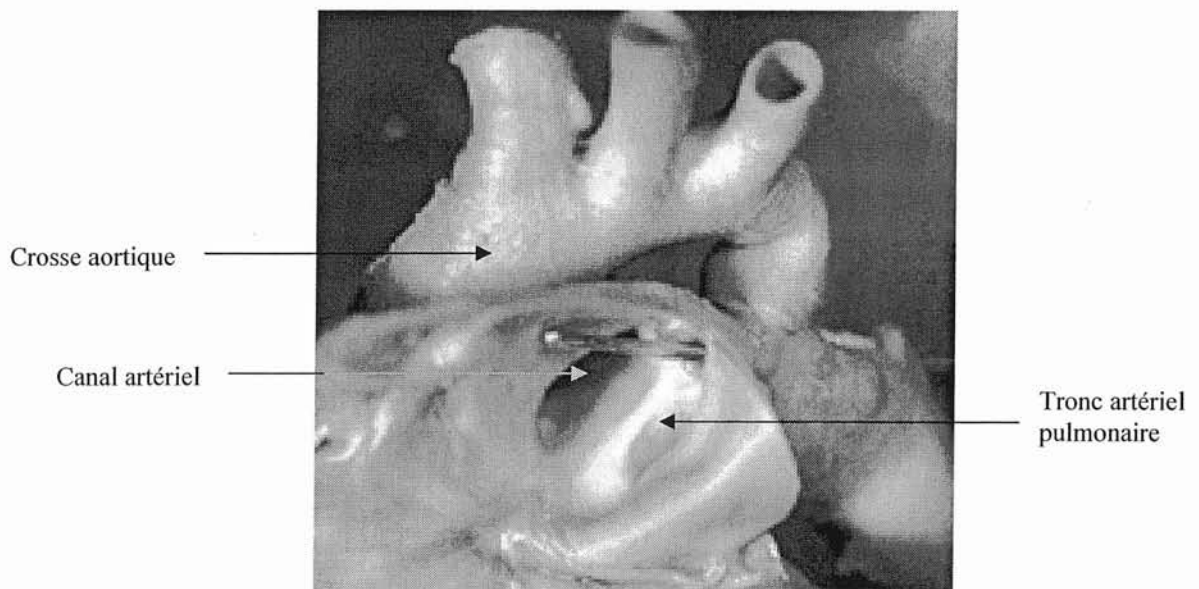
A – Chez le fœtus (20, 59)

La circulation sanguine fœtale se fait en parallèle et le canal artériel permet une communication entre les circulations pulmonaire et systémique. L'essentiel de la circulation pulmonaire est « court-circuitée » vers l'aorte par le ductus arteriosus en raison des résistances pulmonaires très élevées. La quantité de sang atteignant le poumon ne représente donc que 5 à 7 % du débit cardiaque total.

La moitié du débit cardiaque fœtal est oxygéné dans le placenta. Ce sang oxygéné se mélange au sang non oxygéné du fœtus dans la veine cave inférieure et l'oreillette droite. Le tiers du volume sanguin auriculaire droit se distribue aux cavités gauches au travers du foramen ovale (FOP), où il rejoint le retour veineux pulmonaire. Les deux tiers sont éjectés par le ventricule droit dans l'artère pulmonaire mais la majeure partie rejoint la circulation systémique par l'intermédiaire du canal artériel.



Circulation sanguine fœtale normale



Coupe anatomique du canal artériel

Ce sont ces communications auriculaires (foramen ovale) et artérielle (canal artériel), associées à des résistances pulmonaires élevées et placentaires basses, qui sont les éléments principaux de la circulation fœtale.

Les deux ventricules travaillent dans des conditions de charge équivalentes en raison de la communication interauriculaire qui égalise la précharge et du canal artériel qui égalise la postcharge. Environ 40% du débit cardiaque combiné (200 ml/mn/kg) est éjecté par le ventricule gauche et 60% (300 ml/mn/kg) par le ventricule droit. Le myocarde ventriculaire droit et gauche a peu de réserve et le débit cardiaque dépend essentiellement de la fréquence cardiaque et de la systole auriculaire.

Le canal artériel, chez le fœtus normal, n'est pas une structure passive se laissant dilater par le simple jeu des forces hydrostatiques. Une dilatation active secondaire à l'hypoxémie artérielle est probable. Les prostaglandines E1 et E2 ont une puissante action vasodilatatrice. Leur inhibition provoque la fermeture du canal in utero (42).

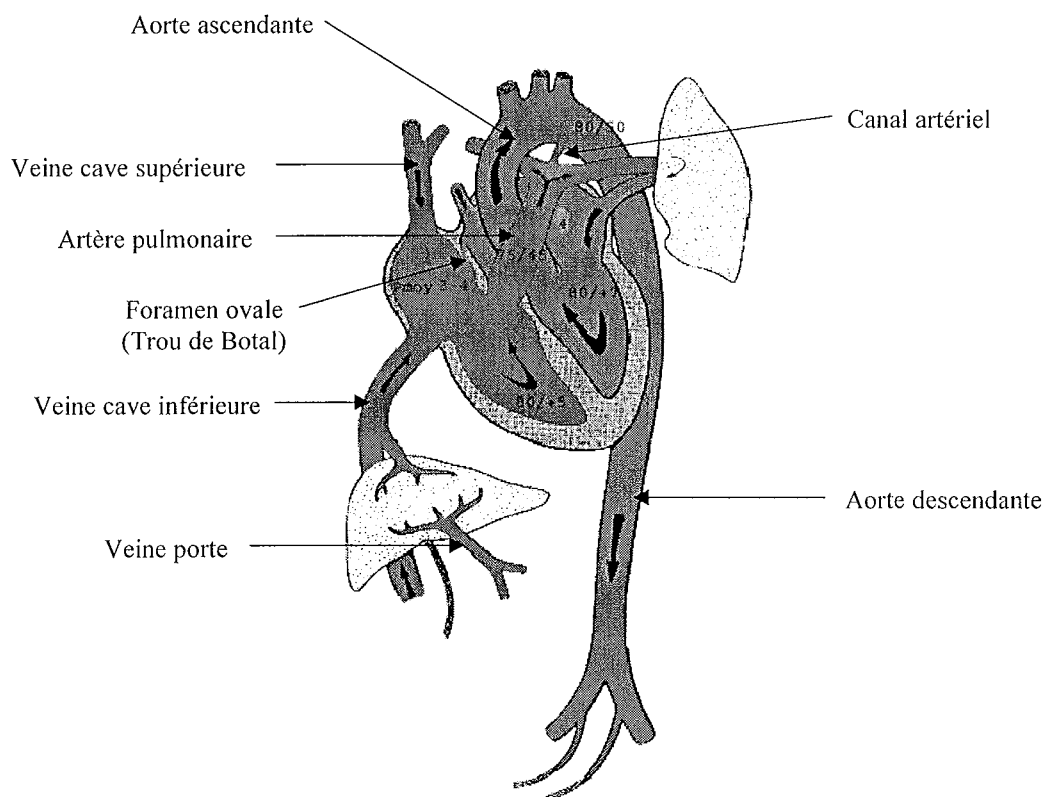
B – Adaptation néonatale immédiate

Les modifications observées à la naissance au niveau de la circulation systémique sont déclenchées essentiellement par des événements extérieurs. Plusieurs phénomènes aboutissant à la décroissance rapide des résistances vasculaires pulmonaires, surviennent simultanément (20,59) :

- Disparition de la circulation placentaire à la section du cordon ombilical

- Augmentation de la circulation pulmonaire par chute des résistances pulmonaires vasculaires.

Les premiers mouvements respiratoires entraînent une augmentation de la pression artérielle en oxygène (PaO₂) jusqu'à 70-80 mmHg et une vasodilatation des artéioles pulmonaires, ce qui provoque une chute des résistances vasculaires pulmonaires. Ces mécanismes de régulation sont fragiles et peuvent être retardés par l'anoxie, l'hyperviscosité sanguine, la fermeture prématurée du canal artériel, des troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie...) (14)



Circulation sanguine néonatale immédiate

- Fermeture du canal artériel

L'inversion de la circulation dans le canal artériel se traduit par un shunt (passage anormal de sang) gauche-droit en direction des poumons. Le canal artériel subit alors une vasoconstriction, en raison de l'augmentation de la PaO₂ et de la diminution de la concentration plasmatique des prostaglandines E qui sont catabolisées dans le poumon. Chez l'agneau, le canal est fonctionnellement fermé dans les 4 heures qui suivent la naissance (20). Chez le nouveau-né à terme, la contraction des cellules musculaires lisses de la média ductale provoque un raccourcissement et un épaississement de la paroi. Ces changements aboutissent à une fermeture « fonctionnelle » le plus souvent très précoce (dans les 12 heures qui suivent la naissance). Chez plus de 90% des nouveaux-nés à terme, il n'y a plus aucun shunt décelable en échocardiographie 15 heures après l'accouchement (47, 54). Pendant la vie fœtale, la pression partielle en oxygène à laquelle le canal artériel est exposé est d'environ 18 à 22 mmHg. Une augmentation de la pression partielle en oxygène, telle que celle créée par la ventilation à la naissance, constrict le canal artériel chez les fœtus matures. La capacité de contraction en réponse à l'augmentation de la pression partielle en oxygène, croît avec l'âge gestationnel. Elle est nulle durant les premiers mois pour augmenter à partir du deuxième tiers de la gestation jusqu'à un maximum à terme. Au neuvième mois de grossesse, la constriction du canal artériel pourrait être observée pour des PaO₂ d'environ 25 mmHg (54).

Ces travaux pourraient expliquer en grande partie la grande fréquence de la perméabilité du canal chez les prématurés, même en l'absence de maladie des membranes hyalines.

La fermeture du canal artériel s'amorce « classiquement » à son extrémité pulmonaire et progresse en direction de l'aorte. Cette fermeture est due à un phénomène mécanique par baisse de pression du côté pulmonaire combinée au shunt gauche droit qui lui même provoque un effet de succion au niveau de l'orifice pulmonaire du canal.

- Circulation sanguine en série

La fermeture du ductus arteriosus transforme la circulation sanguine foetale en deux circulations pulmonaire et systémique en série. Les deux ventricules éjectent le même débit (250 ml/mn/kg), dans des conditions de charge très différentes. Les conditions de charge du ventricule droit s'améliorent par diminution de la postcharge (baisse des résistances pulmonaires) et de la précharge (baisse du retour veineux systémique), entraînant une diminution de moitié du travail ventriculaire droit à la naissance.

Au contraire, les conditions de charge du ventricule gauche sont augmentées avec élévation de la postcharge (augmentation des résistances systémiques) et de la précharge (majoration du retour veineux pulmonaire), le travail du ventricule gauche double ainsi très rapidement.

- Fermeture du foramen ovale

Sa fermeture est initialement passive par inversion des pressions auriculaires. La pression de l'oreillette gauche augmente par augmentation du retour veineux pulmonaire. La pression de l'oreillette droite diminue par chute du retour veineux cave lié à la disparition du placenta.

- Fermeture du canal veineux d'Arantius

Le canal veineux d'Arantius unit la veine porte à la veine cave caudale au cours de la vie fœtale

La perte de la circulation ombilicale est responsable de la diminution du flux sanguin dans ce canal. Le mécanisme de fermeture du canal veineux d'Arantius reste imprécis et était considéré comme un mécanisme passif.

Certaines études récentes réalisées chez des agneaux nouveaux-nés à terme, ont montré une sensibilité du canal veineux d'Arantius à la stimulation adrénergique et aux prostaglandines E1 (59). Ce canal reste perméable et cathétérisable pendant la première semaine de vie puis se ferme définitivement par dégénérescence fibreuse.

C – Adaptation néonatale secondaire

- Au niveau du myocarde

L'adaptation postnatale se traduit par une maturation et une hypertrophie du myocarde, en particulier au niveau du ventricule gauche. Le muscle cardiaque devient plus contractile et plus compliant avec la multiplication des sarcomères qui remplacent le tissu conjonctif.

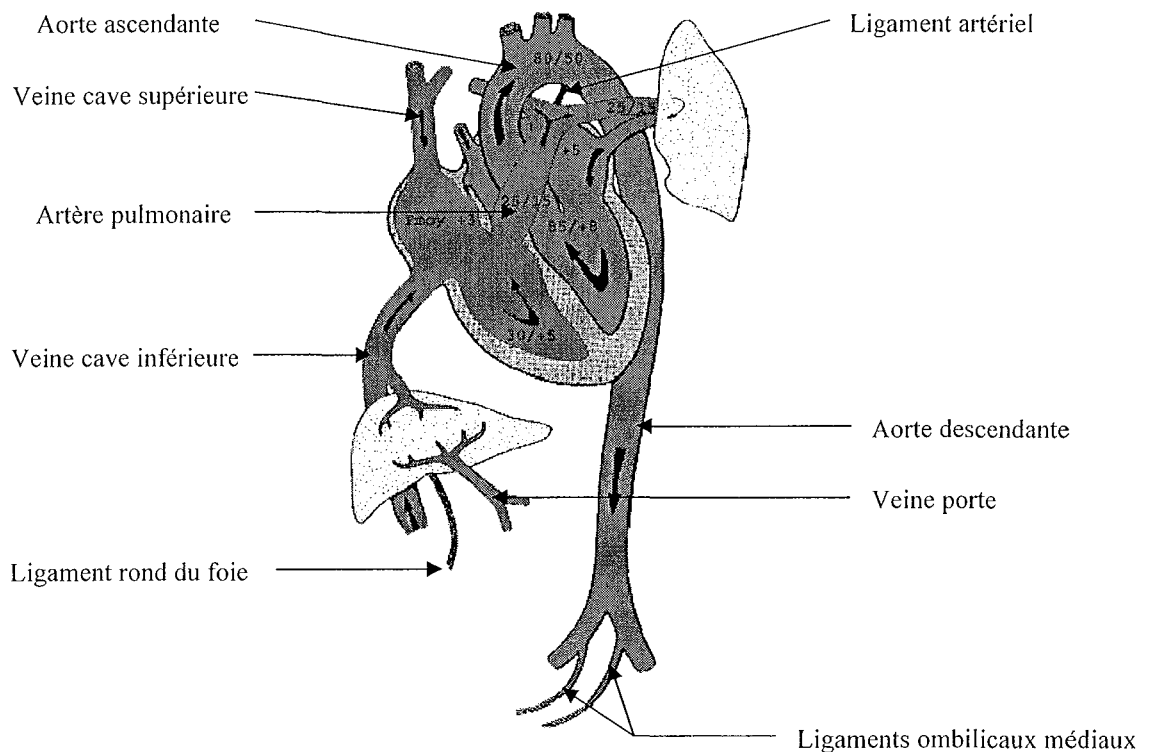
En période néonatale, la croissance du muscle se fait par multiplication des myocytes (hyperplasie) et des capillaires coronaires. Après quelques semaines de vie, la multiplication est remplacée par une hypertrophie des cellules (59).

La régulation de la croissance se fait directement par l'augmentation du travail myocardique. Le ventricule gauche s'épaissit rapidement et devient très contractile, alors que le ventricule droit s'amincit pour devenir peu contractile et très compliant.

Ces processus de croissance sont très rapides. Devant une augmentation brutale du travail cardiaque, on observe une augmentation de la synthèse protéique très précoce (dès les premières heures de vie). L'augmentation de la masse myocardique apparaît secondairement, après quelques jours de vie. Chez l'agneau, la stimulation postnatale du ventricule gauche entraîne une multiplication de sa masse par trois alors que celle du ventricule droit n'augmente pas (59).

- Au niveau du lit vasculaire pulmonaire

La maturation pulmonaire vasculaire est un phénomène physiologique fondamental qui aboutit à une baisse progressive des résistances vasculaires pulmonaires sur 2 à 4 semaines, pour passer d'un rapport des résistances vasculaires systémiques sur les résistances vasculaires pulmonaires de 2/1 à 5/1.



Circulation sanguine du nourrisson et de l'enfant

- Au niveau du canal artériel

La contraction et la migration des cellules musculaires lisses de la média du canal artériel provoquent un raccourcissement et un épaississement de la paroi ainsi qu'une protrusion de l'intima dans la lumière. Ces changements aboutissent à la fermeture fonctionnelle dans les 12 heures qui suivent la naissance chez le nouveau-né à terme (54, 59).

La deuxième étape est réalisée en 2-3 semaines, par fragmentation de la limitante élastique interne, foyers d'hémorragie et de nécrose dans la région sous-intimale. Les bourrelets s'étendent progressivement et les fibres musculaires lisses sont remplacées par du tissu conjonctif et de la fibrose, transformant la lumière du vaisseau en ligament fibreux (59).

3 - HISTOLOGIE DU CANAL ARTERIEL

Au cours de la vie fœtale, des modifications progressives de la structure du canal artériel sont observées. Elles préparent le canal artériel à une fermeture fonctionnelle rapide après la naissance.

Initialement, la structure du canal artériel se rapproche de celle des artères musculaires alors qu'il unit deux vaisseaux élastiques : aorte et artère pulmonaire. La média du canal artériel est faite de couches denses de fibres musculaires disposées en spirale (18).

Au cours du troisième trimestre, une prolifération fibroélastique intimale devient prédominante. La média s'épaissit par prolifération musculaire lisse et dépôts de collagène, d'élastine et de glycosaminoglycanes (mucopolysaccharides). Les fibres élastiques deviennent prédominantes dans l'adventice, en particulier à chaque extrémité du vaisseau.

A la fin du troisième trimestre de la gestation, le nombre de récepteurs à l'oxygène sur les fibres musculaires lisses de la média et de l'intima augmentent. Le canal artériel sera ainsi à même de répondre à l'augmentation postnatale de la concentration en oxygène par une vasoconstriction. Pour cette raison, la persistance du canal artériel est plus fréquente chez les prématurés et chez les enfants nés en altitude (59).

Après sa fermeture, l'intima présente en certaines zones un bourrelet faisant saillie dans la lumière du vaisseau et subit une prolifération post natale.

La limitante élastique interne est interrompue et fragmentée au niveau des bourrelets de l'intima.

La média est constituée de cellules musculaires lisses circulaires et concentriques. La teneur en fibres élastiques est faible. Une substance mucoïde, très éosinophile, souvent en forme de lacs, est retrouvée principalement dans le tiers intermédiaire de la média.

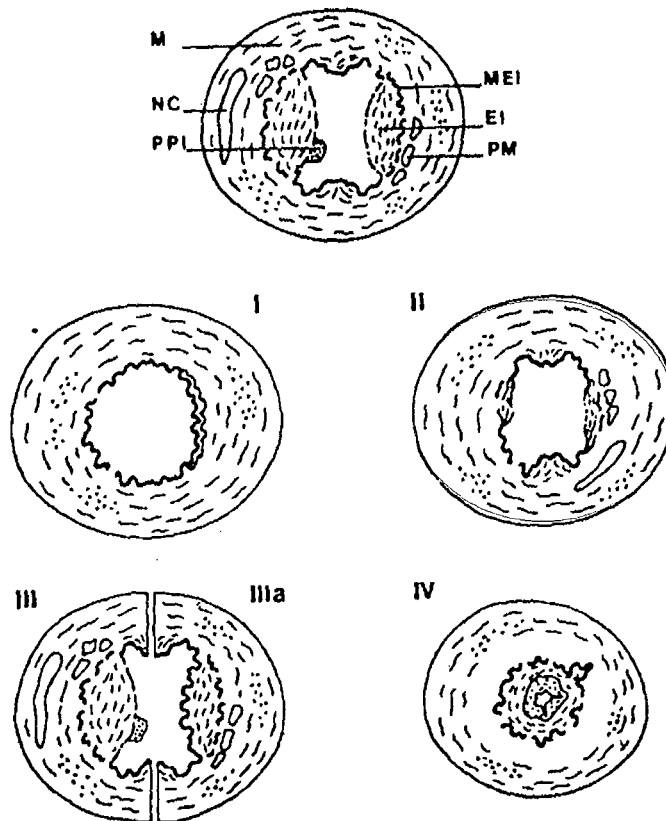
Des aspects de mort cellulaire et des plages de nécrose apparaissent à divers endroits.

Avant douze heures de vie, la limitante élastique interne est ininterrompue et dépourvue de dépôts mucoïdes.

Après deux à trois jours, apparaissent les premiers signes de fermeture anatomique du canal artériel : bourrelets de l'intima, rupture de la limitante élastique interne, dépôts mucoïdes.

La nécrose cellulaire et les processus de fibrose de la média sont plus tardifs.

Au stade de fermeture définitive, la prolifération de la média obstrue la lumière du canal ; la fibrose est prédominante. La fermeture anatomique est définitive et non réversible, sa date de survenue est très variable de huit jours à trois mois (32).



Coupes schématiques du canal artériel aux différents stades de son évolution

Stade 1 (immature) : La média (M) est musculaire, La limitante élastique interne (MEI) est unique, parfois dédoublée en certains points

Stade 2 (intermédiaire) : L'intima développe des épaissements localisés (EI) et la limitante élastique interne se fragmente, la média est le siège de plaques mucoides (PM) et de nécrose cytolitique (NC).

Stade 3 (mature) : Les épaissements musculaires de l'intima tendent à se rejoindre et la fermeture se complète par des proliférations postnatales de tissu lâche (PPI)

Stade 4 : canal oblitéré

Le stade 3A correspond à un canal mature persistant ; il existe une limitante élastique interne surnuméraire continue, immédiatement sous l'endothélium.

L'étude des cas de persistance du canal artériel montre qu'après quatre mois, les modifications anatomiques sont similaires en cas de canal isolé persistant ou associé à une autre malformation cardiaque (18).

L'étude histologique permet d'observer les éléments suivants :

- les bourrelets de l'intima vers la lumière du canal restent limités.
- La limitante élastique interne est intacte.
- Les dépôts mucoïdes sont rares dans la média, le nombre des fibres élastiques est augmenté, l'aspect extérieur du canal est peu modifié.

Le canal prend un aspect d'artère de type élastique. On peut parler d'« aortification » du canal artériel.

Gittenberger de Groot a ainsi envisagé la persistance du canal artériel comme une cardiopathie primitive liée à une anomalie de répartition du matériel élastique de la média et à la persistance de la limitante élastique interne (33).

La persistance du canal artériel sous PGE1 conduit à des constatations histologiques très différentes. Les PGE1 affectent l'intima, la limitante élastique interne et la média : les interruptions de la limitante élastique interne ne sont pas recouverts par les bourrelets de l'intima. Dans un cas de l'étude de Gittenberger de Groot, l'interruption de la limitante élastique interne s'accompagne d'une véritable lacération de l'intima, débordant sur la média (32).

Ces lésions histologiques s'associent à la présence de thrombus. Les interruptions de la limitante élastique créent des fentes qui sont remplies par l'œdème et le tissu conjonctif. La média est profondément modifiée par l'œdème qui crée de nombreux espaces clairs se différenciant des lacs mucoïdes par l'absence d'éosinophilie. On peut comparer cette média à une « éponge ».

Les anomalies prédominent sur le versant aortique du canal artériel. Les parois aortiques et pulmonaires adjacentes ne sont pas concernées par ce phénomène (60).

L'hypothèse actuelle est que la PGE1 augmente la perméabilité des vaisseaux. L'infiltration des parois maintient la lumière du vaisseau ouverte et fragilise la paroi, favorisée par le régime de flux sanguin à pression élevée.

Une observation clinique montre une extension du tissu ductal à l'aorte, dans le cadre d'une anomalie de l'arche aortique. L'anastomose chirurgicale de continuité de l'aorte a été très délicate ; le chirurgien a mis en évidence à l'examen per-opératoire une paroi fine et fragile (60).

Dans un autre cas, la suture du canal artériel s'est compliquée d'une rupture au moment du déclampage entraînant le décès de l'enfant (60). L'étude anatomique per-opératoire retrouvait un canal artériel dilaté, allongé et tortueux, aux parois violacées, oedématisées et très fragiles.

4 – CARDIOPATHIES DUCTODEPENDANTES

Un canal artériel perméable est indispensable à la survie d'un enfant porteur d'une cardiopathie ductodépendante.

De multiples classifications existent dans la littérature. Pour les besoins de cette étude, nous utiliserons celle établie par Kachaner en 1979 (40) : elle divise les cardiopathies congénitales ducto-dépendante en trois groupes.

A – Obstacles du cœur droit

Ces cardiopathies cyanogènes sont dues à un obstacle à la perfusion pulmonaire, sur la valve pulmonaire ou sur les artères pulmonaires.

Ces obstacles sont à type de :

- Sténose de la valve pulmonaire, du tronc de l'artère pulmonaire ou de ses branches
- Hypoplasie de la valve pulmonaire, du tronc de l'artère pulmonaire ou de ses branches

- Absence complète de communication entre l'infundibulum pulmonaire et l'artère pulmonaire (atrésie) avec ou sans communication inter-ventriculaire associée.

Le sang désaturé en oxygène passe des cavités cardiaques droites vers les cavités cardiaques gauches par une communication située à l'étage auriculaire (CIA ou foramen forcé, communication secondaire à la manœuvre de Rashkind) et/ou ventriculaire (CIV).

La vascularisation pulmonaire est assurée par une fraction du sang éjecté dans l'aorte, qui rejoint l'artère pulmonaire par le canal artériel. Ce sang s'enrichit en oxygène à l'étage alvéolocapillaire pulmonaire, rejoint les veines pulmonaires pour regagner les cavités cardiaques gauches. Le reste du débit sanguin éjecté par le ventricule gauche rejoint le réseau vasculaire périphérique par l'aorte descendante.

La teneur en oxygène en aval du shunt droit-gauche est la résultante des débits respectifs des deux shunts.

La tolérance de la cardiopathie dépend :

- Du degré d'obstacle entre les cavités droites et les artères pulmonaires
 - De la qualité du shunt droit-gauche assurant la décharge des cavités droites (intolérance de la cardiopathie en cas de CIA ou CIV restrictive)
 - De l'éventuelle conservation d'un débit cardiaque droit antérograde
 - Du calibre et de l'état fonctionnel du canal artériel
 - Du niveau respectif des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques
- Du débit cardiaque global

Dans les premiers jours de vie, les deux premiers facteurs évoluent peu. Ainsi certaines cardiopathies pourtant très sévères peuvent être bien tolérées dans les premières heures de vie. La cyanose n'apparaît qu'aux cris, l'état hémodynamique est correct. D'autres cardiopathies décompensent immédiatement.

Lorsque le canal artériel se ferme, les résistances vasculaires augmentent, le débit transductal et la pression partielle artérielle en oxygène diminuent. L'hypoxie et la cyanose entraînent une tachycardie, une détresse respiratoire puis une souffrance tissulaire se traduisant par une acidose métabolique. L'hypoxie est réfractaire à l'apport d'oxygène. Ceci constitue un test clinique à mettre en œuvre permettant de très fortement suspecter l'existence d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante sous-jacente.

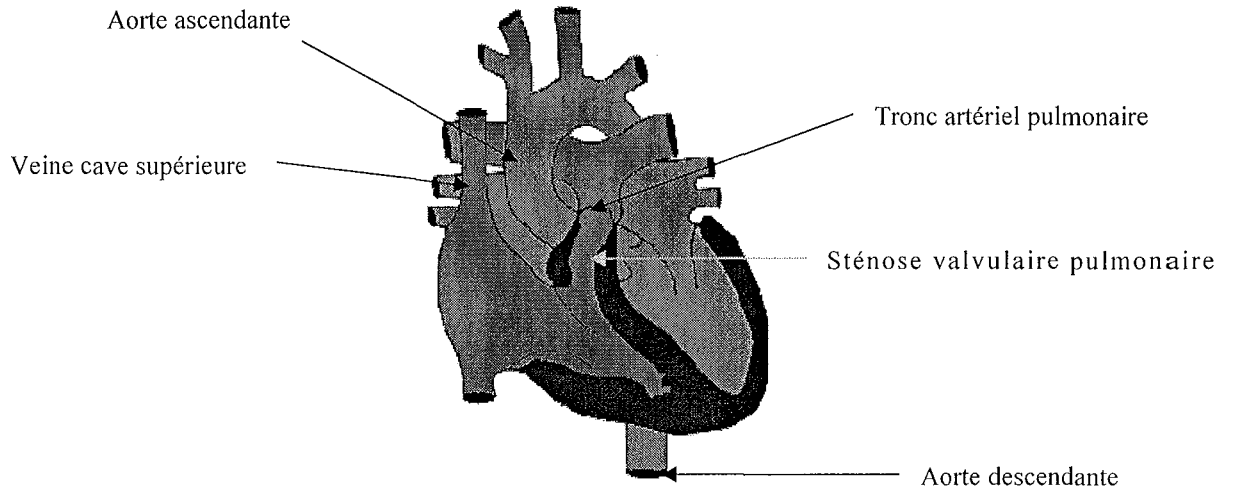
L'aggravation clinique est relativement brutale, à partir d'un seuil de fermeture du canal artériel. Les résistances vasculaires du canal artériel évoluent de façon inverse au rayon du vaisseau selon la loi de Poiseuille. La tolérance est satisfaisante au début de la fermeture du canal puis s'effondre pour une diminution supplémentaire du calibre.

Les cardiopathies décrites dans ce groupe sont :

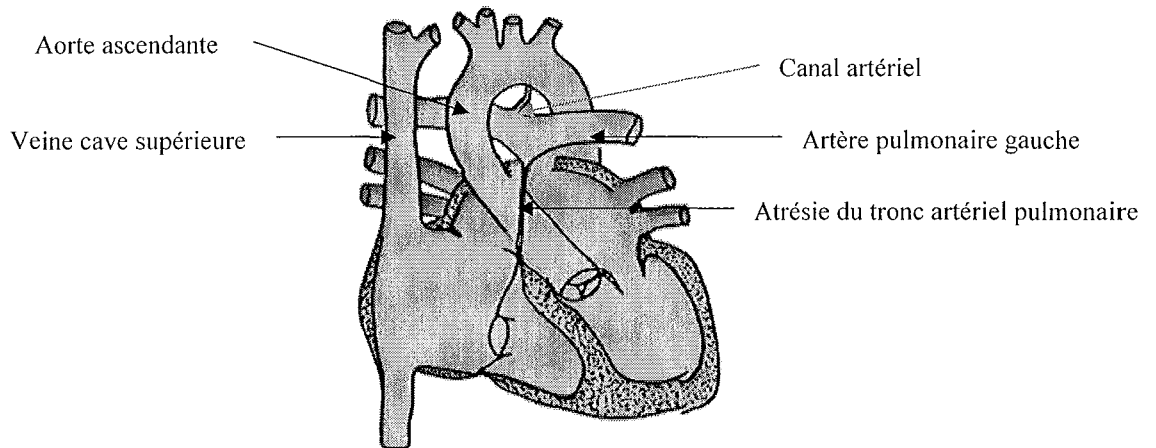
- la tétralogie de Fallot
- la sténose valvulaire pulmonaire critique
- l'atrésie pulmonaire à septum intact (APSI) ou associée à une CIV (APSO)
- l'atrésie tricuspide
- l'anomalie d'Ebstein.

Des cardiopathies plus complexes comportant un obstacle droit doivent être citées : ventricule droit à double issue (VDDI), ventricule unique.

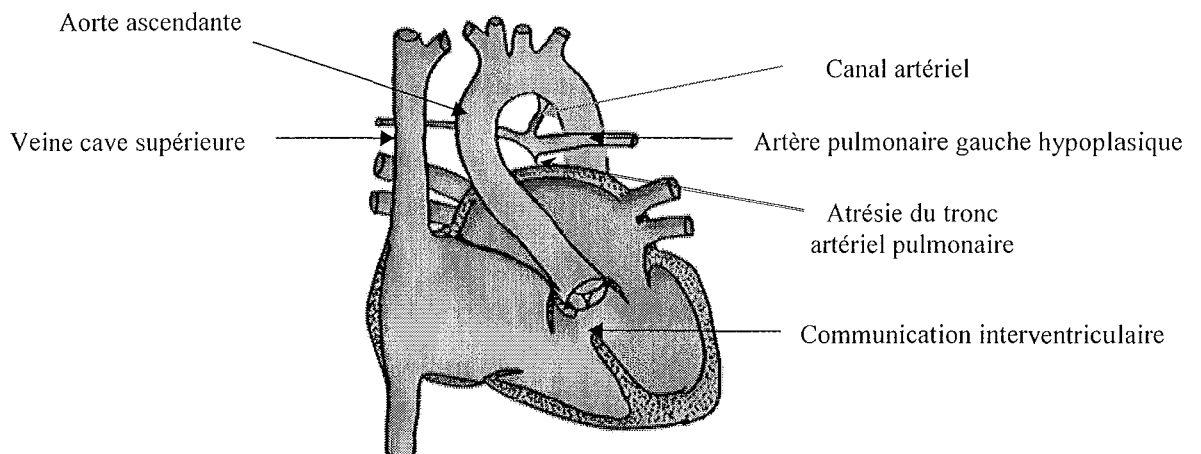
Dans les obstacles droits tels que l'atrésie pulmonaire, le flux sanguin fœtal est altéré et le développement du canal artériel est probablement anormal. Le diamètre et l'orientation du canal artériel sont anormaux par défaut de migration du canal artériel lors de son développement embryonnaire.



Sténose valvulaire pulmonaire



Atrésie pulmonaire à septum intact



Atrésie pulmonaire à septum ouvert

B – Obstacles du cœur gauche

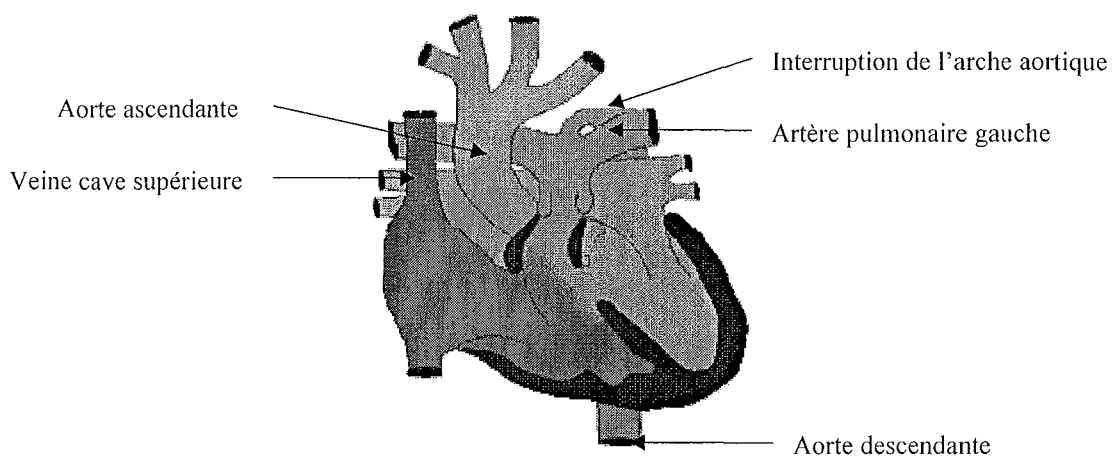
La gêne à l'éjection du cœur gauche peut être due à :

- Une hypoplasie ou une sténose sévère de la valve aortique
- Une hypoplasie ou une interruption de l'arche aortique
- Une coarctation aortique sévère (37)
- Des obstacles étagés du cœur gauche

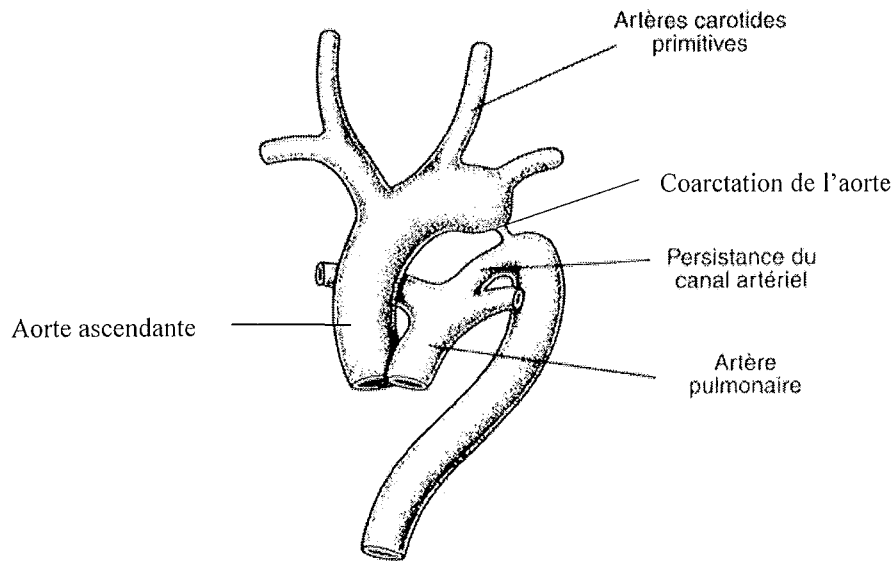
Ces anomalies peuvent s'associer dans des cardiopathies plus complexes.

Le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche se rapproche sur le plan hémodynamique de ces malformations et peut être considérée comme un « obstacle » au fonctionnement des cavités gauches. L'évolution clinique initiale est bien tolérée puis apparaît un tableau d'asystolie aigue. Les PGE1 sont utiles dans cette cardiopathie gravissime au pronostic rapidement létal et ne pouvant répondre à un traitement chirurgical conventionnel (52). Elles permettent de prendre le temps de poser un diagnostic de certitude.

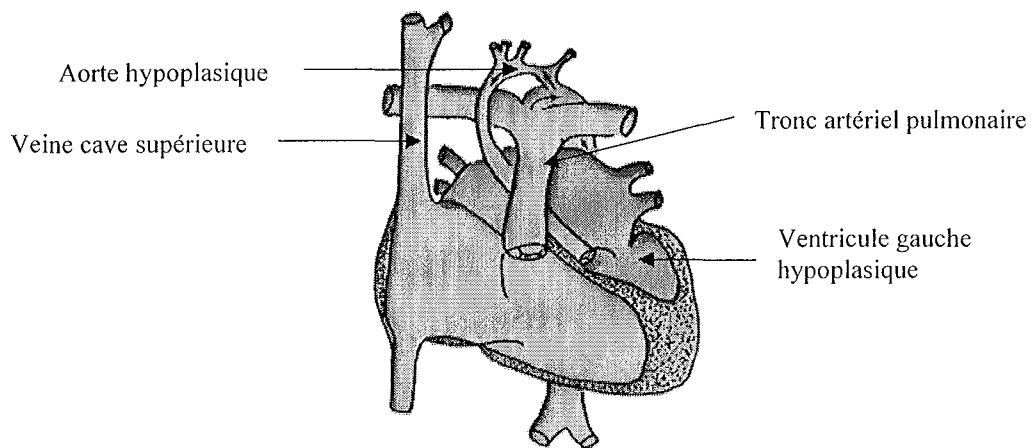
Ce type de cardiopathie ne peut être traité que par une transplantation cardiaque précoce ou par un programme de réparation chirurgical complexe (programme de Norwood), comportant une réanimation initiale très lourde et une réparation cardiaque partielle sur un mode univentriculaire.



Interruption de l'arche aortique



Coarctation de l'aorte



Syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche

Dans les cardiopathies avec obstacle du cœur gauche, le ventricule gauche présente une gêne plus ou moins sévère à l'éjection du sang vers l'aorte. Il existe un shunt gauche-droit obligatoire à l'étage auriculaire ou ventriculaire.

Ce ventricule gauche présente un degré d'hypoplasie plus ou moins marqué selon l'importance de l'obstacle.

Le ventricule droit assure l'essentiel du travail pour alimenter la vascularisation pulmonaire d'une part, mais aussi la vascularisation systémique d'autre part (via le canal artériel) par un shunt droit-gauche.

Le canal artériel a un triple rôle :

- assurer la vascularisation systémique partielle (aorte descendante) en cas de coarctation de l'aorte
- assurer la vascularisation systémique totale en cas d'obstacle valvulaire aortique très sévère (vascularisation rétrograde dans l'aorte horizontale et ascendante) : la perfusion cérébrale et coronaire dépend dans ce cas presque exclusivement de la perméabilité du ductus arteriosus
- permettre la décharge des cavités gauches

Les territoires où la vascularisation est ducto-dépendante ne seront plus perfusés à la fermeture du canal. L'hypoxie tissulaire majeure qui en résulte conduit à une acidose métabolique puis à état de choc avec défaillance polyviscérale. L'élévation de la précharge conduit à un tableau d'œdème pulmonaire puis à une insuffisance cardiaque globale. Les troubles métaboliques aggravent le tableau hémodynamique par leurs conséquences sur l'inotropisme cardiaque et sur l'excitabilité cardiaque avec un risque arythmogène intrinsèque.

Le traitement symptomatique repose sur :

- Une ventilation mécanique adaptée
- Une correction des troubles métaboliques
- Un soutien cardiaque par amines vasopressives, inotropes positifs et diurétiques

L'effet de l'ensemble de ces mesures est partiel et limité dans le temps. La réouverture du canal artériel par mise en route d'une perfusion parentérale de PGE1 représente la mesure thérapeutique fondamentale dans l'attente du traitement étiologique. Elle permet dans la plupart des cas de diminuer l'hypoxie tissulaire et de restaurer une hémodynamique correcte. L'état cardiovasculaire de ces patients est ainsi optimisé afin qu'ils puissent supporter une chirurgie néonatale.

C – Transposition complète des gros vaisseaux

Dans cette cardiopathie, l'aorte naît du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche (83).

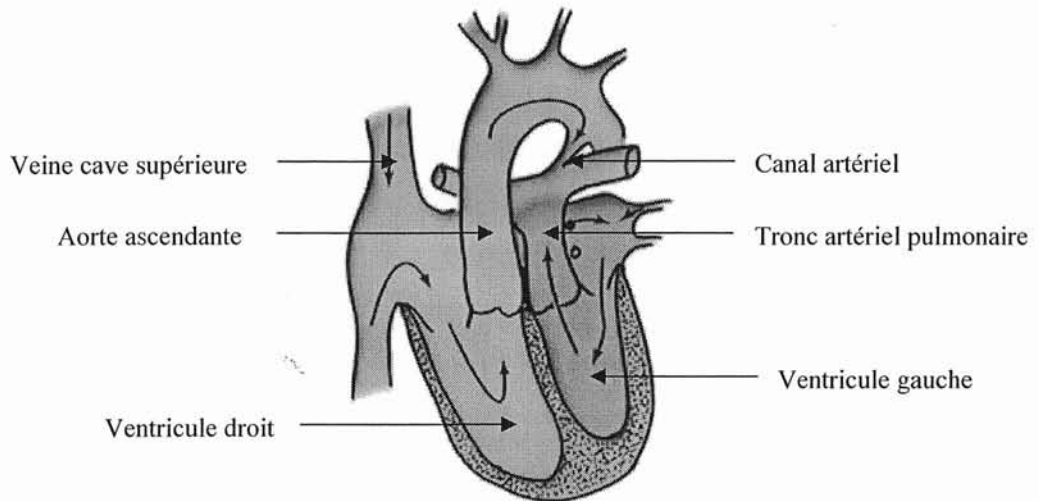
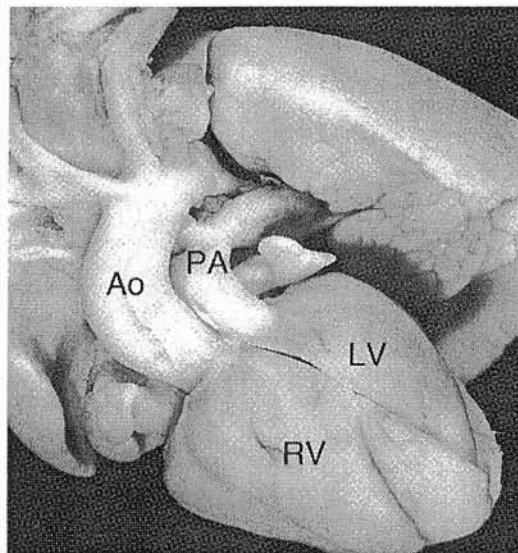


Diagramme d'une transposition des gros vaisseaux



Spécimen d'une transposition des gros vaisseaux

Ao = Aorte

PA = Artère pulmonaire

RV = Ventricule droit

LV = Ventricule gauche

La physiopathologie de cette affection est caractérisée par une désaturation artérielle périphérique majeure et une surcharge ventriculaire droite (19). Les circulations pulmonaire et systémique fonctionnent en parallèle et non en série comme chez le sujet normal. Pendant la vie fœtale, ce circuit anormal n'a pas de conséquence.

Après la naissance, il est incompatible avec une survie prolongée. Les deux circulations sont en parallèle. Le sang peu oxygéné qui arrive au cœur droit par les veines caves retourne à la périphérie par l'aorte. Le sang oxygéné passe par les veines pulmonaires et retourne aux poumons par l'artère pulmonaire. La survie dépend du mélange des sangs à travers le canal artériel, le foramen ovale ou une éventuelle communication interventriculaire associée.

Dans les formes isolées, la désaturation artérielle est précoce et intense car le mélange des sangs (mixing) issus des deux circulations pulmonaire et systémique ne se fait qu'à travers le foramen ovale. Le canal artériel joue cependant également un rôle dans ce mélange des sangs par un shunt artère pulmonaire- aorte, mais aussi et surtout dans le sens aorte-artère pulmonaire. On parle de shunt croisé. Ce mixing des sangs entraîne un accroissement du débit artériel pulmonaire et du retour sanguin à l'oreillette gauche. La pression auriculaire gauche devient supérieure à la pression droite. Si le foramen ovale est large, ce gradient favorise le shunt gauche-droit auriculaire donc améliore l'oxygénation périphérique. Mais le foramen ovale est souvent petit, l'excès de retour veineux pulmonaire dilate donc les cavités gauches. Si la taille du foramen est insuffisante, il existe un risque de surcharge des cavités gauches, même s'il s'établit un équilibre entre les débits des shunts à l'étage vasculaire et auriculaire (38). Cette faillite hémodynamique engendre une acidose et un collapsus.

Le temps fondamental de la prise en charge initiale de ces enfants est donc la création d'une communication inter-auriculaire large pour rompre le cercle vicieux de la surcharge gauche et de l'hypoxie sévère. L'atrioseptotomie de Rashkind est réalisée par voie veineuse fémorale droite ou par voie ombilicale. Elle aboutit à la déchirure de la membrane de la fosse ovale permettant la création d'une communication inter-atriale de bonne

taille. Elle doit être réalisée en urgence, même si la situation hémodynamique reste encore stable, car l'équilibre entre débit pulmonaire et débit circulant par le foramen ovale peut être rompu brutalement.

La perfusion de PGE1 augmente le shunt entre l'aorte et l'artère pulmonaire par diminution des résistances vasculaires du canal artériel. Le débit sanguin pulmonaire augmente, ainsi que le retour veineux pulmonaire à l'oreillette gauche.

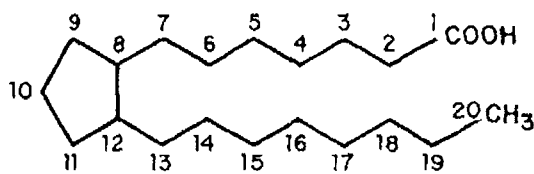
Le traitement par PGE1 est adjuvant et ne doit pas faire retarder la réalisation de l'atrioseptotomie de Rashkind dans les meilleurs délais (50). Cette manœuvre reste la préparation indispensable à une chirurgie correctrice par switch artériel, qui sera réalisée en période néonatale.

DEUXIEME PARTIE :
LES PROSTAGLANDINES

1 – DÉFINITION

Les prostaglandines appartiennent à la famille des eicosanoïdes. Elles résultent de l'oxygénation partielle de l'acide arachidonique, acide gras polyinsaturé contenant 20 atomes de carbone présent dans les membranes cellulaires. Par convention, les substances dérivées d'acides gras de structure proche de l'acide arachidonique : acide eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque, font partie des eicosanoïdes (27).

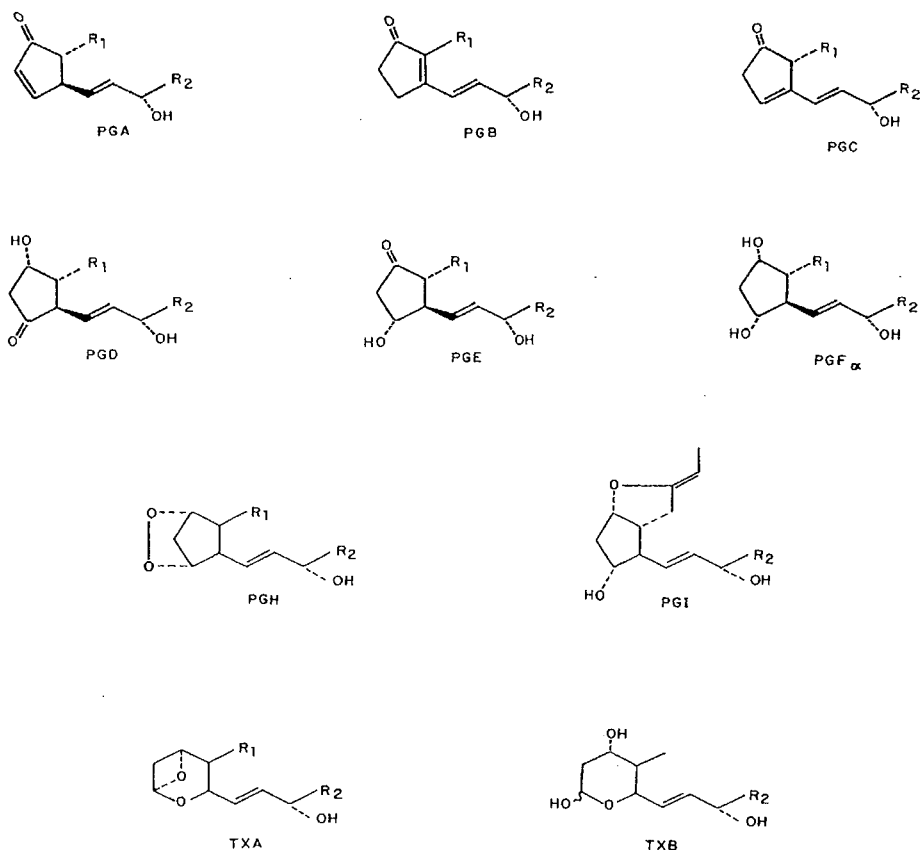
Leur squelette carboné (acide prostanoïque) est formé d'un noyau pentagonal et de deux chaînes latérales.



Acide prostanoïque

Les prostaglandines ont été réparties en six classes, dénommées de A à F selon la structure du noyau, et en trois séries 1, 2, 3 d'après la formule des chaînes latérales.

Selon la configuration du substituant en position 9, elles sont dénommées alpha ou beta.



Nomenclature des prostaglandines

Les mammifères sont incapables de synthétiser des acides gras à double chaîne carbonée en position 9. Les acides gras polyinsaturés, tel que l'acide linoléique et linolénique, sont donc des composants essentiels de leur régime alimentaire. Dans l'organisme, l'acide linoléique subit une élongation et la poursuite de sa désaturation pour former l'acide arachidonique.

Les prostaglandines G₂ et H₂ (appelées endopéroxydes) sont formées à partir d'acides gras polyinsaturés essentiels par cyclo-oxygénation enzymatique. Ces endopéroxydes peuvent, à leur tour, donner naissance, par action de synthétases spécifiques, à des métabolites actifs dont la prostacycline (PGI₂) et le thromboxane A₂, qui présentent une importance biologique fondamentale.

Contrairement aux hormones, les prostaglandines ne sont pas préformées dans les tissus, mais sont synthétisées après stimulation par divers stimulus chimiques, hormonaux et mécaniques.

2 – HISTORIQUE

1929 BURR et BURR démontrent que les conséquences biochimiques et cliniques d'une maladie induite chez le rat par un régime dépourvu en graisse, peuvent être inhibées par administration aux rats d'acide linoléique ou d'acide arachidonique (7).

1930 Un gynécologue américain, KURZROCK, étudie les effets du liquide séminal sur la réponse contractile du muscle utérin et note que certaines patientes rejettent immédiatement ce liquide séminal alors que d'autres le conservent (45).

1930 KURZROCK et LIEB poursuivent leur expérimentation en utilisant des fragments utérins isolés obtenus après chirurgie, et démontrent qu'un même fragment utérin peut se contracter ou se dilater selon le liquide séminal utilisé (45).

1935 GOLBLATT attribue l'activité biologique du liquide séminal à un composant soluble dans les solvants organiques ; ce composant serait donc de nature lipidique (34)

1936 VON EULER confirme les résultats de KURZROCK, en utilisant un extrait obtenu à partir des vésicules séminales de mouton, et démontre que le principe actif, qu'il nomme PROSTAGLANDINE, possède les propriétés d'un acide gras (93)

1960 BERGSTROM et SJOVALL isolent la prostaglandine E₁ et F₁ sous forme purifiée par chromatographie en phase gazeuse et liquide. Puis RYHAGE et STENHAGE démontrent que les prostaglandines possèdent, au niveau de leur structure, un cycle pentagonal, et vingt atomes de carbone (74).

1964 VAN DORP et al. (89) et BERGSTROM et al. (5) réalisent indépendamment la biosynthèse de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique en utilisant un homogénat de vésicule séminale de mouton. Ils identifient l'un des produits terminaux obtenus comme étant la prostaglandine E2 (PGE2).

1971 La découverte par VANE que l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la biosynthèse des prostaglandines permet de clarifier le mécanisme d'action de ces médicaments et de posséder d'importants outils pour étudier l'effet des eicosanoides (8).

1973 CARLSON et ERIKSSON utilisent avec succès la PGE1 dans les douleurs au repos chez des malades atteints d'ischémies vasculaires périphériques (9).

1975 HAMGERG et al découvrent un nouveau composé dérivé des endoperoxydes, le thromboxane A2 (36).

1976 MONCADA et l'équipe de VANE démontrent qu'une enzyme, présente dans les parois vasculaires, est capable de transformer les endoperoxydes en une substance instable qui inhibe l'agrégation plaquettaire (58). Cette substance exerce également un puissant effet vasodilatateur périphérique. Dénommée au départ, prostaglandine X, elle prendra plus tard le nom de prostacycline (PGI2).

Cette découverte permet à VANE de recevoir le prix Nobel de Médecine en 1982, qu'il partage avec BERGSTROM et SAMUELSSON.

Les découvertes du thromboxane A2 et de la prostacycline puis des leucotriènes en 1983 permettent de constater que les prostaglandines ne constituent seulement qu'une fraction des dérivés physiologiquement actifs du métabolisme de l'acide arachidonique (8).

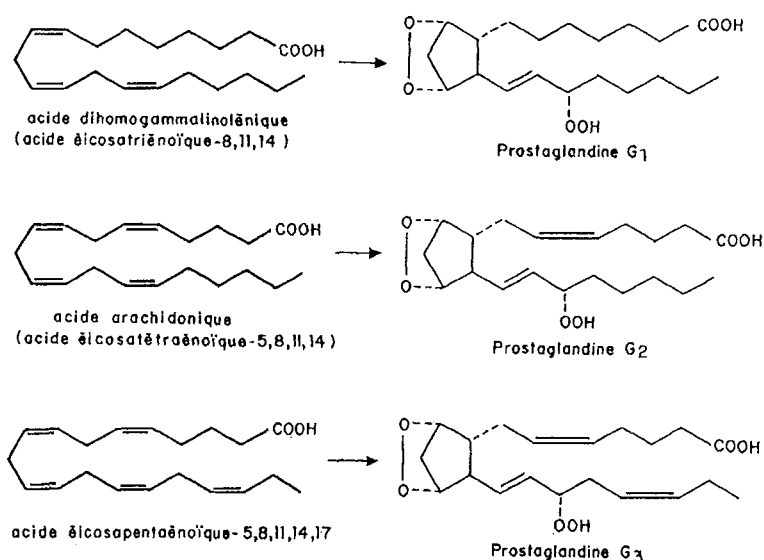
1979 La prostacycline est utilisée avec succès en Pologne par SZCEKLIK chez des malades atteints d'artériosclérose oblitérante avancée (82).

1983 BELCH et al. utilisent la prostacycline chez des malades présentant un syndrome de Raynaud (3) ou d'autres atteintes vasculaires périphériques (4).

3- METABOLISME DES PROSTAGLANDINES

A- Voies métaboliques

Les acides gras libres précurseurs des prostaglandines sont synthétisés à partir des phospholipides des membranes cellulaires, sous l'action de divers stimulus chimiques, hormonaux ou mécaniques (3, 67).



Acides gras polyinsaturés précurseurs des prostaglandines

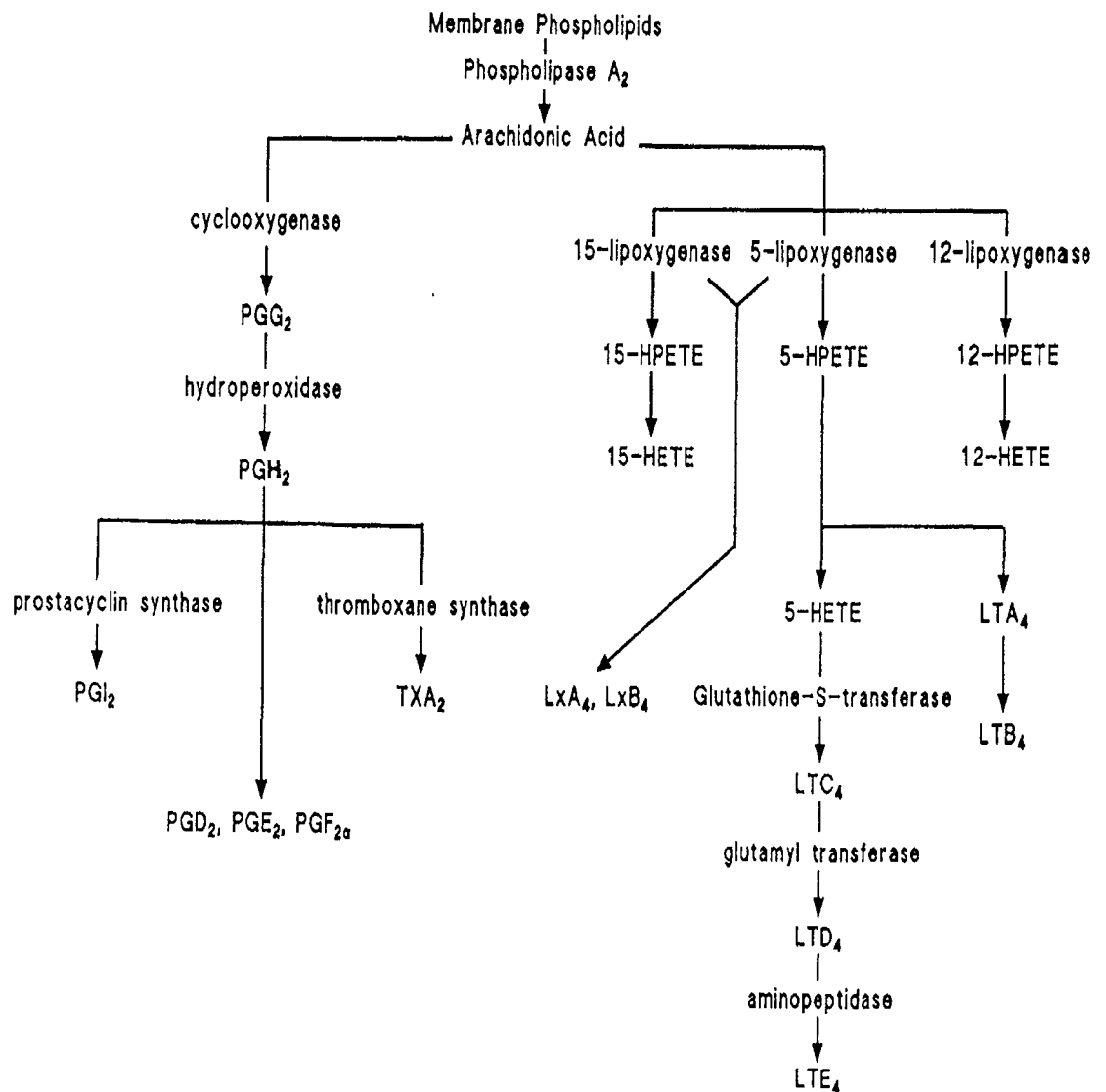
L'étape qui va permettre la libération des acides gras précurseurs à partir des phospholipides, est cruciale car elle va limiter la biosynthèse des prostaglandines (39, 48). La libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires (par hydrolyse d'une liaison ester) est catalysée par les phospholipases A2 et C. Ces enzymes clivent les phospholipides et libèrent l'acide gras. L'excès d'acides gras non utilisé sera immédiatement incorporé dans les phospholipides membranaires par réacylation.

La déacylation des phospholipides est sous la dépendance d'une protéine membranaire qui règle l'activité phospholipasique : la lipomoduline (28). La synthèse de cette protéine inhibitrice est augmentée par les glucocorticoïdes.

Deux principales voies métaboliques de l'acide arachidonique sont décrites (46) :

Par la première voie, la cyclooxygénase catalyse l'addition d'oxygène sur l'acide arachidonique pour former un endoperoxyde instable : PGG2. Ce composé est ensuite transformé par une hydroperoxydase pour former la PGH2, qui à son tour, sera métabolisée en différents composés dont la PGD2, PGE2, PGF2, PGI2 et thromboxane (TXA2). Le métabolisme de la PGH2 est variable selon le type de cellule. Par exemple, les cellules endothéliales métabolisent préférentiellement la PGH2 en prostacycline, alors que les plaquettes la convertissent en TXA2 (3,27).

La première étape de la seconde voie métabolique de l'acide arachidonique est catalysée par une enzyme, la lipoxygénase ; C'est la voie de synthèse des leucotriènes. Cette enzyme convertit l'acide arachidonique en acide 5S-hydroperoxy-6,8-trans-11,14-eicosatétraénoïque (5-HPETE). La même enzyme catalyse aussi le métabolisme du 5-HPETE en leucotriène (LT) A4, qui sera ensuite hydrolysé en LTB4 et LTC4. Le LTC4 est transformé en LTD4 et LTE4 ; Ces trois derniers composés ont été identifiés comme « responsable des réactions anaphylactiques retardées » (48).



Métabolisme de l'acide arachidonique

PG=prostaglandine

TX=Thromboxane

LT=Leucotriène

Lx=Lipoxine

HPETE=acide hydroperoxyeicosatetraénoïque

HETE=acide hydroxyeicosatetraénoïque

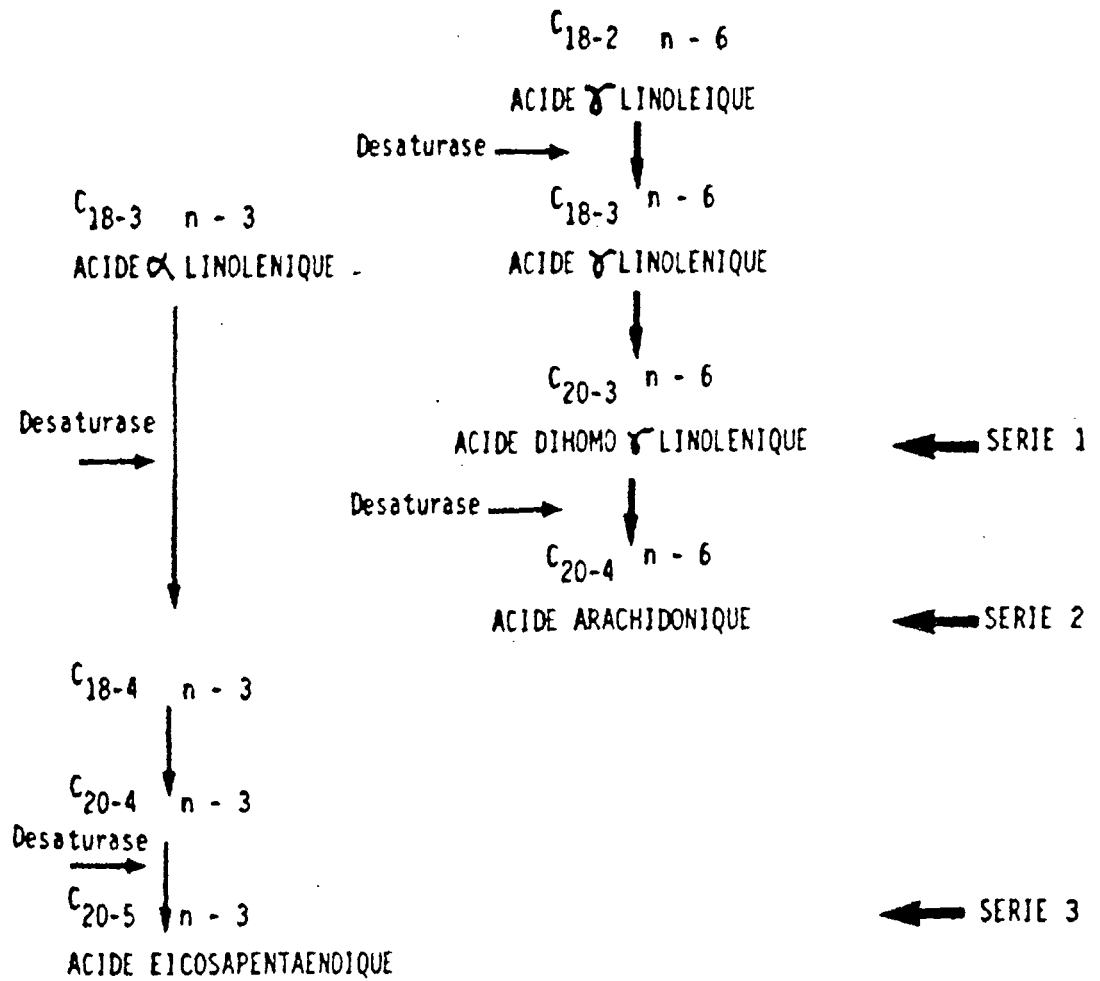
D'autres voies métaboliques de l'acide arachidonique ont été identifiées. Les voies initiées par la 5- et la 15-lipoxygénase sont prédominantes dans les polynucléaires neutrophiles et les cellules mononuclées ; alors que la voie de la 12-lipoxygénase est plus importante dans les plaquettes (48).

Les métabolites de l'acide arachidonique dérivés de la voie de la cyclooxygénase sont des prostanoides bisenoïques, ce qui signifie que leur structure chimique est caractérisée par la présence de deux doubles liaisons. Cette double liaison est notée dans leur dénomination par le suffixe 2 (exemple PGE2) (27).

Les composés dérivant de l'acide dihomog- γ -linolénique sont des prostanoides monoenoïques, caractérisés par le suffixe 1 (exemple PGE1).

Les prostanoides triénoïques (exemple TXA3) dérivent de l'acide eicosapentaénoïque par la voie de la cyclooxygénase.

ACIDES GRAS ESSENTIELS



Relations métaboliques entre les acides gras des séries 1, 2 et 3

B- Facteurs modulant la synthèse des prostaglandines

Ils agissent à deux niveaux : sur la libération des précurseurs ou sur la cyclooxygénase.

- Facteurs agissant sur la libération des précurseurs

L'étape principale limitant la synthèse des prostaglandines est la libération par hydrolyse d'une liaison ester de l'acide arachidonique à partir des phospholipides. Cette réaction est catalysée par les phospholipases A2 et C (27).

Les stimulus de la libération des précurseurs les plus connus sont les hormones polypeptidiques : l'angiotensine II, la bradykinine, l'arginine, la vasopressine, les catécholamines, la calmoduline et le calcium.

Au contraire, la phospholipase A2 peut être inhibée par des médicaments qui diminuent la disponibilité du calcium. Les glucostéroïdes inhibent de façon indirecte la phospholipase A2, en induisant la synthèse de protéines (les lipocortines), capables d'inhiber l'activité acylhydrolase (8).

- Facteurs agissant sur la cyclooxygénase

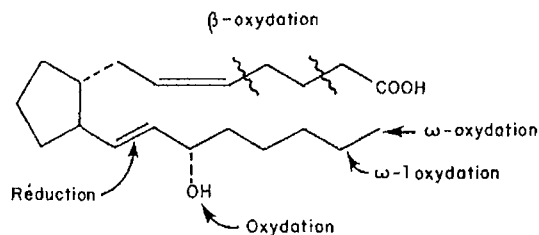
La synthèse des prostaglandines peut être bloquée à un stade ultérieur de la chaîne enzymatique au niveau de la cyclooxygénase.

De nombreux inhibiteurs sont bien connus dont l'aspirine est le chef de file. Elle bloque l'enzyme de manière irréversible par acétylation de la molécule et inhibent la synthèse de PGG2 et PGH2 et de toutes les voies qui en dérivent. Cependant, ces médicaments n'inhibent pas le métabolisme de l'acide arachidonique par les lipoxygénases (8). C'est le mécanisme de l'action antalgique et anti-inflammatoire de l'aspirine (73).

D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont également connus pour bloquer la cyclooxygénase de manière réversible : Indométacine, méclofénamate, ibuprofène. Ces médicaments pourront modifier de manière importante les mécanismes de régulation interne des prostaglandines.

C- Catabolisme des prostaglandines

Des enzymes cytosoliques ou microsomiales assurent localement la dégradation des prostaglandines par des réactions d'oxydation et de réduction (75). Les prostaglandines relarguées intactes dans la circulation sont immédiatement détruites au niveau des poumons. Près de 95 % de la PGE₂ perfusée est inactivée lors de son passage dans la circulation pulmonaire. En raison de sa position entre la circulation artérielle et veineuse, le lit vasculaire pulmonaire constitue un filtre important pour de nombreuses substances, notamment certaines prostaglandines, en agissant localement avant leur arrivée dans la circulation générale (8).



Principales réactions impliquées dans le catabolisme des prostaglandines

L'étape initiale du catabolisme des prostaglandines (relativement rapide), catalysée par des enzymes spécifiques des prostaglandines largement distribuées, fait perdre aux prostaglandines la plupart de leurs activités biologiques. Lors de la seconde étape (relativement lente), ces métabolites sont oxydés par des enzymes probablement identiques à celles responsables de la β - et ω -oxydation de la plupart des acides gras (8).

4- ACTIVITES PHYSIOLOGIQUES DES PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines ont un rôle central dans la communication et la régulation intercellulaire ; Elles furent la 1^e classe des molécules régulatrices à être décrites (3,66). L'acide arachidonique lui-même agit directement sur les cellules pour modifier leur fonctionnement. Par exemple, il peut moduler les canaux ioniques. Les prostaglandines sont directement libérées par les cellules pour agir sur un mode paracrine. Elles peuvent également pénétrer les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour exercer des fonctions endocrines (3, 19).

Les cellules cibles contiennent des récepteurs avec une spécificité relative aux différentes prostaglandines, ce qui provoque une spécificité d'action des médiateurs (3).

A – Propriétés par organe

Les différentes prostaglandines générées au cours du métabolisme des phospholipides membranaires possèdent des activités pharmacologiques diverses (76, 85). Elles sont souvent considérées comme des hormones locales, activées et inactivées près de leur lieu de production (25).

- Action sur le tractus gastro-intestinal

Les prostaglandines des séries E et F accroissent la motilité digestive et ralentissent le temps de transit. Le corollaire est la survenue de diarrhées et vomissements.

Les prostaglandines E et I₂ inhibent la sécrétion d'acide gastrique, stimulée par l'histamine, l'alimentation ou par la gastrine. L'action est directe sur les cellules sécrétantes. De plus, ces prostaglandines provoquent une vasodilatation de la muqueuse gastrique.

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme d'autres inhibiteurs de la cyclooxygénase provoquent une irritation gastrique et des ulcérations par inhibition de la production de prostacycline.

- Action sur la reproduction

Les prostaglandines F et le TXA₂, in vitro, contractent des fragments d'utérus de femmes non enceintes (85) ; A l'inverse, les prostaglandines E les relaxent. Les fragments d'utérus de femmes enceintes sont en revanche contractés par les prostaglandines F et par des concentrations basses de prostaglandines E₂ (PGE₂), tandis que la PGI₂ et des concentrations élevées de PGE₂ produisent une relaxation (8).

Par leur activité vasculaire, elles jouent un rôle dans la physiologie de l'érection et de l'éjaculation et dans le transport du sperme vers l'ovule. Elles interviennent également dans la physiopathologie de l'endométriose, la menstruation (75), l'ovulation, les contractions tubaires (85). Elles permettent l'induction du travail obstétrical.

- Action sur les systèmes inflammatoires

La prostacycline et les prostaglandines de la série E manifestent des propriétés pro- et anti-inflammatoire. L'idée que les prostaglandines E étaient des médiateurs proinflammatoires a été défendue par Vane en 1971 ; Il avait découvert que l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent la synthèse des prostaglandines et déduit que cette inhibition était leur mécanisme d'action (91). Des études plus récentes ont démontré la présence de prostaglandines E dans les exsudats inflammatoires (90). Quand elles sont présentes sur le site d'inflammation, les prostaglandines vasodilatatrices (PGE₁, PGE₂, PGI₂) modulent l'action proinflammatoire, alors qu'elles ne sont pas capables d'entraîner une extravasation des médiateurs de l'inflammation.

Les prostaglandines E peuvent potentialiser la douleur et l'œdème créés par les autres médiateurs de l'inflammation, tels que l'histamine et la bradykinine.

In vitro, les prostaglandines E diminuent l'activation des lymphocytes T en inhibant la production de cytokine IL2 (12).

- Action sur le système nerveux (19)

Les prostaglandines possèdent un rôle régulateur, en particulier dans la neurotransmission adrénergique au niveau du système sympathique périphérique. Elles sont également un médiateur probable de la pyrexie ; elles stimulent la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) au niveau des récepteurs post-synaptiques, mais leur qualité de neurotransmetteurs centraux reste à démontrer.

- Action sur le système rénal

La principale prostaglandine synthétisée dans la médullaire rénale est la PGE2 (53). Elle est générée dans les cellules bordantes des tubes collecteurs et contribue à l'excrétion de l'eau en inhibant l'action de l'hormone antidiurétique. La kallikréine est convertie en kinine dans le tube distal et stimule la production de PGE2.

L'injection d'acide arachidonique par voie artérielle rénale chez le chien entraîne une libération de rénine et une augmentation de l'excrétion sodique par l'intermédiaire de la PGE2 et de la PG12. La rénine pourrait être libérée par les récepteurs bêta-adrénergiques activés par l'hypotension systémique ou par la vasodilatation du système artériel rénal induite par la PGI2. En effet, l'administration de prostaglandines A, E et I2 abaisse la pression artérielle systémique et augmente le flux rénal plasmatique et l'excrétion de l'eau et du sodium (53).

Ces inhibiteurs de la cyclooxygénase interviennent également dans la correction des anomalies observées au cours du syndrome de BARTTER, (caractérisé par une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, une alcalose hypokaliémique, une augmentation de concentration en aldostérone et en rénine), en inhibant l'augmentation très importante de la libération de PGE2 et de PG12, observée au cours de ce syndrome, alors que la production de TXA2 reste normale (35).

- Action sur les mécanismes hémostatiques et le système cardiovasculaire

Les prostaglandines présentent une importance majeure dans les phénomènes de régulation de l'hémostase.

L'agrégation plaquettaire, essentielle dans la formation du clou hémostatique est partiellement régulée au moyen de la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A2, qui possède également des propriétés vasoconstrictrices très importantes. D'autre part, la découverte des propriétés inhibitrices et vasodilatatrice de la prostacycline sur l'agrégation plaquettaire a conduit à formuler le concept d'un « équilibre » entre prostaglandine I2 et thromboxane.

B – Activités spécifiques à chaque prostaglandine

Les propriétés vasoactives de certaines prostaglandines des séries A et E sont connues depuis longtemps (66). Elles diminuent les résistances vasculaires et la pression artérielle systémique par action directe sur le muscle lisse vasculaire. L'action de ces prostaglandines n'est pas inhibée par la réserpine, l'atropine, les agents beta-bloquant ou les antagonistes de la sérotonine (22, 63).

- Les prostaglandines A1 et A2 abaissent la pression artérielle chez le sujet hypertendu en diminuant les résistances périphériques globales ; elles augmentent le flux rénal plasmatique et l'excrétion de l'eau et du sodium.

PROSTAGLANDINE	ACTIONS
PGE1, PGE2	Vasodilatation, inhibition des polynucléaires neutrophiles Inhibition de l'activation cellulaire T Cytoprotection gastrique Inhibition de l'agrégation plaquettaire
PGI2	Vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire Hypotension artérielle
TXA2	Vasoconstriction, agrégation plaquettaire
PGA1, PGA2	Hypotension artérielle Augmentation de l'excrétion de l'eau et du sodium
PGD2	Vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire Bronchoconstriction
PGG2, PGH2	Vasoconstriction, agrégation plaquettaire Bronchoconstriction

Activités physiologiques de chaque prostaglandine

- La prostaglandine D2 possède des propriétés vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaires par stimulation de l'adénylate cyclase. Elle diminue les résistances vasculaires périphériques, mais provoque une bronchoconstriction (20).

- La prostaglandine E1 est également un puissant hypotenseur systémique et montre des propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire. Elle est bronchodilatatrice, diminue les résistances vasculaires pulmonaires, protège la muqueuse gastrique, stimule la sécrétion de rénine et relaxe les muscles lisses circulaires. Par contre, elle induit une hyperalgie et, à faible dose potentialise l'oedème (41).

- La prostaglandine I₂ ou prostacycline est le principal prostanode produit par l'endothélium vasculaire (58).

En activant l'adénylate cyclase et en augmentant les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique, elle est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (89). La PGI₂ inhibe l'ischémie produite par l'activation plaquettaire et prévient les lésions myocardiques en inhibant la libération des catécholamines à partir des terminaisons nerveuses adrénergiques. Elle inhibe également la phospholipase et la cyclooxygénase plaquettaire et augmente la séquestration du calcium.

Elle reste le plus puissant vasodilatateur connu ; Elle induit une vasodilatation artériolaire dans la circulation cérébrale, mésentérique, rénale et pulmonaire (92). Son activité hypotensive est beaucoup plus importante que celle de la PGE₂ et elle pourrait jouer un très grand rôle dans le contrôle physiologique de la pression artérielle, et dans la régulation des systèmes cardio-vasculaires (21).

- La prostaglandine I₃ possède des activités proches de la prostacycline, mais elle ne semble exister que chez certaines populations soumises à un régime diététique particulier, comme les esquimaux du Groenland.

- Les endoperoxydes PGG₂ et PGH₂, précurseurs des prostaglandines de la série 2, sont de puissants agents antiagrégants plaquettaires. Ils sont vasoconstricteurs et entraînent une bronchoconstriction. Leur action est médiée par l'inhibition de l'adénylate cyclase. Ce sont de faibles potentialisateurs de la douleur (57, 58).

- L'acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque (HETE) est agrégant plaquettaire, facteur chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles et intervient dans la réponse inflammatoire.

- L'acide 5-hydroxyperoxyeicosatétraénoïque (HPETE), précurseur de l'HETE, vasoconstricteur, principalement des fibres musculaires lisses. Il inhibe la production de PGI₂, ce qui lui confère un rôle hémostatique.

- La prostaglandine E₂ présente une activité biphasique sur l'agrégation plaquettaire ; antiagrégante aux concentrations élevées, agrégante à faible dose. Elle entraîne une vasoconstriction du muscle lisse, une bronchodilatation, une hyperalgie et peut induire le travail lors de l'accouchement.

- Le thromboxane A₂ (TXA₂) est le médiateur de l'agrégation plaquettaire et le plus puissant vasoconstricteur connu (25). Ses effets biologiques sont contraire à ceux produits par la prostacycline. La vasoconstriction s'exerce sur tous les vaisseaux mais le muscle lisse artériel cérébral serait le plus sensible à son action.

Le thromboxane A₂ aurait un rôle important dans la pathogenèse du spasme associé à une lésion cérébrale (23). Les antagonistes calciques possèdent des actions bénéfiques sur ce spasme en inhibant sélectivement la vasoconstriction des vaisseaux cérébraux induit par le thromboxane A₂ (57). Il stimule également le muscle bronchique.

Par un mécanisme encore mal élucidé, la TXA₂ semble jouer un rôle dans l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium et dans leur diapédèse au cours de la réponse inflammatoire (68).

5 - PROSTAGLANDINE E1 ET CANAL ARTERIEL

Pendant la vie fœtale, l'endothélium du canal artériel sécrète des hormones qui maintiennent activement la perméabilité ductale grâce à un puissant effet vasodilatateur ; Ce sont les prostaglandines E.

Des études in vitro ont démontré que la prostaglandine E1 peut rendre réversible la constriction du canal artériel (31, 59, 81).

Cet effet a été confirmé dans les années 70 chez plusieurs nourrissons atteints d'une malformation cardiaque, dont la survie dépend de la persistance du canal artériel (60, 61, 64, 68). La sensibilité marquée des cellules du canal artériel de l'agneau suggère que la PGE1 est la prostaglandine la plus active pour maintenir le vaisseau ouvert (15).

Friedman et al. ont montré en 1978 une corrélation entre le diamètre du canal artériel et la dose de prostaglandine injectée. L'utilisation de doses progressives d'indométacine permet de mettre en évidence une corrélation constante entre les variations de diamètre du canal artériel et la chute du taux de prostaglandine E circulante (30).

Deux études chez l'animal éclairent de façon précise les rapports entre PGE et canal artériel.

La première étude, publiée en 1980, étudie la variation des taux plasmatiques de prostaglandine E1 chez deux populations d'agneaux nouveaux nés, tous intubés et ventilés (13). Le premier groupe d'agneaux nécessite une oxygénothérapie inférieure à 25 % (groupe FiO2 25), l'autre a besoin d'une oxygénothérapie supérieure à 55 % (groupe FiO2 55). Les mesures de prostaglandines E (PGE) plasmatiques, comprennent une extraction avec une préparation de cyclohexane éthylacétate puis une purification par chromatographie à l'acide silicique. La mesure est faite par méthode radio-immunologique grâce à un sérum spécifique anti-PGE de l'institut Pasteur (Paris).

Les données hémodynamiques sont fournies par un cathéter de swann-ganz dans l'artère pulmonaire, un cathéter artériel carotidien, un cathéter

artériel ombilical placé dans l'aorte descendante, permettant aussi la mesure de la gazométrie artérielle.

Le débit cardiaque du ventricule gauche est calculé par méthode isotopique. Le débit du shunt gauche-droit par le canal artériel est évalué par la dilution d'un indicateur coloré, le vert d'indocyanine.

Les agneaux nouveaux nés ont un terme situé entre 120 et 147 jours (normale 150 jours).

Le taux plasmatique de PGE du fœtus in utero est supérieur à celui de la mère. Avant la ligature du cordon, les taux de PGE sont élevés pour tous les agneaux.

Après ligature, les taux de PGE chutent rapidement pour atteindre un plateau en 2 à 3 heures.

Les taux de PGE obtenus dans le groupe FiO₂ 25 sont significativement plus bas que ceux obtenus dans le groupe FiO₂ 55.

Le taux plasmatique de PGE obtenus après 3 heures de ligature du cordon dans le groupe FiO₂ 25 est équivalent à celui de la mère et inférieur aux fœtus in utero de même âge gestationnel.

Le taux de prostaglandine des agneaux présentant une détresse respiratoire, c'est-à-dire nécessitant une oxygénothérapie supérieure à 55 %, est plus élevé que le taux de PGE des fœtus in utero de même âge gestationnel.

La majorité des agneaux du groupe FiO₂ 55 sont des prématurés de 120 à 130 semaines de terme. Les agneaux du groupe FiO₂ 25 sont plus vieux en terme 135 à 150 semaines.

L'étude de la clairance et de la production de PGE montre que le groupe FiO₂ 55 a une clairance d'élimination diminuée et une fréquence de production plus élevée que le groupe FiO₂ 25.

Le canal artériel reste fonctionnel avec un shunt gauche droit supérieur à 20 % du débit systémique pour le groupe FiO₂ 55, et par contre se ferme avec un shunt inférieur à 20 % pour le groupe FiO₂ 25.

Cinq des agneaux nécessitant une Fio₂ basse (groupe FiO₂ 25) sont volontairement rendus hypoxiques pendant 30 minutes. Il n'y a pas de modification des taux de PGE, pour des PaO₂ atteignant jusqu'à 10 à 20 mmHg.

La deuxième étude publiée en 1983 suit le taux plasmatique basal de PGE puis après perfusion de prostaglandines E (72). Elle étudie l'effet de la PGE sur le canal artériel, sur l'hémodynamique globale et sur la gazométrie.

Les agneaux sont des nouveaux-nés à terme. Les conclusions sont les mêmes que dans l'étude précédente. Avant la ligature du cordon, le taux de PGE est élevé ; Après la ligature, il chute pour atteindre un plateau minimal en 2 à 3 heures de vie.

Le poumon est le principal lieu de catabolisme des PGE. La circulation foetale ne laisse passer aux poumons qu'environ 7 % du débit cardiaque total. Après la naissance, l'ensemble du débit cardiaque est dirigé vers la circulation pulmonaire, ce qui peut expliquer la chute rapide du taux de PGE par catabolisme pulmonaire.

De façon contemporaine à la chute du taux de PGE, les résistances du canal artériel augmentent et le shunt gauche-droit diminue.

Lors de la perfusion de PGE il existe une évolution inverse entre l'augmentation du taux de PGE et la chute des résistances du canal artériel.

De même, il existe une relation positive entre le taux de PGE et l'élévation du débit du shunt gauche droit par le canal artériel à la fois en valeur absolue et aussi en pourcentage du débit systémique. D'autres part, il n'existe pas de variation significative du pH, de la pression artérielle en gaz carbonique et en oxygène.

Sur des agneaux prématurés, le canal artériel apparaît beaucoup plus sensible à l'action de la PGE ; Il reste ouvert pour des concentrations équivalentes à 1/3 ou 1/6 de celles nécessaires aux agneaux à termes.

Par ailleurs, le taux spontané de PGE des prématurés après deux heures de vie reste supérieur au taux des agneaux à terme.

Cette plus grande sensibilité à la PGE expliquerait la fréquence de persistance d'un canal artériel fonctionnel pendant les premiers jours de vie chez les prématurés.

En conclusion, le mécanisme d'action de la PGE et son mode de régulation et de production reste mal connus. Mais la cinétique de décroissance rapide après la naissance, parallèlement à la fermeture du canal

artériel est démontrée. Le ductus arteriosus redevient fonctionnel lorsque le taux de PGE remonte.

La chute de la PaO₂ n'intervient pas sur le taux de PGE. Les nouveaux nés présentant une détresse respiratoire ont un taux de PGE élevé, mais les naissances prématurées sont surreprésentées dans ce groupe ; L'interprétation de la chute de PGE est rendue difficile par un taux spontané plus élevé que le nouveaux-nés à terme.

La relation entre pathologie respiratoire et persistance du canal artériel ne semble pas être directe, mais liée à l'immaturité des poumons (membrane hyaline, défaut de surfactant alvéolaire) et du métabolisme des prostaglandines (non involution des systèmes de production, catabolisme pulmonaire incomplet, sensibilité accrue du canal artériel de la PGE).

6 – UTILISATION CLINIQUE DES PROSTAGLANDINES

A- L'avortement thérapeutique

L'effet abortif des prostaglandines est maintenant clairement établi. Elles sont utiles dans le traitement des grossesses molaires et sont largement employées pour l'induction de l'avortement pendant le troisième trimestre (8). D'autre part, les PGE₂ et les PGF₂ peuvent induire un travail au terme et favoriser la dilatation du col.

B-Les ulcérations gastriques

La capacité de plusieurs analogues des prostaglandines de supprimer les ulcérations gastriques a été utilisée lors d'étude clinique pour prévenir ou traiter les gastrites érosives chez des patients hospitalisés en réanimation (27, 77).

La PGE1 guérit les ulcères gastriques à peu près aussi efficacement que les antagonistes H2. Elle est actuellement principalement utilisée dans la prévention des ulcères induits par les traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours.

C-Les ischémies artérielles

La PGI2 et ses analogues réduisent les lésions artérielles ischémiques dans des modèles expérimentaux chez l'animal. Aucun effet bénéfique n'a été démontré chez l'homme.

La PGI2 diminue la pression artérielle, inhibe l'agrégation plaquettaire et réduit les résistances pulmonaires chez des sujets normaux et chez des patients souffrant d'angine de poitrine (8).

D-La conservation plaquettaire et la transfusion

Les PGE1 et PGI2 sont utilisées pour améliorer la conservation plaquettaire lors des transfusions.

La PGI2 s'est également montrée utile dans la prévention de l'agrégation plaquettaire dans les systèmes de circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque et dans les circuits d'hémodialyses rénales (8).

PROSTAGLANDINE	UTILISATION
PGE1	Maintien du canal artériel fonctionnel Maladies vasculaires artérielles périphériques Conservation plaquettaire Impuissance
PGE2	Protection de la muqueuse gastrique Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal Avortement (2 ^e trimestre de grossesse) Dilatation du col utérin Induction du travail en fin de grossesse
PGF2	Avortement (2 ^e trimestre de grossesse)
Méthyl-15-prostaglandine F2	Avortement (2 ^e trimestre de grossesse) Dilatation du col utérin
Sulprostone	Avortement (2 ^e trimestre de grossesse)
Meteneprost	Avortement (2 ^e trimestre de grossesse)
Arbaprostil	Protection de la muqueuse gastrique Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal
PGI2	Maladies vasculaires artérielles périphériques Occlusion de la veine centrale de la rétine Purpura thrombopénique thrombocytopénique Syndrome hémolytique et urémique Insuffisance cardiaque congestive Ischémie myocardique Hypertension pulmonaire Hypertension artérielle maligne Circulation extracorporelle Conservation plaquettaire

Indications thérapeutiques des prostaglandines

E-L'impuissance

La PGE1 peut être utilisée dans le traitement de l'impuissance par injection intracaverneuse et provoque une érection partielle ou complète. La PGE1 est aussi efficace que la papavérine mais elle ne provoque pas d'érection prolongée et de priapisme.

F- Les cardiopathies ductodépendantes

Le canal artériel du nouveau-né est sensible aux effets vasodilatateurs des PGE1 et PGI2. Ces prostaglandines sont utilisées pour augmenter le débit sanguin pulmonaire et l'oxygénation du sang chez des nourrissons qui souffrent d'anomalies cardiaques congénitales responsables d'une diminution du débit sanguin systémique ou pulmonaire (70, 77). Actuellement, seule la PGE1 (Alprostadil) est disponible dans cette indication.

G- Perspectives

Chez l'homme comme chez l'animal, de nombreuses voies cliniques d'utilisation des PGE1 et PGI2 s'ouvrent actuellement.

Dans le choc septique et le syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte, leur utilisation sur des modèles expérimentaux a permis d'améliorer la survie, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hyperperméabilité capillaire pulmonaire (27, 77).

La découverte de deux isoformes de cyclo-oxygénase a engendré des efforts pour découvrir et développer des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 inductible (COX-2) ; Ces composés pourraient être utiles dans le traitement de maladies immunitaires ou de certains cancers, comme le carcinome colique (8).

7- UTILISATION DE LA PGE1 EN NEONATOLOGIE

A-Indications

Les indications des prostaglandines sont nombreuses chez le nouveau-né porteur d'une cardiopathie ductodépendante :

- Les obstacles du cœur droit (atrésie ou obstruction sévère de la voie pulmonaire) nécessitant une circulation dans le ductus arteriosus dans le sens gauche-droit
- Les obstacles du cœur gauche (atrésie ou obstruction très sévère de la voie aortique) nécessitant une circulation dans le sens droit-gauche dans le ductus arteriosus

D'autres malformations cardiaques peuvent tirer un bénéfice du maintien de la perméabilité ductale. C'est le cas des coarctations isolées de l'aorte pour dilater le ductus arteriosus et la région isthmique et tenter de lever au moins transitoirement l'obstacle dû à la constriction ductale. Dans les transpositions des gros vaisseaux, les PGE1 favorisent le shunt croisé et maintiennent de fortes pressions ventriculaires gauches avant correction anatomique.

Utilisées dans les cardiopathies congénitales ducto-dépendantes non cyanogènes, les PGE1 soulagent le travail ventriculaire gauche. Le sang des cavités gauches se déverse par la communication inter-auriculaire et la contrainte pariétale en pression et en volume s'abaisse. Dans ces cardiopathies congénitales partiellement ducto-dépendantes, la force de contraction du ventricule gauche devrait augmenter en réponse à la présence d'un obstacle. Cependant, le myocarde du nouveau-né est immature et ne peut répondre au stress pariétal par une hypertrophie compensatrice. La décompensation cardiaque est alors souvent très rapide.

B-Voies d'administration

L'efficacité est identique par voies artérielle et veineuse. Les complications liées aux PGE1 sont en proportion identique, sauf les manifestations de flush et de vasodilatation périphérique, qui semblent plus fréquentes par voie artérielle. Dans la majorité des cas, le flush est lié à un mauvais positionnement du cathéter perfusant préférentiellement une des branches de l'aorte, surtout l'artère sous-clavière gauche. Le changement de position du cathéter fait disparaître le flush (29).

En 1981, Silove et al. ont testé l'efficacité de la PGE2 par voie orale chez douze patients (78). La demi-vie brève oblige à des intervalles de prises courts (trois heures maximum) très contraignants. Les complications sont identiques : tachycardie, hyperthermie, apnée, mais les diarrhées sont plus fréquentes (4/12 enfants). La voie orale impose les mêmes règles de surveillance.

Actuellement, la voie veineuse en position centrale ou périphérique est préférée à la voie artérielle. La voie orale est abandonnée.

C-Posologie

La PGE1 est commercialisée sous le nom de Prostin VR® par le laboratoire pharmaceutique Pharmacia SAS. Elle est présentée en boîtes de cinq ampoules d'un millilitre contenant chacune 500 mg de produit actif.

La dose de perfusion veineuse continue de PGE1 est adaptée à l'efficacité clinique et à la tolérance. En règle générale, la posologie de la dose de charge est de 0,05 à 0,1 µg/kg/mn. Dès l'effet thérapeutique obtenu, le rythme des perfusions est abaissé à la plus petite posologie qui maintienne cet effet soit 0,01 à 0,025 µg/kg/mn (71). En cas d'échec de la dose de charge bien conduite, il ne sert à rien d'augmenter les doses : le canal est anatomiquement fermé et ne peut être réouvert. (19, 37).

Une étude publiée en 1995 par Kramer et al. montrait que des doses de PGE1 $< 0,01\mu\text{g/kg/mn}$ conservaient la même efficacité et permettaient une réduction significative de survenue d'apnée (43). Cette étude confirme des conclusions similaires parues en 1994 (80).

La stabilité de la solution ne dépasse guère 24 heures et il faut renouveler la préparation tous les jours.

D-Délai d'action

La pharmacocinétique de ces drogues est particulière. Le métabolisme des PGE est très rapide et se fait surtout dans les poumons : un seul passage dans le lit vasculaire pulmonaire suffit à convertir 70 à 80 % du taux circulant de PGE en métabolites oxydés inactifs excrétés en 24 heures par voie rénale.

L'amélioration de la cyanose et de la détresse respiratoire apparaît rapidement en 30 minutes. La perfusion de PGE1 constitue un test thérapeutique. L'inefficacité pour une posologie correcte nécessitant parfois plusieurs doses de charge évoque un canal anatomiquement fermé ; Il ne sert à rien d'augmenter les doses (40).

Dans les cardiopathies avec obstacle du cœur gauche, l'efficacité serait plus tardive et 3 à 4 heures sont parfois nécessaires pour voir apparaître un pouls fémoral palpable et la reprise de diurèse (60).

E-Durée de traitement

Le recours aux PGE1 doit être considéré comme un relais de courte durée avant une intervention et il est rare d'avoir à prolonger la perfusion au-delà de 7 à 10 jours.

L'administration de PGE1 permet la réalisation d'examen complémentaires (échographie cardiaque et cathétérisme cardiaque à visée

diagnostique), la mise en condition optimale préopératoire et le transport de l'enfant en centre spécialisé. Il s'agit d'un traitement palliatif dont le but est d'amener l'enfant dans les meilleures conditions possibles au chirurgien cardiaque pédiatrique (59).

Plusieurs cas de traitement prolongé par prostaglandines sont rapportés dans la littérature. Une observation décrite par Lewis (50) rapporte ainsi un traitement de 29 jours chez un prématuré hypotrophe porteur d'une tétralogie de Fallot inaccessible à une chirurgie palliative. Chez cet enfant, la perfusion de PGE1 a brutalement cessé au 27^e jour sur thrombose de la voie veineuse ; La symptomatologie cardiaque initiale réapparaît puis l'état clinique s'améliore de nouveau après reprise du traitement sur une nouvelle voie d'abord. Le canal garde donc son potentiel de vasoconstriction à l'arrêt de la perfusion, même après un traitement prolongé de 27 jours.

La demi-vie du produit n'étant que de 5 minutes en raison du catabolisme pulmonaire, tout arrêt de perfusion signifie l'arrêt du traitement et la constriction imminente du canal artériel. La surveillance du bon fonctionnement du cathéter de perfusion fait partie intégrante de la prise en charge initiale de l'enfant.

F- Effets secondaires

Les effets secondaires des PGE1 sont nombreux et impliquent qu'un tel traitement ne soit entrepris qu'aux prix d'une surveillance intensive : monitoring continu des fréquences cardiaque et respiratoires et de la tension artérielle. Il est souvent difficile d'imputer à ce traitement des troubles qui peuvent résulter de la cardiopathie à traiter.

Lewis et al. ont étudié 492 dossiers d'enfants traités par PGE1 en 1981 (49). Quarante cinq nouveaux-nés sur cent ont présenté au moins une complication, 15% au moins 2 complications. La moitié seulement de ces effets a pu être attribuée de façon certaine au traitement et aucun décès n'a pu lui être imputé.

- Complications cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires surviennent dans 18 % des cas au cours des 24 premières heures de traitement, et jusqu'à 32% au-delà de la 48^e heure.

Dix pour cent sont des vasodilatations cutanées, flush ou œdème, le plus souvent localisés sur le territoire vasculaire de la voie d'abord. Ces effets sont plus fréquents en cas de perfusion par voie artérielle.

Les bradycardies représentent 6,7 % des complications cardiovasculaires, les épisodes de tachycardie, 2,8 %, les arrêts cardiorespiratoires, 1,1 % et les œdèmes isolés, 1,1 % des complications cardiovasculaires.

Chez 8% des patients, survient un trouble du rythme ou une tachycardie sinusale. Cette tachycardie est dose-dépendante et la diminution de la dose de PGE1 permet de normaliser le rythme cardiaque.

L'hypotension est plus rare et touche moins de 4% des enfants.

Deux études récentes rapportent la constitution d'anévrysme du canal artériel sous PGE1 chez 2 enfants traités respectivement pour atrésie pulmonaire et persistance de la circulation fœtale. Ils ont persisté après l'arrêt des prostaglandines dans les deux cas (86, 87). Le mécanisme physiopathologique exact reste méconnu.

- Complications impliquant le système nerveux central

Ces complications surviennent dans 16% des cas dans les 24 premières heures et dans 31% après la 48^e heure. Ce sont surtout des épisodes convulsifs partiels ou généralisés, à type de myoclonies.

Il est difficile d'attribuer la genèse de l'épisode convulsif aux PGE1 sans prendre en compte l'hypoxie, les troubles métaboliques et la souffrance néonatale qui peuvent être associés.

Les électroencéphalogrammes réalisés n'ont pas mis en évidence d'activité épileptogène.

En règle générale, les épisodes convulsifs cèdent à l'arrêt des prostaglandines et sont sensibles aux benzodiazépines.

Une hyperthermie d'origine centrale est constatée dans un certain nombre d'études avec une fréquence variable de 5 à 13,8 % (22, 49). Là encore, l'origine de la fièvre est parfois difficile à attribuer au traitement par PGE1.

- Complications respiratoires

Une complication doit être isolée en raison de sa fréquence, près de 30% dans certaines études, de sa gravité et des conséquences pratiques qu'elle implique : il s'agit de la survenue d'apnées pouvant conduire à un arrêt cardiocirculatoire anoxique. Les apnées surviennent dans 11,5% des cas pendant la première heure de perfusion. Si le traitement dépasse 24 heures, la prévalence de survenue des apnées passe à 18 %.

Cette proportion est largement sous estimée en raison de la proportion d'enfants intubés et ventilés mécaniquement avant la mise en route du traitement par prostaglandines. Elle atteint 42% des cas si le poids de naissance est inférieur à 2 kg. Dans une étude publiée en 1995, le pourcentage atteignait 38% au-delà de 24 heures de traitement mais les poids de naissance ne sont pas connus (48).

C'est la complication la plus préoccupante. Elle impose une surveillance stricte de l'enfant, la disponibilité en moyen et en personnel pour assurer le recours éventuel à la ventilation mécanique. Une ventilation artificielle préventive est recommandée chez les prématurés par certains auteurs (40). Ce point peut cependant être discuté devant les risques iatrogènes majeurs de la ventilation artificielle.

- Complications métaboliques

La proportion des complications métaboliques est de 12% quelque soit la durée du traitement par PGE1. L'hypoglycémie et l'hypocalcémie sont les plus fréquentes dans l'étude de Lewis et al. (49). Cependant, aucune preuve statistique de l'imputabilité aux prostaglandines n'a pu être établie.

D'autres études citent une fréquence d'hypokaliémie à 1,1%.

- Complications gastro-entérologiques

Le plus souvent, il s'agit de distensions abdominales ou de diarrhées qui cèdent à l'arrêt de la perfusion. Plus rarement, surviennent des entérocolites ulcéronécrosantes qui peuvent éventuellement nécessiter un traitement chirurgical (11, 56). Les complications digestives surviennent dans 1,6 % des cas avant la 48^e heure et dans 10 % des cas au-delà.

L'apparition d'une distension gastrique sous PGE1 est associée dans une étude publiée en 1997 comme facteur pronostic de la survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante sur une petite cohorte de 9 enfants (44).

Des cas de sténose du pylore ont été mis en évidence chez des nouveau-nés traités par PGE1 pendant plus de 120 heures (69). La majorité des sténoses ont régressé à l'arrêt du traitement.

- Complications hématologiques

Les nouveaux-nés traités vont présenter un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée ou une thrombopénie dans 1,1 % des cas (22).

Une étude publiée en 2001 a mis en évidence une augmentation de la prévalence des hyperleucocytoses sans étiologie infectieuse ou inflammatoire chez des nouveau-nés traités par PGE1 (1). Cette anomalie est réversible à l'arrêt du traitement.

- Complications osseuses

Des études récentes semblent montrer une relation entre PGE1 et hyperostose corticale voire changements musculosquelettiques. Cet effet est dose-dépendant et réversible à l'arrêt du traitement (26, 62).

- Complications cutanées

Une étude publiée en 2000 rapporte un cas d'urticaire généralisé chez un nouveau-né traité par PGE1, sans autre étiologie retrouvée en dehors des prostaglandines (10).

TROISIEME PARTIE :

UTILISATION DES PGE1 EN

REANIMATION INFANTILE A

L'HOPITAL D'ENFANTS

1- INTRODUCTION

La PGE1 tient une grande place dans la thérapeutique des nouveaux-nés porteurs de cardiopathie ductodépendante à Nancy en raison de l'éloignement géographique du service de chirurgie cardiaque. Jusqu'en 2003, les enfants devaient être transférés après stabilisation hémodynamique vers un hôpital de la région parisienne, principalement le centre chirurgical Marie-Lannelongue. Depuis cette année, tous les enfants y compris les nouveaux-nés sont opérés au CHU de Nancy.

Notre étude est réalisée dans le centre hospitalier régional et universitaire de Nancy.

Nous tenterons de:

- Définir les caractéristiques des nouveaux-nés hospitalisés en réanimation médicale pédiatrique et recevant un traitement par PGE1 au cours de leur hospitalisation
- Décrire les cardiopathies de ces nouveaux-nés
- Analyser l'utilisation de la prostaglandine E1 (doses, durée) par l'équipe de réanimation médicale en collaboration avec les cardiologues infantiles, au sein de l'hôpital d'enfants
- Comparer les effets secondaires observés, ainsi que la tolérance et l'efficacité des PGE1 administrées, aux données disponibles dans la littérature
- Tenter d'établir une relation entre effets indésirables et dose administrée
- Tenter d'établir un protocole pour optimiser la prise en charge conjointe des enfants sous prostaglandines E1 (cardiopédiatres et réanimateurs médicaux)
- Analyser les techniques de réanimation appliquées à ces malades (traitements adjuvants, ventilation mécanique ...)

Pour des raisons de clarté de l'exposé, les valeurs statistiques seront énoncées de la façon suivante : moyenne +/- écart-type (valeur minimale - valeur maximale)

2- MATERIELS ET METHODES

- Présentation de l'unité de réanimation

La réanimation médicale infantile est située dans l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy. Le service comporte 13 lits d'hospitalisation. Une infirmière diplômée est, en règle générale, dédiée à la surveillance de deux patients.

Les nouveaux-nés atteints de cardiopathies congénitales mal tolérées sur le plan hémodynamique et/ou nécessitant un recours à la ventilation mécanique sont hospitalisés en réanimation. Leur prise en charge est conjointe par les réanimateurs pédiatriques et les cardiologues infantiles. Un cardiologue infantile et un pédiatre sont présents en permanence sur place.

- Modalités de l'étude

- ✓ Le recrutement des patients se déroule de janvier 1998 à décembre 2002 inclus, soit une période de 5 ans.

- ✓ L'enquête est rétrospective et porte sur 62 patients.

- ✓ A l'admission, chaque enfant bénéficie d'une échographie cardiaque diagnostique immédiate et de la mise en route des PGE1 la plus précoce possible, si le traitement n'a pas été instauré dans la maternité ou le service d'origine de l'enfant.

- ✓ Le traitement par PGE1 a pu être instauré par l'équipe qui prend en charge l'enfant avant son transfert à l'hôpital d'enfants de Nancy, après avis du cardiopédiatre du CHU ou à son arrivée en réanimation.

✓ L'appréciation de l'efficacité des PGE1 sur le canal artériel est évaluée en cours de traitement sur des critères cliniques, biologiques et par échocardiographies transthoraciques itératives. Certains enfants bénéficient d'un cathétérisme cardiaque à visée diagnostique ou interventionnelle, réalisé sous PGE1.

✓ Les PGE1 sont poursuivie à doses variables, en fonction de la tolérance clinique et de leur efficacité, jusqu'à la procédure de chirurgie cardiaque.

✓ Le suivi ultérieur des patients inclus est réalisé par les cardiopédiatres et les pédiatres. Un suivi pluridisciplinaire est parfois nécessaire, s'il existe des pathologies associées ou d'éventuelles séquelles. Le rythme des consultations est fonction de la pathologie initiale, du geste opératoire effectué et des lésions résiduelles éventuelles.

- Recrutement de la population

La zone géographique de recrutement est le nord-est de la France (Lorraine et Franche-Comté) et le Luxembourg. Dans le Nord - Est de la France, deux autres centres hospitaliers prennent en charge les cardiopathies congénitales: le centre hospitalier de Metz et celui de Strasbourg. Certains enfants nés en Lorraine ou en Franche-comté peuvent être orientés vers ces deux centres et ne sont pas pris en compte dans notre recrutement.

- Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude tous les nouveaux-nés (moins de 28 jours de vie) porteurs d'une cardiopathie ductodépendante traitée par PGE1, hospitalisés dans l'unité de réanimation pédiatrique du CHU de Nancy, entre le 1^e janvier 1998 et le 31 décembre 2002.

- Critères d'exclusion

Nous ne prendrons en compte dans cette série que des enfants sous PGE1 hospitalisés en réanimation infantile. Certains enfants hémodynamiquement stables ou ne répondant pas aux critères de ventilation mécanique sont directement pris en charge dans le service de cardiologie infantile. Ces patients ne seront pas retenus dans ce travail.

Pendant la durée de notre recueil, 153 nouveaux-nés porteurs d'une cardiopathie ont été hospitalisés en réanimation. Les atteintes cardiaques sont diverses : myocardite virale, myocardiopathie hypokinétique, maladie d'Ebstein peu sévère, trouble du rythme cardiaque, ventricule unique, tétralogie de Fallot, persistance du canal artériel...

Les deux tiers des enfants (91 nouveaux-nés) n'ont pas reçu de prostaglandine, et n'ont pas été inclus dans notre travail. Les 62 enfants restant ont tous reçu un traitement par PGE1 et constituent notre population.

- Analyse statistique

La réalisation d'un fichier informatisé à partir de toutes les informations obtenues a permis une exploitation statistique. Ces données ont été traitées grâce aux logiciels Microsoft Excel et Word et au logiciel de statistique Sesimstat, édité par le Pr Legras.

Les tests statistiques utilisés sont le χ^2 si l'effectif est supérieur à 20, le test d'Anova paramétrique, le test de Student-Fischer et le test de correction de Yates.

Une différence a été reconnue comme significative lorsque $p < 0,05$.

3- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

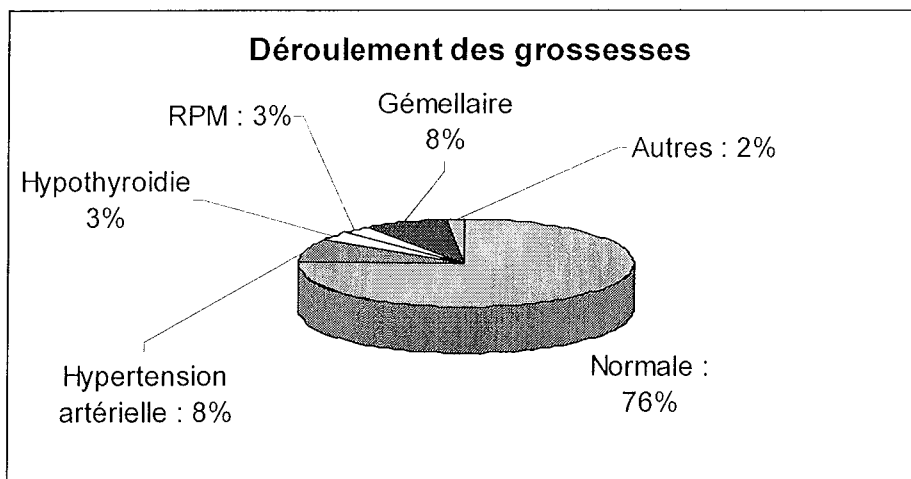
A- Données générales

- Sexe

Le sexe ratio est de une fille pour 1,3 garçons. La population se répartie en 27 filles (43,5%) et 35 garçons (56,4%).

- Déroulement de la grossesse

Trois quarts (76 %) des grossesses se sont déroulées sans incident. Durant les grossesses, une hypertension artérielle est notée dans 8 % des cas dont un cas de toxémie gravidique et une hypothyroïdie dans 3 % des cas. Trois pour cent des femmes présentent une rupture prématurée des membranes et 8 % des grossesses sont gémellaires. Une autre mère est porteuse d'un diabète gestationnel et une mère est atteinte d'un diabète de type 2. Une femme a présentée une hypertension artérielle et une rupture prématurée des membranes.



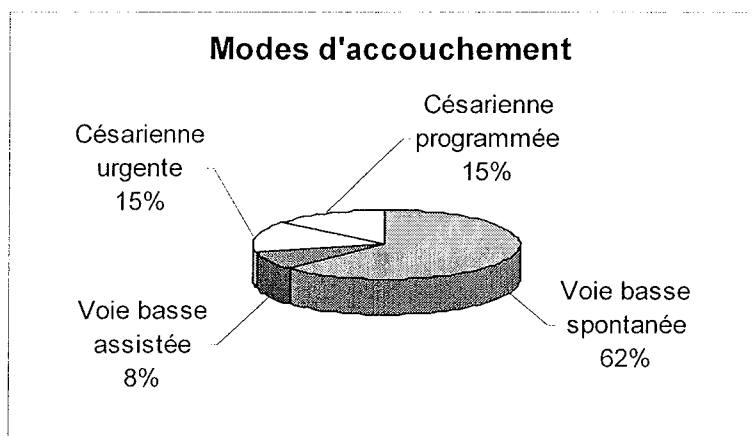
Parmi les grossesses sans incident notable, une femme est porteuse d'un utérus bicorné, une grossesse est induite par fécondation in vitro. Une mère présente une psychose maniaco-dépressive et une autre, un alcoolisme chronique.

- Mode de naissance

Les enfants sont nés par voie basse spontanée dans 62 % des cas, et par voie basse assistée ou déclenchée dans 8 % des cas.

Quinze pour cent des nouveaux-nés ont nécessité une césarienne programmée pour dystocie foeto-maternelle ou utérus cicatriciel.

Quinze pour cent des enfants sont nés par césarienne en urgence d'indication fœtale ou maternelle.



- Contexte de la naissance

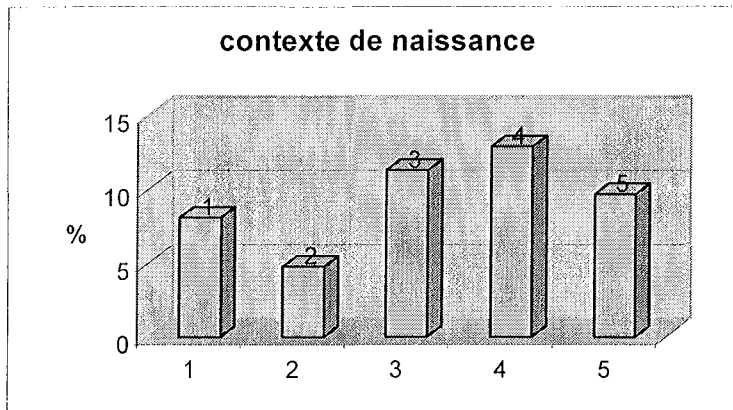
Aucune maladie des membranes hyalines n'a été observée. Huit pour cent des enfants souffrent d'inhalation de liquide amniotique méconial, 4,8 % de retard de croissance intra-utérin.

Sur le plan génétique, 9,7 % sont porteur d'un syndrome polymalformatif non étiqueté et 9,7 % ont une délétion 22q11 documentée. Un nourrisson souffre d'un déficit en facteur V Leiden. Un autre est porteur d'un rein unique associé à une tumeur occipitale.

Une suspicion d'infection materno-fœtale (absence de preuve bactériologique, mais présence de critères clinicobiologiques entraînant une antibiothérapie de durée inférieure

ou égale à trois jours) est présente chez 11,3 % des enfants. L'infection est considérée comme certaine dans 12,9 % des cas grâce à une preuve bactériologique associée à un syndrome inflammatoire clinique et biologique.

Deux naissances se sont déroulées dans un contexte de souffrance fœtale aigue.



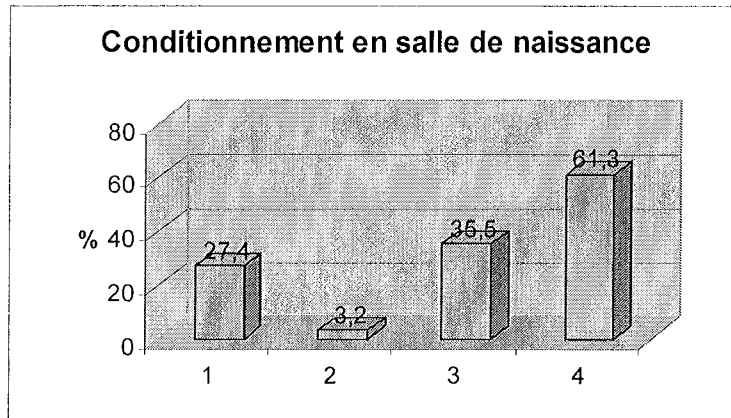
- 1- Inhalation de liquide amniotique méconial
- 2- Retard de croissance intra-utérin
- 3- Suspicion d'infection materno-fœtale
- 4- Infection materno-fœtale vraie
- 5- Polymalformation

- Adaptation néonatale

24 enfants (38,7%) ont nécessité une prise en charge en urgence par les pédiatres néonatalogues en salle de naissance.

Le score d'apgar à une minute est inférieur ou égal à 7 chez 7 enfants et inférieur à 4 chez 8 autres enfants. A 5 minutes, il est encore inférieur ou égal à 7 chez 8 enfants et égal à 1 pour un enfant.

Vingt-sept pour cent des nouveaux-nés sont intubés et placés sous ventilation mécanique dès la salle de naissance. Une ou plusieurs injections d'adrénaline et un massage cardiaque externe à la naissance ont été nécessaires chez 3,2 % des enfants. Le recours à une oxygénothérapie sans intubation nasotrachéale a été pratiqué chez 35,5 % des patients.



- 1- Ventilation mécanique invasive
- 2- Adrénaline et massage cardiaque externe
- 3- Oxygénation en pression positive continue au masque
- 4- Prise en charge de puériculture par la sage-femme

- Terme et poids de naissance

L'âge gestationnel moyen des enfants pris en charge est de 38,3 semaines +/- 1,78 semaines d'aménorrhée (32-41 semaines).

L'âge gestationnel précis manque dans deux dossiers, mais les deux enfants sont nés à terme.

Le poids moyen est de 3087,25 grammes +/- 682,4 grammes (1300-4500 grammes). Deux dossiers ne contiennent pas le poids précis mais la notion d'un poids conforme à l'âge gestationnel dans les deux cas, permettant d'inclure les deux enfants entre les extrêmes de poids obtenus.

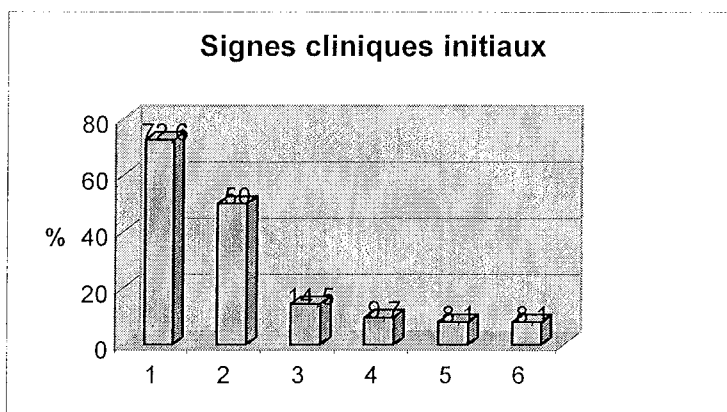
- Mode de révélation

Trente-sept pour cent seulement des enfants bénéficient d'un diagnostic anténatal.

Le délai d'apparition des premiers symptômes est en moyenne de 32,27 heures +/- 94,6 heures (0-384 heures). Pour 28 enfants (45,1%), la décompensation a été immédiate en salle de naissance.

Les signes d'appel permettant de suspecter une cardiopathie congénitale sont :

1 - Cyanose	72,6 %
2 - Détresse respiratoire aigue	50 %
3 - Souffle cardiaque	14,5 %
4 - Trouble alimentaire	9,7 %
5 - Bradycardie	8,1 %
6 - Hépatomégalie	8,1 %



Dans un cas, la suspicion de cardiopathie congénitale (coarctation de l'aorte) a été secondaire à la découverte inopinée, à l'examen du 5^e jour de sortie de maternité, d'une disparition des pouls fémoraux sans autre symptôme associé.

- Age à l'admission en réanimation

L'âge moyen est de 1,66 jours +/- 3,31 jours (post-natal immédiat - 16 jours de vie). Trois enfants ont été admis au-delà de 10 jours de vie : 2 sont porteurs de coarctation de l'aorte et une souffre d'une hypoplasie isthmique aortique avec myocardiopathie (myocarde non compacté).

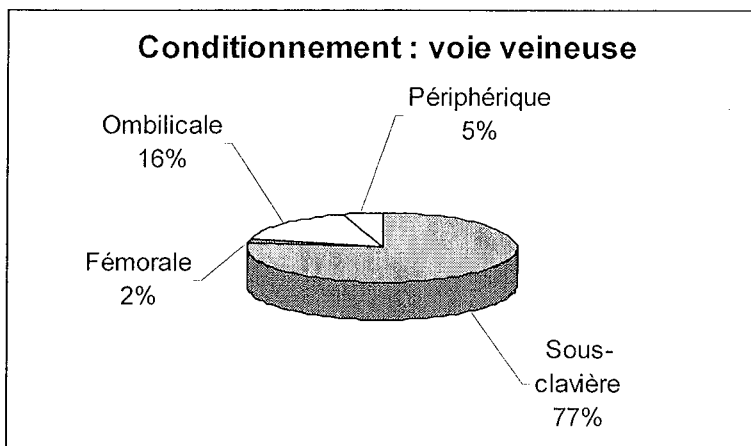
Le sous-groupe des enfants porteurs d'une coarctation aortique isolée ou associée à une hypoplasie de l'aorte, non diagnostiquée en période anténatale a un âge moyen à l'admission de 6,88 jours.

Tous les enfants porteurs d'une cardiopathie diagnostiquée en anténatal ont été hospitalisés immédiatement à la naissance en réanimation.

- Conditionnement des enfants en réanimation

Un accès veineux central est mis en place chez 95,2 % des enfants : 77 % de voie sous-clavière, 2 % de voie fémorale et 16 % de cathéter veineux ombilicaux. Cinq pour cent des enfants reçoivent leur traitement par prostaglandines par un accès veineux périphérique.

Quatre-vingt dix pour cent des patients inclus sont intubés parmi lesquels 25,8% l'ont été en salle de naissance par l'équipe de néonatalogie.



- Signes cliniques à l'admission

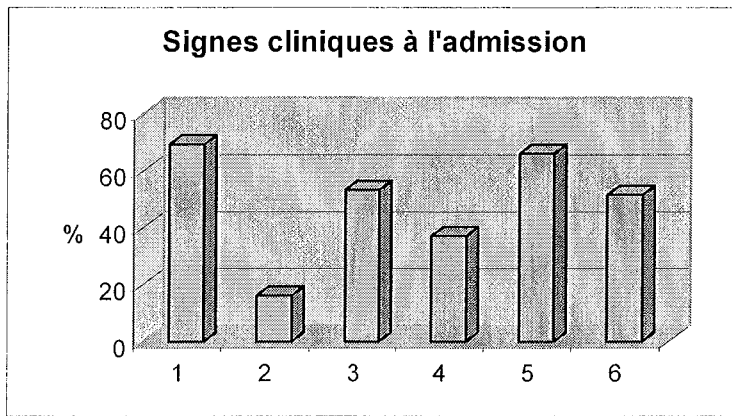
L'examen clinique à l'admission permet de mettre en évidence les signes cliniques suivants :

- 1- Souffle chez 69,4 % des enfants
- 2- Galop gauche chez 16,1 % des enfants
- 3- Oligoanurie chez 53,2 % des patients
- 4- Abolition des pouls fémoraux chez 37,1 % des enfants
- 5- Détresse respiratoire chez 66,1 % des enfants

Les enfants intubés avant leur admission ont été inclus dans le groupe des nouveaux-nés présentant une détresse respiratoire.

- 6- Hépatomégalie chez 51,6 % des nouveaux-nés

Trois nouveaux-nés sont porteurs d'une fracture de clavicule per-partum.



- Données biologiques à l'admission

La grande majorité des enfants ne présente aucune défaillance viscérale à l'admission en réanimation.

Le pH capillaire moyen est à $7,33 \pm 0,13$ (6,88-7,59).

Le taux de bicarbonates mesurés sur le prélèvement capillaire est à $19,42 \pm 5,66$ (3-26,3).

Ces deux informations manquent dans 7 dossiers.

B- Echocardiographie diagnostique à l'admission

Réalisée par un opérateur entraîné, l'étude échocardiographique couplée au doppler permet de mettre en évidence les éléments suivants :

- Une coarctation de l'aorte est retrouvée dans 18 cas :
 - 8 fois isolée
 - 4 fois associée à une hypoplasie de l'aorte
 - 1 associée à un myocarde non compacté
 - 2 coarctations dans le cadre d'obstacles étagés du cœur gauche
 - 2 associées à une malformation de Taussig-Bing (ventricule droit à double issue avec transposition des gros vaisseaux)
 - 1 forme associée à une transposition des gros vaisseaux

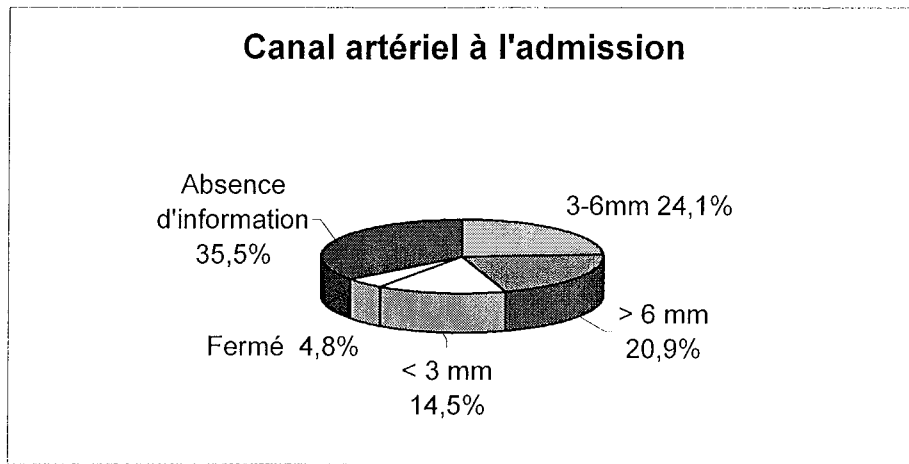
- Une hypoplasie significative de l'aorte est retrouvée dans 11 patients :
 - 2 associées à une malformation de Taussig-Bing
 - 2 associées à une coarctation vraie
 - 2 associées à une coarctation modérée
 - 3 associées à une hypoplasie du ventricule gauche
 - 2 dans le cadre d'obstacles étagés du cœur gauche
- Des anomalies, parfois associées, de la valve aortique sont observées chez 15 patients :
 - 2 atrésies
 - 5 hypoplasies
 - 8 bicuspidies
 - 2 dysplasies
 - 4 insuffisances aortiques dont 3 de grade 1 et 1 de grade 2

Un enfant est porteur d'une dysplasie valvulaire aortique avec sténose. Un autre patient souffre d'une hypoplasie avec bicuspidie. Une seule insuffisance aortique survient de façon isolée, sans autre anomalie de la valve aortique.

- Lors de l'échographie diagnostique initiale, le canal artériel apparaît :

- Fermé	3 cas (4,8 %)
- Petit (< 3 mm)	9 cas (14,5 %)
- Large (3 à 6 mm)	15 cas (24,1 %)
- Très large (> 6mm)	13 cas (20,9 %)
- Information incomplète dans 22 dossiers	(35,5 %)

Dans ces dossiers, le diamètre du canal artériel n'est pas mentionné sur les comptes-rendus d'échographies cardiaques. En accord avec les cardiopédiatres, ces canaux artériels ont été considérés comme perméables. En effet, dans le cas contraire, l'information est nécessairement notifiée en raison de son caractère péjoratif.



- La fonction ventriculaire gauche apparaît altérée chez 11 enfants (17,7%).
- La valve mitrale apparaît dysplasique dans 7 cas et hypoplasique dans 5 cas. Douze pour cent des enfants présentent une insuffisance mitrale.
- Dix-neuf pour cent des enfants sont porteurs d'une communication inter-auriculaire.
- Vingt-neuf patients (46,7%) sont porteurs d'une communication inter-ventriculaire. Dans huit cas, il s'agit de communications multiples. Leur localisation est perimembraneuse dans 19 cas et musculaire dans 20 cas.
- Une sténose de la voie pulmonaire est présente chez 18 patients (29%). Elle est développée aux dépens de l'appareil valvulaire dans la majorité des cas. Seules deux sténoses touchent l'appareil sous-valvulaire. La valve pulmonaire présente une sténose dans 15 cas, une bicuspidie dans un cas et une dysplasie dans deux cas.
- L'étude échographique du ventricule droit met en évidence à l'admission :
 - 5 ventricules droits dilatés
 - 4 formes hypoplasiques
 - 2 ventricules droits hypertrophiés
 - 2 cas de contractilité altérée

- La valve tricuspide est dysplasique dans 4 cas, sténotique chez 2 enfants et atrésique chez 1 enfant. Un autre patient est porteur d'une anomalie d'Ebstein sévère.
- Vingt-neuf pour cent des enfants sont porteur d'une insuffisance tricuspidiennne. L'enfant porteur de l'anomalie d'Ebstein a une insuffisance de grade III. Un enfant porteur d'une dysplasie polyvalvulaire a une insuffisance de grade IV.
- Les autres anomalies retrouvées sur ces échographies initiales sont :
 - Drainage cave anormal chez une patiente
 - Veine cave supérieure gauche chez 4 patients
 - Hypertension artérielle pulmonaire chez 3 enfants

C- Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies étudiées dans cette étude se répartissent de la façon suivante :

- Transposition des gros vaisseaux (TGV)	22 (35,5 %)
- isolée	11
- avec CIV et hypoplasie de l'aorte	1
- avec CIV	5
- avec CIV et sténose valvulaire pulmonaire	3
- avec CIV et VDDI (malformation de Taussig-Bing)	2
 - Coarctation de l'aorte	 11 (17,7 %)
- isolée	5
- avec CIV	1
- avec hypoplasie de l'aorte et bicuspidie	2
- avec hypoplasie de l'aorte	2
- avec hypoplasie de l'aorte et CIV	1
 - Sténose valvulaire pulmonaire	 6 (9,6 %)
- isolée	5
- avec VDDI et CIV	1

- Atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO)	4 (6,4 %)
- Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	3 (4,8 %)
- ventricule unique de type B	1
- avec hypoplasie de l'aorte	1
- avec atrésie de la valve aortique et mitrale	1
- Atrésie pulmonaire à septum intact (APSI)	3
- Obstacles étagés du cœur gauche	3
- Interruption de l'arche aortique	3
- Hypoplasie de l'aorte sans coarctation vraie	2
- isolée	1
- avec myocardiopathie	1
- Ventricule droit à double issue de type Fallot (VDDI)	1
- Atrésie tricuspide	1
- Sténose valvulaire aortique critique	1
- Malformation d'Ebstein sévère	1
- Drainage cave anormal	1

La répartition par sexe de chaque cardiopathie met en évidence une prédominance masculine pour la transposition des gros vaisseaux (sexe ratio 3/1) et pour la coarctation aortique (sexe ratio 2/1). Pour les autres cardiopathies étudiées, il n'existe pas de différence selon le sexe.

D- Traitement par PGE1

- Début du traitement

Dans 68,1% des cas, le traitement a été débuté avant l'admission en réanimation infantile à l'hôpital d'enfants.

- Durée du traitement

L'information manque dans 4 dossiers. La prostaglandine a pu être poursuivie dans tous les autres cas jusqu'à la chirurgie, quand elle était requise. La durée moyenne des perfusion de PGE1 est de 134,07 heures +/- 112,41 heures (6-480 heures).

Les effets secondaires ont parfois nécessité une réduction de la posologie, mais les PGE1 ont, dans tous les cas, été poursuivies jusqu'à la chirurgie programmée.

Trente enfants (48,4%) ont reçu plus de 48 heures de traitement parmi lesquels 9 enfants (14,5%) ont reçu plus de 10 jours.

- Efficacité

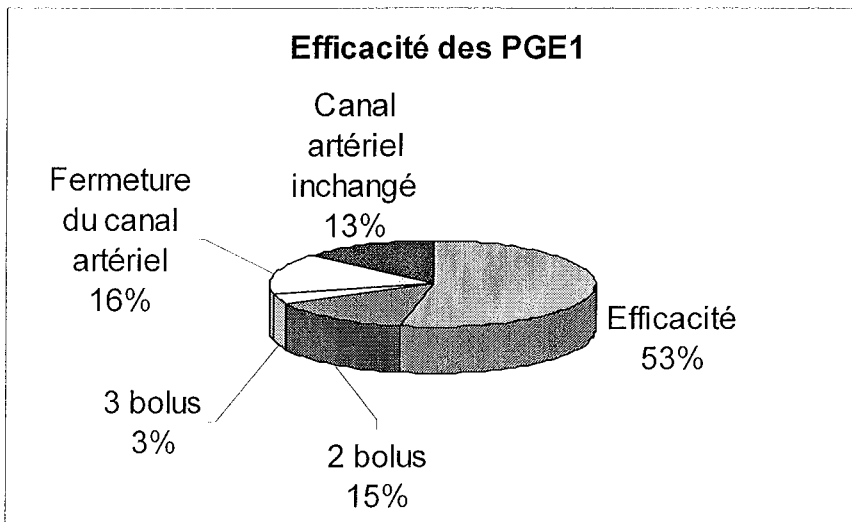
L'efficacité du traitement a été jugée sur des critères cliniques, biologiques et échographiques quotidiens.

La perfusion de PGE1 a été d'emblée efficace chez 53 % des nouveaux-nés.

Neuf enfants (15 %) ont nécessité une deuxième dose de charge pour éviter la fermeture de leur canal artériel ou pour ouvrir un canal artériel déjà fermé. Deux nourrissons (3 %) ont eu besoin d'une troisième dose de charge.

Seize pour cent des patients ont vu leur canal artériel se fermer malgré la répétition des doses de charge de PGE1 bien conduites.

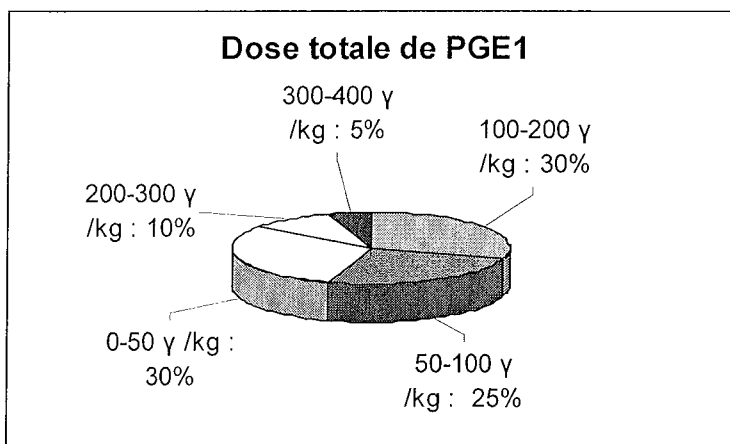
Chez 13 % des nouveaux-nés, la perfusion de PGE1 n'a entraîné aucune augmentation du diamètre du ductus arteriosus, évalué en échocardiographie. Ces 8 enfants avaient un canal artériel fermé (3 patients) ou inférieur à 3 mm (5 patients) à l'admission en réanimation.



- Dose totale

La dose totale reçue manque dans 2 dossiers. Pour les autres, la dose moyenne administrée fût 111 γ /kg (écart-type de 94,26 γ /kg), avec des valeurs extrêmes de 4,5 à 396 γ /kg :

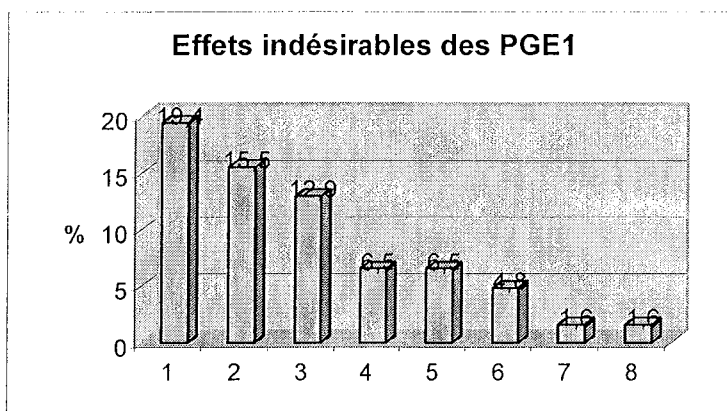
- 30 % ont reçu de 0 à 50 γ /kg de PGE1
- 25 % ont reçu de 50 à 100 γ /kg de PGE1
- 30 % ont reçu de 100 à 200 γ /kg de PGE1
- 10 % ont reçu de 200 à 300 γ /kg de PGE1
- 5 % ont reçu de 300 à 400 γ /kg de PGE1



- Complications imputables aux PGE1

Par ordre de fréquence, les complications suivantes, potentiellement imputables à l'administration des PGE1 ont été observées :

1- Apnées	19,4 %
2- Distension abdominale	15,5 %
3- Bradycardies	12,9 %
4- Entéocolite ulcéronécrosante	6,5 %
5- Hypotension artérielle	6,5 %
6- Vomissements	4,8 %
7- Hyperthermie	1,6 %
8- Rash cutané	1,6 %



Dix nouveaux-nés (16,1%) ont présenté des effets secondaires digestifs pouvant être directement imputés à la thérapeutique par prostaglandines. Neuf d'entre eux avaient été alimenté par nutrition entérale à débit continu, mais un n'avait pas été alimenté par voie entérale.

E- Séjour en réanimation

a. Complications de la réanimation

- Complications du cathétérisme interventionnel

Deux enfants ayant bénéficié d'une manœuvre de Rashkind ont présenté une thrombose veineuse fémorale chez l'un et une thrombose de l'artère fémorale chez l'autre.

- Complications des accès veineux profonds

La mise en place d'accès veineux profonds s'est compliquée d'une thrombose veineuse et d'une thrombose artérielle fémorale. Une troisième ponction a entraîné un hématome du tronc veineux innominé.

- Complications de la ventilation mécanique

Une atélectasie pulmonaire a compliquée la ventilation mécanique chez 16 % des enfants ventilés. Aucun pneumothorax n'a été retrouvé. Un nouveau-né a évolué vers un emphysème pulmonaire diffus.

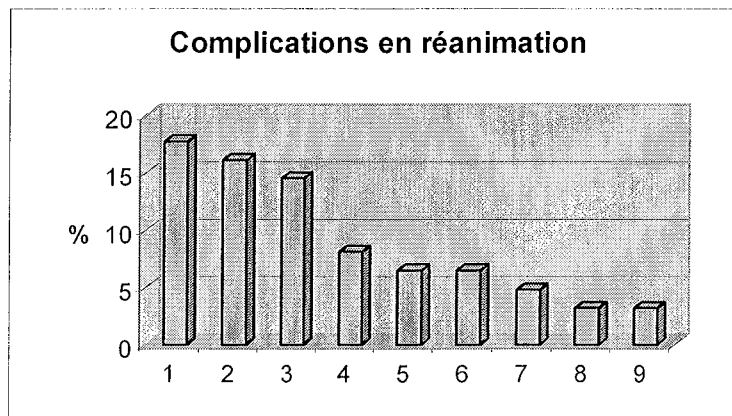
- Autres complications

Six pour cent des enfants ont eu un surdosage en digoxine. Les étiologies étaient multiples : problème d'administration, immaturité rénale, insuffisance rénale aiguë...

Un ictère était présent dans 18 % des cas et une insuffisance rénale fonctionnelle apparaissait chez 14,5 % des nouveaux-nés.

Sur le plan métabolique, cinq (8,1 %) nouveaux-nés ont présenté une hyponatrémie et trois (4,8 %), des hypoglycémies néonatales précoces.

L'étude retrouve un cas de tachycardie jonctionnelle, une hydronéphrose bilatérale, deux arrêts cardiorespiratoires récupérés (3,2 %), une défaillance multiviscérale létale et trois sepsis graves (3,2 %).



- 1- Ictère
- 2- Atélectasie
- 3- Insuffisance rénale fonctionnelle
- 4- Hyponatrémie
- 5- Surdosage en digoxine
- 6- Thrombose
- 7- Hypoglycémie
- 8- Arrêt cardiorespiratoire
- 9- Sepsis grave

b. Nutrition

Trente-quatre enfants (54,8 %) ont reçu une alimentation entérale ou orale. Pour 2/3 des patients (21/34), l'alimentation a été débutée avant la 48^e heure d'hospitalisation. Pour le tiers restant, elle est débutée entre le 4^e et le 6^e jour d'hospitalisation.

Les apports entéraux de ces enfants débutent sous forme entérale à débit continu ; S'ils sont bien tolérés, un fractionnement est mis en route.

Vingt-huit nouveaux-nés (45,1 %) n'ont jamais reçu de nutrition entérale avant leur sortie de réanimation ; L'ensemble de ces enfants a bénéficié d'une procédure de chirurgie cardiaque néonatale.

c. Durée de la ventilation mécanique

La durée de ventilation moyenne est de 129,9 heures +/- 183,5 heures, (0-1296 heures).

La durée d'oxygénodépendance moyenne est de 110,02 heures +/-180,83 heures, (0-1296 heures).

d. Durée de séjour

La durée de séjour moyenne des enfants porteurs de cardiopathie ductodépendante en réanimation médicale infantile est de 8,11 jours +/- 10,61 jours (3 heures-78 jours). L'information est manquante dans 2 dossiers.

Trois enfants ne sont restés en réanimation que quelques heures, le temps d'être hémodynamiquement assez stables pour supporter le voyage en urgence jusqu'à Paris.

Un autre a été rapproché de sa famille, dans un hôpital de la région, aussitôt le diagnostic d'hypoplasie du ventricule gauche non accessible à un traitement chirurgical posé.

Un autre enfant porteur d'obstacles étagés du cœur gauche avec hypoplasie du ventricule gauche inaccessible à la chirurgie, a séjourné 78 jours en réanimation avant d'être transféré en pédiatrie au sein de l'hôpital d'enfant. Cet enfant a présenté des complications infectieuses multiples, responsables de la durée de séjour prolongée en réanimation. Il est décédé en secteur de pédiatrie, au terme d'un accompagnement palliatif.

F- Thérapeutiques adjuvantes

- Amines vasopressives

Vingt-deux enfants (35,5 %) ont nécessité un traitement par dobutamine. La durée moyenne du traitement a été de 4,59 jours +/- 9,37 jours, (0,5-45 jours).

Quatre enfants (6,4 %) ont reçu de l'Enoximone. La durée moyenne du traitement a été de 3,25 jours +/- 3,96 jours, (0,5-10 jours).

Huit pour cent des nouveaux-nés ont été placés sous dopamine pour une durée moyenne de 1,25 jours +/- 0,75 jours, (0,5-2 jours).

Quatre enfants (6,4 %) ont reçu de l'adrénaline dont 3 cas sur 4 en relais de la dopamine. La durée moyenne a été de 2,5 jours +/- 2,06 jours, (1-6 jours).

- Autres traitements à visée cardiaque

Un traitement par digoxine a été initié chez 24 enfants (38,7 %).

Trente-neuf patients (62,9 %) ont reçu un diurétique de l'anse et 6,4 %, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

- Antibiothérapie

Quarante pour cent des enfants (25 patients) ont été placés sous antibiothérapie. Le traitement a été instauré pour infection materno-fœtale suspectée ou confirmée (15 cas), pour entérocolite ulcéronécrosante (4 cas), pour un sepsis grave (3 cas) et pour suspicion d'infection bactérienne non documentée (3 cas).

- Autres traitements

Un des patients a nécessité l'administration de monoxyde d'azote inhalé.

Un autre patient a reçu une thérapeutique anticonvulsivante associant phénobarbital et clonazepam.

Deux patients porteurs de thromboses après pose de cathéter veineux central ont reçu une héparinothérapie à dose curative.

- Cathétérisme diagnostique et interventionnel

Quarante pour cent des patients (25 nouveaux-nés) ont bénéficié d'une procédure de cathétérisme cardiaque diagnostique et/ou interventionnel. Le cathétérisme interventionnel consiste à effectuer un geste thérapeutique palliatif par un abord veineux ou artériel.

L'ensemble des 20 nouveaux-nés souffrant d'une transposition des gros vaisseaux a bénéficié d'un cathétérisme en urgence pour réalisation d'une atrioseptotomie de Rashkind. Cette manœuvre consiste à déchirer la membrane de la fosse ovale pour favoriser le mélange des sangs veineux pulmonaire et systémique à l'étage atrial. La manœuvre a été efficace chez tous les patients.

Cinq des 7 enfants porteurs d'une sténose valvulaire pulmonaire serrée ont été traités par angioplastie valvulaire pulmonaire par voie percutanée ; un seul échec a été déploré. Les 25 nouveaux-nés ont été intubés avant la réalisation du cathétérisme cardiaque.

La seule sténose valvulaire aortique de notre étude a été traitée par voie percutanée dans un contexte de défaillance polyviscérale sévère. La valve a été dilatée avec succès, mais le myocarde ventriculaire est resté très fortement hypokinétique. L'enfant n'a pas survécu.

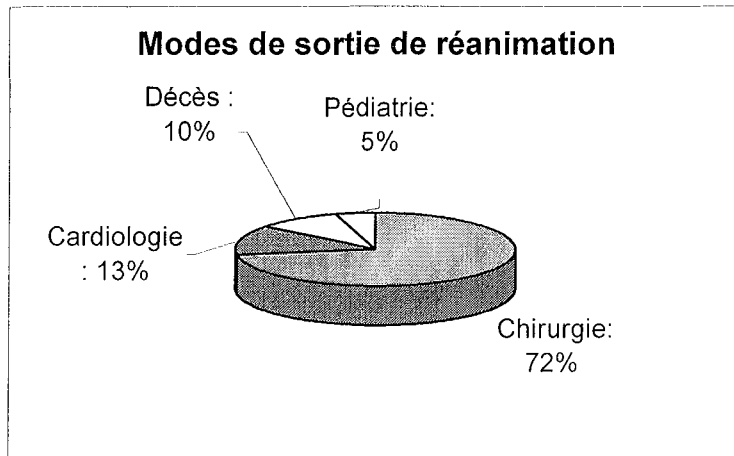
Un des trois patients porteurs d'une APSI a été cathétérisé sans succès (impossibilité de franchir la valve pulmonaire). Le diagnostic initial de sténose valvulaire pulmonaire critique a alors pu être redressé.

G- Mode de sortie

A leur sortie de réanimation, les nouveaux-nés sont orientés vers :

- Transfert en cardiologie infantile 12,9 %
- Transfert en chirurgie 72 ,6 %
- Transfert en pédiatrie 4,8 %

Un des enfants a été rapatrié dans l'hôpital d'origine pour rapprochement familial et accompagnement (forme très sévère d'hypoplasie du ventricule gauche).



H- Chirurgie cardiaque

Soixante-sept pour cent des enfants inclus dans notre étude ont bénéficiés d'une intervention chirurgicale en période néonatale.

La prise en charge chirurgicale a été réalisée dans les centres suivants :

- Centre chirurgical Marie Lannelongue 56,1 %
- Hôpital de Massy 9,1 %
- Autres 1,5 %

Les procédures chirurgicales se répartissent en :

- Cinquante-trois pour cent des nouveaux-nés inclus dans notre travail ont bénéficié d'une intervention correctrice de la malformation cardiaque
- Dix-sept pour cent des nouveaux-nés ont bénéficié d'une chirurgie palliative

Les gestes palliatifs ont essentiellement consisté à la réalisation d'une anastomose systémicopulmonaire (Blalock Taussig modifié de Leval) permettant d'augmenter le débit sanguin pulmonaire et d'améliorer la saturation artérielle en oxygène de ces enfants.

I- Suivi

La durée du suivi de notre étude s'étend de janvier 1998 à décembre 2002. Pour les premiers nourrissons inclus, nés en décembre 1997, la durée de recul maximale est donc de 5,5 ans. L'ensemble des nouveaux-nés a été revu pendant toute la durée de cette étude. Il n'y a eu aucun perdu de vue.

Les enfants ont été suivis de manière rapprochée conjointement par un cardiologue de l'hôpital d'enfants et par leur pédiatre. Selon les séquelles présentées par l'enfant, des consultations pluridisciplinaires étaient organisées.

J- Décès

Quinze des 62 patients (24,2 %) de notre étude sont décédés, dont 6 au cours de leur séjour en réanimation néonatale à l'hôpital d'enfants.

Parmi les 6 nouveaux-nés (9,6 %) morts en réanimation :

- Deux étaient porteurs d'une transposition des gros vaisseaux. Un des patients présentait un contexte septique
- Un autre était porteur d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche en choc cardiogénique
- Une enfant avait des obstacles étagés du cœur gauche et une souffrance fœtale aigue avec inhalation de liquide amniotique méconial
- Un autre était porteur d'une sténose aortique critique avec inadaptation myocardique majeure au décours de la procédure de cathétérisme interventionnel pratiquée en urgence
- Un dernier souffrait d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert, avec souffrance fœtale aigue avec inhalation de liquide amniotique méconial. La cardiopathie s'est compliquée d'une défaillance ventriculaire réfractaire à toute manœuvre de réanimation.

Un nouveau-né porteur d'une hypotrophie du ventricule gauche inaccessible à un traitement chirurgical a été rapatrié dans l'hôpital d'origine pour rapprochement familial, avant son décès.

Les huit autres enfants (12,9 %) sont sortis vivants de réanimation et sont décédés ultérieurement :

- 3 sont décédés en per-opératoire quelques jours après leur sortie de notre service. Un enfant est décédé dans le centre de chirurgie cardiaque avant la chirurgie, dans un contexte de choc septique. Les deux autres sont morts des complications de la chirurgie ou de l'anesthésie en période néonatale.

- 1 est décédée à l'âge de 2 ans des complications d'une dysplasie broncho-pulmonaire sur APSI

- 1 est décédé à 17 mois en per-opératoire (chirurgie correctrice d'un ventricule droit à double issue avec sténose valvulaire pulmonaire et CIV). L'état général était rendu précaire par un infarctus pulmonaire survenu en période néonatale, et par l'existence d'une thrombose portale compliquée de varices oesophagiennes

- 1 est décédée à 3 ans et 2 mois des suites d'une occlusion intestinale, dans un contexte polymalformatif

- 1 est décédé à 2 ans d'une mort subite

- 1 est décédée à 9 mois sur insuffisance cardiaque globale dans le cadre d'un myocarde non compacté.

K- Séquelles

Neuf enfants présentent des lésions résiduelles :

- souffrance cérébrale postopératoire immédiate ayant nécessité la pose d'une valve de dérivation ventriculopéritonéale (1 enfant)

- Retard psychomoteur avec scolarisation en institut médicoéducatif (IME) et troubles de la déglutition (1 enfant)

- Retard psychomoteur avec scolarisation en institut médicoéducatif et sténose de la bifurcation artérielle pulmonaire (1 enfant)

- Occlusion portale et infarctus pulmonaire droit peropératoire (1 enfant)
- Retard psychomoteur modéré (2 enfants)
- Hypotrophie staturo-pondérale (1 enfant)
- Infarctus du myocarde peropératoire (1 enfant)
- Sténoses coliques multiples, retard psychomoteur et dysplasie bronchopulmonaire (1 enfant)

4- ANALYSE STATISTIQUE

a. Principaux paramètres étudiés

Les principaux paramètres étudiés ont été les suivants :

- Type de cardiopathie congénitale
- Délai d'apparition des signes cliniques
- Hypoxie à l'admission
- Dose de PGE1 administrée
- Durée de PGE1 administrée
- Etiologies des décès
- Effets indésirables des PGE1 : ECUN, distension abdominale, vomissement, apnées, hyperthermie, bradycardie, hypotension, rash cutané ...
- Diagnostic anténatal
- Séquelles des PGE1 et de la réanimation
- Contexte de naissance
- Mortalité
- Rétrécissement aortique critique
- Acidose à l'admission
- Hypoplasie du ventricule gauche
- Alimentation entérale
- Durée de séjour
- Durée de ventilation mécanique

- Traitement par amines vasopressives
- Traitements adjuvants de réanimation
- Age à l'admission
- Complications liées au séjour en réanimation
- Dysfonction ventriculaire gauche

b. Résultats statistiquement non significatifs

Les paramètres suivants ne sont pas liés statistiquement :

- La durée de l'antibiothérapie et la durée de ventilation mécanique
- La dose totale de PGE1 administrée et la durée de ventilation mécanique
- La survenue d'une entérocologie ulcéronécrosante et le décès de l'enfant
- Le diagnostic anténatal de la cardiopathie et le décès de l'enfant
- La survenue d'une infection materno-fœtale et le décès
- La dose totale des PGE1 administrées et le décès
- La durée du traitement par PGE1 et le décès
- La durée du traitement par PGE1 et la survenue de troubles digestifs
- La dose totale de PGE1 administrée et la survenue de troubles digestifs
- La dose totale de PGE1 administrée et la survenue d'une hyperthermie
- Le poids de naissance et la durée de PGE1
- La nécessité d'une césarienne programmée et un diagnostic posé en anténatal
- Le diagnostic de la cardiopathie en anténatal et l'augmentation de la durée de séjour
- Le transfert au bloc opératoire et le décès de l'enfant
- La survenue d'une infection materno-fœtale et la durée de ventilation mécanique
- La répétition des doses de charge de PGE1 et la durée de la ventilation mécanique
- L'efficacité des PGE1 et l'âge gestationnel
- La survenue d'apnées et la dose totale de PGE1
- La survenue d'une entérocologie ulcéro-nécrosante et la répétition des doses de charge de PGE1

- La survenue d'une ECUN et une alimentation par voie entérale
- La survenue d'une ECUN et un traitement par amines vasopressives
- Le type de cardiopathie et la survenue d'une ECUN
- La réalisation d'un cathétérisme cardiaque et la durée de séjour en réanimation
- La réalisation d'un cathétérisme cardiaque et le décès de l'enfant
- La réalisation d'un cathétérisme cardiaque et la survenue d'une infection
- La réalisation d'un cathétérisme et la survenue de troubles digestifs
- Une antibiothérapie parentérale et une alimentation entérale

c. Résultats statistiquement significatifs

Les paramètres suivants ont un lien statistiquement significatif :

- La durée totale du traitement par prostaglandines présente une relation statistiquement significative avec l'augmentation de la durée de ventilation mécanique ($p=0,00013$)
 - La mise en route de la perfusion de PGE1 avant l'admission en réanimation et la durée de ventilation mécanique ($p=0,0004$)
 - L'entérocolite ulcéronécrosante est associée à une augmentation de la durée de séjour en réanimation ($p=0,002$), la durée de ventilation mécanique ($p=0,0004$) et la durée de traitement par amines vasopressives ($p=0,02$)
 - L'acidose métabolique initiale reflétée par le pH à l'admission est corrélée avec une mortalité élevée lors du séjour en réanimation ($p=0,02$)
 - La découverte d'un rétrécissement aortique critique est corrélée avec une mortalité élevée lors du séjour en réanimation ($p=0,02$)
 - Un long délai d'apparition des signes cliniques de mauvaise tolérance hémodynamique est associé avec la présence d'une coarctation de l'aorte serrée ($p=0,001$)
 - L'âge tardif d'admission en réanimation et la présence d'une coarctation serrée de l'aorte ($p=0,001$)
 - Une cyanose profonde à l'admission et la présence d'une coarctation serrée de l'aorte ($p=0,008$)

- La découverte d'un ventricule gauche hypokinétique est statistiquement plus fréquente en cas de coarctation de l'aorte serrée ($p=0,04$)
- L'utilisation des amines vasopressives est plus fréquente en cas de dysfonction ventriculaire gauche ($p=0,0002$)
- Le recours aux amines vasopressives est statistiquement lié avec la survenue d'un décès ($p=0,02$)

QUATRIEME PARTIE :

DISCUSSION

Nous envisagerons dans un premier temps les caractéristiques de la population étudiée. Puis nous décrirons l'évolution des nouveaux-nés selon leur cardiopathie sous-jacente.

Les modalités d'utilisation des PGE1 (dose et durée) de cette étude seront comparées à d'autres études publiées, afin de rechercher les caractéristiques communes et les différences notables.

Nous développerons les différents effets secondaires imputés aux PGE1 et l'influence du diagnostic anténatal dans la prise en charge de ce type de cardiopathies.

Nous étudierons ensuite les durées de séjour en réanimation et de ventilation mécanique.

Les facteurs associés au risque de séquelles seront discutés, puis nous évoquerons plus spécifiquement les caractéristiques des patients décédés.

Enfin, nous tenterons de proposer une conduite pratique afin d'harmoniser les prises en charge dont nous pourrions faire bénéficier nos correspondants des centres hospitaliers périphériques en tenant compte des limites de notre travail.

1- POPULATION ETUDIEE

Entre janvier 1997 et décembre 2002, 153 nouveaux-nés souffrant d'une cardiopathie ont été hospitalisés en réanimation infantile au centre hospitalier et universitaire de Nancy. Les atteintes cardiaques sont diverses : myocardite virale, myocardiopathie hypertrophique, maladie d'Ebstein peu sévère, trouble du rythme cardiaque, ventricule unique, tétralogie de Fallot, persistance du canal artériel...

Un tiers (62 cas) des enfants a pu bénéficier d'un traitement par prostaglandines pour maintenir leur ductus arteriosus ouvert. Une meilleure détection anténatale, une prise en charge précoce et adaptée, une mise en condition par PGE1 permettent d'opérer la plupart de ces enfants dans de meilleures conditions hémodynamiques. L'ensemble de ces progrès a permis de diminuer la morbidité et les séquelles.

Les 62 patients de ce travail ont tous reçu un traitement par PGE1, mais nous avons remarqué plus haut que les cardiopathies sous-jacentes sont diverses :

- Transposition des gros vaisseaux (TGV)	22 (35,5 %)
- isolée	11
- avec CIV et hypoplasie de l'aorte	1
- avec CIV	5
- avec CIV et sténose valvulaire pulmonaire	3
- avec CIV et VDDI (malformation de Taussig-Bing)	2
- Coarctation de l'aorte	11 (17,7 %)
- isolée	5
- avec CIV	1
- avec hypoplasie de l'aorte et bicuspidie	2
- avec hypoplasie de l'aorte	2
- avec hypoplasie de l'aorte et CIV	1
- Sténose valvulaire pulmonaire	6 (9,6 %)
- isolée	5
- avec VDDI et CIV	1
- Atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO)	4 (6,4 %)
- Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	3 (4,8 %)
- ventricule unique de type B	1
- avec hypoplasie de l'aorte	1
- avec atrésie de la valve aortique et mitrale	1
- Atrésie pulmonaire à septum intact (APSI)	3
- Interruption de l'arche aortique	3
- Obstacles étagés du cœur gauche	3

- Hypoplasie de l'aorte sans coarctation vraie	2
- isolée	1
- avec myocardiopathie	1
- Ventricule droit à double issue isolé (VDDI)	1
- Atrésie tricuspide	1
- Sténose valvulaire aortique critique	1
- Malformation d'Ebstein sévère	1
- Drainage cave anormal	1

2- EVOLUTION DES PATIENTS SELON LA CARDIOPATHIE

a. Coarctation de l'aorte

Dans notre étude, 6 enfants présentaient une coarctation isolée ou associée à une communication interventriculaire, un seul avait bénéficié d'un diagnostic anténatal. Le délai moyen avant l'apparition des signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic est de 124,25 heures avec des extrêmes de 0 à 384 heures. Toutes cardiopathies confondues, ce délai est de 32,2 heures. L'âge moyen à l'admission des nouveaux-nés porteurs de coarctation de l'aorte est de 5,25 jours. Toutes cardiopathies confondues, il est de 1,66 jours.

L'analyse statistique fait apparaître chez ces 6 enfants, un âge à l'admission en réanimation plus avancé ($p=0,001$), une hypoxie plus marquée ($p=0,008$), un délai plus long avant l'apparition des premiers signes cliniques ($p=0,001$) et une plus grande fréquence de dysfonction ventriculaire gauche ($p=0,04$). Dans cette cardiopathie souvent totalement ductodépendante, la réouverture du canal artériel est une nécessité vitale.

La coarctation de l'aorte isolée est une atteinte très localisée et son diagnostic anténatal est difficile. Sa tolérance initiale est correcte, tant que le ventricule gauche réussit à éjecter un volume suffisant malgré l'obstacle aortique et que le canal artériel est ouvert.

Les coarctations isolées sont le plus souvent diagnostiquées tardivement, éventuellement après la sortie de la maternité (les séjours étant de plus en plus court), au moment de la décompensation cardiaque contemporaine de la dysfonction ventriculaire gauche.

b. Transposition des gros vaisseaux

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence pour l'ensemble des paramètres étudiés : dose cumulée de PGE1, durée du traitement par PGE1, durée de ventilation mécanique, âge à l'admission en réanimation, délai d'apparition des signes cliniques, hypoxie à l'admission, diagnostic anténatal, mortalité, acidose à l'admission, durée de séjour, traitement par amines vasopressives, traitements adjuvants de réanimation, dysfonction ventriculaire gauche

Cette cardiopathie entraîne une symptomatologie frustrante (cyanose isolée) sans retentissement cardiovasculaire initial dans la plupart des cas. L'atrioseptotomie de Rashkind améliore souvent spectaculairement la cyanose et permet une parfaite stabilité hémodynamique. Certaines équipes, en particulier en Angleterre, permettent même parfois un retour à domicile après la manœuvre de Rashkind, jusqu'à la chirurgie cardiaque.

c. Sténose valvulaire pulmonaire

La sténose valvulaire pulmonaire représente 10 % des cardiopathies de notre cohorte. L'étude statistique ne met pas en évidence de lien significatif entre les paramètres cités au paragraphe précédent.

La particularité de cette cardiopathie est son accessibilité fréquente à un traitement palliatif par cathétérisme interventionnel. Quatre des 5 sténoses valvulaires pulmonaires de notre étude ont pu bénéficier de ce traitement. La dernière sténose valvulaire pulmonaire a subi une chirurgie en urgence en raison de la mauvaise tolérance hémodynamique. Trois cathétérismes ont permis un geste efficace, le quatrième s'est conclu par un échec et l'enfant a nécessité une chirurgie néonatale.

Les PGE1 sont interrompues dans les jours suivant la procédure de cathétérisme cardiaque interventionnel, une fois l'adaptation ventriculaire obtenue et l'amélioration des chiffres de saturation artérielle en oxygène.

d. Syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche

Le syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche représente 4,8 % des cardiopathies de notre travail. Le tableau clinique initial est bien toléré puis apparaît un tableau d'asystolie aigue. Les formes sévères d'hypoplasie du cœur gauche ont un pronostic neurologique réservé. Les PGE1 sont utiles dans cette cardiopathie gravissime au pronostic rapidement létal et ne pouvant répondre à un traitement chirurgical conventionnel (52). Elles permettent de prendre le temps de poser un diagnostic de certitude. Ce type de cardiopathie ne peut être traité que par une transplantation cardiaque précoce ou par un programme de réparation chirurgical complexe (programme de Norwood), comportant une réanimation initiale très lourde et une réparation cardiaque partielle sur un mode univentriculaire. La morbidité associée à ce type de protocole chirurgical est très significatif.

e. Sténose valvulaire aortique critique

Une seule sténose valvulaire aortique critique est décrite dans notre série. La tentative de dilatation percutanée a permis la restauration d'un flux transvalvulaire, mais le myocarde gauche est resté extrêmement hypokinétique. Chez ce type de patient, l'hypothèse d'une souffrance myocardique anténatale avec ischémie secondaire à une perfusion coronaire adéquate est fréquemment avancée, expliquant l'absence d'amélioration de la fonction myocardique après valvuloplastie. Le patient est décédé rapidement.

f. Autres cardiopathies étudiées

Les autres cardiopathies détaillées dans notre étude sont en nombre trop restreint pour que nous puissions interpréter les résultats statistiques.

3- MODALITES DU TRAITEMENT PAR LES PGE1

a. Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement a été jugée sur des critères cliniques, biologiques et échographiques quotidiens. La perfusion de PGE1 a été d'emblée efficace chez 53 % des nouveaux-nés.

Seize pour cent des patients ont vu leur canal artériel se fermer malgré le traitement bien conduit.

Neuf enfants (14,5 %) ont nécessité une deuxième dose de charge (0,05 γ /kg) pour éviter la fermeture de leur canal artériel ou pour ouvrir un canal artériel déjà fermé. Deux autres nourrissons (3,2 %) ont eu besoin d'une troisième dose de charge de 0,1 γ /kg.

Ces nouveaux-nés, qui n'ont pas bien répondu au traitement initial par PGE1 et ont nécessité de renouveler les doses de charge, étaient porteur de cardiopathies diverses : 3 coarctations de l'aorte, 1 cas d'APSI, 1 cas d'APSO, 3 cas de transpositions des gros vaisseaux, 2 hypoplasies de l'aorte et 1 cas d'obstacles étagés du cœur gauche. Nous ne retrouvons pas de différence de réponse aux prostaglandines selon le type de cardiopathie. Atik et al., en 1989, avaient montré une réponse significativement moins bonne aux PGE1 chez les nouveaux-nés porteurs d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, d'une tétralogie de Fallot ou d'une transposition des gros vaisseaux (2). Dans leur étude, l'efficacité du traitement sur l'ensemble de la cohorte est de 76,5 %.

Les deux hypothèses à envisager pour expliquer l'inefficacité de la PGE1 sont :

- l'âge plus élevé de ce sous-groupe de patients à l'admission (2,5 jours contre 1,6 jours pour l'ensemble de la cohorte) avec un canal artériel en voie de fermeture
- La particularité des APSO : leur canal artériel n'a qu'une réponse partielle transitoire aux prostaglandines. Ils se ferment souvent secondairement et nécessitent alors des doses de charge pour tenter d'enrayer sa fermeture.

Chez 13 % des nouveaux-nés, la perfusion de PGE1 n'a entraîné aucune augmentation du diamètre du ductus arteriosus, évalué en échocardiographie. Ces 8 enfants avaient un canal artériel fermé (3 patients) ou inférieur à 3 mm (5 patients) à l'admission en réanimation. Dans ce sous-groupe comme dans le précédent, le canal artériel était en voie de fermeture. Les enfants étaient les plus âgés de la cohorte : l'âge moyen à l'admission en réanimation était de 8,1 jours (contre 1,66 jours pour l'ensemble de la population). Six nouveaux-nés étaient porteurs d'une coarctation de l'aorte, un enfant souffrait d'une hypoplasie du cœur gauche, et une patiente avait une hypoplasie de l'arche aortique compliquée d'une myocardiopathie (myocarde non compacté).

b. Durée de traitement

La durée moyenne du traitement dans notre étude est de 134,07 heures. Trente enfants (48,4%) ont reçu plus de 48 heures de traitement ; 9 enfants (14,5%) ont été traités plus de 10 jours.

La durée moyenne est supérieure à celle relatée dans la plupart des études. Ainsi, Peled et al. ont publié en 1992 une étude rapportant une durée moyenne de perfusion de PGE1 de 54 +/- 58 heures (69). Mais Teixeira et al. ont étudié en 1984 l'utilisation des PGE1 chez 17 nouveaux-nés pendant 8 à 104 jours (durée moyenne de 39 jours) (83).

Trois hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la prolongation du traitement par PGE1 dans notre étude :

- La prise en charge des transpositions des gros vaisseaux

La transposition des gros vaisseaux représente 32,2 % des cardiopathies de notre série. En règle générale, ces cardiopathies sont préférentiellement opérées entre le 8^e et le 15^e jour de vie. En effet, la chirurgie correctrice est un acte difficile, à risque plus significatif de séquelles avant le 10^e jour de vie. D'un autre côté, il est nécessaire de ne pas trop attendre en raison du risque de dépréparation du ventricule gauche.

Certaines équipes, en particulier en milieu médicochirurgical, ne prolongent pas la perfusion de prostaglandine au-delà de quelques jours après la manœuvre de Rashkind, selon la tolérance de la cardiopathie. Les enfants restent hospitalisés en milieu chirurgical sans traitement. En Angleterre, ces enfants bénéficient d'une hospitalisation à domicile quand la tolérance le permet.

- L'accès à la chirurgie cardio-vasculaire était compliqué jusqu'à récemment par l'éloignement géographique des services de chirurgie cardiaque pédiatrique. En effet, jusqu'en 2003, les nouveaux-nés pris en charge en réanimation infantile au centre hospitalier de Nancy devaient être transférés après stabilisation hémodynamique vers un hôpital de la région parisienne, principalement le centre de chirurgie cardiaque Marie-Lannelongue. Depuis cette année, tous les enfants y compris les nouveaux-nés sont opérés au CHU de Nancy.

- La fréquence des complications infectieuses qui prolonge la réanimation et retarde souvent la chirurgie cardiaque néonatale. La prévalence des infections bactériennes chez les nouveaux-nés hospitalisés dans une unité de réanimation est estimée à 10 à 15 % (47). Dans notre étude, elle touche 19 % des patients. Les cardiopathies congénitales sont reconnues comme facteur de risque infectieux et peuvent expliquer l'augmentation de prévalence dans notre travail.

c. Doses de PGE1

Dans notre travail, la dose moyenne cumulée administrée fût $111 \text{ } \mu\text{g/kg} \pm 94,26 \text{ } \mu\text{g/kg}$ (4,5 à $396 \text{ } \mu\text{g/kg}$). Ces doses apparaissent inférieures à celles recommandées par de nombreux auteurs. Dans l'étude publiée en 1992 par Peled, la dose cumulée est de $279 \pm 270 \text{ } \mu\text{g/kg}$ (69). Il n'existe pas, à l'heure actuelle de consensus sur les modalités d'utilisation des PGE1 dans cette indication. Les publications les plus récentes recommandent une perfusion continue à $0,01\text{-}0,05 \text{ } \mu\text{g/kg/mn}$ après une dose de charge initiale de $0,05 \text{ à } 0,1 \text{ } \mu\text{g/kg}$ sur 15 minutes (40, 43, 80).

A l'hôpital d'enfants, nous utilisons rarement des bolus de $0,1 \text{ } \mu\text{g/kg/mn}$ en accord avec les cardiopédiatres. Les expériences antérieures n'ont pas semblé dégager un rapport bénéfice / risque en faveur de ces doses élevées.

Dans notre série, les effets indésirables des PGE1 ne paraissent pas dose-dépendants. Une explication à cette absence de relation directe peut être la taille relativement faible de notre échantillon et la difficulté d'imputer une hyperthermie isolée, une bradycardie ou une hypotension artérielle au seul traitement par PGE1. Il existe durant cette période de réanimation, des événements intercurrents nombreux pouvant entraîner une hyperthermie, une bradycardie ou une hypotension artérielle.

De même, le nombre élevé d'enfants intubés (89,4 %) parmi lesquels 25,8 % l'ont été en salle de naissance par l'équipe de néonatalogie, rend difficile l'analyse de la fréquence des apnées imputables au traitement par PGE1.

4- EFFETS INDESIRABLES DES PGE1

Singh et al. d'une part et Teixeira et al. d'autre part, rapportent une incidence des effets indésirables des PGE1 de 40 à 50 %, et ce quelque soit la posologie de PGE1 administrée (80, 83). Dans notre travail, 39 % des nouveaux-nés ont présenté au moins un effet secondaire imputable au traitement par PGE1 au cours de leur hospitalisation en réanimation infantile.

a. Troubles digestifs

Dans notre étude, 15,5 % des nouveaux-nés ont présenté une distension abdominale et 4,8 % des vomissements. Ces deux éléments cliniques font partie du tableau initial d' L'entérococolite ulcéronécrosante (ECUN) et font redouter la survenue de celle-ci (11, 44). Kriss et Desai ont démontré en 1997 qu'une distension gastrique asymptomatique peut survenir dans les 48 premières heures de perfusion de PGE1 (44). Cette distension régresse avec la diminution des doses de prostaglandine administrée. La distension gastrique précoce peut être un facteur pronostique d'intolérance gastrique et doit faire redouter la survenue d'une ECUN.

L'entérococolite ulcéronécrosante est une complication rare mais redoutée du traitement par PGE1 (47, 49, 56). Six pour cent des enfants de notre cohorte ont présenté une entérococolite ulcéronécrosante vraie. La majorité des publications rapportent moins de 2 % d'ECUN.

Les facteurs favorisants restent en effet mal connus. Les facteurs de risque scientifiquement prouvés sont l'hypotrophie à la naissance et la prématurité. Nous ne retrouvons pas ces deux facteurs chez les enfants de notre étude qui ont développé une ECUN. Une étiologie infectieuse et en particulier virale a été suspectée mais aucune publication à l'heure actuelle n'en fait la preuve. L'alimentation trop précoce ou chez des enfants hémodynamiquement instable est suspectée mais encore une fois, aucune preuve scientifique ne permet d'en déduire un protocole d'alimentation parfaitement reproductible chez les nouveaux-nés hospitalisés en réanimation (11).

Chez nos patients, l'augmentation d'incidence peut être expliquée par :

- Le nombre limité de patients ayant présenté une complication digestive.
- La cardiopathie sous-jacente qui est reconnue comme facteur de risque infectieux (47).
- L'alimentation entérale débutée dès la stabilisation hémodynamique des enfants. Par expérience, chez le prématuré, une alimentation entérale précoce est associée avec une augmentation du risque de survenue d'une ECUN. Il n'existe aucune certitude scientifique. Les enfants de notre cohorte qui ont développé une ECUN n'étaient certes pas nés prématurément, mais ils sont fragilisés par leur cardiopathie et leur hémodynamique est précaire.
- Les PGE1 sont des molécules vasodilatatrices susceptibles de diminuer le débit sanguin mésentérique. Une ischémie mésentérique relative peut faire le lit d'une entérocolite.
- Enfin, la prévalence des ECUN peut être surestimée chez des enfants présentant des vomissements associés à une distension abdominale. En effet, le diagnostic est essentiellement clinique et parfois difficile. Les conséquences d'une ECUN étant parfois gravissime, mieux vaut poser le diagnostic par excès que méconnaître une ECUN.

L'analyse des résultats de notre étude a permis de mettre en évidence un lien statistiquement significatif entre la survenue d'une ECUN et l'augmentation de la durée de séjour en réanimation ($p=0,002$), l'augmentation de la durée de ventilation mécanique ($p=0,0004$) et la nécessité d'un traitement par amines vasopressives ($p=0,02$). Ainsi, la durée moyenne de séjour passe de 8,1 jours à 28,7 jours en cas d'entérocolite ; la durée de ventilation, de 129,9 heures à 510 heures chez les 4 nouveaux-nés porteurs d'une ECUN. En raison de la iatrogénie des traitements de réanimation, l'augmentation des durées de séjour et de ventilation mécanique sont pourvoyeuses de complications. L'entérocolite ulcéronécrosante n'est pas un facteur de mortalité statistiquement significatif dans notre étude, mais pourrait être un facteur de morbidité majeur.

Pour les nouveaux-nés porteurs d'une cardiopathie totalement ducto-dépendante, le traitement par prostaglandines ne peut être suspendu et la question de leur alimentation avant la chirurgie se pose en ces termes : Doit-on les alimenter précocement pour permettre une croissance trophique de l'épithélium digestif au risque de favoriser une complication digestive pouvant différer la chirurgie voire engager le pronostic vital. De plus, la

réalisation d'une procédure de chirurgie cardiaque précoce, lorsqu'elle est indispensable, est à haut risque dans ce contexte.

b. Apnée et dépression respiratoire

Comme nous l'avons vu précédemment, les prostaglandines et en particulier la PGE1 favorisent les apnées par action sur le système nerveux central. Notre étude permet de mettre en évidence une prévalence de 19,4 % conforme aux données de la littérature (49, 50, 60). La durée de ventilation mécanique est statistiquement liée à la durée du traitement par PGE1 ($p=0,00013$) dans notre série.

Dans un certain nombre de cas, les nouveaux-nés sont ventilés mécaniquement dès la mise en route du traitement par PGE1. Le risque de survenue d'apnée est réel mais imprévisible chez le nouveau-né eutrophique à terme. Tous les patients étudiés sont nés en dehors de l'hôpital d'enfants, qui ne dispose pas d'une maternité. Afin de minimiser les risques pendant le transport médicalisé, de plus en plus d'équipes ont recours à la ventilation mécanique préventive des enfants traités par PGE1. Soixante huit pour cent des patients sont ventilés par sonde endotrachéale avant leur admission en réanimation infantile à l'hôpital d'enfants. Le rapport bénéfice / risque du recours précoce à la ventilation artificielle doit être pesé avec soin.

c. Hyperthermie

Dans notre étude, la fréquence des hyperthermies imputées au traitement par PGE1 est de 1,6 %. La prévalence des hyperthermies sous PGE1 est classiquement de 5 à 15 % dans les séries disponibles dans la littérature (49, 50). Cette différence peut être expliquée par la difficulté de recueil des données et par l'intrication de nombreuses autres causes de fièvre chez des nouveaux-nés possiblement infectés, qui subissent une réanimation lourde agressive et des manœuvres instrumentales (cathétérisme cardiaque, pose d'accès veineux central, résorption d'hématome...) susceptible d'entraîner une hyperthermie transitoire.

d. Bradycardie et hypotension artérielle

Là encore, comme pour l'hyperthermie, la fréquence des bradycardies (12,9 %) et des hypotensions artérielles (6,5 %) imputables à la cardiopathie sous-jacente ou à un état hémodynamique instable gêne leur interprétation. Elles sont rarement imputées au traitement. Les données de la littérature retrouvent une prévalence moyenne des bradycardies à 6 à 10 % et une fréquence des hypotensions artérielles à 4 %.

e. Atteinte cutanée

1,6 % des nouveaux-nés de notre étude vont présenter un épisode de flush cutané. Le recueil des données pour cette variable est très difficile en raison du caractère fugace de l'atteinte. Il est probable que la fréquence des atteintes cutanées soit largement sous-estimée.

Nous n'avons pas observé d'épisode d'urticaire néonatal aigu, qui est rapporté dans une étude récente publiée en 2000 (10), mais notre effectif est probablement insuffisant.

f. Autres complications

Trois autres effets indésirables des PGE1 ont été rapportés plus récemment dans la littérature :

- Hyperostose corticale

Elle se développe aux dépens des os longs chez des enfants recevant un traitement prolongé par PGE1, supérieur à 10 jours (26, 62, 83). Elle est régressive à l'arrêt du traitement.

Nous n'avons observé aucun cas dans notre étude, mais la durée moyenne de traitement est de 134,07 heures +/- 112,41 heures (6-480 heures). Cette durée est donc le

plus souvent bien inférieure à celle observée lors de la survenue de cette complication (10 à 30 jours au minimum). Neuf enfants (14,5%) de notre travail ont reçu plus de 10 jours de traitement par prostaglandines. Aucune hyperostose corticale n'a été mise en évidence chez ces nouveaux-nés.

- Hyperleucocytose

Une publication parue en 2001 rapporte pour la première fois une hyperleucocytose chez 19 enfants traités par PGE1 comparés à 26 nouveaux-nés qui n'ont pas reçu de prostaglandine (1). Toute autre cause d'hyperleucocytose est éliminée. Une différence statistiquement significative est mise en évidence entre les deux variables. A l'arrêt du traitement, la leucocytose régresse rapidement.

Dans notre étude, aucune hyperleucocytose n'a été imputée aux PGE1, mais les médecins qui ont pris en charge les enfants n'étaient pas sensibilisés à rechercher un lien entre ces deux variables.

- Sténose du pylore

Peled et al. ont rapporté en 1992 plusieurs cas de sténose du pylore chez des nouveaux-nés placés sous PGE1 (55, 69). Ils établissent un lien statistique entre la durée du traitement et la dose cumulée de PGE1 reçue et le développement d'une hyperplasie des cellules de l'antrum gastrique provoquant une sténose de la région pylorique. Cette hyperplasie apparaîtrait pour des doses de PGE1 habituelle (0,05 γ /kg/mn) dès la 120^e heure de traitement. Elle serait régressive dans la majorité des cas après arrêt du traitement.

Cinq pour cent des nouveaux-nés de notre étude ont présenté des vomissements et 15,5 %, une distension abdominale. Seuls 6,5 % des enfants ont ensuite développé une ECUN vraie. Nous pouvons envisager que certains de ces nouveaux-nés souffraient peut-être d'une hypertrophie pylorique transitoire restée méconnue. La majorité des signes cliniques digestifs ont régressés spontanément après quelques jours de diète entérale. Les autres enfants ont été transférés vers le centre de chirurgie cardiaque et le bilan a été réalisé à Paris. Aucune sténose du pylore n'a été constatée à distance de la période néonatale.

En conclusion, il semble licite de surveiller la zone pylorique des nouveaux-nés sous PGE1 dès que la durée de traitement est supérieure à 120 heures.

5- INFLUENCE DU DIAGNOSTIC ANTENATAL DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARDIOPATHIES

Seuls 37 % des nouveaux-nés de notre étude avaient bénéficié d'un diagnostic échographique anténatal. Toutes les grossesses ont pourtant été correctement suivies avec au moins trois échographies réalisées, selon les recommandations françaises. Le taux moyen de dépistage des cardiopathies congénitales en France est actuellement de 50 à 60 % (47).

Le pourcentage faible de diagnostic anténatal dans notre étude pourrait être expliqué par la forte représentation des coarctations de l'aorte qui sont de diagnostic anténatal difficile. D'autres part, l'échographie est un examen extrêmement opérateur-dépendant.

Paradoxalement, nous constatons que les enfants dont la cardiopathie a été diagnostiquée en période anténatale, ont une durée d'hospitalisation en réanimation statistiquement plus élevée (12 jours contre 8,1 jours pour les enfants non diagnostiqués en anténatal). Or, comme nous l'avons vu, la durée d'hospitalisation peut augmenter le risque de complications. Ces enfants sont pris en charge dès la naissance dans un service de réanimation. Même en l'absence de signes cliniques de décompensation cardiaque, le traitement par PGE1 est souvent mis en route à l'admission. Les cardiopathies ducto-dépendantes sont généralement bien tolérées en post-natal immédiat selon la cardiopathie sous-jacente. Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque globale n'apparaissent qu'après quelques heures à quelques jours, quand la maturation pulmonaire vasculaire physiologique a abouti à une baisse progressive des résistances vasculaires pulmonaires, que le canal artériel se ferme et que le myocarde devient incompetent. Les enfants dont la cardiopathie n'a pas été diagnostiquée en anténatal ne sont admis en réanimation qu'au moment de la décompensation de leur cardiopathie. Ils

sont souvent opérés en urgence, surtout si les PGE1 ne réouvrent pas leur ductus arteriosus. Leur durée moyenne d'hospitalisation est diminuée, comme nous l'avons vu.

L'hypothèse que le diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales ductodépendantes améliore sensiblement la morbidité postnatale en optimisant la prise en charge à la naissance n'est à ce jour pas démontrée. Des études évaluant le rôle du diagnostic anténatal dans la prise en charge des cardiopathies ducto-dépendantes n'ont pas démontré de diminution de la mortalité (24). La naissance dans un centre de niveau III (comportant un plateau technique médicochirurgical complet) n'améliore pas non plus la morbidité (79). Pour les nouveaux-nés porteurs d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, le coût et la durée d'hospitalisation sont significativement augmentés en cas de diagnostic posé en anténatal (17). Le diagnostic prénatal est associé dans quelques études à une augmentation de la survie à court terme (88). La controverse reste d'actualité.

Le rôle bénéfique du diagnostic anténatal a pu être démontré dans la transposition des gros vaisseaux (6).

6- SEQUELLES

Pendant de nombreuses années, le pronostic neurologique des enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale était réservé. Peu de cardiopathies étaient accessibles à une chirurgie correctrice en période néonatale et les options thérapeutiques étaient parfois réduites. Du fait du développement des techniques d'échographie fœtale, des explorations hémodynamiques en période néonatale, de l'avènement de la chirurgie cardiovasculaire du nouveau-né et des techniques de réanimation pré et post-opératoire, la plupart des nouveaux-nés porteurs d'une cardiopathie néonatale peuvent espérer une prise en charge chirurgicale dans de bonnes conditions.

L'un des enjeux actuels de la prise en charge de ces pathologies est maintenant de minimiser les risques de lésions résiduelles chez des enfants à l'espérance de vie souvent « quasi-normale ».

Douze enfants (19 %) de notre cohorte présentent des séquelles.

Huit patients sont porteurs d'un retard psychomoteur dont 2 retards sévères. Ces enfants étaient porteurs de coarctations de l'aorte (2 cas), TGV avec CIV (1 cas), Interruption de l'arche aortique (1 cas) et APSI (1 cas). Aucune souffrance fœtale aigue n'a été retrouvée, mais trois nouveaux-nés présentaient un retard de croissance intra-utérin évoquant une souffrance fœtale chronique.

Une anomalie caryotypique de type délétion 22q11 (syndrome de Di George) a été mise en évidence chez 6 des 8 enfants. Cette anomalie s'associe à un retard intellectuel dans la quasi-totalité des cas. La dysmorphie faciale et le retard de croissance intra-utérin d'une quatrième patiente ont fait évoquer une maladie génétique sans avoir de confirmation certaine.

Trois nouveaux-nés ont présenté des complications post-opératoires immédiates ou secondaires, à type de :

- un infarctus du myocarde localisé (chirurgie avec transfert des artères coronaires) : l'enfant a actuellement 5 ans ½ et reste asymptomatique
- une souffrance cérébrale aigue nécessitant la pose d'une valve de dérivation ventriculo-péritonéale ; l'enfant a un développement psychomoteur normal à 2 ans et 8 mois
- un infarctus pulmonaire dans un contexte d'occlusion portale (avec cathéter ombilical) compliqué de varices oesophagiennes. L'enfant est décédé à 17 mois en per-opératoire (chirurgie correctrice d'un ventricule droit à double issue avec sténose valvulaire pulmonaire et CIV).

Une seule enfant présente des séquelles imputables avec une forte probabilité au traitement par PGE1 ; Elle a présenté en période néonatale une ECUN compliquée de sténoses coliques multiples. Le traitement a été chirurgical (résection colique).

Malheureusement l'évolution de cette enfant dysmorphique et hypotrophe s'est faite vers le décès à l'âge de 2 ans des complications d'une dysplasie broncho-pulmonaire très sévère.

7- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DECEDES

a. Décès en réanimation en période néonatale

La prévalence des décès dans les études publiées concernant l'ensemble des cardiopathies néonatales est estimée à 30 à 54 % selon la répartition des cardiopathies étudiées (2, 50, 51).

Quinze des 62 patients (24,2 %) de notre étude sont décédés dont 6 au cours de leur séjour en réanimation néonatale à l'hôpital d'enfants.

Parmi les 6 nouveaux-nés (9,6 %) morts en réanimation :

- Deux étaient porteurs d'une transposition des gros vaisseaux. Un des patients présentait un contexte septique. Le deuxième patient est décédé quelques heures après son admission dans les suites d'un arrêt cardiorespiratoire. L'autopsie n'a pas révélée d'élément particulier.
- Un autre était porteur d'un syndrome d'hypoplasie du coeur gauche en choc cardiogénique
- Une enfant avait des obstacles étagés du cœur gauche et une souffrance fœtale aigue avec inhalation de liquide amniotique méconial
- Un autre était porteur d'une sténose aortique critique avec inadaptation myocardique au décours de la procédure de cathétérisme interventionnel pratiquée en urgence
- Un dernier souffrait d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert, avec souffrance fœtale aigue avec inhalation de liquide amniotique méconial. La cardiopathie s'est compliquée d'une défaillance ventriculaire réfractaire à toute manœuvre de réanimation.

L'analyse statistique fait ressortir un lien statistiquement significatif entre le facteur mortalité et les paramètres suivants :

- rétrécissement aortique critique ($p=0,02$)

Le rétrécissement aortique critique est un facteur de mortalité indépendant reconnu. L'obstacle à l'éjection entraîne une inadaptation du ventricule gauche. La perfusion coronaire anténatale est perturbée et le développement du myocarde est pathologique.

- acidose à l'admission ($p=0,03$)

L'hypoxie tissulaire dévie le métabolisme cellulaire vers la glycolyse anaérobie, provoquant une acidose métabolique plus ou moins rapide ou importante. L'acidose métabolique reflète souvent une défaillance multiviscérale. C'est un facteur de mauvais pronostic en réanimation quelque soit l'étiologie de la défaillance (47).

- hypoplasie ventriculaire gauche ($p=0,0013$)

Le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche sévère est souvent une cardiopathie non viable au-delà de quelques jours de vie.

Ces trois facteurs seraient associés à une mortalité néonatale précoce et pourraient désigner des enfants à haut risque de décès avant d'accéder à la chirurgie.

b. Décès péri-opératoire au centre de chirurgie cardiaque

Les décès peuvent être liées à une cardiopathie sous-jacente létale ; ils sont alors inéluctables. La cardiopathie sous-jacente peut être accessible à une chirurgie correctrice ou palliative, mais la période peri-opératoire est délicate en période néonatale et grevée d'une morbidité non négligeable. Le décès peut être imputé également aux conséquences d'une souffrance fœtale aigue et aux complications de la prise en charge néonatale avant la chirurgie.

Trois nouveaux-nés sont décédés en peri-opératoire quelques jours après leur sortie de notre service. Un enfant est décédé dans le centre de chirurgie cardiaque avant la chirurgie, dans un contexte de choc septique. Les deux autres sont morts des complications de la chirurgie ou de l'anesthésie en période néonatale.

c. Décès à distance de la période néonatale

Cinq enfants (8,1 % de la cohorte) sont sortis vivants de réanimation et sont décédés ultérieurement :

- 1 est décédée à l'âge de 2 ans des complications d'une dysplasie broncho-pulmonaire sur APSI avec hypoplasie majeure du ventricule droit

- 1 est décédé à 17 mois en per-opératoire (chirurgie correctrice d'un ventricule droit à double issue avec sténose valvulaire pulmonaire et CIV). L'état général était rendu précaire par un infarctus pulmonaire survenu en période néonatale et une thrombose portale compliquée de varices oesophagienne et d'hématémèse

- 1 est décédée à 3 ans et 2 mois des suites d'une occlusion sur un terrain polymalformatif

- 1 est décédé à 2 ans d'une mort subite sans étiologie retrouvée

- 1 est décédée à 9 mois dans un contexte d'insuffisance cardiaque globale compliquant une myocardiopathie sévère (myocarde non compacté).

8- CONDUITE PRATIQUE PROPOSEE

Les PGE1 maintiennent le canal artériel fonctionnel dans l'attente d'un geste de chirurgie cardiaque. Elles permettent également de réaliser dans de meilleures conditions une procédure de cathétérisme cardiaque interventionnel (valvuloplastie pulmonaire percutanée, valvuloplastie aortique, manœuvre de Rashkind). Les règles de l'utilisation des PGE1 pourraient être codifiées afin d'homogénéiser les prises en charge des patients porteurs de cardiopathies congénitales ductodépendantes hospitalisés en réanimation.

- A qui proposer un traitement par PGE1 ?

Dès que le diagnostic de cardiopathie congénitale ducto-dépendante est suspecté, un cardiologue pédiatrique doit être contacté pour juger de la pertinence de l'indication de traitement et une échographie cardiaque trans-thoracique doit être réalisée dans les meilleurs délais. Si l'avis spécialisé ne peut être obtenu rapidement, les prostaglandines doivent être débutées dans les plus brefs délais et l'indication sera réévaluée par le cardiologue. La période de fermeture fonctionnelle réversible du canal artériel s'étend de quelques heures à quelques jours selon les individus. Le stade de fermeture définitif est rapidement atteint et les PGE1 resteront en règle générale inefficaces quelle que soit la dose utilisée.

- Doit-on débiter par une dose de charge ?

Selon la plupart des auteurs, une dose de charge doit être proposée à la posologie de 0,05 à 0,1 $\mu\text{g/kg/mn}$. En cas d'échec d'une dose de charge de 0,1 $\mu\text{g/kg/mn}$ bien conduite, il ne sert à rien d'augmenter les doses. Le canal est anatomiquement fermé et ne peut être rouvert (19, 37). De plus, des doses plus élevées font craindre des effets indésirables majeurs.

Cependant, 13 nouveaux-nés (22,1 %) de notre cohorte ont reçu 2 voire 3 doses de charge de 0,05 $\mu\text{g/kg/mn}$ devant l'absence de réouverture ou la fermeture progressive de leur canal artériel.

- Quelle doit être la posologie d'entretien ?

Dès l'effet thérapeutique obtenu, le rythme des perfusions est abaissé à la plus petite posologie qui maintienne cet effet, soit 0,01 à 0,025 $\mu\text{g/kg/mn}$. Cependant, une étude publiée en 1995 par Kramer et al. montrait que des doses de PGE1 $< 0,01 \mu\text{g/kg/mn}$ conservaient la même efficacité et permettaient une réduction significative de survenue d'apnée (43).

Dans notre expérience, l'utilisation très rare de posologie $<0,01\mu\text{g/kg/mn}$ s'est accompagnée d'une dégradation clinique notable et d'une diminution échographique du diamètre du canal artériel.

- Quelle doit être la durée du traitement ?

Le traitement est maintenu à la plus petite posologie efficace jusqu'à la chirurgie. Le recours aux PGE1 doit être considéré comme un relais de courte durée avant une intervention pour réaliser les examens complémentaires (échographie cardiaque et cathétérisme cardiaque à visée diagnostique), la mise en condition optimale préopératoire et le transport de l'enfant en centre spécialisé. Il s'agit d'un traitement palliatif dont le but est d'amener l'enfant dans les meilleures conditions possibles au chirurgien cardiaque pédiatrique (59). Il est rare d'avoir à prolonger la perfusion au-delà de 7 à 10 jours.

La demi-vie du produit n'étant que de 5 minutes en raison du catabolisme pulmonaire, tout arrêt de perfusion signifie l'arrêt du traitement et la constriction imminente du canal artériel.

9- LIMITES DE L'ETUDE

- L'imputabilité des effets indésirables aux prostaglandines est difficile ; Il faut prendre en compte la morbidité des cardiopathies sous-jacentes et de la réanimation lourde.

- La coarctation de l'aorte et la sténose valvulaire aortique sont sous-représentées par rapport à certaines études (84). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- Les critères de diagnostic peuvent être différents : une sténose valvulaire aortique peut être critique dans une étude et considérée comme simplement sévère dans une autre étude

- Certains malades ont été exclus de notre étude après avoir été opérés en urgence sans recevoir de prostaglandine
 - Certains enfants hémodynamiquement stables ou ne répondant pas aux critères de ventilation mécanique sont directement pris en charge dans le service de cardiologie infantile. Ils sont exclus de notre étude.
- L'aspect rétrospectif du recueil des données minore probablement la signification des résultats obtenus par l'imprécision de certaines données.
 - Le nombre de patients inclus représente un facteur limitant. Une étude prospective de plus grande envergure sera nécessaire pour confirmer les résultats de ce travail.
 - Même si aucun enfant n'est perdu de vue, le devenir de tous les patients n'est pas connu avec précision. Il est probable que la fréquence des séquelles est minorée en raison de l'âge des patients ; Les difficultés scolaires ne peuvent être évaluées que chez les enfants les plus âgés, le retard psychomoteur est parfois difficile à appréhender chez les plus petits. L'âge moyen à la fin du recueil des données est 28 mois.
 - Le problème de l'accessibilité à la chirurgie cardiaque des enfants pris en charge au centre hospitalier universitaire de Nancy a certainement induit des délais de traitement par PGE1 anormalement longue. La création d'une unité de chirurgie cardiovasculaire pédiatrique au centre hospitalier et universitaire devrait réduire le délai d'accès à la chirurgie donc diminuer la durée d'utilisation des PGE1 et leurs effets indésirables dose dépendants.
 - Il existe un biais dans le recrutement des patients : certains nouveaux-nés porteurs d'une cardiopathie ducto-dépendante ne sont pas hospitalisés en réanimation mais en secteur de cardiologie infantile. Ce sont les enfants les plus stables et leur absence peut influencer nos statistiques.

- Un autre biais possible tient à la durée de cette étude qui rassemble des patients sur 5 ans. Pendant la durée du recueil des informations, la prise en charge en réanimation a évoluée et des progrès ont été réalisés. Les enfants pris en charge le plus récemment ont peut-être bénéficié de techniques de réanimation néonatale et cardiovasculaire grevées d'une moindre morbidité.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective inclut 62 patients porteurs de cardiopathies congénitales sévères totalement ou partiellement ducto-dépendantes, hospitalisés et traités par prostaglandines E1 dans le service de réanimation médicale pédiatrique du centre hospitalier de Nancy.

Alors que l'efficacité des PGE1 dans le maintien de la perméabilité du canal artériel n'est plus à démontrer et n'a pas été discutée dans cette étude, les effets secondaires imputables à ce traitement sont loin d'être négligeables. En l'absence d'autre alternative thérapeutique fiable actuellement disponible, il nous a semblé utile de nous intéresser aux complications rattachées à l'utilisation des PGE1.

La stabilisation hémodynamique sous PGE1, puis l'optimisation de l'état clinique des patients contribue très probablement à une meilleure tolérance des interventions chirurgicales cardiaques réalisées en période néonatale. Dans ce contexte, la morbidité néonatale observée est habituellement corrélée au type de cardiopathie sous-jacente, au traitement par PGE1, mais aussi à la réalisation d'une procédure chirurgicale précoce. Dans notre étude, l'acidose à l'admission en réanimation, reflet de la sévérité et de la décompensation de la cardiopathie sous-jacente, est retrouvée comme facteur associé à une mortalité précoce.

Notre travail confirme, en accord avec d'autres études récemment publiées, la bonne efficacité des PGE1, malgré l'utilisation de faibles doses ($0,01 \mu\text{g/kg/mn}$). Si une diminution des effets indésirables liés aux PGE1, concomitante à la réduction des posologies, a pu être rapportée par certains auteurs, nous ne retrouvons pas de corrélation statistique entre les effets indésirables observés et la dose cumulée de PGE1. Le faible effectif de notre population représente probablement un facteur limitant dans l'interprétation de nos données. Compte tenu des effets secondaires parfois sévères attribués aux PGE1, la mise en route, puis la surveillance de ce type de traitement doivent être réalisées dans un environnement adapté. Du fait des effets secondaires digestifs potentiellement imputables aux PGE1, l'alimentation entérale paraît devoir être envisagée de façon très prudente. D'autres complications plus récemment mises en évidence méritent également une attention particulière, comme par exemple l'hyperleucocytose, l'hyperostose corticale ou la sténose du pylore.

Une étude prospective multicentrique nationale pourrait permettre, en incluant un nombre important de patients, de mieux définir l'incidence réelle de certaines complications liées à l'utilisation des PGE1, en particulier digestives et respiratoires. A l'échelle de notre institution, le développement récent de l'unité de chirurgie cardiaque pédiatrique permet d'espérer une réduction significative de la durée de traitement par PGE1, mais aussi de l'emploi de doses cumulées encore plus faibles chez ces patients très fragiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARAV-BOGER R, BAGGETT HC, SPEVAK PJ et al.
Leukocytis caused by prostaglandin E1 in neonates.
J of Pediatrics, 2001 Feb, vol 138, 263-265
2. ATIK E, GUTIERREZ JA, LYRA FLHO FJ et al.
Infusion of prostaglandin E1 in ductus-dependent congenital heart diseases. Analysis of 47 cases
Arq Bras Cardiol, 1989 Aug, 53, 2, 93-97
3. BELCH JJF, NEWMAN P, DRURY JK
Intermittent epoprostenol (PGI2) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double blind controlled trial.
Lancet , 1983, 313-315
4. BELCH JJF, MC KAY A, MC ARDLE J
Epoprostenol (PGI2) and severe arterial disease. A double blind trial.
Lancet , 1983, 315-317
5. BERSTROM S, DANIELSON H, SAMUELSSON B
The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid.
Biochim. Biophys. Acta , 1964, 90, 207-210.
6. BONNET D, COLTRI A, BUTERA G et al.
Detection of transposition in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality
Circulation, 1999, 99, 916-8
7. BURR GO, BURR MM
A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet.
J. Biol. Chem., 1929, 82, 345-367.

8. CAMPBELL WB, HALUSHKA PV

Autacoids derived from phospholipids of cell membranes

In The pharmacological basis of therapeutics 9^{ed}. / Ed. par JG Hardman,

A Goodman Gilman, LE Limbird

New York, Mc Graw-Hill, 1996

9. CARLSON LA, ERIKSSON I

Femoral artery infusion of prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease.

Lancet , 1973, 1, 155-156.

10. CARTER EL, GARZON MC

Neonatal urticaria due to prostaglandin E1.

Pediatr. Dermatol., 2000, 17, 1, 58-61

11. CHEROMCHA DP, HYMAN PE

Neonatal necrotizing enterocolitis. Inflammatory bowel disease of the newborn.

Dig Dis Sci, 1988, 33, 3 suppl, 78S-84S

12. CHOUAIB S, FRADELIZI D

The mechanism of inhibition of IL2 production

J Immunol, 1982? 129, 2463-2468

13. CLYMAN WF, MAURAY F, ROMAN C et al.

Circulation prostaglandin E2 concentration and patent ductus arteriosus in fetal and neonatal lambs.

J. Pediatr., 1980, 97, 455-461.

14. CLYMAN RI, JOBE A, HEYMAN M et al.

Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy,

J. Pediatr., 1982, 100, 101-104

15. CLYMAN RI

Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis.

Semin. Perinatol., 1980, 4, 115

16. COCEANI F, OLLEY PM

The response of the ductus arteriosus to prostaglandins.

Can. J. Physiol. Pharmacol., 1973, 51, 220-223

17. COPEL JA, TAN AS, KLEINMANN CS

Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short term outcome

Ultrasound Obstet Gynaecol, 1997, 10, 237-41

18. DESLIGUERES S, LARROCHE JC

Ductus arteriosus, anatomical and histological study of its development during the second half of gestation and its closure after birth.

Biol. Neonate, 1970, 16, 278-283.

19. DESNOYERS PC

Prostaglandines vasculaires : Activité et équilibre biologique.

Paris: Upjohn Company, 1984.

20. DUPUIS C, KALHANER J, PERNOT C

Cardiologie Pédiatrique.

Paris : Flammarion, 1981.

21. DUSTING GJ, MONCADA S, VANE JR

Prostaglandins, their intermediates and precursors : cardiovascular actions and regulatory roles and abnormal circulatory system.

Prog. Cardiovasc. Dis., 1979, 21, 405-430.

22. ELATTAR TMA

Prostaglandins : Physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications.

J. Oral. Pathol., 1978, 7, 175-207, 239-282.

23. ELLIS EF, NIES AS, DATES JA

Cerebral arterial smooth muscle contraction by TXA₂.

Stroke , 1977, 8, 480-483.

24. EWIGMAN BG, CRANE JP, FRIGOLETTO FD et al.

Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome RADIUS study group

N Engl J Med, 1993, 329, 821-7

25. FALARDEAU P, MARTINEAU A, GAGNON D

Prostaglandines et thromboxanes

In : Pharmacologie clinique : Bases de la thérapeutique / éd. Par JP Giroux, G Mathe, G Meyniel et al.

Paris : Expansion Scientifique Française, 1988, 666-681

26. FAYE-PETERSEN OM, JOHNSON WH Jr, CARLO WA et al.

Prostaglandin E₁ induced hyperostosis: clinicopathologic correlation and possible pathogenetic mechanisms.

Pediatr. Pathol. Lab. Med., 1996, 16, 3, 489-507

27. FINK MP

Lipid mediators in critical care medicine

In : The pharmacologic approach to the critically ill patient / Ed. par Bart CHERNOW

Baltimore : Williams et Wilkins, 1994, 875-884

28. FLOWER RJ, BLACKWELL GL

Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A₂ inhibitor which prevents prostaglandin generation.

Nature , 1979, 278, 456-460.

29. FREED MD, HEYMAN MA

Prostaglandin E₁ in infants with ductus arteriosus dependant congenital heart disease.

Circulation , 1981, 64, 899-905.

30. FRIEDMAN WF, MALONY DA, KIRKPATRICK SE
Prostaglandins : Physiological and clinical correlations.
Adv. Pediatr., 1978, 25, 151-156.
31. FRIEDMAN WF, PRINTZ MP, SKIDGEL RA et al.
Prostaglandins and the ductus arteriosus
In : Prostaglandin and the cardiovascular system / éd. Par JA Oates
New York : Raven Press, 1982, 277-302
32. GITTENBERGER DE GROOT AC, MOULAERT AJ, HARINK E et al.
Histopathology of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration in
ductus dependant cardiac anomalies.
Br. Heart J., 1978, 40, 215-220.
33. GITTENBERGER DE GROOT AC
Persistent ductus arteriosus : most probably a primary congenital malformation.
Br. Heart J., 1977, 39, 610-618.
34. GOLDBLATT MW
Properties of human seminal plasma.
J. Physiol. (London), 1935, 84, 208-218.
35. GULLNER HG, GERLETTI C, BARTTER FC et al.
Prostacyclin overproduction in Bartter's syndrome.
Lancet , 1979, 2, 767-769.
36. HAMBERG M, SVENSSON J, SAMUELSSON B
Thromboxanes : A new group of biologically active compounds derived from
prostaglandin endoperoxydes.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1975, 72, 2994-2998.
37. HEYMAN MA, BERMAN W, ABRAHAM M
Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E1 in aortic arch abnormalities.
Circulation., 1979, 59, 169-172.

38. HEYMAN MA

Pharmacologic use of prostaglandin E1 in infants with congenital heart disease.
Am. Heart. J., 1981, 101, 837-843.

39. ISAKSON RL, RAZ A, NEEDLEMAN P

Selective incorporation of ¹⁴C arachidonic acid into the phospholipids of intact tissues and subsequent metabolism to ¹⁴C prostaglandins.
Prostaglandins , 1976, 12, 739-742.

40. KACHANER J, SIDI D, VILLAIN E et al.

Prostaglandines et cardiopathies congénitales.
Med. Infant. 1987, 94, 745-754

41. KARIM SM, SOMERS K,

Cardiovascular and renal actions of prostaglandins. The prostaglandins : progress in research.
New York : S.M.M. Ed, 1972.

42. KIRPATRICK SE, PRINTZ MP, FREIDMAN NF

Prostaglandins and the foetal ductus arteriosus. Pediatr.
Res., 1977, 11, 394-398.

43. KRAMER HH, SOMMER M, RAMMOS S et al.

Evaluation of low dose prostaglandin E1 treatment for ductus dependant congenital heart disease.
Eur. J. Pediatr., 1995, 154, 9, 700-707

44. KRISS VM, DESAI NS

Relation of gastric distension to prostaglandin therapy in neonates.
Radiology, 1997, 203, 1, 219-221

45. KURZROK R, LIED CC

Biochemical studies of human semen II. The action of semen on the human uterus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1930, 28, 268-272.

46. LANDS WEM, COOK HW, ROME LH

Prostaglandin biosynthesis : consequences of oxygenase metabolism upon in vitro assays of drug effectiveness.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1977, 220, 153-155.

47. LAUGIER J, GOLD F

Néonatalogie

Paris: Masson, 1991

48. LEWIS RA, AUSTEN KF, SOBERMAN RJ

Leukotrienes and the others products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases.

N Engl J Med, 1990, 323, 645-55.

49. LEWIS AB, FREED M, HEYMANN MA, ROEHL SL

Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease.

Circulation , 1981, 64, 893-898.

50. LEWIS AB, TAKAHASHI M, LURIE PR

Administration of prostaglandin E1 in neonates with critical congenital cardiac defects.

J. Pediatr., 1978, 93, 481-485

51. LUPOGLAZOFF JM, HUBERT P, LABENNE M

Therapeutic strategy in newborn infants with multivisceral failure caused by interruption or hypoplasia of the aortic arch.

Arch Mal Coeur Vaiss, 1995, 88, 5, 725-30

52. MARCON F, BOSSER G, LUCRON H et al.

Le rôle du cardiopédiatre dans la prise en charge néonatale d'une cardiopathie congénitale

Arch Pédiatr, 2001, 8, 1121-4

53. Mc GIFF JC, ITSKOWITZ HG

Prostaglandin and the kidney.

Circ.Res., 1973, 23, 479-488.

54. Mc MURPHY DM, HEYMANN MA, RUDOLPH AM

Developmental changes in vasoconstriction of the ductus arteriosus : responses to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatr. Res.*, 1972, 6, 231-236.

55. MERKUS PJ, CROMME-DUIKHUIS AH, ROBBEN S at al.

Prostaglandin E1 and gastric outlet obstruction in infants.

Lancet, 1993, 342, 747

56. MILLER MJS, CLARK DA

Congenital heart disease and necrotizing enterocolitis

J Pediatr, 1989, 89, 1393-9

57. MIYAMOTO T, OGINO N, YAMAMOTO S

Purification of prostaglandin endoperoxyde synthetase from bovine vesicular gland microsomes.

J. Biol. Chem., 1976, 251, 2629-2633.

58. MONCADA S, GRYGLEWSKI R, BUNTING S, VANE JR

An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxydes to an instable substance that inhibit platelet aggregation.

Nature , 1976, 263, 663-665,

59. MOSS et ADAMS

Heart disease in infants, children and adolescents (6^e edition) volume 1/ éd. par Hugh D. Allen, H.P. Gutgesell, E.B. Clark et al.

New York : Hardcover, 2001, 2 volumes

60. MOULAERT A, GITTENBERGER DE GROOT A, HARINCK E
Effets de la prostaglandine dans les malformations cardiaques avec canal artériel
obligatoire : Etude clinique et histologique.
Arch. Fr. Pédiatr., 1978, 35, 717-725.

61. MOULAERT A, SERDERS R, VAN ERTBRUGGEN I et al.
Effect of E2 type of prostaglandin on hypoxemia in a cyanotic congenital
malformation
Eur. J. Cardiol., 1977, 5, 321-327,

62. NADROO AM, SHINGARI S, GARG M et al.
Prostaglandin induced cortical hyperostosis in neonates with cyanotic heart disease.
J. Perinat. Med., 2000, 28, 6, 447-452

63. NAKANO J, MC CURDY JR
Cardiovascular effect of prostaglandin E1.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 156, 538-547.

64. NEUTZE JM, STARLING MB, ELLIOT RB et al.
Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type
prostaglandins.
Circulation, 1977, 55, 238-242.

65. OLLEY PM, COCEANI F, BODACH E
E type prostaglandins. A new emergency therapy for certain cyanotic congenital
heart malformation.
Circulation., 1976, 53, 728-734,

66. OGBURN PL, BRENNER WE
The physiologic actions and effects of prostaglandins. The current concepts.
Paris: Upjohn Company, 1981.

67. O'NEILL C
The biochemistry of prostaglandins : a primer
Aust N Z J Obstet Gynaecol., 1994, 34, 3, 332-337

68. PALDER SB, HUVAL W, LELCUCK S et al.

Reduction of polymorphonuclear leukocyte accumulations by inhibition of cyclooxygenase and thromboxane synthase in the rabbit.

Surgery, 1986, 99, 72-81

69. PELED N, DAGAN O, BABYN P et al.

Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates.

N Eng J Med, 1992, 327, 505-510

70. RADFORD DL, BLOOM KR, COCEANI DI et al.

Prostaglandin E1 for interrupted aortic arch in neonate.

Lancet, 1976, 82, 95-99.

71. ROEHL SL, TOWNSEND RJ

Alprostadil (Prostin VR pediatric sterile solution, the Upjohn Company)

Drug Intel Clin Pharm., 1982, 16, 11, 823-32

72. RONALD I, CLYMAN MD, MAURAY F et al.

Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2.

J. Pediatr., 1983, 6, 907-911.

73. ROTH GJ, STANFORD N, JACOBBS JW, MAJERUS PW

Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. Purification and properties of the acetylated protein from sheep vesicular gland.

Biochem., 1977, 16, 4244-4248.

74. RYHAGE R, STENHAGEN E

Mass spectrometry in lipid research.

J. Lipid Res., 1960, 1, 361-390.

75. SAMUELSSON B, GRANTSTROM E, GREEN K, HAMBERG M,

Metabolism of prostaglandin.

Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, 180, 138-142.

76. SHARPE GL, LARSSON KS

Studies on closure of the ductus arteriosus.

Prostaglandins , 1975, 9, 703-706.

77. SHIMIZU T

The future potential of eicosanoids and their inhibitors in paediatric practice.

Drugs, 1998, 56, 2, 169-76

78. SILOVE D, YASHU COE J, SCHIU MF

Oral prostaglandin E2 in ductus dependent pulmonary circulation.

Circulation , 1981, 63, 682-688.

79. SIMPSON LL, HARVEY-WILKES K, D'ALTON ME

Congenital heart disease: the impact of delivery in a tertiary care center on SNAP scores

Am J Obstet Gynaecol, 2000, 182, 184-91

80. SINGH GK, FONG LV, SALMON AP et al.

Study of low dosage prostaglandin -- usages and complications.

Eur Heart J, 1994, 15, 3, 377-81

81. STARLING MB, ELLIOT RB

The effect of prostaglandin inhibitors and oxygene on the closure of the ductus arteriosus, pulmonary arteries and ombilical vessels in vitro.

Prostaglandins , 1974, 8, 187-192.

82. SZCEKLIK A, NIZANKOWSKI R

Successful therapy of advenced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin.

Lancet , 1979, 1, 1111-1114

83. TEIXEIRA OH, CARPENTER B, MACMURRAY SB et al.

Long-term prostaglandin E1 therapy in congenital heart defect

J Am Coll Cardiol, 1984, 3, 838-43

84. Textbook of Fetal Cardiology

éd. par L.ALLAN, L.HORNBERGER et G.SHARLAND.

London : GMM, 2000

85. THORNDREN M, GUSTAFSON A

Effects of 12 weeks increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids and platelet aggregation.

Lancet , 1981, 11, 1190-1193.

86. TOHYAMA M, BABA A, TSUNO T et al.

Aneurysmal dilatation of ductus arteriosus during lipo-prostaglandin E1 therapy for diaphragmatic hernia.

Eur J Pediatr, 1993, 152, 11, 877-879

87. TSUBADA S, HASHIMOTO I, ICHIDA F et al.

Aneurysmal change of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration for pulmonary atresia : demonstration with magnetic resonance imaging

Pediatr. Cardiolol., 1994, 15, 1, 30-2

88. TWORETZKY W, McELHINNEY DB, REDDY VM et al.

Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplasia left heart syndrome

Circulation, 2001, 103:1269-73

89. VAN DORP DA, BEERTHUS RK, NUTGEREN DH, VONKEMAN H

The biosynthesis of prostaglandins.

Biochim. Biophys. Acta , 1964, 90, 204-207.

90. VANE JR, ANGARD EE, BOTTING RM

Regulatory functions of the endothelium

N Engl J Med, 1990, 323, 27-36

91. VANE JR, BOTTING R

Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs

FASEB J, 1987, 1, 89-96

92. VANE JR

Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs

Nature, 1971, 231, 232-235

93. VON EULER US

Further studies of prostaglandins, the physically active substance of certain genital glands

Skand. Arch. Physiol., 1939, 81, 65-80

94. WITTLE BJR, MONCADA S

Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxane

Br Med J, 1983, 39, 232-238



VU

NANCY, le 2 **SEPTEMBRE 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **P. MONIN**

NANCY, le 16 **SEPTEMBRE 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 22 **SEPTEMBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**

Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des prostaglandines E1 chez le nouveau-né porteur d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante. 62 dossiers de patients ont été revus rétrospectivement.

La durée moyenne des perfusions de PGE1 est de 134,07 heures +/- 112,41 heures (6-480 heures). La dose moyenne administrée fût 111 γ /kg. La perfusion de PGE1 a été d'emblée efficace chez 53,3 % des nouveaux-nés. Onze enfants ont nécessité une répétition des doses de charge pour rouvrir leur ductus arteriosus ou empêcher sa fermeture. Dans notre travail, 39 % des nouveaux-nés ont présenté au moins un effet secondaire imputable au traitement par PGE1 au cours de leur hospitalisation : apnées (19,4 %), distensions abdominales (15,5 %), bradycardies (12,9 %) et entérocolites ulcéronécrosantes (6,5 %). Soixante-sept pour cent des enfants inclus dans notre étude ont bénéficiés d'une intervention chirurgicale en période néonatale.

L'influence du diagnostic anténatal dans la prise en charge des cardiopathies ducto-dépendantes est abordée ensuite.

L'acidose à l'admission, reflet de la sévérité de la cardiopathie sous-jacente et de sa décompensation, a été montrée dans notre étude comme facteur de mortalité précoce. Notre travail pourrait permettre d'élargir à un protocole d'utilisation des PGE1. Tout nouveaux-nés porteur d'une cardiopathie ducto-dépendante doit bénéficier sans délai de la mise en route d'un traitement par PGE1 avec une dose de charge de 0,05 à 0,1 γ /kg/mn. Le traitement doit être poursuivi à la dose de 0,01 à 0,025 γ /kg/mn ; Cette dose doit être maintenue jusqu'à la chirurgie cardiaque.

Neonatal use of prostaglandin E1 in the treatment of infants with congenital heart defects in pediatric intensive care units: about 62 neonates

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2003

MOTS-CLES : Cardiopathie congénitales, Prostaglandines, Nouveau-né, Complications, Réanimation néonatale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex