



HAL
open science

Perforation intestinale spontanée chez le nouveau-né prématuré : évaluation rétrospective 2003-2019 au CHU de Montpellier

Anaïs Jouffrey

► **To cite this version:**

Anaïs Jouffrey. Perforation intestinale spontanée chez le nouveau-né prématuré : évaluation rétrospective 2003-2019 au CHU de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03040937

HAL Id: dumas-03040937

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03040937>

Submitted on 4 Dec 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Anaïs JOUFFREY

Le 13 octobre 2020

TITRE

**Perforation intestinale spontanée chez le nouveau-né prématuré :
évaluation rétrospective 2003-2019 au CHU de Montpellier**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gilles CAMBONIE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gilles CAMBONIE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Nicolas KALFA
Monsieur le Professeur François RIVIER
Monsieur le Docteur Renaud MESNAGE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Anaïs JOUFFREY

Le 13 octobre 2020

TITRE

**Perforation intestinale spontanée chez le nouveau-né prématuré :
évaluation rétrospective 2003-2019 au CHU de Montpellier**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gilles CAMBONIE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gilles CAMBONIE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Nicolas KALFA
Monsieur le Professeur François RIVIER
Monsieur le Docteur Renaud MESNAGE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Héléne
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÈRE Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÈRE Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;
addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

Maitres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maitres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

Je remercie très sincèrement les membres du jury,

Monsieur le Professeur Gilles Cambonie, pour votre pédagogie, la disponibilité et la bienveillance dont vous avez fait preuve au cours de ces années de formation et dans le cadre de ce travail de thèse. Je vous suis profondément reconnaissante de mon évolution au sein de votre service.

Monsieur le Professeur Nicolas Kalfa, pour avoir spontanément accepté de juger mon travail en toute bienveillance.

Monsieur le Professeur Rivier, pour votre gentillesse et pédagogie en toute circonstances. Toujours à l'écoute de vos patients et de vos internes, vous transmettez ainsi votre passion de la plus belle des manières.

Monsieur le Dr Renaud Mesnage, pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, tes cours de ventilation au lit du malade, tes cours de pose de nouille à la perfection. J'espère que la présentation de ce travail embellira ta journée d'anniversaire.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon respect le plus sincère.

A Clémentine, merci infiniment de m'avoir aidé avec tant de gentillesse, merci pour ta disponibilité et ton efficacité.

A mes parents, pour votre soutien depuis le début, le stress que vous avez partagé avec moi à chaque concours. A mon père, pour toutes les impressions, les devoirs relus, les traductions, ta participation m'a été très utile dans ce travail encore une fois. A ma mère, pour son soutien et son aide à la moindre occasion, pour m'aider à gérer chaque épreuve dans ma formation médicale et ma vie.

A la famille Jouffrey, pour tous les noëls qu'on attend avec impatience avec le chapon et les cotillons.

A tous les membres de la famille Lambert, toujours prêts à faire la fête et à rigoler en tout occasion. Toujours présents pour prendre des nouvelles et apporter votre soutien.

A l'équipe de pédiatrie générale du CHU de Perpignan, pour un début d'internat en beauté. A mes co-internes qui m'ont aidé à supporter ces longues gardes et tout ces amis du 1er semestre qui sont restés à mes côtés pendant tout l'internat !

A l'équipe de néonatalogie du CHU de Nîmes, qui m'a fait découvrir cette merveilleuse spécialité que je n'ai plus quittée. Merci à toute l'équipe médicale d'avoir partagé avec moi toutes vos connaissances et vos prises en charge toujours dans la douceur. J'ai été ravie de revenir dans l'équipe durant mes 2 mois de stage en maternité, cela a été un grand plaisir de vous retrouver. A mes co-internes, Sophie et Mathilde, qui m'ont soutenu pendant ma première année d'internat, même en cas de transferts en ambulance improvisés !

Au service de pédiatrie de Béziers, quel plaisir de travailler avec vous ! Toujours dans la joie et la bonne humeur, on venait le matin avec le sourire. Essia, Valentin, Edouard, Etienne, Yassine et Yannick ravie d'avoir fait plein de petite CRP avec vous.

Au service de neuropédiatrie, une équipe tellement bienveillante malgré l'enfer des avis téléphonique et des parents un peu envahissants. Merci à la soirée annuelle qui permet de réunir l'équipe et de danser des rocks endiablés. Anaïs tu nous as éblouis avec tes coiffures, Maxime, 6 mois ce n'était pas assez, ravie d'avoir été pendant un an ta co-interne.

A la réanimation néonatale, Renaud, notre tonton de la néonate, Héléna merci de m'avoir prise sous ton aile et guidée dans le chemin de l'entérocolite, Stéphanie merci pour ta douceur et ta gentillesse. Merci Maxime pour tes blagues, pas toujours de très bon goût, j'espère que tu seras plus calme avec Léna!

Aux urgences pédiatriques de Nîmes, il règne une si bonne ambiance que vous avez réussi à me faire aimer les urgences. Un été calme à décorer les urgences, Sarah c'était super de faire ce stage avec toi, Antoine merci pour les allers-retours à Montpellier.

A la réanimation pédiatrique : merci Christophe pour ta joie d'enseigner, Julien merci pour ta patience pendant mes poses de KT, Camille merci pour ta bonne humeur et ton

dynamisme, Carole un semestre intense pour toi, très heureuse d'avoir été là pour ton dernier semestre. Héléna, j'ai été ravie de t'avoir retrouvée pour quelques semaines et merci pour tes concerts. Merci à toute l'équipe d'interne, Lili, Chloé pour le dernier mois, Sita, Clémentine, Edouard, Marion et Manon.

Merci à tout le reste de l'équipe, c'est un grand plaisir de travailler avec vous, toujours motivés et bienveillants, j'ai hâte de vous retrouver.

A l'équipe de Necker, quelle joie de terminer mon internat avec vous, merci à mes co-internes de m'avoir soutenu pendant ce semestre difficile. Merci à toute l'équipe médicale, vous m'avez appris énormément.

A mes amies d'internat :

Les belles gosses de la cité A, je vous aime tellement. Mathilde, Marie, Isa et Jo vous m'avez soutenu dans tout mon internat, hâte de fêter ça avec vous !

La team Perpi : Valentine, la princesse des îles et Séverin, à ces moments incroyables passés sur les 4000 îles, Tibère quand on souffrait aux urgences pédiatriques, Nico, Mika, Constance, Mathilde, PE, Blanche, Cédric.

Marie B. dès que je rentre, on se fait un petit restaurant pour les derniers potins.

Laura et Léa, quel beau voyage en Thaïlande.

La famille de Béziers : Essia et Marion merci pour votre aide sur cette thèse à distance, je sais que je peux compter sur vous en toute occasion vous êtes tellement géniales, Boris qui a fait 10 ans d'étude pour soigner la gorgite avec de la goutte, qu'est-ce que tu es drôle, Meryem à nos soirées au rockstore improvisées où on ne s'ennuie jamais, Pb, le roi du gin et des poissons, Constant et Manon les rois du twerk, Sarah et Do toujours motivés, Vass pour tes bonnes idées (nufnuf), Lucas, le mec parfait, zéro défaut, Claire notre chef malgré elle, Lisa et ton sourire contagieux, Eddine toujours de rire, Fabien notre flosseur, Victoria la fée du logis, Tayma et Arthur ravie que vous ayez rejoint la team. Quel semestre de folie !

A mes amis d'externat :

Sophie, qui a accepté après 3 ans de collocation de signer pour 6 mois de plus. Tu m'a soutenu durant ce semestre et tu as toujours trouver les mots pour me remotiver. C'est aussi grâce à toi que j'ai réussi à faire ce travail. Princesse Margaux : la référence Potins, Cricri : la reine des cocktail, Concon : ma petite Nabilla et Axel notre photographe officiel, quelle équipe de choc ! Merci d'être toujours là !

Charlotte, Doriane, Chloé merci pour ces soirées entre zoulettes et cette semaine de folie en Martinique, Ben, Joris, Adam pour notre voyage post D4 mémorable. Paul, Jp, Aurore, Guigou, Rémi c'est toujours un plaisir de vous retrouver.

A mes amies de longue date, Claire même si tu as décidé d'aller vivre à l'autre bout du monde quand on se voit, c'est comme si on s'était vu la veille. J'espère avoir enfin le temps de venir te voir bientôt ! Laura, à ces vacances passées ensemble, ces chorées sur tragédie, tous ces fous rires mémorables !

Sommaire

Titre	2
Personnel enseignant.....	3
Remerciements.....	16
1. Introduction	22
2. Matériel et méthode.....	23
Type d'étude.....	23
Population étudiée	23
Recueil des données.....	23
Analyse statistique	25
3. Résultats.....	26
Description de la population :	26
Evolution post natale.....	28
Facteurs indépendants influençant la survenu d'une PIS	31
4. Discussion	33
Limites	35
Perspectives	35
5. Conclusion.....	37
6. Bibliographie.....	38
SERMENT	40
Résumé.....	42

Liste des Abréviations

PIS : perforation intestinale spontanée

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

SA : semaine d'aménorrhée

AG : âge gestationnel

HTA : hypertension artérielle

TN : taille de naissance

PCN : périmètre crânien de naissance

PN : poids de naissance

OHF : oscillation haute fréquence

VNI : ventilation non invasive

LNHD : lunettes nasales haut débit

PPCn : pression positive continue nasale

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

PCA : persistance du canal artériel

DBP : dysplasie bronchopulmonaire

HBP : hémorragie bronchopulmonaire

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

ROP : rétinopathie optique du prématuré

SMS survie sans morbidité sévère

IC : Intervalle de confiance

1. Introduction

La perforation intestinale spontanée (PIS) est une pathologie grave du prématuré associée à un taux haut de morbi-mortalité.

La PIS est définie comme une perforation localisée et isolée (généralement un ou deux sites) du tube digestif. Elle touche le plus souvent l'iléon terminal. Histologiquement on retrouve une nécrose de la musculaire externe avec des marges bien définies, sans signe d'ischémie ni de pneumatose et sans nécrose macroscopique de l'intestin (1), (2), (3). Elle s'oppose à l'entéocolite qui peut être définie par une inflammation extensive et une nécrose du tube digestif (4).

L'incidence de cette pathologie est peu décrite. Selon quelques études rétrospectives monocentriques, elle concerne environ 1 à 3% des nouveau-nés de <1500 g (5), (6).

Le diagnostic de PIS se fait à la radio de l'ASP face et profil, mettant en évidence un pneumopéritoine, parfois de découverte fortuite.

Les facteurs de risque de PIS sont l'extrême prématurité et le très petit poids de naissance (7). Des études rétrospectives monocentriques ont individualisé d'autres facteurs de risque comme le traitement précoce par indométacine (8), la chorioamniotite (9), la pré-éclampsie maternelle (10), le sexe masculin (11).

La corticothérapie post-natale, notamment la dexaméthasone, a un effet controversé selon les études (8), (12).

L'objectif de l'étude était d'évaluer la prévalence, de décrire les caractéristiques cliniques, d'individualiser les facteurs de risque et de préciser l'évolution de la PIS dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier.

2. Matériel et méthode

Type d'étude

Cette étude observationnelle monocentrique a été réalisée dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2019 soit une période de 17 ans.

Population étudiée

Les patients inclus étaient les nouveau-nés de terme de naissance < 33 semaines d'aménorrhée (SA) et/ou de poids de naissance (PN) < 1500 g, nés à la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve du CHU de Montpellier et hospitalisés dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations.

Les critères d'exclusion étaient la naissance hors de l'établissement (dite « outborn ») et la présence d'une malformation sévère laissant présager un décès post natale rapide.

Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir d'une base de données ouverte en 2003 dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations pour la population des grands prématurés et déclarée à la CNIL (fichier de traitement de données recensé dans le registre du CHU de Montpellier, conservé sur le disque P).

L'ECUN de stade 2 et 3 était défini selon la classification de Bell modifiée (13).

Les variables prénatales recensées étaient l'âge maternel, la gestité, la parité, le type de grossesse (simple ou multiple), l'existence d'une ou plusieurs maturations anténatales et leurs modalités (complète, incomplète, dépassée c'est-à-dire > 10 jours), la présence d'une pathologie maternelle pendant la grossesse [hypertension artérielle (HTA), présence et durée d'une rupture prématurée des membranes], le mode d'accouchement, le terme de naissance (en semaines et jours d'aménorrhées), la biométrie de naissance (poids, taille, périmètre crânien, en valeur absolue et en Z score selon les courbes d'Olsen(14)), le sexe, l'existence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou d'une macrosomie, définis respectivement par un Z score du poids de naissance <2 DS ou >2 DS et le score d'Apgar à 5 minutes.

Les variables postnatales étaient relatives à l'évolution des patients :

- L'évolution respiratoire: recours au surfactant, durée (en heures) de la ventilation invasive (VI), de la ventilation invasive par oscillations à haute fréquence (OHF), de la ventilation non invasive (VNI) -par pression positive continue nasale (PPCN) et lunettes nasales à haut débit (LNHD)- et de l'oxygénothérapie ($FiO_2 > 21\%$), l'âge au moment du sevrage de tout support ventilatoire, la survenue d'une hémorragie broncho-pulmonaire, le recours à une corticothérapie post-natale, la présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), classée en 3 stades selon la classification de Jobe et Bancalari (15) ;
- L'évolution cardio-hémodynamique : persistance du canal artériel (PCA) et son traitement (médical, chirurgical, les deux), l'exposition à un traitement anti-hypotenseur (par remplissage vasculaire et/ou catécholamines) ;
- L'évolution neurosensorielle : présence d'une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) sévère [grades 3 et 4 de Papile et al (16)], d'une leucomalacie périventriculaire (LMPV) sévère [(grades 3 et 4 de Vries et Al (17)], d'une rétinopathie de la prématurité (ROP), classée en 5 grades selon l'ICROP (18) ;
- L'évolution nutritionnelle : âge de début de l'alimentation entérale (en jours), durée de la nutrition parentérale (en jours), jour du retrait de la sonde gastrique, croissance post-natale (Z scores du poids, taille et périmètre crânien (PC) à la sortie d'hospitalisation, différence entre le Z score d'entrée et de sortie pour ces 3 paramètres) ;
- L'évolution infectieuse : infection précoce et infection tardive, survenant après 72 heures d'hospitalisation, et leur nombre ;
- La survie ;
- La survie et la survie sans morbidité sévère (Survie SMS), définie par une absence de DBP sévère et/ou une lésion cérébrale de haut grade (HIV et/ou LMPV de grades 3-4) et/ou ROP de grade 3-5 et/ou d'infection tardive.

Analyse statistique

Une description globale de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences et les pourcentages des différentes catégories pour les variables qualitatives.

Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite par la médiane, l'intervalle interquartile (Q25 ; Q75) et des valeurs minimales et maximales.

La comparaison entre les groupes a été réalisée pour les variables qualitatives à l'aide d'un test du chi-deux et lorsque les conditions de validité du chi-deux n'étaient pas respectées, celui-ci a été remplacé par le test exact de Fisher.

Pour les variables quantitatives, la comparaison a été réalisée à l'aide des tests de comparaison de Wilcoxon (Mann-Whitney).

Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée afin de mettre en évidence l'influence respective propre de chaque covariable. Les variables associées significativement au critère de jugement lors de l'analyse univariée ont été introduites dans le modèle sous forme dichotomique. Lorsque l'hypothèse d'une interaction entre les covariables était pertinente, celle-ci a été recherchée a priori. Le modèle était construit par une procédure pas à pas basée sur le test du rapport de vraisemblance (seuils d'entrée et de sortie à 0.20). Les odds ratios ajustés et leur confiance à 95%, les intervalles ont été calculés. La qualité du modèle a été estimée par le test d'adéquation de Hosmer-Lemeshow. Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS University Edition (SAS Institute, Cary, NC).

3. Résultats

Description de la population :

L'effectif porte sur 3130 nouveau-nés de terme de naissance <33 SA et/ou de poids de naissance < 1500 g, né entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2019 au CHU de Montpellier. Parmi eux, 33 avaient une PIS et 141 une ECUN.

L'analyse en 3 périodes de 5 ans (2003-2007, 897 patients ; 2008-2012, 940 patients ; 2013-2017, 885 patients) et une période de 2 ans (2018-2019, 375 patients), postérieure à la mise en œuvre d'une corticothérapie post-natale systématique et précoce par hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) chez les nouveau-nés de terme de naissance < 28 SA, montre une augmentation de la prévalence de la PIS : 7 cas, soit 21% de l'effectif des PIS en 2003-2007; 5 cas, soit 15% de l'effectif des PIS en 2008-2012; 11 cas, soit 33% de l'effectif des PIS en 2013-2017; 10 cas, soit 30% de l'effectif des PIS en 2018-2019 (p=0.012)

Les caractéristiques périnatales de ces patients sont résumées dans le tableau 1.

Par rapport au reste de l'échantillon, les nouveau-nés affectés d'une PIS se caractérisaient par un accouchement par voie basse plus fréquent (p<0.003), un terme (p<0.001), un poids (p<0.001), une taille (p<0.001) et un score d'Apgar (p=0.01) qui étaient tous inférieurs à la naissance.

Toutes ces différences étaient également significatives avec le groupe affecté d'ECUN exclusivement.

Le **Tableau 1**, ci-dessous, décrit les caractéristiques prénatales et périnatale de cette cohorte de nouveau-nés prématurés de terme <33 SA et/ou de PN <1500g, nés au CHU de Montpellier pendant la période considérée.

Le Groupe A correspond aux nouveau-nés affectés de PIS, le groupe B aux nouveau-nés affectés d'ECUN et le groupe C aux nouveau-nés n'ayant présentés aucune des 2 pathologies. Les résultats sont présentés en nombre (%), ou médiane [Q25 ; Q75].

	Groupe A	Groupe B	Groupe C			
	Effectif : 33	Effectif : 141	Effectif : 2956	A vs B	A vs C	A vs BC
Grossesse multiple	11 (33)	54 (39)	1084 (37)	0,857	0,69	0,721
Age maternel	30 [25; 39]	31 [26; 35]	30 [26-34]	0,675	0,656	0,655
Gestité	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,455	0,829	0,807
Parité	1 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,069	0,226	0,212
Corticothérapie anténatale				0,571	0,283	0,291
Absente	2 (6,1)	4 (2,9)	110 (3,8)			
Complète	11 (33)	40 (29)	744 (25)			
Incomplète	20 (61)	92 (66)	1895 (65)			
Dépassée	0	4 (2,9)	174 (6)			
Césarienne	16 (48)	108 (77)	2196 (75)	0,002	0,004	0,003
Présence d'une pathologie maternelle	18 (55)	111 (79)	2057 (70)	0,007	0,58	0,055
HTA	5 (15)	27 (19)	569 (19)	0,803	0,661	0,662
Durée de rupture des membranes	3,5 [3;5]	6 [2; 19]	5 [2; 18]	0,312	0,427	0,417
	25,86	28,71	30,57			
Terme	[25; 27,29]	[27,57; 31,14]	[28,43; 32]	<0,001	<0,001	<0,001
Sexe féminin	13 (39)	60 (43)	1376 (47)	0,845	0,485	0,485
	800	1100	1300			
Poids de naissance	[700; 950]	[860; 1480]	[985; 1600]	<0,001	<0,001	<0,001
	-0,21	-0,32	-0,21			
Z score PN	[-0,66; 0,43]	[-1,28; 0,45]	[-1,12; 0,43]	0,487	0,618	0,605
Taille de naissance	33 [32-36,5]	37 [34-39,5]	39 [36; 41]	<0,001	<0,001	<0,001
	-0,33	-0,32	-0,5			
Z score TN	[-0,70; 0,36]	[-1,28; 0,24]	[-1,68; 0,24]	0,17	0,056	0,058
	-0,14	-0,15	-0,09			
Z score PCN	[-1; 0,36]	[-1,14; 0,62]	[-0,87; 0,64]	0,937	0,626	0,639
RCIU	1 (3)	16 (11)	269 (9,1)	0,201	0,359	0,359
Macrosomie	0	7 (5)	90 (3,1)	0,354	1	0,624
APGAR à 5 min	8 [6,5; 9]	9 [7; 10]	9 [8; 10]	0,044	0,009	0,01

Evolution post natale

Les caractéristiques de l'hospitalisation et de la prise en charge sont indiquées dans le **Tableau 2**.

Par rapport au reste de l'échantillon, les nouveau-nés affectés d'une PIS avaient des taux de survie ($p=0.002$) et de survie SMS ($p<0.001$) inférieurs.

L'administration de surfactant ($p<0.001$), la DBP ($p<0.001$), les durées de VI ($p<0.001$), de VNI ($p<0.001$) et d'oxygénothérapie ($p<0.001$) et l'exposition à une corticothérapie post-natale ($p<0.001$) étaient supérieures.

La PCA ($p<0.001$) et l'exposition à un traitement anti-hypotenseur ($p<0.001$) étaient plus fréquents, ainsi que la morbidité neuro-sensorielle, notamment HIV ($p=0.005$) et ROP ($p=0.005$).

La durée d'alimentation parentérale était plus longue ($p<0.001$) et les infections tardives plus fréquentes ($p<0.001$) et nombreuses ($p<0.001$).

La croissance lors de l'hospitalisation, exprimée en différence entre Z score d'entrée et de sortie, montrait un retard de croissance post-natal plus marqué pour la taille ($p=0.013$) et le PC ($p=0.002$).

La biométrie à la sortie, exprimée en Z score, était comparable pour le poids, la taille et le PC.

Par rapport aux nouveau-nés affectés d'une ECUN, les nouveau-nés affectés d'une PIS avaient un taux de survie comparable, mais un taux de survie SMS inférieurs ($p=0.009$).

Les durées de VI ($p=0.031$), de VNI ($p=0.033$) et d'oxygénothérapie ($p<0.001$) et l'exposition à une corticothérapie post-natale ($p<0.001$) étaient supérieurs, de même que le taux de DBP ($p<0.001$). La PCA ($p<0.001$), le traitement anti-hypotenseur ($p<0.001$), la ROP ($p=0.043$) et les infections tardives ($p=0.005$) étaient plus fréquents. Le retard de croissance post-natal était plus marqué pour le PC ($p=0.004$).

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	A vs B	A vs C	A vs BC
	Effectif : 33	Effectif : 141	Effectif : 2956			
Survie	24 (73)	111 (79)	2709 (91)	0,489	0,0015	0,002
Survie SMS	3 (9,1)	45 (32)	1986 (67)	0,009	<0,001	<0,001
RESPIRATOIRE						
Administration de						
surfactant	28 (85)	86 (61)	1348 (46)	0,009	< 0,001	< 0,001
HBP	5 (15)	2 (1,4)	77 (2,6)	0,003	0,002	0,002
DBP	11 (44)	17 (15,93)	338 (14,4)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Durée en heure						
Ventilation invasive	177 [101; 552]	127 [34; 384]	57 [17; 206]	0,031	<0,001	<0,001
OHF	36 [0; 324]	72 [2; 168]	0 [0; 96]	0,777	0,03	0,44
VNI	792 [336; 1272]	480 [168; 912]	240 [84; 696]	0,033	<0,001	<0,001
LNHD	228 [84; 360]	336 [192; 480]	192 [72; 408]	0,181	0,805	0,855
Oxygénothérapie	432 [177; 1344]	24 [0; 372]	1 [0; 96]	<0,001	<0,001	<0,001
Age de ventilation						
spontanée (en jours)	[34,93; 35,43]	[34,57; 36,57]	[32,43; 34,71]	0,945	0,159	0,179
Corticothérapie postnatale	17 (55)	23 (17)	333 (12)	<0,001	<0,001	<0,001
CARDIOLOGIQUE						
Canal artériel						
Fermeture spontanée	8 (24)	105 (74)	2409 (82)	<0,001	<0,001	<0,001
Traitement par ibuprofène						
Traitement chirurgical	0	1 (0,71)	41 (1,4)			
Les deux	2 (6,1)	2 (1,4)	22 (0,75)			
HEMODYNAMIQUE						
Traitement anti-						
hypotenseur	27 (82)	60 (43)	667 (23)	<0,001	<0,001	<0,001
NEURO-SENSORIELLE						
HIV sévère (garde 3 4)	7 (21)	10 (7,1)	189 (6,5)	0,022	0,005	0,005
LMPV sévère (grade 3 4)	1 (3,8)	7 (5)	46 (1,7)	1	0,365	0,392
ROP	4 (12)	4 (2,8)	58 (2)	0,0433	0,0043	0,005
NUTRITIONNEL						
Age début alimentation						
entérale (en jours)	1 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,04	0,255	0,235
Durée alimentation						
parentérale (en jours)	31 [16,5; 67]	29 [23; 43]	9 [6; 16]	0,795	<0,001	<0,001
Z score poids de sortie						
	-1,18	-1,57	-1,17			
	[-2,31; -0,59]	[-2,06; -0,59]	[-1,74; -0,63]	0,699	0,447	0,475
	-1,83	-1,63	-1,41			
Z score taille de sortie	[2,11; -0,74]	[-2,54; -0,81]	[-2,11; -0,74]	0,523	0,033	0,038
Z score PC de sortie	-1,12	-0,55	-0,47	<0,001	<0,001	<0,001

	[-2,58; 0,81]	[-1,31; 0]	[-1; 0,13]			
Différence Z score entrée - sortie						
	-1,46	-0,99	-1,46			
Poids	[-1,97;-0,49]	[-1,53;-0,50]	[-1,34;-0,35]	0,161	0,048	0,05
	-1,65	-1,21	-0,85			
Taille	[-2,70;-0,12]	[-1,81;-0,28]	[-1,556; 0]	0,152	0,012	0,013
	-1,06	-0,21	-0,91			
PC	[-2,07;-0,45]	[-0,86; 0,47]	[-1,53; 0,33]	0,004	0,002	0,002
INFECTUEUX						
Infection précoce	2 (6)	2 (1,4)	132 (4,5)	0,166	0,544	0,524
Infection tardive	27 (82)	76 (55)	601 (21)	0,00543	<0,001	<0,001
Nombre d'infections	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 1]	0,509	<0,001	<0,001

Tableau 2. Caractéristiques post-natales de la cohorte de nouveau-nés prématurés de terme <33 SA et/ou de PN <1500g, nés au CHU de Montpellier pendant la période considérée.

Le Groupe A correspond aux nouveau-nés affectés de PIS, le groupe B aux nouveau-nés affectés d'ECUN et le groupe C aux nouveau-nés n'ayant présenté aucune des 2 pathologies. Les résultats sont présentés en nombre (%), ou médiane [Q25 ; Q75].

Facteurs indépendants influençant la survenue d'une PIS

4 facteurs étaient individualisés : l'accouchement voie basse, un poids de naissance < 1000 g, le traitement de la PCA et l'exposition à un traitement anti-hypotenseur.

Le modèle était satisfaisant, avec pour principale caractéristiques une concordance à 88.7%, une aire sous courbe ROC (receiver operating characteristic) à 0.91, un test d'adéquation de Hosmer et de Lemeshow à 0.4007.

Variables explicatives	OR ajustés	IC à 95%	P
Accouchement voie basse	2.477	[1.206; 5.086]	0.0135
Poids de naissance < 1000g	4.201	[1.428; 12.357]	0.0091
Traitement de la PCA	3.837	[1.462; 10.067]	0.0063
Traitement anti-hypotenseur	4.590	[1.738; 12.123]	0.0021

Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs indépendants associés au risque de PIS.

Résultats exprimés en odds ratio (OR) ajustés et intervalle de confiance à 95% [IC à 95%]

Comparaison des prises en charge chirurgicales dans les groupes

PIS et ECUN

La survenue de la PIS et sa prise en charge chirurgicale, quand elle est nécessaire, étaient plus précoces que celles de l'ECUN ($p < 0.001$ et $p = 0.047$).

Une procédure première par aspiration à l'aiguille était plus fréquente ($p < 0.001$).

Une procédure chirurgicale était requise pour 79% des patients, par stomie seule (64%) ou résection et stomie (15%). En cas de PIS, la stomie était plus fréquente ($p < 0.001$) et plus précoce ($p < 0.001$) qu'en cas d'ECUN et, au total, le nombre d'actes chirurgicaux était plus élevé ($p < 0.001$).

	PIS	ECUN 2 et 3	P
	Effectif : 33	Effectif : 141	
Jour du diagnostic	5 [3; 8]	20 [12; 31,5]	<0,001
Procédure première			
Aspiration à l'aiguille	9 (27)	2 (1,4)	<0,001
Lame de décharge	5 (15)	10 (7,1)	0,166
Laparotomie de décharge	0	3 (2,1)	1
Délais entre jour du diagnostic et procédure	0 [0; 2,5]	2 [0; 8]	0,047
Procédure chirurgicale			
Stomie	21 (64)	28 (20)	<0,001
Résection et stomie	5 (15)	9 (6,4)	0,146
Résection et anastomose	0	5 (3,5)	0,585
Sténose à distance	1 (3)	21(15)	0,0811
Jour de la chirurgie (jours de vie)	7 [4; 12]	27,5 [17; 40]	<0,001
Exérèse du grêle (en cm)	4 [3,5]	10 [4,16]	0,122
Nombre de chirurgies	2 [1; 2]	0 [0,2]	<0,001
Jour de l'anastomose définitive	71,5 [58,5; 82]	74,5 [60; 83]	0,814

Tableau 4 : Caractéristiques des prises en charge chirurgicales des enfants présentant un PIS ou une ECUN.

4. Discussion

Dans cette population de grands prématurés pris en charge dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier, nous avons observé un taux de PIS de 1,05% et un taux d'entérocolite de 4,50%. L'analyse longitudinale sur la période de 17 ans indiquait une augmentation de la prévalence de la SIP, notamment lors des deux dernières années. L'âge de survenue des SIP était précoce, généralement lors de la première semaine de vie. Les principaux facteurs de risques, individualisés par analyse multivariée, étaient l'accouchement par voie basse, un poids de naissance < 1000 g, le traitement de la PCA et l'exposition à un traitement anti-hypotenseur.

Cette condition, par rapport au reste de l'échantillon, était associée à des taux de survie et de survie SMS inférieurs. La survie était comparable à celle des nouveau-nés affectés d'une ECUN, mais la survie SMS était moins fréquente, en raison d'une morbidité respiratoire et d'un taux d'infections nosocomiales plus élevées. Cette évolution au cours de l'hospitalisation post-natale semblait essentiellement attribuable à une immaturité beaucoup plus marquée de ces patients.

Nous n'avons pas observé les facteurs de risques anténataux jusqu'ici observés dans la littérature comme la grossesse multiple, alors que cette association a été soulignée dans une cohorte d'une taille comparable à la nôtre au CHU de Nantes (11). Des taux plus élevés de PIS ont également été décrits en cas de chorioamniotite (9) ou de rupture prolongée des membranes (> 24 heures), conduisant à un traitement antibiotique maternel prolongé qui pourrait avoir des conséquences sur l'implantation de la flore intestinale chez le nouveau-né.

Notre étude individualisait d'autres situations à risque, comme l'accouchement voie basse et le score d'Apgar, soulignant le rôle potentiel de la qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine. Nous ne disposons pas, cependant, d'une collection suffisante de pH et de taux de lactate au sang du cordon, recueillis systématiquement dans la base depuis 2016, pour mettre en relation ces variables avec le statut biologique perpartum.

Dans notre cohorte, la PIS affectait principalement les enfants nés d'un poids de naissance < 1000 g, mais elle n'était pas associée au Z score du poids de naissance, suggérant que le dysfonctionnement placentaire et le retard de croissance n'interviennent pas dans la pathogenèse de cette affection. Bien que la physiopathologie de cette entité soit mal définie, quelques rapports suggèrent que la perforation est liée à la finesse de la couche musculaire

intestinale, qui pourrait être directement en lien avec le degré d'immaturation (20). L'histopathologie de la PIS montre généralement une muqueuse saine, non nécrotique. Il n'y a aucun signe d'ischémie, mais une sous-muqueuse amincie avec une absence focale ou une nécrose aseptique de la couche musculaire sur le site de perforation (21). La survenue précoce de la PIS, lors de la première semaine de vie, souligne cette fragilité intrinsèque, puisqu'une alimentation entérale totale n'a pas encore été établie.

Les patients atteints de PIS sont surexposés au traitement par surfactant, à la PCA et son traitement, ainsi qu'aux traitements anti-hypotenseurs (22). Comme observé dans notre cohorte, tous ces éléments sont des complications attendues de l'extrême prématurité. Il conviendra d'analyser attentivement le lien chronologique entre la survenue de la PIS et l'exposition au traitement de la PCA ou de l'hypotension artérielle. En effet, nous ne pouvons exclure que certains traitements aient été administrés après survenue de la PIS. Cette considération est importante car la PIS et l'exposition aux traitements cités surviennent très souvent dans une fenêtre temporelle réduite, correspondant aux premiers jours de vie.

Des études antérieures ont rapporté qu'un traitement précoce par indométacine, avant 12 heures de vie (19) ou avant 72 heures de vie (8), pourraient être associée à une incidence plus élevée de PIS. Le risque est majoré lorsque des stéroïdes sont administrés de façon concomitante, exemple de synergie médicamenteuse nocive en néonatalogie. Contrairement à l'ibuprofène, l'indométacine ne dispose pas d'AMM en France pour le traitement de la PCA. Nous n'utilisons plus cette molécule dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier depuis 2004, date de l'obtention de l'AMM pour cette indication en Europe par l'ibuprofène PEDEA. Par rapport à l'indométacine intraveineuse, l'ibuprofène intraveineux n'affecte pas le flux sanguin artériel mésentérique (23). Des événements gastro-intestinaux ont été décrits lors du traitement prophylactique de la PCA par ibuprofène intraveineux ou oral, avec une augmentation des saignements gastro-intestinaux, mais pas de risque accru d'ECUN ou de PIS (24). Ces résultats sont toutefois basés sur un nombre limité de patients et ne s'appliquent pas à la stratégie appliquée dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations, à savoir le traitement précoce de la PCA et non la prophylaxie.

La procédure d'aspiration à l'aiguille était utilisée chez un tiers des patients, dans l'objectif de réduire l'hyperpression abdominale, voire d'obtenir une cicatrisation spontanée. Une lame de drainage était envisagée plus rarement comme procédure première. Ces interventions premières étaient cependant rarement suffisantes, puisque plusieurs

procédures chirurgicales étaient secondairement effectuées chez environ 80% des patients. En effet, notre étude rapportait un taux élevé de stomie pour traiter la PIS, qui s'avère une procédure rapide et sûre pour ces nouveau-nés fragiles. Ainsi, le taux de survie et le pronostic neurologique immédiat étaient comparables à ceux observés dans le groupe des nouveau-nés affectés d'une ECUN, alors que les nouveau-nés affectés de PIS étaient nettement plus immatures.

Limites

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, donc les résultats observés sont difficilement généralisables à d'autres centres. Les effectifs de la population des nouveau-nés présentant une PIS étaient réduits, limitant la puissance des comparaisons statistiques. La prise en charge des nouveau-nés, tant sur le plan des techniques spécifiques à la néonatalogie qu'à celles relative à la chirurgie infantile, a changé au cours de la période de recrutement, qui s'étendait sur 17 ans. Ces changements de pratiques concernent notamment le diagnostic et le traitement de la PCA, de l'hypotension néonatale et de la DBP. Ces traitements sont particulièrement utilisés dans la population des très grands prématurés et pourraient représenter une source possible de confusion et biais.

Perspectives

Le traitement post natal préventif de la DBP par dexaméthasone a été associé à une majoration du risque de PIS, mais un nouveau protocole développé dans le cadre de l'essai randomisé contrôlé multicentrique français PREMILOC (25), reposant sur l'administration prophylactique d'HSHC, n'a pas observé cet effet adverse. Cependant, le taux de PIS est faible et ne représentait pas le critère de jugement principal de cette étude, qui a inclus 523 nouveau-nés de terme de naissance <28 SA.

Ce protocole a été mis en œuvre dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier en janvier 2018, dans l'objectif de réduire le risque de DBP chez les nouveau-nés à un terme de naissance < 28 SA. L'augmentation de la prévalence de la SIP sur la période d'observation, notamment l'augmentation postérieure à la mise en œuvre de cette stratégie, nous incite à évaluer sa sécurité, en termes de risque de SIP.

A partir d'un taux de 5.7% chez les nouveau-nés de terme de naissance <27 SA (15 patients), observé dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier lors d'une étude rétrospective récente sur la période 2003-2017 (26), nous

avons calculé les effectifs nécessaires pour évaluer par une étude appariée le risque lors de l'exposition prophylactique à l'HSHC.

Avec pour hypothèse un odd ratio égal à 2 (risque doublé) dans la population exposée, née à un terme <28 SA et en prenant en compte un risque alfa à 0.05 et une puissance 1-beta à 90%, les effectifs à inclure sont :

-176 exposés et 880 non exposés, pour un ratio exposés/non exposés égal à 4 ;

-189 exposés et 756 non exposés, pour un ratio exposés/non exposés égal à 3.

Le nombre de patients nés à un terme <28 SA, pris en charge annuellement dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier, soit environ 50, permet de disposer des effectifs pour mener cette étude, tant pour les populations exposées que non exposés, et quel que soit le ratio d'exposition.

Une analyse de sensibilité sera également effectuée dans le groupe exposé pour distinguer l'exposition isolée à l'HSHC de l'exposition couplée HSHC/ibuprofène PDA pour traitement de la PCA.

5. Conclusion

Ce travail a permis d'appréhender la prévalence, les caractéristiques cliniques, les facteurs de risque et l'évolution d'une entité spécifique et rare du nouveau-né prématuré, la PIS.

Cette condition a longtemps été assimilée à l'ECUN, alors que les hypothèses étiologiques, sous tendues par les données démographiques et l'anatomo-pathologie, permettent de soutenir fermement l'hypothèse selon laquelle PIS et NEC sont des maladies différentes.

Des éléments épidémiologiques récents observés dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier suggèrent une prévalence en augmentation, potentiellement associée au recours à l'HSHC pour le traitement prophylactique de la DBP chez le nouveau-né prématuré de terme de naissance <28 SA.

Des études futures sont nécessaires pour étayer cette hypothèse, avant d'envisager des stratégies alternatives dans cette population.

6. Bibliographie

1. Tatekawa Y, Muraji T, Imai Y, Nishijima E, Tsugawa C. The mechanism of focal intestinal perforations in neonates with low birth weight. *Pediatr Surg Int.* 1999 ;15(8):549-52.
2. Hwang H, Murphy JJ, Gow KW, Magee JF, Bekhit E, Jamieson D. Are localized intestinal perforations distinct from necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg.* mai 2003;38(5):763-7.
3. Holland AJA, Shun A, Martin HCO, Cooke-Yarborough C, Holland J. Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired? *Pediatr Surg Int.* août 2003 ;19(6):489-94.
4. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr.* juill 1990;117(1 Pt 2):S6-13.
5. Uceda JE, Laos CA, Kolni HW, Klein AM. Intestinal perforations in infants with a very low birth weight: a disease of increasing survival? *J Pediatr Surg.* sept 1995;30(9):1314-6.
6. Adant I, Miserez M, Naulaers G, Carkeek K, Ortibus E, Aerts R, et al. Long-term outcomes of very low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation : A retrospective case-matched cohort study. *J Pediatr Surg.* oct 2019 ;54(10):2084-91.
7. Houben CH, Feng X-N, Chan KWE, Mou JWC, Tam YH, Lee KH. Spontaneous Intestinal Perforation : The Long- Term Outcome. *27(4):6.*
8. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol.* févr 2006;26(2):93-9.
9. Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. *Pediatrics.* déc 2007 ;120(6):e1458-1464.
10. Yılmaz Y, Kutman HGK, Ulu HÖ, Canpolat FE, Uraş N, Oğuz SS, et al. Preeclampsia is an independent risk factor for spontaneous intestinal perforation in very preterm infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* août 2014 ; 27(12):1248-51.
11. Suply E, Leclair M-D, Neunlist M, Roze J-C, Flamant C. Spontaneous Intestinal Perforation and Necrotizing Enterocolitis: A 16-Year Retrospective Study from a Single Center. *Eur J Pediatr Surg.* déc 2015 ;25(06):520-5.
12. Gordon PV, Young ML, Marshall DD. Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mai 2001 ; 21(3):156-60.
13. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1 févr 1986 ; 33(1):179-201.

14. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. févr 2010;125(2):e214-224.
15. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2001 ; 163(7):1723-9.
16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. avr 1978;92(4):529-34.
17. De Vries LS, Van Haastert I-LC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr*. juin 2004 ; 144(6):815-20.
18. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 1 juill 2005 ; 123(7):991-9.
19. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, Wludyka PS, Teng R-J, Hastings LK, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2010 ; 30(12):786-93.
20. Uceda JE, Laos CA, Kolni HW, Klein AM. Intestinal perforations in infants with a very low birth weight: a disease of increasing survival? *J Pediatr Surg*. sept 1995 ;30(9):1314-6.
21. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants : a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis - *J Am Coll Surg* 2002; 195: 796–803.
22. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007; 27(11):661-71.
23. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. déc 1999;135(6):733-8.
24. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 2020 ; 1: CD004213.
25. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 30 avr 2016 ;3 87(10030):1827-36.
26. Habas F, Durand S, Milési C, Mesnage R, Combes C, Gavotto A, et al. 15-Year trends in respiratory care of extremely preterm infants: Contributing factors and consequences on health and growth during hospitalization. *Pediatr Pulmonol*. 2020 ; 55(8):1946-54.

SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Titre : Perforation intestinale spontanée (PIS) chez le nouveau-né prématuré : évaluation rétrospective 2003-2019 au CHU de Montpellier

Auteurs : A. Jouffrey, C. Combes, G. Cambonie

Introduction : La PIS est définie comme une perforation localisée et isolée du tube digestif. Cette condition est souvent assimilée à l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), alors que les hypothèses étiologiques et les données cliniques et anatomopathologiques suggèrent qu'il s'agit de deux maladies différentes.

Objectifs : Cette étude monocentrique avait pour but d'évaluer la prévalence, de décrire les caractéristiques cliniques, d'individualiser les facteurs de risque et de préciser l'évolution de la PIS au CHU de Montpellier.

Méthode : Etude observationnelle réalisée dans le département de Pédiatrie Néonatale et Réanimations du CHU de Montpellier entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2019. Les données périnatales pour chaque patient étaient collectées dans une base de données créée en 2003 pour les nouveau-nés de terme de naissance <33 semaines d'aménorrhées et/ou avec de poids de naissance inférieur à 1500 g, permettant de décrire plus de 150 variables en période périnatale. Les comparaisons entre les groupes PIS, ECUN et Témoins, indemnes de PIS et ECUN, étaient réalisées par analyses univariées. Les facteurs de risque de PIS étaient analysés par régression logistique à partir des variables anténatales et néonatales immédiates associées significativement au critère de jugement.

Résultats : 3130 nouveau-nés étaient inclus. Parmi eux, 33 (1.05%) avaient une PIS et 141 (4.50%) une ECUN. La prévalence de la PIS augmentait au cours des 7 dernières années, et plus particulièrement les 2 dernières ($p=0.012$). L'âge médian (Q25 ; Q75) était 5 (3 ; 8) jours au diagnostic de PIS et 20 (12 ; 31.5) jours au diagnostic d'ECUN ($p<0.001$). Par rapport aux groupes Témoins et ECUN, les nouveau-nés PIS se caractérisaient par un accouchement voie basse plus fréquent ($p<0.003$), un terme ($p<0.001$), un poids ($p<0.001$), une taille ($p<0.001$) et un score d'Apgar ($p=0.01$) inférieurs à la naissance. Les nouveau-nés PIS avaient des taux de survie ($p=0.002$) et de survie sans morbidité sévère ($p<0.001$) inférieurs au groupe Témoin. Le taux de survie sans morbidité sévère était inférieur au groupe ECUN ($p=0.009$). Une procédure chirurgicale était requise pour 79% des patient, par stomie seule (64%) ou résection et stomie (15%). En cas de PIS, la stomie était plus fréquente ($p<0.001$) et plus précoce ($p<0.001$) qu'en cas d'ECUN et le nombre d'actes chirurgicaux était plus élevé ($p<0.001$). Quatre facteurs de risque indépendants étaient individualisés par modèle de régression logistique : accouchement par voie basse, poids de naissance < 1000 g, traitement de la PCA et exposition à un traitement anti-hypotenseur (concordance 88.7%, une aire sous courbe ROC 0.91, test d'adéquation 0.4007).

Conclusion : L'étude souligne les spécificités de la PIS et ses différences significatives avec l'ECUN, en termes de facteurs de risque, présentation clinique et prise en charge chirurgicale. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer les facteurs de risque de la PIS et adapter, si besoin, les stratégies thérapeutiques néonatales afin de remédier à son augmentation récente.

Mots clés : perforation intestinale spontanée, entérocolite ulcéro-nécrosante, nouveau-né prématuré, facteur de risque, chirurgie.