HAL open science

Entérocolite ulcéro-nécrosante : incidence, facteurs de risque et devenir étude cas-témoins

Adelaïde Brunet

▶ To cite this version:

Adelaïde Brunet. Entérocolite ulcéro-nécrosante : incidence, facteurs de risque et devenir étude cas-témoins. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03387858

HAL Id: dumas-03387858

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03387858v1

Submitted on 5 Nov 2021

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 - NoDerivatives 4.0 International License

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.1

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020 **N°37**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 07/09/2020

Par

Adelaïde BRUNET

Entérocolite ulcéro-nécrosante :

incidence, facteurs de risque et devenir étude cas-témoins

Dirigée par Mme la Docteure Juliana Patkaï

JURY

M. le Professeur Pierre-Henri Jarreau, PU-PH	Président
Mme la Docteure Juliana Patkaï, PH	Directrice
Mme la Professeure Valérie Biran, PU-PH	Membre du jury
Mme la Professeure Elsa Kermorvant, PU-PH	Membre du jury
M. le Professeur Vincent Gajdos, PU-PH	Membre du jury

Remerciements

Merci au Professeur Jarreau, pour sa confiance et ses conseils précieux.

Merci au Docteur Patkaï, pour son savoir et son implication tout au long de ce projet ; et qui a su me guider avec bienveillance et enthousiasme.

Merci aux Professeur Biran, Professeur Kermorvant et Professeur Gajdos d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Merci à l'ensemble de mes chefs, pour leur compagnonnage, de jour comme de nuit, au fil des années.

Merci à mes co-internes, qui sont devenues mes sœurs.

Merci à ma mère, à mon père et à mon frère, mon plus beau soutien.

Merci à celui qui partage ma vie.

Table des matières

Remerciements 2
Plan 3
Tables et Figures 5
Abréviations 6
Introduction 8
1. Contexte 8
A) Epidémiologie 8
B) Diagnostic 9
C) Physiopathologie 9
a. Immaturité intestinale 9
b. Hypoxie-ischémie 9
c. Déséquilibre du microbiote intestinal 10
d. Dysrégulation des facteurs de croissance 10
e. Réponse immunitaire inappropriée 10
f. Prédisposition génétique 11
D) Facteurs favorisants 11
a. Facteurs périnataux 11
b. Paramètres ventilatoires 12
c. Canal artériel persistant 12
d. Antibiothérapie 13
e. Transfusion 13
f. Alimentation 14
2. Objectifs de l'étude 15
Matériel et Méthodes 16
1. Population 16
2. Méthodes 16
A) Recueil des données 16
B) Prise en charge 18
C) Analyses statistiques 19
Résultats 21

1. Incidence de l'ECUN chez les moins de 35 SA d'âge gestationnel 21
A) Entre 2015 et 2018 21
B) Année par année 21
2. Etude de la population des cas 21
A) Caractéristiques des cas 21
B) Distribution des cas d'ECUN 22
a. Selon l'âge gestationnel de naissance 22
b. Selon l'âge post-natal en semaines d'aménorrhée à la survenue de l'ECUN 23
c. Selon l'âge post-natal en jours à la survenue de l'ECUN 23
C) Analyse de la sous-population des cas d'ECUN sévère 24
3. Etude cas/témoins 26
A) Population totale 26
B) Sous-population des enfants nés avant 28 SA d'âge gestationnel 28
a. Caractéristiques des cas 28
b. Etude cas-témoins 28
Discussion 30
Conclusion 48
Tables et figures 49
Bibliographie 58

Tables et Figures

Figure 1 : distribution des cas selon leur âge gestationnel de naissance 49

Figure 2 : taux d'incidence des ECUN selon l'âge gestationnel chez l'ensemble des moins de 35 SA nés à Port-Royal entre 2015 et 2018 49

Figure 3 : distribution des cas selon leur âge corrigé à la survenue de l'ECUN 50

Figure 4 : distribution des cas selon leur nombre de jours de vie à la survenue de l'ECUN ... 50

Tableau I : caractéristiques des cas d'ECUN 51

Tableau II : caractéristiques de la sous-populations des ECUN sévères 51

Tableau III : caractéristiques de la population des cas et des témoins 53

Tableau IV : caractéristiques de la sous-population des cas et des témoins nés avant 28 SA . 55

Annexe 1 : Classification de Bell 57

Abréviations

AC : âge corrigé

AGN : âge gestationnel de naissance

ARCF : anomalies du rythme cardiaque fœtal

ASP : abdomen sans préparation

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

CAN : corticothérapie anté-natale

CGR : culot de globules rouges

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

HAS : Haute Autorité de Santé

HD : hémodynamique

HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

IBNP : infection bactérienne néonatale précoce

IC : intervalle de confiance

IOT : intubation oro-trachéale

IQR : écart interquartile

IT : intra-trachéal

LISA : less invasive surfactant administration

LP : lait pour prématuré

LPV : leucomalacie péri-ventriculaire

NE : nutrition entérale

NP : nutrition parentérale

PPAG : petit pour l'âge gestationnel

PCA : persistance du canal artériel

PEP : pression expiratoire positive

PN : poids de naissance

SA : semaine d'aménorrhée

VM : ventilation mécanique

VNI : ventilation non invasive

Introduction

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une pathologie inflammatoire du tube digestif multifactorielle. C'est la plus fréquente des urgences digestives néonatales.
Elle représente une des causes principales de mortalité et de morbidité digestive et neurologique chez les enfants nés prématurément et/ou de petit poids de naissance.
Malgré l'identification de nombreux facteurs de risque et l'évolution de nos pratiques pour en limiter la survenue, son incidence reste stable depuis des années.
Le parcours d'un nouveau-né prématuré hospitalisé en réanimation néonatale est semé d'évènements indésirables ; éviter la survenue d'une ECUN reste en 2020 un objectif prioritaire.

1. Contexte

A) Epidémiologie

Dans une revue systématique de la littérature publiée en mars 2018, *Battersby et al.* évaluent l'incidence des ECUN dans les pays développés entre 2 et 7% chez les moins de 32 SA et entre 5% et 22% chez les moins de 1000 grammes. [i]
La communauté scientifique est unanime : le risque de survenue d'une ECUN est inversement proportionnel à l'âge gestationnel et au poids de naissance.
Dans une revue systématique de la littérature publiée en janvier 2020, *Jones et al.* rapportent une mortalité élevée qui pourrait atteindre 23,5% (95% IC 18.5% ; 28.8%) chez l'ensemble des enfants avec une ECUN stade 2a ou plus. Ce taux doublerait (50.9% (95% IC 38.1% ; 63.5%)) chez les enfants de moins de 1000 grammes avec une indication chirurgicale.[ii]
La morbidité associée est aussi très importante, bien que variant selon les formes de gravité.
Le pronostic fonctionnel à long terme peut être grevé par des troubles digestifs majeurs avec une dépendance à l'alimentation parentérale prolongée et un défaut de croissance staturo-pondérale. [iii]

Matei et al. ont montré une incidence particulièrement élevée de troubles du développement neurologique chez les enfants avec antécédents d'ECUN, ainsi qu'un pronostic plus défavorable chez les enfants avec ECUN traitée chirurgicalement versus ceux avec ECUN traitée médicalement.[iv]

B) Diagnostic

Le diagnostic est parfois difficile et se fait sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. Le contexte de survenue doit également être pris en compte.
Le signe pathognomonique de l'ECUN est la présence de pneumatose et/ou d'aéroportie sur l'ASP. Les différents stades d'ECUN sont cotés grâce à la classification de Bell (annexe 1).
Les taux de mortalité élevés sont en partie liés à un diagnostic précoce difficile.

C) Physiopathologie

La physiopathologie exacte de l'ECUN est complexe et reste mal comprise.
Plusieurs mécanismes sont suspectés de participer à la survenue de l'ECUN, parmi lesquels une immaturité intestinale, un phénomène d'hypoxie-ischémie aiguë ou chronique, un déséquilibre du microbiote intestinal, une dysrégulation des facteurs de croissance, une réponse immunitaire inappropriée ou encore une prédisposition génétique.

a. Immaturité intestinale

Le tube digestif de l'enfant prématuré associe un péristaltisme désorganisé, une digestion immature, une fonction barrière de la muqueuse partiellement inefficace et une sécrétion limitée de l'acidité gastrique[v]. Ces facteurs prédisposent à des lésions intestinales et augmentent le risque d'ECUN. Cette prédisposition est d'ailleurs un élément essentiel puisque l'ECUN est une pathologie qui ne touche que le nouveau-né prématuré.

b. Hypoxie-ischémie

Les premières descriptions d'ECUN désignaient l'ischémie intestinale comme cause unique. Aujourd'hui, la place de l'hypoxie-ischémie dans la physiopathologie reste incertaine et envisagée comme un facteur contributif associé plutôt que comme une cause unique. La piste

la plus probable serait une dysrégulation de la micro-vascularisation intestinale par l'intermédiaire de facteurs de régulation vasculaire tels que l'endothéline (vasoconstricteur) ou le monoxyde d'azote (vasodilatateur). L'immaturité de cette régulation pourrait être à l'origine de la cascade pathogène qui mène à l'ECUN.[vi]

c. Déséquilibre du microbiote intestinal

Aujourd'hui considéré comme un organe à part entière de l'organisme humain, le microbiote intestinal, composé de 100 000 milliards de bactéries[vii], est unique à chaque individu et évolue tout au long de la vie. Ce microbiote semble se développer dès la vie intra-utérine, et évolue au fil du temps de façon relativement structurée et organisée.

Chez l'enfant prématuré, il a été démontré une diversité microbienne réduite associée à une augmentation du nombre d'organismes pathogènes[viii]. Ce constat peut aisément être expliqué par le cumul de multiples facteurs déstabilisants un équilibre microbiologique en devenir comme une rupture prématurée des membranes, une naissance par césarienne ou encore une exposition aux antibiotiques intra et extra-utérine accrue.

De nombreux travaux sont en cours sur l'analyse du microbiote des prématurés à la recherche d'association entre un composant spécifique et la survenue d'une ECUN[ix]. *Sim et al.* ont même l'espoir de découvrir « une signature microbienne » de l'ECUN pré-symptomatique ! [x]

d. Dysrégulation des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont connus pour leur rôle dans le développement, la maturation et la régénération du tube digestif. Ils régulent la prolifération, la migration, la différentiation et la survie cellulaire. Plusieurs auteurs font l'hypothèse qu'un déficit en facteurs de croissance pourrait contribuer à la genèse d'une ECUN[xi]. Pour l'heure, il a été montré un défaut en facteur de croissance au niveau des tissus endommagés par l'ECUN[xii] ainsi qu'une réponse protectrice à l'agression différente selon le taux de facteurs de croissance[xiii].

e. Réponse immunitaire inappropriée

Les protéines Toll-Like Receptor (TLR) ont pour rôle de reconnaitre des agents pathogènes et d'induire une réponse immune protectrice par le biais d'une cascade de signaux déclenchant un processus inflammatoire.

Depuis plusieurs années, leur rôle est décrit comme central dans l'induction de l'ECUN[xiv].

Une réponse inflammatoire disproportionnée serait secondaire à une expression plus importante de certains TLR au niveau des entérocytes fœtaux comparativement aux entérocytes matures[xv] ainsi qu'au niveau des entérocytes malades comparativement aux entérocytes sains. [xvi]
Un signal de danger exagéré serait donc transmis et serait responsable d'une cascade d'activation entrainant l'apoptose, la diminution de la migration et de la prolifération des cellules de la muqueuse intestinale entrainant la nécrose de la paroi du tube digestif et favorisant la translocation bactérienne. Cette cascade est responsable d'un excès d'inflammation avec un recrutement explosif de toutes sortes de cytokines et de cellules inflammatoires, initialement au niveau local puis systémique, et est incriminée dans la morbidité neurologique au long cours.
Cette découverte permet d'espérer la perspective d'un traitement immuno-modulateur qui inhiberait le signal inapproprié des TLR, avec l'espoir de traiter et/ou de prévenir l'ECUN. De nombreux projets sont en cours.

f. Prédisposition génétique

Une prédisposition génétique sous-jacente à l'ECUN est de plus en plus reconnue.
De nombreuses approches de gènes commencent à identifier des variants pathogènes potentiellement responsables. Cependant, la majorité de ces études n'ont pas donné de résultats concluants. *Cuna et al.* résument les études publiées sur l'association génétique et l'ECUN[xvii].
Malgré nos connaissances encore restreintes, la compréhension de la variation génétique pourrait nous fournir de nouvelles perspectives sur la pathogenèse de l'ECUN et nous permettre des soins ciblés aux nouveau-nés présentant une sensibilité génétique identifiée.

D) Facteurs favorisants

Rose et al. ont publié en décembre 2018 une revue systématique analysant une quarantaine de facteurs de risque incriminés dans l'ECUN[xviii].

a. Facteurs périnataux

Plusieurs études montrent que la restriction de croissance intra-utérine ainsi que l'anémie fœtale augmentent le risque de développer une ECUN. Par exemple, une étude turque montre une incidence plus importante d'anomalie du Doppler de l'artère ombilicale fœtale, de retard de croissance intra-utérin, et un taux de lactates dans la première heure de vie plus élevé chez les

enfants qui développent une ECUN et évoque une lésion et/ou un état inflammatoire intestinal secondaire à un événement hypoxo-ischémique prénatal.[xix]

D'après une méta-analyse incluant de nombreux essais contrôlés randomisés, la corticothérapie anténatale diminue le risque relatif de NEC de 50% (RR 0.50; 95% IC 0.32 ; 0.78).[xx]

En ce qui concerne le mode d'accouchement, la littérature n'est pas unanime. Certains auteurs considèrent la césarienne comme protectrice[xxi], d'autres comme associée au risque d'ECUN[xxii]. L'hypothèse initiale d'une colonisation microbienne par la flore maternelle lors d'un accouchement voie basse est bousculée par l'idée d'une colonisation précoce pré-natale.

b. Paramètres ventilatoires

La généralisation de l'utilisation du surfactant, ainsi que des techniques d'instillation non invasives, permettent d'éviter l'intubation ou une extubation plus précoce avec le recours à une ventilation non invasive (VNI) avec application d'une pression expiratoire positive élevée (PEP)[xxiii]. Des valeurs de PEP supérieures à 6 voire 7 sont recommandées et pourraient être responsables d'une agression du tube digestif par dilatation des anses.

Alors que de grandes études observationnelles font état d'une augmentation du risque d'ECUN après exposition au surfactant[xxiv], *Boo et al.* suspectent un biais dans l'analyse des résultats : les nouveau-nés recevant du surfactant ont une détresse respiratoire sévère qui serait elle-même responsable de l'augmentation du risque d'ECUN[xxv]. Une méta-analyse d'essais randomisés sur l'utilisation prophylactique et sélective du surfactant n'a trouvé aucune association avec l'ECUN (RR 0,90, 95% IC 0,73 ; 1,10)[xxvi].

Cependant, *Härtel et al*. décrivent une augmentation du nombre de perforations intestinales spontanées à la suite de l'instillation de surfactant par la technique LISA[xxvii].

De plus, le Neonatal Oxygen Prospective Meta-analysis Collaborative a montré que le risque d'ECUN augmentait pour les nouveau-nés de moins de 28 SA avec un objectif de saturation en oxygène inférieur de 85 à 89% par rapport à ceux du groupe cible de 91 à 95% (RR 1,24, 95% IC 1,05 ; 1,47)[xxviii], argument supplémentaire en faveur d'un phénomène pathologique d'hypoxémie chronique.

c. Canal artériel persistant

La persistance du canal artériel (PCA) à 7 jours de vie chez l'extrême prématuré est évaluée à 65% chez les moins de 29 SA[xxix]. Son lien avec la survenue de l'ECUN est complexe et double. Les conséquences hémodynamiques avec le vol diastolique secondaire à la PCA au niveau de la perfusion mésentérique pourraient entrainer une augmentation du risque d'ECUN. A côté, le

recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisés pour sa fermeture, serait aussi susceptible d'avoir des effets favorisant l'ECUN en activant la vasoconstriction des vaisseaux mésentériques.

Dans une large cohorte de prématurés de moins de 34 semaines en Israël, les nouveau-nés avec une PCA non traitée (OR 1,85, IC à 95% 1,24–2,69) et ceux avec une PCA traitée (OR 1,53, IC à 95% 1,15–2,02) avaient un risque accru d'ECUN par rapport aux enfants sans PCA. Le recours à un traitement prophylactique par indométacine chez ceux sans PCA n'avait pas montré de risque accru d'ECUN.[xxx]

d. Antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques en néonatologie est large que ce soit pour une suspicion d'infection néonatale bactérienne précoce ou pour celle d'une infection secondaire. La stratégie probabiliste associe souvent une antibiothérapie à large spectre qui ne sera réévaluée qu'à 48h après une appréciation de l'évolution clinique et des résultats biologiques et bactériologiques.

D'après *Drenckpohl et al,* n'importe quelle infection augmenterait le risque d'ECUN[xxxi]. La question est encore en suspens pour ce qui concerne le recours aux antibiotiques et la réponse pourrait être différente selon le type de molécule étudié, la durée et l'indication du traitement. *Esaiassen et al.* rapportent qu'une exposition prolongée aux antibiotiques chez les nouveau-nés prématurés non infectés est associée à un risque accru d'ECUN[xxxii], avec comme mécanisme supposé un déséquilibre de la flore intestinale.

L'utilisation des pré- et pro-biotiques est en cours d'évaluation. L'hypothèse de leur action bénéfique sur le microbiote intestinal du prématuré étant validée par la communauté scientifique, reste à déterminer quelles souches utiliser, à quel dosage et chez quelle population de nouveau-nés[xxxiii].

e. Transfusion [xxxiv]

La transfusion de Concentrés de Globules Rouges est suspectée être un facteur de risque d'ECUN[xxxv]. Les études sont, à ce jour, non concluantes avec comme principale difficulté une impossibilité de dissocier les effets possibles de la transfusion des conséquences de l'anémie. *Patel et al*. rapportent que l'anémie (≤8g/dl) est associée à un risque accru d'ECUN (HR 5,99, IC 95% 2,00–18,0) mais pas la transfusion de globules rouges (HR 0,44, IC 95% 0,17– 1.12). Certaines équipes françaises arrêtent la nutrition entérale pendant une transfusion.

f. Alimentation

Le lait maternel n'a cessé de prouver au fil des décennies ses nombreux avantages. Il est mieux toléré, se digère plus rapidement, stimule la croissance du tube digestif, augmente la résistance face au sepsis, et permet une meilleure absorption des nutriments par la muqueuse immature qu'une formule artificielle. Chaque augmentation de 10ml/kg/j diminue le risque de sepsis de 19% entre J14 et J28[xxxvi] ou encore augmente le score de 0,35 (95% IC 0.03-0.66) sur l'échelle de Bayley-III (qui évalue le développement en testant la sphère cognitive, du langage, de la motricité ainsi que le comportement socio-émotionnel et adaptatif) à 20 mois d'âge corrigé[xxxvii]. En ce qui concerne l'ECUN, l'utilisation du lait de mère a largement montré sa capacité à réduire ce risque[xxxviii].

2. Objectifs de l'étude

L'ECUN est une maladie multifactorielle qui survient sur un intestin immature, d'autant plus fréquemment que l'enfant est né prématuré et qu'il est de petit poids, lorsqu'il est alimenté par voie entérale, après une exposition à des facteurs de risque dont on suspecte le rôle pathogène sans en connaitre le mécanisme certain.
Malgré l'évolution de nos connaissances et de nos pratiques cliniques, les questions entourant cette pathologie fréquente et mortelle sont encore nombreuses. Peu d'études cliniques récentes sur l'ECUN ont été publiées.

L'objectif primaire de cette étude cas-témoins est d'étudier la fréquence de l'exposition à différents facteurs de risque connus pour favoriser la survenue d'ECUN.
Les objectifs secondaires seront d'étudier l'incidence des cas selon leur âge gestationnel et leur âge corrigé lors du diagnostic, de dégager des facteurs prédictifs d'évolution sévère ainsi que d'analyser une sous-population d'enfants les plus immatures, nés avant 28 SA d'âge gestationnel.

1. Population

Cette étude monocentrique se déroule à la maternité de Port Royal, dans le service de médecine et réanimation néonatales, de type III, spécialisé dans la prise en charge de l'extrême prématurité.

Tous les cas d'ECUN stade IIa et plus survenant chez des enfants nés avant 37 SA d'âge gestationnel et hospitalisés entre janvier 2015 et décembre 2018 ont été inclus et constituent le groupe CAS (C).

Pour chaque cas, deux témoins ont été appariés sur le sexe, l'âge gestationnel à 3 jours près et le poids de naissance à 200 grammes près et constituent le groupe TEMOINS (T).

2. Méthodes

A) Recueil des données

L'ensemble des données a été recueilli de façon rétrospective et provient de l'analyse des dossiers et des comptes-rendus d'hospitalisation informatisés rédigés à la fin de l'hospitalisation.

Elles comprennent différents paramètres :
- périnataux : grossesse multiple, corticothérapie anténatale, rupture prolongée des membranes, antibiothérapie maternelle, chorioamniotite, ARCF, mode d'accouchement, score d'APGAR, pH au cordon, lactates à l'admission ;
- ventilatoires : type de ventilation, durée totale de ventilation invasive et non invasive, administration de surfactant ;

- hémodynamiques : traitement hémodynamique nécessaire avant la survenue de l'ECUN (remplissage, inotrope, HSHC), persistance d'un canal artériel, traitement d'une PCA par ibuprofène, cathétérisme cardiaque ou chirurgie ;
- infectieux : infection néonatale bactérienne précoce suspectée ou confirmée, antibiothérapie précoce, colonisation bactérienne du méconium à la naissance, septicémie secondaire, identification de germes : hémoculture, coproculture, virologie des selles…;
- nutritionnels : âge de nutrition entérale exclusive, âge d'introduction de l'enrichissement du lait maternel, type de lait administré ;
- hématologiques : thrombopénie, transfusion de CGR avant la survenue de l'ECUN…

Nous avons recueilli des données caractérisant l'épisode de l'ECUN : cliniques (résidus, rectorragies, aéroportie, pneumopéritoine, durée de la pneumatose…), biologiques (CRP maximale), bactériologiques (positivité d'une hémoculture ou d'une coproculture concomitamment à l'épisode…) ; et la prise en charge médicale ou chirurgicale, en aiguë ou à distance de l'épisode pour apparition de sténose secondaire à l'ECUN.

Nous avons aussi collecté des paramètres d'évolution comme la durée de nutrition parentérale totale, la survenue d'anomalies neurologiques à l'ETF ou à l'IRM cérébrale et/ou la survenue du décès ; ou encore la durée d'hospitalisation et le lieu de sortie du service (transfert en néonatologie de type inférieur, sortie en hospitalisation à domicile…).

Pour le recueil de certaines variables uniquement pertinentes avant la survenue de l'ECUN dans le groupe C, comme l'introduction du lait pour prématuré, le recours à une transfusion ou encore la survenue d'un sepsis secondaire, nous avons choisi pour pouvoir établir une comparaison une limite dans le temps qui a été fixée arbitrairement à J21 de vie.

Pour déterminer les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel, nous avons utilisé les courbes de croissance AUDIPOG.

Pour les calculs d'incidence, nous avons restreint la population totale aux nouveau-nés nés avant 35 SA d'âge gestationnel car nous n'avons aucun cas d'ECUN nés après ce terme. Cela nous a permis de faire les calculs d'incidence en utilisant uniquement les listes de patients hospitalisés en médecine et réanimation néonatales alors que les nouveau-nés de terme plus avancé peuvent être hospitalisés directement en suite de couches.

B) Prise en charge

A Port-Royal, la stratégie d'alimentation est la suivante :
- les nouveau-nés de moins de 1500 grammes et de moins de 32 SA reçoivent du lait maternel, que ce soit du lait de leur propre mère ou du lait provenant du lactarium, à partir de H12 de vie (sauf si instabilité) ; s'il n'y a pas d'allaitement maternel, introduction progressive du lait pour prématuré (après enrichissement complet du lait de lactarium) à partir de 32 SA et de plus de 1500 grammes ;
- les nouveau-nés de plus de 1500 grammes et de plus de 32 SA reçoivent du lait de leur propre mère ou du lait pour prématuré dès la naissance (sauf si instabilité).

L'augmentation quotidienne des rations entérales est de 10 à 20ml/kg/j si la tolérance est correcte jusqu'à 160ml/kg/j.

L'enrichissement du lait de mère par l'ajout de 4% de FORTIPRE® est débuté à partir de 80ml/kg/j d'apports entéraux, dans 4 des 8 alimentations quotidiennes le premier jour puis dès le lendemain dans la totalité des 8 alimentations.

L'administration du lait cru est autorisée à partir de 30-32 SA et 1200-1500 grammes au cas par cas.
Chez tous les enfants, l'administration de colostrum en intra-buccale est réalisée pendant les 72-96 premières heures de vie (sauf en cas de sérologie maternelle VIH positive ou indéterminée).

L'administration de la nutrition entérale privilégiée tant que possible se fait à la « tulipe » (dès stabilisation respiratoire et métabolique et pour tous ceux qui reçoivent moins de 30ml/kg/j). En cas d'instabilité respiratoire ou hémodynamique, d'hypoglycémies, et pour les moins de 32 SA et moins de 1500 grammes dès que les apports glucidiques entéraux sont supérieurs aux apports parentéraux, la durée de la nutrition entérale est augmentée à 1h sur 3h. Si cette durée reste insuffisante et pour tous les moins de 28 SA dès que les apports glucidiques entéraux sont supérieurs aux apports parentéraux, la durée de la nutrition entérale est augmentée à 2h sur 3h. L'alimentation entérale à débit continu est exceptionnelle, uniquement en cas d'hypoglycémies sévères et répétées malgré l'alimentation en 2h sur 3h.

Pendant une cure d'ibuprofène pour fermeture de canal artériel, la quantité d'apport entéral est maintenue au même palier d'alimentation pendant la totalité du traitement.

La stratégie de surveillance de la tolérance alimentaire réunit une quantification des résidus gastriques toutes les 3 heures, un suivi du transit avec aspect des selles, un examen médical quotidien de l'abdomen. Si les résidus gastriques représentent plus d'un tiers de la ration administrée, réalisation systématique d'un ASP.

Lors du diagnostic de l'ECUN, la prise en charge médicale allie un repos digestif complet avec une mise à jeun et une nutrition exclusivement parentérale, une aspiration digestive douce, une antibiothérapie probabiliste orientée par la connaissance d'une colonisation bactérienne préalable du patient et un traitement antalgique adapté.

L'évolution de l'ECUN est évaluée par la répétition des examens cliniques, la surveillance régulière du syndrome inflammatoire biologique ainsi que la réalisation de prélèvements bactériologiques multiples (hémoculture, coproculture, virologie des selles…).
La persistance de la pneumatose et la survenue de complications chirurgicales sont réévaluées toutes les 6h par la réalisation systématique d'un ASP tant que la pneumatose persiste.

A noter, l'absence de chirurgien pédiatrique à Port-Royal impose un transfert obligatoire dans un centre hospitalier pédiatrique (Necker, Robert Debré ou Trousseau) s'il existe une indication chirurgicale comme une perforation digestive, une suspicion d'atteinte de l'intestin grêle, une instabilité hémodynamique ou encore un syndrome inflammatoire ou un état septique non contrôlé.

C) Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS v9.4 (SAS Inst. Inc., Cary, NC, USA).

Le degré de significativité a été fixé à $p<0,05$. Le calcul des p-values ajustées sur l'âge gestationnel (p^*) a été réalisé par régression logistique.

Les variables continues sont données en médianes et intervalles interquartiles (IQR) ; elles ont été comparées par le test de Wilcoxon.

Les variables catégorielles sont données en pourcentages, elles ont été comparées par le test du Chi-2 lorsqu'elles ne sont pas appariées (ECUN sévères vs non sévères) et par régressions logistiques conditionnelles lorsqu'elles sont appariées (études cas-témoins).

Résultats

1. Incidence de l'ECUN chez les moins de 35 SA d'âge gestationnel

A) Entre 2015 et 2018

72 cas d'ECUN constituent le groupe C. Sur cette période, 1872 enfants de moins de 35 SA d'âge gestationnel ont été hospitalisés entre 2015 et 2018 soit une incidence des ECUN évaluée à 3,85%. Aucun cas d'ECUN n'est survenu chez des enfants de 35 SA ou plus.

B) Année par année

En 2015, il y a eu 22 cas sur 475 enfants soit une incidence de 4,63%.

En 2016, il y a eu 13 cas sur 447 enfants soit une incidence de 2,91%.

En 2017, il y a eu 18 cas sur 496 enfants soit une incidence de 3,63%.

En 2018, il y a eu 19 cas sur 454 enfants soit une incidence de 4,18%.

2. Etude de la population des cas

A) Caractéristiques des cas

Les caractéristiques du groupe C sont rassemblées dans le tableau I.

L'âge gestationnel médian est de 29,9 SA [IQR 26,2 ; 32,4 SA] et le poids de naissance médian est de 1207 grammes [IQR 780 ; 1560 grammes]. 16 nouveau-nés sur 72 sont petits pour l'âge gestationnel avec un poids de naissance inférieur au 10ième percentile, soit 22,2% de notre population de cas. L'ECUN survient à un âge médian de 11 jours [IQR 7 ; 18,5 jours] et un âge corrigé de 32,1 SA [IQR 30,3 ; 33,9 SA].

Cliniquement, 63,4% des cas ont présenté des rectorragies. La pneumatose pariétale, présente chez tous les enfants, a une durée médiane de 12 heures [IQR 6 ; 24 heures], 26,8% des cas ont présenté une aéroportie, 10% un pneumopéritoine.

31,9% des cas ont nécessité le recours à une chirurgie à la phase aiguë et 15,3% une chirurgie secondaire à distance.

26,4% ont une hémoculture positive pendant l'épisode d'ECUN. La CRP maximale médiane pendant l'épisode est à 44 mg/L [IQR 11 ; 128 mg/L].

B) Distribution des cas d'ECUN

a. Selon l'âge gestationnel de naissance

L'histogramme représentant la distribution des cas d'ECUN de notre étude selon leur terme de naissance correspond à la figure 1.

Deux pics se dessinent : le premier pour les enfants nés à 25-26 SA d'âge gestationnel et le second pour ceux nés entre 29 et 33 SA d'âge gestationnel.

Sur les 72 cas d'ECUN, 4 cas sont nés à un âge gestationnel de 24 et 27 SA (5,56%), 10 cas sont nés à un âge gestationnel de 25 SA (13,89%), 9 cas sont nés à un âge gestationnel de 26 SA (12,5%), 2 cas sont nés à un âge gestationnel de 28 SA (2,78%), 7 cas sont nés à un âge gestationnel de 29 et 32 SA (9,72%), 8 cas sont nés à un âge gestationnel de 30, 31 et 33 SA (11,11%), et 5 cas sont nés à un âge gestationnel de 34 SA (6,94%).

Pour compléter l'analyse, nous avons recueilli le nombre de naissances pour chaque âge gestationnel chez l'ensemble des moins de 35 SA hospitalisés à Port Royal entre 2015 et 2018 afin d'avoir un taux d'incidence selon l'âge gestationnel.

L'histogramme représentant l'incidence des cas d'ECUN selon l'âge gestationnel chez l'ensemble des moins de 35 SA nés à Port-Royal entre 2015 et 2018 correspond à la figure 2.

Nous constatons de nouveau un premier pic de taux d'incidence majeur (quasiment deux fois plus élevé que pour les autres âges gestationnels) pour les plus immatures, nés à 25 et 26 SA

d’âge gestationnel, puis un second pic plus modéré pour ceux nés entre 29 et 31 SA d’âge gestationnel.

b. Selon l’âge post-natal en semaines d’aménorrhée à la survenue de l’ECUN

L’histogramme représentant la distribution des cas d’ECUN selon leur âge corrigé en semaine d’aménorrhée au diagnostic correspond à la figure 3.

La distribution est en cloche et fait apparaitre un pic entre 31 et 34 SA d’âge corrigé.

Sur les 72 cas d’ECUN, 2 cas (2,78%) surviennent à 26 SA d’âge corrigé, 5 cas (6,94%) surviennent à 27, 28 et 29 SA d’âge corrigé, 6 cas (8,33%) surviennent à 30 SA d’âge corrigé, 9 cas (12,5%) surviennent à 31 SA d’âge corrigé, 13 cas (18,06%) surviennent à 32 SA d’âge corrigé, 10 cas (13,89%) surviennent à 33 SA d’âge corrigé, 9 cas (12,5%) surviennent à 34 SA d’âge corrigé, 4 cas (5,56%) surviennent à 35 SA d’âge corrigé et 2 cas (2,78%) surviennent à 36 et 37 SA d’âge corrigé.

c. Selon l’âge post-natal en jours à la survenue de l’ECUN

L’histogramme représentant la distribution des cas d’ECUN selon leur âge corrigé en jours de vie au diagnostic correspond à la figure 4.

La majorité des cas survient entre J5 et J14 de vie.

Sur les 72 cas d’ECUN, 5 cas (6,94%) surviennent entre J0 et J4, 27 cas (37,5%) surviennent entre J5 et J9, 15 cas (20,83%) surviennent entre J10 et J14, 8 cas (11,11%) surviennent entre J15 et J19, 5 cas (6,94%) surviennent entre J20 et J24, 3 cas (4,17%) surviennent entre J25 et J29 et 9 cas (12,5%) surviennent après J30.

C) Analyse de la sous-population des cas d'ECUN sévère

La sévérité de l'ECUN est définie, dans notre étude, par la survenue du décès, la nécessité d'une chirurgie en aiguë ou l'apparition secondaire d'une leucomalacie péri-ventriculaire.

Dans cette étude, il y a 25 cas (34,7%) répondant à ces critères de sévérité.

Les comparaisons des caractéristiques entre les cas d'ECUN sévère et non sévère sont rassemblées dans le tableau II.

En analyse univariée, cette sous-population a un âge gestationnel médian inférieur : 27,0 SA [IQR 25,9 ; 29,6 SA] vs 31,1 SA [IQR 27,1 ; 33,0 SA], p <0,001 ; un poids de naissance médian inférieur : 855 grammes [IQR 625 ; 1000 grammes] vs 1465 grammes [IQR 980 ; 1730 grammes], p <0,001. L'ECUN survient plus tardivement : 12 jours de vie [IQR 11 ; 20 jours] vs 8 jours de vie [IQR 7 ; 18 jours], p 0,02 ; avec un âge corrigé qui reste plus précoce : 29,7 SA [IQR 28,1 ; 31,4 SA] vs 33 SA [IQR 32 ; 34,3 SA], p <0,001.

Cliniquement, on retrouve moins souvent la présence de rectorragies (37,5% vs 76,6%, p <0,01) mais celle d'aéroportie est plus fréquente (50% vs 14,9%, p <0,01) ainsi que celle du pneumopéritoine (7% vs 0%, p <0,01).

La CRP maximale au cours d'une ECUN sévère est quatre fois supérieure : 27,5 mg/L [IQR 9,6 ; 106,5 mg/L] vs 108 mg/L [IQR 12 ; 161 mg/L], p 0,07, reflétant une inflammation systémique plus importante.

L'analyse des facteurs de risque en analyse multivariée après ajustement sur l'âge gestationnel fait apparaitre certaines différences.

Les enfants nés avec un poids de naissance inférieur au 10ième percentile sont trois fois plus à risque de développer une ECUN sévère : 40% vs 12,8%, p 0,02.

Cette sous-population diffère significativement des ECUN non sévères par le recours plus fréquent à une intubation avant l'épisode d'ECUN (44,0% vs 36,2%, p 0,02) avec une durée médiane de ventilation mécanique de 4 jours [IQR 2 ; 8 jours] vs 0 jour [IQR 0 ; 6 jours], p

0,04. Il n’y a pas de différence significative entre les deux sous-populations en ce qui concerne l’administration de surfactant.

Le nombre de jours de nutrition entérale exclusive avant le début de l’ECUN est plus important (1 jour [IQR 0 ; 3 jours] vs 0 jour [IQR 0 ; 3 jours], p 0,02) avec un âge à l’introduction de l’enrichissement légèrement plus précoce à 9 jours de vie [IQR 7 ; 10 jours] vs 10 jours de vie [IQR 6 ; 14 jours], p 0,06 et une durée de nutrition entérale avec enrichissement plus longue (4 jours [IQR 2 ; 8 jours] vs 0 jour [IQR 0 ; 6 jours], p 0,04. Il n’y pas de différence entre les ECUN sévères et non sévères pour ce qu’il en est de l’âge d’introduction du lait pour prématuré.

Il n’y a pas de différence statistiquement significative des paramètres en lien avec une asphyxie périnatale (anomalies du rythme cardio-fœtal, césarienne en urgence, pH et lactates au cordon, score d’APGAR). Les paramètres reflétant une instabilité hémodynamique (remplissage, amines ou PCA) ou un contexte septique (chorioamniotite, infection néonatale bactérienne précoce, sepsis secondaire) ont tendance à être plus fréquents chez les cas d’ECUN sévère même si la différence n’est pas statistiquement significative.

3. Etude cas/témoins

A) Population totale

Les comparaisons des caractéristiques entre les groupes C et T sont rassemblées dans le tableau III.

Malgré un appariement sur le poids de naissance à 200 grammes près, les enfants nés avec un poids de naissance inférieur au 10ième percentile sont sur-représentés dans le groupe C : 22,2% sont petits pour l'âge gestationnel contre 12,5% dans le groupe T, p 0,03. Cette différence explique probablement en grande partie la fréquence plus élevée de thrombopénie néonatale dans le groupe C (31,9% contre 18,1%, p 0,03).

Dans cette étude cas-témoins, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les paramètres d'hypoxie périnatale (anomalies du rythme cardio-fœtal, césarienne en urgence, pH et lactates au cordon, APGAR).

En ce qui concerne la prise en charge respiratoire, le recours à l'intubation est moins fréquent dans le groupe C (38,9% vs 52,1%, p 0,02) ainsi que l'instillation de surfactant en intra-trachéal (26,4% vs 40,3%, p 0,02). La ventilation mécanique a cependant une durée médiane plus élevée (3 jours [IQR 0 ; 9 jours] vs 1 jours [IQR 0 ; 4 jours], p <0,01).

22,2% des cas vs 16,0% des témoins ont une tendance aux troubles hémodynamiques (remplissage, amines, HSHC) avant l'épisode d'ECUN (p 0,22). La persistance du canal artériel est quasi identique entre le groupe C et le groupe T (30,6% vs 34%, p 0,47), avec un usage de l'ibuprofène identique (31,9% vs 30,6%, p 0,76), mais un recours à la chirurgie de canal artériel plus fréquent (4,2% vs 0,7%, p 0,12).

La présence, suspectée et avérée, d'une infection néonatale bactérienne précoce est moins fréquente dans le groupe C (4,2% vs 17,4%, p 0,01) avec une antibiothérapie prophylactique immédiate moins fréquente (20,8% vs 37,5%, p 0,01). Le nombre de sepsis secondaire est identique dans le groupe C et le groupe T (25% vs 20,8%, p 0,44).
La culture du méconium revient plus souvent positive dans le groupe C (38,7% vs 31,3%, p 0,01) avec une sur représentation des coccis gram plus (27,4% vs 15,6%).

Pendant l'épisode d'ECUN, une coproculture revient positive dans 66,7% des cas contre 36,4% des témoins (p <0,001) avec une sur représentation de bacilles gram négatif (33,3% vs 23,1%, p <0,001) et du Clostridium (13,9% vs 7,7%, p <0,001).

Sur le plan nutritionnel, 25 cas sur 72 reçoivent du lait pour prématuré avant la survenue de l'ECUN. L'introduction est plus précoce dans le groupe C (dès 0 jour de vie [IQR 0 ; 1 jours] vs 19 jours chez les témoins [IQR 0 ; 46 jours], p < 0,001) mais ce résultat concerne uniquement les nouveau-nés ayant reçu du lait pour prématuré avant l'ECUN dans le groupe C et avant J21 dans le groupe T. L'introduction du lait pour prématuré dès J0, c'est-à-dire une alimentation débutée au lait pour prématuré, chez 34,7% des ECUN est un argument pour l'incriminer en tant que facteur favorisant chez les plus de 32 SA et les plus de 1500 grammes. Chez les témoins, l'introduction du lait pour prématuré, quand elle intervient, survient beaucoup plus tardivement

Nous ne retrouvons pas de différence en ce qui concerne l'âge d'enrichissement du lait de mère entre les deux groupes (9 jours [IQR 6 ; 14 jours] vs 9 jours [IQR 6 ; 13 jours], p 0,78).

Les conséquences de l'ECUN immédiates sont une nutrition parentérale plus longue (35 jours [IQR 22 ; 57 jours] vs 13 jours [IQR 8 ; 21 jours], p <0,001), une hospitalisation plus longue (âge corrigé à la sortie 40,7 SA [IQR 38,4 ; 42,9 SA] vs 38,4 SA [IQR 37,3 ; 39,7 SA], p <0,01) avec moins de transferts secondaires dans des services de néonatologie de niveau II ou I.
Il y a une surmortalité dans le groupe C avec 9,7% de décès survenant lors de l'hospitalisation vs 4,2% chez les témoins (p 0,001) mais pas de différence évidente sur la morbidité neurologique définie par la présence d'une leucomalacie péri-ventriculaire ou d'une hémorragie intra-ventriculaire grade III ou IV (90,3% vs 89,6%, p 0,87).

B) Sous-population des enfants nés avant 28 SA d'âge gestationnel

a. Caractéristiques des cas

Dans cette étude, il y 27 cas d'ECUN nés avant 28 SA (37,5%) sur 72 cas.

En analyse univariée, cette sous-population a un âge gestationnel médian à 25,9 SA [IQR 25,3 ; 26,3 SA] et un poids de naissance médian de 730 grammes [IQR 600 ; 935 grammes]. L'ECUN survient à un âge médian de 22 jours [IQR 12 ; 34 jours] et un âge corrigé de 29,3 SA [IQR 27,9 ; 31,3 SA].

15 cas sur 27 (55,6%) répondent aux critères d'ECUN sévère de notre étude.

b. Etude cas-témoins

Les comparaisons des caractéristiques entre les cas d'ECUN et les témoins sont rassemblées dans le tableau IV.

A nouveau, malgré l'appariement sur le poids de naissance à 200 grammes près, les enfants nés avec un poids de naissance inférieur au 10ième percentile sont sur-représentés dans le groupe des cas : 29,6% des cas sont petits pour l'âge gestationnel contre 5,6% des témoins, p 0,01.

Il n'y a toujours pas de différence significative des paramètres signant l'asphyxie périnatale (anomalies du rythme cardio-fœtal, césarienne en urgence, pH et lactates au cordon, APGAR).

Les cas sont moins souvent intubés (77,8% vs 94,4%, p 0,04) mais restent ventilés mécaniquement plus longtemps (12 jours [IQR 5 ; 26 jours] vs 6,5 jours [IQR 1 ; 15 jours], p 0,03). La durée de la ventilation non invasive est significativement plus courte chez les cas : 24 jours [IQR 12 ; 43 jours] contre 40 jours chez les témoins [IQR 28 ; 49 jours], p 0,03.

A nouveau, il existe une tendance à plus de troubles hémodynamiques sans différence statistiquement significative : 51,9% des cas vs 31,5% des témoins ont des troubles hémodynamiques (remplissage, amines, HSHC) avant l'épisode d'ECUN (p 0,09). La persistance du canal artériel est supérieure dans le groupe C (18,5% vs 13,0%, p 0,43) avec un

recours à la chirurgie de canal ou au cathétérisme cardiaque plus important dans le groupe C (11,1% vs 1,9%, 0 ,12).

L'indication à une antibiothérapie prophylactique immédiate est là encore moins importante chez les cas (48,1% vs 59,2%, p 0,04) mais la différence au niveau de la proportion de colonisation du méconium disparait entre les groupes C et T.

Sur le plan nutritionnel, uniquement 1 cas sur 27 a reçu du lait pour prématuré avant de développer l'ECUN. Nous ne retrouvons pas de différence en ce qui concerne l'âge d'enrichissement du lait de mère entre les cas et les témoins.

Les conséquences de l'ECUN immédiates sont les mêmes que celles de notre étude cas/témoins sur l'ensemble de la population : une nutrition parentérale plus longue (48 jours [IQR 36 ; 68 jours] vs 22 jours [IQR 18 ; 34 jours], p <0,001] et une hospitalisation plus longue (âge corrigé à la sortie 42,1 SA [IQR 40,9 ; 44,5 SA] vs 39,1 SA [IQR 38,1 ; 42,9 SA], p 0,03). La différence de mortalité entre les cas et les témoins n'est plus significative. La morbidité neurologique (LPV, HIV) n'est toujours pas significative.

Discussion

Incidence

L'incidence de l'ECUN sur l'ensemble des nouveau-nés de moins de 35 SA d'âge gestationnel hospitalisés à Port-Royal est stable, année après année, sur la période 2015-2018. Elle est comparable aux données trouvées dans la littérature[xxxix].

L'absence de survenue d'ECUN chez les plus de 35 SA d'âge gestationnel dans notre population conforte l'idée d'une pathologie spécifique de la prématurité.

En ce qui concerne la distribution de l'ECUN dans notre population selon l'âge gestationnel, l'ECUN survient chez les nouveau-nés jusqu'à 34 SA d'âge gestationnel. Cependant, deux pics d'incidence se dessinent clairement : un premier pic d'incidence flagrant pour ceux nés à 25 et 26 SA d'âge gestationnel et un second pic d'incidence plus modeste pour ceux nés entre 30 et 33 SA d'âge gestationnel.

Ces deux pics de taux d'incidence peuvent faire penser qu'il existe deux formes d'ECUN avec des mécanismes physiopathologiques et des facteurs de risque associés différents. Pour étayer cette hypothèse, nous avons fait une analyse complémentaire en sous population en choisissant la limite des moins de 28 SA d'âge gestationnel.

Une des difficultés dans les études est la définition retenue pour l'ECUN. Ainsi, *Gordon et al.* se questionnent même sur l'existence de multiples pathologies intestinales néonatales (perforation gastro-intestinale spontanée, entéropathie du prématuré, entéropathie virale, allergie aux protéines de lait de vache…) qui seraient étiquetées à tort « ECUN »[xl]. La classification de Bell, datant de 1978, a été conçue à l'époque pour des enfants nés plutôt après 30 SA. Les progrès réalisés en néonatologie entraînent une prise en charge d'enfants nés de plus en plus tôt et de plus en plus petits et cette définition pourrait ne plus être adaptée à la population des plus immatures. Cependant, notre choix de n'inclure que les formes avec stade IIa ou plus nous permet d'éliminer les formes les plus douteuses parfois confondues avec des

entéropathies. Néanmoins, dans notre étude, le diagnostic de pneumatose est radiologique et on sait la difficulté parfois d'être certain du diagnostic. L'apport de l'échographie pourrait permettre un diagnostic plus assuré et plus précoce dans certains cas. *Faingold et al.* utilisent l'échographie-Doppler couleur et estiment une sensibilité à 100% pour le diagnostic de pneumatose et de nécrose intestinale alors que celle de l'ASP ne serait que de 40%[xli].

En ce qui concerne, l'âge corrigé à la survenue de l'ECUN, le pic se situe à 32 SA d'âge corrigé. Aucune forme n'est décrite après 37 SA d'âge corrigé. Le pic de survenue en nombre de jours de vie se situe entre J5 et J14 et l'âge médian de survenue est à 11 jours.

L'hypothèse faite serait l'existence d'une fenêtre de sensibilité avec une période de susceptibilité à l'ECUN, au cours du développement du tube digestif du nouveau- né entre 31 et 34 SA d'âge corrigé. L'existence d'un stade de développement correspondant sur le plan digestif à une période de fragilité reste à prouver.

La seconde semaine de vie semble être une période de vulnérabilité majeure.

Il est possible néanmoins que l'ECUN survienne beaucoup plus tard avec l'existence de formes très tardives après 30 jours de vie chez les enfants les plus immatures.

Facteurs de risque de survenue de l'ECUN

Concernant les facteurs de risque suspectés en périnatal, l'unique facteur de risque retrouvé dans notre étude comme différent significativement entre le groupe C et le groupe T est le petit poids pour l'âge gestationnel. De plus, il représente le facteur favorisant d'ECUN le plus considérable de notre étude. Cette constatation est un argument pour penser qu'un phénomène d'hypoxie chronique anténatale est impliqué dans la physiopathologie de cette maladie, par phénomène d'hypoperfusion de la circulation mésentérique.

Bozzetti et al. décrivent chez les fœtus avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) une redistribution de la circulation sanguine, secondaire à l'hypoxie chronique, des viscères vers le cerveau. Cette modification prolongée entraine une altération de la structure, du péristaltisme

et de la muqueuse du système digestif et altère sa fonction avec une susceptibilité à la dysmotilité, à un microbiote perturbé, et à l'invasion bactérienne[xlii]. Après la naissance, cette redistribution vasculaire persiste malgré une amélioration de l'oxygénation tissulaire. Une étude, réalisée par *Bora et al.* publiée en 2010, comparant la survenue d'une intolérance digestive et/ou d'une ECUN entre des enfants avec un index diastolique nul de l'artère ombilical en anté-natal et des enfants sans anomalie anté-natale du Doppler ombilical, associés ou non à un RCIU, retrouve une incidence plus élevée d'intolérance digestive et d'ECUN chez les enfants avec anomalies anténatales du Doppler de l'artère ombilicale[xliii].

Les facteurs suivants, décrits comme pouvant favoriser l'ECUN dans la littérature, ne sont pas différents significativement dans notre travail.

L'administration d'une corticothérapie anténatale semble être protectrice car moins fréquente dans le groupe C avec 90,3% des cas vs 95,1% des témoins, p 0,16. Il faut noter une couverture par corticothérapie anténatale maternelle très élevée dans l'ensemble de notre population, supérieure à 90%. L'effet protecteur des corticostéroïdes a été démontré à la fois chez l'animal et chez l'humain. Dans un article datant de 1984, *Bauer et al.* rapportent déjà une étude randomisée en double aveugle réalisée chez 745 enfants où la corticothérapie anténatale réduit significativement l'incidence de l'ECUN de 7,1% à 2,0%, p 0,002[**xliv**], en induisant une accélération de la maturation de la fonction barrière de la muqueuse du tube digestif[**xlv**]. L'intérêt d'un traitement préventif post natal de l'ECUN par corticoïdes n'est pas démontré et augmenterait le risque de perforation intestinale[**xlvi**].

L'exposition aux antibiotiques in utéro ne semble pas favoriser l'ECUN dans notre travail. Elle est identique entre le groupe C (42,3%) vs le groupe T (47,9%), p 0,48. L'exposition à une antibiothérapie in utéro est pourtant régulièrement incriminée comme facteur favorisant d'ECUN en déséquilibrant la colonisation intestinale initiale et en entrainant l'activation d'une cascade immunitaire inappropriée[xlvii]..

Le taux de césariennes entre les deux groupes est aussi comparable : 63,9% dans le groupe C vs 64,6% dans le groupe T, p 0,92. Elle est considérable puisque supérieur à 60% chez l'ensemble de nos patients. De nombreuses études décrivent un microbiote intestinal différent selon le monde de délivrance : *Dominguez-Bello et al*. rapportent une colonisation cutanée, nasopharyngée et intestinale immédiate différentes entre les enfants nés par voie basse et ceux par césarienne[xlviii]. Malgré un potentiel pathogène accru des germes colonisant les enfants nés

par césarienne, il n'existe, à ce jour, pas d'étude montrant une association entre le mode d'accouchement et l'ECUN[xlix].

Sur le plan respiratoire, si l'on évalue la sévérité de la pathologie respiratoire au nombre d'enfants intubés et au nombre d'enfants ayant reçu du surfactant, le groupe T a étonnement une pathologie respiratoire plus sévère. Le recours à l'intubation et au surfactant est effectivement moins fréquent dans le groupe C. L'hypothèse qu'une ventilation mécanique invasive puisse protéger de la survenue d'une ECUN apparait délicate à justifier, et n'apparait pas dans la littérature.

L'hypothèse qu'une hypoxie chronique, évoluant à bas bruit chez un prématuré faisant une multitude d'apnées/désaturations tolérées, pourrait faciliter la survenue d'une ECUN semble plus probable. Peut-être qu'en faisant moins de désaturations et de bradycardies, l'enfant intubé bénéficie d'une relative stabilité qui préviendrait l'ECUN. Le recueil du nombre d'évènements de désaturations et de bradycardies ainsi que celui du recours au traitement par Doxapram auraient pu permettre d'étayer cette hypothèse.

Une alternative à l'intubation est le recours à une PEP élevée par VNI, ayant comme effet indésirable connu une distension digestive chronique pouvant favoriser un état d'hypoxie locale des anses intestinales. L'hypothèse serait une durée de VNI pré-ECUN plus importante dans le groupe C. Dans notre étude, seul l'item « durée de VNI totale » a été recueilli sans distinction de temporalité pré- et post- ECUN. La durée de VNI totale n'est pas différente entre le groupe C et le groupe T (5 jours [IQR 1 ; 34 jours] vs 6 jours [IQR 1 ; 22 jours], p 0,61) mais la stratégie ventilatoire post-ECUN est modifiée afin d'éviter l'agression du tube digestif : les cas nécessitant un support ventilatoire sont intubés plus longtemps puis mis directement en lunettes d'oxygène et/ou d'air afin d'éviter l'administration d'une PEP.

Le recours au surfactant est aussi moins fréquent dans le groupe C. Le surfactant aurait-il un effet protecteur intestinal ? Les données de la littérature sont contradictoires. Dans une étude comparant 390 cas d'ECUN à 14682 témoins, *Guthrie et al.* rapportent une surexposition au surfactant dans le groupe des cas (50% vs 30%, < 0,01)[l]. *Gagliardi et al.* pensent au contraire qu'en améliorant les échanges gazeux pulmonaires, le surfactant protège le tube digestif de l'hypoxie, de l'acidose et de l'ischémie et prévient la survenue de l'ECUN[li].

Sur le plan hémodynamique, une tendance à la survenue de troubles hémodynamiques précédant l'ECUN dans le groupe C est retrouvée même si elle est non significative.

En ce qui concerne la persistance du canal artériel, il n'y a pas de différence significative entre le groupe C et le groupe T. La persistance du canal artériel comme facteur de risque de l'ECUN est encore débattue et notre étude n'apportera pas d'argument supplémentaire en faveur de son implication malgré la thèse d'une ischémie à bas bruit par vol diastolique au niveau mésentérique favorisant la survenue d'une ECUN, argument physio-pathologique facilement compréhensible.[lii].

Sur le plan infectieux, malgré l'hypothèse d'une modification de la flore digestive par une antibiothérapie responsable d'un déséquilibre du microbiote intestinal favorisant la survenue de l'ECUN[liii], le groupe C de notre étude apparait moins exposé aux antibiotiques que le groupe T. En effet, une antibiothérapie peut avoir de lourdes conséquences : une réduction de la diversité du microbiote intestinal, une colonisation bactérienne bénéfique retardée, la survenue d'une ECUN… *Alexander et al.* publient un risque 3 fois supérieur de développer une ECUN après plus de 10 jours d'exposition à une antibiothérapie[liv]. *Goldmann et al.* rapportent une pullulation bactérienne pathogène dès le troisième jour d'une antibiothérapie[lv]. *Jernberg et al.* décrivent un déséquilibre de la flore digestive avec une sélection de germes pathogènes ayant une résistance augmentée aux antibiotiques jusqu'à 2 ans après 7 jours de traitement par Clindamycine[lvi]. A Port-Royal, la durée de l'antibiothérapie probabiliste est strictement inférieure à 3 jours. Cette courte durée pourrait expliquer un impact minime sur le déséquilibre de la flore digestive.

En ce qui concerne le moindre recours à l'antibiothérapie précoce, l'hypothèse principale serait une majorité de prématurité induite pour cause vasculaire maternelle (pré-éclampsie majoritairement) sans contexte infectieux sous-jacent dans le groupe C. La prédominance de prématurité induite pour cause vasculaire dans le groupe C concorderait avec la prédominance des enfants petits pour l'âge gestationnel.

Parallèlement, on retrouve une différence significative avec une colonisation bactérienne méconiale d'emblée plus fréquente dans le groupe C (38,7%) que dans le groupe T (31,3%), majoritairement par des coccis gram positifs.

Le rôle de la colonisation fécale et de son évolution sous l'influence d'une exposition à une antibiothérapie dans la survenue d'une ECUN est complexe. Être colonisé dès la naissance par un germe est-il un facteur de risque d'ECUN isolément ? Ou la survenue d'une ECUN est-elle plus fréquente chez un enfant colonisé non exposé aux antibiotiques chez qui la colonisation évoluera de façon pathogène ? Ou chez un enfant colonisé exposé à une antibiothérapie secondaire qui augmentera sa pathogénicité en déséquilibrant le microbiote digestif ou sélectionnera un germe différent plus agressif ? *Torrazza et al.* décrivent une colonisation bactérienne du liquide amniotique qui serait sous-estimée par les techniques de détection actuelles (cultures) et qui pourrait atteindre 30 à 50% en utilisant les techniques de PCR. Même si l'on ne connait pas les conséquences de cette colonisation sur le fœtus, le fait est qu'il inhalerait de grande quantité de liquide amniotique colonisé. La haute sensibilité du tube digestif fœtal aux agents pathogènes, comme les lipopolysaccharides composant la paroi bactérienne des gram négatifs, pourrait déclencher une cascade inflammatoire avec une réponse immunitaire inappropriée et être un des triggers in-utéro de l'ECUN des semaines avant sa révélation clinique[lvii]. Une naissance par voie basse ou césarienne, une alimentation par lait de mère ou lait artificiel, une exposition à tel ou tel antibiotique sont autant d'évènements pouvant modifier le microbiote intestinal en post-natal.

Lors de l'ECUN, deux tiers des coprocultures reviennent positives dans le groupe C, majoritairement à bacilles gram négatifs. La modification du type de germes prédominant entre ceux colonisant le méconium et ceux retrouvés dans une coproculture au moment du diagnostic de l'ECUN ne plaide pas pour une nocivité directe des bactéries de la colonisation initiale mais encourage l'hypothèse d'un processus inflammatoire sous-jacent fragilisant le tube digestif et le sensibilisant à une greffe bactérienne pathogène secondaire.

Sur le plan nutritionnel, nous avons des arguments indirects en faveur de la participation dans la survenue de l'ECUN de l'exposition au lait pour prématuré. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les groupes C et T quant à l'exposition à l'enrichissement du lait maternel.

La littérature est riche en articles incriminant les formules artificielles. *Quigley et al.* regroupent dans une méta-analyse 9 études sur 1675 enfants qui compare le risque d'ECUN selon une nutrition par une formule artificielle ou par du lait maternel enrichi ou non et

retrouve une augmentation du risque relatif d'ECUN à 1,87 (95% IC 1,23 ; 2,85) lors de l'utilisation du lait artificiel[lviii]. Dans une autre étude, la même équipe compare l'effet sur la croissance et sur le risque d'ECUN : la croissance à court terme est plus rapide avec du lait artificiel mais il n'a pas de différence à long terme et le risque relatif de développer une ECUN est de 2,5 (95% IC 1,2 ; 5,1) avec du lait artificiel[lix]. *Sisk et al.* démontrent qu'une alimentation mixte (lait maternel et lait artificiel) dans les 14 premiers jours de vie contenant plus de 50% de lait maternel fait décroitre de 6 fois le risque d'ECUN comparée à une alimentation contenant moins de 50% de lait maternel (OR=0.17, (95% IC 0.04 ; 0.68), p 0.01)[lx].

De nombreuses recommandations, de pays différents, incitent à préférer l'utilisation de lait maternel plutôt que de lait artificiel chez les prématurés afin de diminuer le nombre de sepsis, d'ECUN, de rétinopathie du prématuré, d'hospitalisation dans la première année de vie et d'assurer le meilleur développement neuro-cognitif possible. De plus, les prématurés recevant du lait maternel ont moins de risque de développer un syndrome métabolique, de l'hypertension artérielle, une insulino-résistance ou une dyslipidémie à long terme[lxi].

Cependant, les résultats de notre étude concernant l'utilisation du lait pour prématuré ne sont pas interprétables. Les cas seraient « moins » exposés mais la limite d'introduction du lait artificiel chez les témoins a été fixée arbitrairement à 21 jours de vie lors du recueil de données, pour une maladie survenant finalement plutôt lors de la deuxième semaine de vie, ce qui est donc trop tardif pour une comparaison sans biais entre les deux groupes.

Parallèlement, le lait des mères ayant eu un enfant prématuré est différent du lait des mères accouchant à terme : il est initialement plus riche en protéines, lipides, acides aminés et sodium mais perd progressivement de sa richesse au cours des semaines suivant l'accouchement. La teneur en sels minéraux est équivalente entre du lait maternel d'enfant à terme et du lait maternel d'enfant prématuré, sauf pour le calcium dont la quantité initiale est inférieure chez les mères d'enfants prématurés et continue de diminuer progressivement. Il existe de plus une grande disparité de la composition du lait de mère entre chaque femme. Les enfants prématurés ayant des besoins en calories et en protéines très élevés (respectivement 110 à 135 kcal/kg/j et 3.5 à 4.5 g/kg/j), l'enrichissement du lait maternel par des calories, des protéines, des lipides, des glucides, du calcium, du phosphore, de la vitamine D et du fer est primordial pour atteindre une croissance satisfaisante et une minéralisation osseuse normale[lxii].

L'enrichissement du lait maternel est, pour l'instant, réalisé par des formules à base de protéines de lait de vache, et a montré sa bonne tolérance digestive. De nombreux travaux sont en cours, basés sur les multiples bénéfices connus de l'alimentation par lait maternel, afin de développer des formules d'enrichissement à base de lait de mère afin d'éliminer totalement l'apport de protéines bovines. En 2019, *Muralidhar et al*. n'ont pas réussi à montrer de réduction de la mortalité, du risque d'ECUN ou de sepsis ; ni une amélioration de la croissance staturo-pondérale[lxiii]. La question éthique de l'utilisation du lait de mère pour le développement et la commercialisation d'enrichissement est posée quand on connait la pénurie existante.

Il n'y a pas de différence d'âge à l'introduction de l'enrichissement du lait de mère entre cas et témoins. Cette absence de différence significative est rassurante sur la qualité de nos protocoles d'alimentation.

Pour conclure, peu de facteurs de risque suspectés décrits dans la littérature et analysés dans notre étude apparaissent différents statistiquement entre nos deux populations en dehors du petit poids pour l'âge gestationnel. Les facteurs apparaissant comme protecteurs significativement sont le recours à l'intubation ou la moindre exposition à une PEP élevée lors des premiers jours de vie, et l'administration de surfactant. Une origine vasculaire de la prématurité prédominante dans le groupe C pourrait expliquer une exposition intra- et extra-utérine moindre aux antibiotiques.

L'hypothèse de l'existence d'une pathologie différente selon le terme de naissance nous a incité à réaliser une sous-analyse de la population des nouveau-nés les plus immatures (nés avant 28 SA d'âge gestationnel) afin d'essayer de mettre en relief des facteurs de risque spécifiques de cette sous-population.

Particularité de l'ECUN chez l'extrême prématuré / facteurs de risque

Environ 1/3 de la population soit 37,5% des enfants sont concernés par cette analyse.

A nouveau, le petit poids pour l'âge gestationnel est significativement différent entre les cas et les témoins. Ce facteur de risque apparait comme majeur chez les plus immatures puisqu'il est six fois plus fréquent dans le groupe C.

Cette sous-population d'ECUN a tendance à moins bénéficier d'une corticothérapie anténatale, surement lié à la rapidité de l'accouchement inopiné ou à l'urgence de faire naître l'enfant.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les éléments reflétant l'asphyxie péri-natale.

Les enfants du groupe C sont significativement moins souvent intubés que le groupe T, mais sont intubés plus longtemps. Le moindre recours au surfactant est aussi retrouvé dans cette sous-population.

Nous retrouvons par ailleurs une forte tendance aux troubles hémodynamiques préalables à l'ECUN, ainsi qu'une persistance du canal artériel prolongée et un recours à la chirurgie de canal artériel plus fréquent.

En ce qui concerne les paramètres infectieux : le groupe C est moins fréquemment suspecté d'infection bactérienne néonatale précoce et reçoit donc moins d'antibiothérapie initiale précoce ; la prématurité induite pour cause vasculaire apparait de nouveau majoritaire. Il n'y a plus de différence de positivité du méconium et le parcours infectieux n'apparait pas différent en post natal.

Nous ne retrouvons pas non plus de différence au niveau des variables évaluant les paramètres nutritionnels entre les deux groupes.

Pour conclure, la survenue d'une ECUN chez les plus immatures parait être favorisée majoritairement par des facteurs vasculaires hypoxiques anté- et post-nataux. A notre

connaissance, aucune étude n'a étudié spécifiquement cette sous-population d'enfants immatures.

Nous espérions qu'en réduisant la population des cas aux enfants de termes les plus précoces nous aurions plus de chances de voir apparaitre des différences significatives au niveau des facteurs néonataux entre les cas et les témoins. Malheureusement, cette sous-analyse n'apporte pas de nouveaux résultats pertinents et, en perdant de la puissance, gomme même des différences présentes dans l'analyse en population totale.

Facteurs de risque de forme sévère d'ECUN

L'analyse comparative des formes sévères d'ECUN avec le reste de la population des ECUN de notre série fait apparaitre certaines différences.

La sous-population des cas d'ECUN sévère est constituée d'enfants plus immatures, avec un âge gestationnel faible (extrême prématurité inférieure à 28 SA), ainsi que d'enfants avec un faible poids de naissance (inférieur à 1000 grammes).

Après ajustement sur l'AG, nos résultats montrent que le risque de développer une ECUN sévère augmente de façon significative chez les enfants avec un poids de naissance inférieur au 10ième percentile. L'ECUN sévère semble toucher en priorité les petits poids pour l'âge gestationnel puisque 40% des formes sévères ont un petit poids pour l'âge gestationnel contre 22,2% de l'ensemble des formes d'ECUN.

De plus, les formes sévères sont associées à une pathologie respiratoire plus sévère, nécessitant plus souvent une intubation avant la survenue de l'ECUN sévère ainsi qu'une ventilation mécanique plus prolongée. *Sankaran et al.* rapportent une franche augmentation du risque d'ECUN (OR 4,0 (95% CI 2,3 ; 7,1)) chez les enfants avec ventilation mécanique[lxiv].

Parallèlement, d'autres facteurs d'hypo-perfusion ou d'hypoxie cellulaire sont sur-représentés chez les cas développant une ECUN sévère et vont dans le sens d'une altération de la perfusion mésentérique, même s'ils deviennent non significatifs après ajustement sur l'âge gestationnel : l'existence de troubles hémodynamiques avant la survenue de l'ECUN dans 40% des cas sévères vs 12,8% (p 0,36), le recours à l'ibuprofène pour fermeture du canal artériel dans 48% des cas sévères vs 23,4% (p 0,59), la persistance du canal artériel en début d'ECUN dans 20% des cas sévères vs 0% (p 0,97) ainsi que la nécessité d'une transfusion de culot de globules rouges dans 45,8% cas sévères vs 29,8% (p 0,06).

La durée de nutrition entérale exclusive préalable est significativement plus longue d'un jour mais la pertinence clinique de ce résultat parait faible. Les nouveau-nés développant une ECUN sévère sont plus âgés et donc alimentés depuis plus longtemps. La justification est la même en ce qui concerne la durée d'exposition à l'enrichissement retrouvée plus longue chez les ECUN sévères. L'exposition au lait pour prématuré n'est pas différente entre les ECUN sévères ou non même si la comparaison entre les deux groupes est difficilement réalisable : la sous-population de l'ECUN sévère, de terme immature et de poids trop faible, ne correspond pas aux critères d'administration du lait artificiel.

Pour finir, le recours aux antibiotiques parait plus fréquent chez les ECUN sévères, même si la différence est non significative. Il y a plus d'antibiothérapie précoce initiée pour suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce dans le groupe sévère (28% vs 17%, p 0,74). Il y a plus de sepsis secondaires préalables à la survenue de l'ECUN dans le groupe sévère (28% vs 17%, p 0,41). Cette exposition majorée aux antibiotiques peut être expliquée par la suspicion plus fréquente d'une prématurité spontanée secondaire à une cause infectieuse chez les extrêmes prématurés ; ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus avancée lors de la survenue d'une ECUN sévère. De plus, *Lemarié et al.* ont montré un risque de septicémie secondaire à la présence d'un cathéter central plus élevé chez le nouveau-né d'âge gestationnel plus bas et de plus petit poids de naissance[lxv].

Goldmann et al. étudient l'évolution de la colonisation bactérienne des enfants hospitalisés pendant au moins 3 jours en soins intensifs ou réanimation néonatale, tous les 3 jours, pendant les 6 mois suivants l'hospitalisation : le risque d'être colonisé dans les selles à Klebsielle,

Enterobacter ou Citrobacter est de 2% à l'admission, 60% à 15 jours et 91% après 30 jours d'hospitalisation ; la colonisation par E. Coli (48% de l'ensemble de la population de l'étude) semble protéger d'une colonisation par un autre bacille gram négatif[lxvi].

L'exposition aux antibiotiques et une hospitalisation prolongée auraient donc tendance à augmenter la sévérité de l'ECUN en sélectionnant des germes résistants et/ou en réduisant la diversité microbienne intestinale ce qui aggraverait son pronostic.

Pour conclure, l'hypothèse qui pourrait expliquer la survenue d'une forme sévère d'ECUN serait l'association d'une hypoxie anté-natale responsable d'un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel, à plus haut risque, et d'une hypoxie post-natale « chronique » secondaire probablement associée à des facteurs hémodynamiques.

Présentation de l'ECUN sévère / facteurs de gravité

La séquence d'apparition de l'ECUN sévère diffère avec un âge médian de survenue plus tardif à 12 jours de vie vs 8 jours pour les formes non sévères. Malgré cela, l'âge corrigé reste plus précoce (avant 30 SA) puisqu'elle survient chez les enfants de terme inférieur.

L'analyse comparative montre que le tableau clinique et biologique des formes sévères d'ECUN est différent.

La présence diminuée des rectorragies peut expliquer des tableaux plus sévères évoluant à bas bruit depuis plus longtemps et/ou des formes touchant plus souvent l'intestin grêle et la partie droite du colon et moins souvent le colon gauche et le rectum.

Malgré un nombre important de données manquantes, la durée de la pneumatose (24h vs 12h, p 0,45) ainsi que la CRP maximale (108 vs 27,5, p 0,07) montrent une tendance à être plus élevées dans les formes sévères même si non significativement différentes. Ces paramètres

pourraient correspondre à des facteurs pronostiques de gravité si la puissance de l'étude était plus importante.

Dans l'étude de *Wang et al.*, la cinétique du taux de CRP est étudiée avant l'initiation d'un traitement, à J1 de traitement puis régulièrement au cours de l'ECUN : la CRP avant l'initiation d'un traitement, à J1 de traitement et pendant tout l'épisode est significativement plus élevée chez une ECUN stade II et III qu'une ECUN stade I, la CRP avant l'introduction d'un traitement et à J1 de traitement a une valeur prédictive de prise en charge chirurgicale et la CRP à J1 de traitement a une valeur prédictive d'ECUN stade III[lxvii].

Le nombre élevé de données manquantes en ce qui concerne la durée de la pneumatose est expliqué par la nécessité d'un transfert si l'état du patient requiert d'un centre chirurgical, avec perte quasi-systématique de la donnée, créant un biais certain car les enfants qui sont transférés sont les plus sévères.

Morbi-mortalité associée à l'ECUN

Que ce soit dans l'étude cas-témoins sur l'ensemble de la population, chez les moins de 28 SA d'âge gestationnel ou chez les ECUN sévères, la durée de ventilation invasive totale est significativement prolongée chez les cas d'ECUN sans que la durée de ventilation non invasive le soit.

Ce résultat peut être expliqué d'une part par la nécessité d'une ventilation invasive concomitante à la phase aigüe de l'ECUN du fait des traitements analgésiques et/ou sédatifs et d'une prise en charge chirurgicale parfois nécessaire (31,9% du groupe C) ; et d'autre part par une éviction de la VNI post-ECUN afin de limiter l'agression iatrogène du tube digestif. Le relais après la phase aigüe privilégie les ventilations minimisant la PEP : lunettes d'oxygène et/ou d'air. Cette modification de la stratégie de ventilation pourrait avoir des effets négatifs notamment en allongeant la durée de la ventilation invasive. Il aurait été intéressant de comparer le taux de dysplasie broncho-pulmonaire entre les deux groupes mais cet item n'a pas été relevé.

La prise en charge de l'ECUN implique une période de repos du tube digestif avec une mise à jeun systématique dès lors que l'ECUN est suspectée.

Le recours à une nutrition parentérale substitutive exclusive en est une conséquence immédiate et peut se prolonger un long moment selon la gravité de l'ECUN, sa prise en charge chirurgicale ou non ou encore ses complications secondaires (sténose digestive, reprise chirurgicale…).

La durée de nutrition parentérale est donc prolongée significativement dans le groupe C.

La nutrition parentérale au long cours implique une morbidité non négligeable, qu'elle soit infectieuse ou métabolique. Nous n'avons pas recueilli de données permettant de vérifier cette affirmation dans notre étude.

En effet, de nombreuses pathologies hépatiques secondaires à une parentérale prolongée sont décrites[lxviii]. L'addition d'émulsion lipidique, y compris d'huile de poisson ainsi que l'apport d'acides gras omega 6 pourraient réduire le risque de cholestase et la prise en charge multidisciplinaire (gastro-entérologue, hépatologue, chirurgiens viscéraux) améliore le pronostic hépatique à long terme[lxix]. *Kapoor et al.* constatent un manque de données provenant d'études bien conçues pour déterminer les effets bénéfiques réels des émulsions lipidiques pour prévenir les maladies du foie[lxx].

De plus, le recours à un cathéter central de longue durée est nécessaire pour l'administration de la nutrition parentérale. Ce type de prothèse est connu pour augmenter fortement le risque de septicémies, de thromboses profondes et peut endommager les accès vasculaires définitivement[lxxi].

Sans surprise, la durée d'hospitalisation a tendance à être prolongée dans le groupe C malgré un biais de sélection des patients du groupe T car beaucoup de données manquantes correspondent aux patients qui sont transférés et qui ne posent pas de problème. En effet, les témoins restant hospitalisés à Port Royal jusqu'à leur sortie ont souvent une particularité : RCIU extrême, dysplasie broncho-pulmonaire sévère, contexte social précaire…

Malgré ce biais, les nouveau-nés ayant eu une ECUN quittent le service avec un âge corrigé significativement plus élevé que ceux du groupe T « restant ».

L'absence de différence concernant la morbidité neurologique est étonnante mais les explorations neurologiques réalisées correspondent au devenir néonatal avant la sortie donc très précoce. Le recueil de données aurait dû être complété par le devenir des enfants à 2 ans en comparant la croissance de leur périmètre crânien, l'acquisition de la marche, le résultat du score Brunet-Lézine (évaluation de la posture, de la coordination, du langage et de la sociabilité) et l'existence d'une prise en charge active de rééducation. Cette deuxième partie de l'étude n'a pas pu être menée mais serait intéressante pour évaluer le devenir à moyen terme.

L'ECUN survient au cours d'une période de maturation cérébrale cruciale, ayant une vulnérabilité accrue aux évènements hypoxiques et inflammatoires, ainsi qu'au déficit d'apports nutritionnels[lxxii]. *Rees et al.* décrivent dans une revue de la littérature portant sur 7843 enfants, dont 821 avec une ECUN, un sur-risque lié à l'ECUN de développer des séquelles neuro-développementales entre des enfants appariés sur le terme et le poids évalué à 1.6 (95% IC 1.3 ; 2.0) p 0.0001. Plus précisément, il existe un risque augmenté de paralysie cérébrale à 1.5 (95% IC 1.2 ; 2.0), p 0.001 ; d'anomalies visuelles à 2.3 (95% IC 1.0 ; 5.1), p 0.04 ; de troubles cognitifs à 1.7 (95% IC 1.4 ; 2.2), p<0.0001 et de troubles psychomoteurs à 1.7 (95% IC 1.3 ; 2.2), p<0.0001[lxxiii].

De plus, il existe une proportion très élevée (47,2%) des nouveau-nés de notre population subissant une ou plusieurs chirurgie(s), en aiguë ou secondaire à l'épisode d'ECUN. Le risque neuro-développemental secondaire à l'exposition aux sédatifs et aux anesthésiques en période néonatale est connu. *Filan et al.* ont étudié les conséquences chez le prématuré de moins de 30 SA d'âge gestationnel ou de moins de 1250 grammes d'une chirurgie sous anesthésie générale sur la structure cérébrale à terme et le neuro-développement à 2 ans : ils ont un volume cérébral inférieur, avec principalement une diminution du volume des noyaux gris centraux, ainsi qu'un nombre supérieur de lésions de la substance blanche[lxxiv].

Le taux de mortalité est significativement supérieur dans le groupe C, avec un risque de décès multiplié par deux dans l'étude cas-témoin sur l'ensemble de la population.

55,6% des cas d'ECUN nés avant 28 SA sont des ECUN sévères. Le chevauchement de ces deux sous-populations n'est cependant pas surprenant devant leur profil très similaire : l'ECUN chez les plus immatures survient tardivement après la seconde semaine de vie, chez

des nouveau-nés encore très immatures (moins de 30 SA d'âge corrigé) avec un poids de naissance faible (moins de 1000 grammes) comme c'est le cas des ECUN sévères.

Chez les moins de 28 SA d'âge gestationnel, le taux de mortalité est aussi multiplié par deux mais la différence n'apparait plus significative. Cela peut être expliqué par l'augmentation du taux de mortalité toutes causes confondues dans cette sous-population et par une réduction des effectifs. Un extrême prématuré a de nombreux facteurs de risque de morbi-mortalité liée à son extrême prématurité qui se superposent à ceux de l'ECUN.

Limites de l'étude

Cette étude est monocentrique. Cependant, le service de médecine et réanimation néonatale de Port Royal est le plus gros centre de type III de l'Ile de France. Avec près de six mille accouchements par an et une capacité d'accueil de 63 lits, ce service a comme spécificité la prise en charge de l'extrême prématurité pour laquelle il est reconnu comme centre expert.

Par ailleurs, cette étude rétrospective est conduite sur quatre ans avec un appariement de deux témoins pour un cas.

Malgré ce design, la comparaison des deux populations ne met pas en évidence beaucoup de différences.

Il est facile d'admettre que cette étude puisse manquer de puissance, ce qui pourrait nous inciter à refaire l'étude en élargissant les périodes d'inclusion.

Cependant, l'ECUN est une pathologie complexe et multifactorielle. Les hypothèses physio-pathologiques diverses en question dans sa survenue restent pour beaucoup non vérifiées.

Un des biais de recueil d'information de cette étude correspond aux nombreux transferts secondaires précoces, vers des néonatologies de type II ou I pour suite de la prise en charge. Ce

biais concerne essentiellement le groupe T, où les nouveau-nés sont transférés avant la date du terme. Il s'agit donc de données manquantes et potentiellement de cas en devenir.

De plus, les témoins restant hospitalisés à Port Royal jusqu'à leur sortie ont souvent une pathologie ou une situation psycho-sociale particulières.

Du fait du recueil rétrospectif, la comparabilité de certains paramètres recueillis peut être discutée : on ne réalise pas d'échographie trans-thoracique en systématique sans point d'appel clinique à la recherche d'un canal artériel persistant ou encore de coproculture systématique sans point d'appel digestif.

Pour certains paramètres recueillis chez les témoins, nous avons utilisé des outils d'approximation : le seuil comparatif a été arbitrairement fixé à 21 jours de vie, ce qui est trop tardif au vu de la médiane de survenue à 11 jours de vie et ne permet pas de mettre en évidence certaines différences, majoritairement en ce qui concerne les paramètres nutritionnels.

Perspectives

L'hypotrophie est un facteur de risque majeur d'ECUN, déjà décrit dans la littérature comme le fait l'équipe de *Clark et al.*[lxxv] ou encore celle de *Llanos et al.*[lxxvi], et son implication directe sur l'augmentation de l'incidence de l'ECUN est validée chez cette population. Notre étude clinique confirme son implication pathogène, d'autant plus fréquemment que le nouveau-né est de terme précoce, et constitue un facteur pronostique de gravité de l'ECUN.

Le RCIU est une complication fréquente de la grossesse et est associé à un large spectre de pathologies néonatales et infantiles. En pratique, on distingue les causes vasculaires largement majoritaires liées à une insuffisance vasculaire utéro-placentaire des autres causes non vasculaires (infections congénitales, malformations fœtales, anomalies chromosomiques…). Sa prise en charge n'est pas entièrement codifiée et va dépendre de multiples paramètres comme sa précocité d'apparition, sa sévérité et son étiologie. La véritable problématique des obstétriciens et des pédiatres consiste à déterminer le moment opportun pour provoquer la naissance. L'équilibre délicat de la balance bénéfice/risque entre les conséquences de la prématurité induite et celles de la restriction de croissance anténatale reste toujours à établir[lxxvii].

Même si les quantités d'alimentation administrées sont calculées d'après le poids de l'enfant (en ml/kg), le nouveau-né prématuré et hypotrophe nécessiterait peut-être une nutrition entérale adaptée plus progressive qu'elle n'est chez un prématuré de même terme eutrophe. *Oddie et al.* n'approuvent pas cette hypothèse. Dans une méta-analyse regroupant 10 études et un total de 3753 enfants, la réduction des paliers d'apports entéraux journaliers (entre 15 et 20ml/kg/j d'augmentation par jour contre une augmentation de 30 à 40ml/kg/j) ne réduirait pas le risque d'ECUN chez les enfants petits poids pour l'âge gestationnel : 1.07 (95% CI 0.83 à 1.39)[lxxviii].

En ce qui concerne les protocoles de nutrition entérale, les pratiques actuelles d'utilisation du lait de mère en néonatologie en France vont évoluer. Un consensus international reconnait comme nécessaire l'élargissement des indications d'administration du lait de femme jusqu'à 34 SA d'âge corrigé et 1800 grammes. Les futures recommandations (2020) de la HAS sur la priorisation du lait de femmes issu du don anonyme prévoient de diffuser ce consensus international pour qu'il soit appliqué à l'échelle nationale[lxxix].

De nombreuses questions se posent encore : comment accompagner les mères dans ce parcours difficile qu'est l'allaitement en réanimation néonatale ? Comment les amener vers un don de lait au lactarium pour lutter contre la pénurie ? Comment arriver à une diffusion mondiale massive de cette pratique, sans inégalité d'accès ?

Ou encore, perd-on une partie des bénéfices du lait de mère en l'administrant directement dans l'estomac par sonde naso-gastrique sans en faire profiter la sphère oro-pharyngée ?[lxxx]

A Port-Royal, l'administration systématique de probiotiques n'est pas recommandée. Ils ont pourtant montré une réduction de l'ECUN. Leur utilisation n'est néanmoins pas dépourvue de risque car une bactérie présumée bénéfique peut devenir pathogène chez un hôte avec un système immunitaire immature comme c'est le cas chez les nouveau-nés prématurés. Plus d'études doivent être réalisées afin d'estimer les bénéfices et les risques à court- et moyen-terme des probiotiques en néonatologie et de déterminer leur place dans la stratégie thérapeutique[lxxxi].

Conclusion

Le mécanisme physio-pathologique exact de l'ECUN est encore inconnu.
De nombreux facteurs de risque sont décrits mais la certitude de leur causalité n'est pas encore démontrée[lxxxii].

Notre étude retrouve le petit poids pour l'âge gestationnel comme facteur favorisant majeur de la survenue d'une ECUN, ainsi que comme facteur pronostique de gravité.

Même si les données ne nous permettent pas de l'affirmer, une prématurité induite pour cause vasculaire ainsi qu'une tolérance médicale augmentée au syndrome brady-apnéique du prématuré pourraient au vu de nos résultats favoriser l'ECUN.

L'ECUN est associée à une morbidité augmentée, avec un allongement de la durée de ventilation mécanique invasive et de la durée de nutrition parentérale ; ainsi qu'une surmortalité.

Les prématurés les plus immatures, nés avant 28 SA d'âge gestationnel, semblent développer des ECUN majoritairement secondaires à l'hypoxie, qu'elle soit aiguë ou chronique, anté- ou post-natale. Plus de la moitié des ECUN survenant chez les moins de 28 SA sont sévères.

L'ECUN des prématurés de terme plus avancé semble correspondre à une période sensible de développement du tube digestif, encore immature, ayant une fenêtre de susceptibilité accrue au développement de l'ECUN, sans que les stimili qu'ils soient ischémiques, infectieux ou nutritionnels ne soient encore clairement identifiés.

Figure 1 : distribution des cas selon leur âge gestationnel de naissance

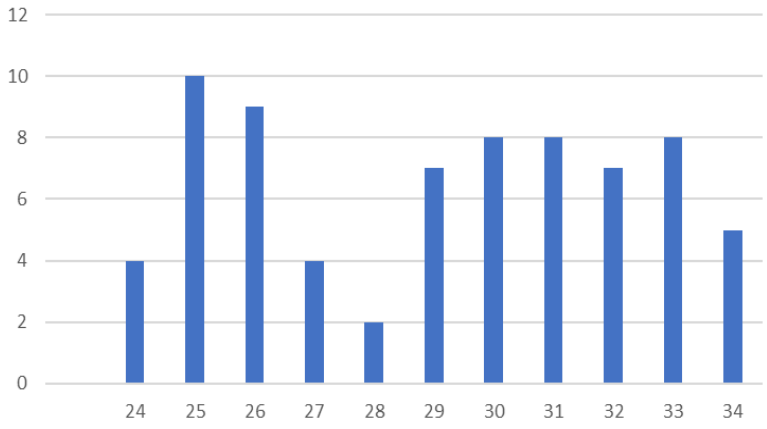

Figure 2 : taux d'incidence des ECUN selon l'âge gestationnel chez l'ensemble des moins de 35 SA nés à Port-Royal entre 2015 et 2018

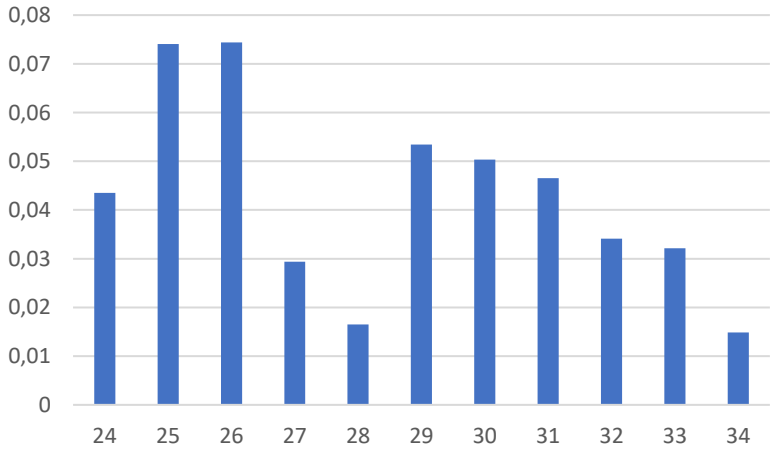

Figure 3 : distribution des cas selon leur âge corrigé à la survenue de l'ECUN

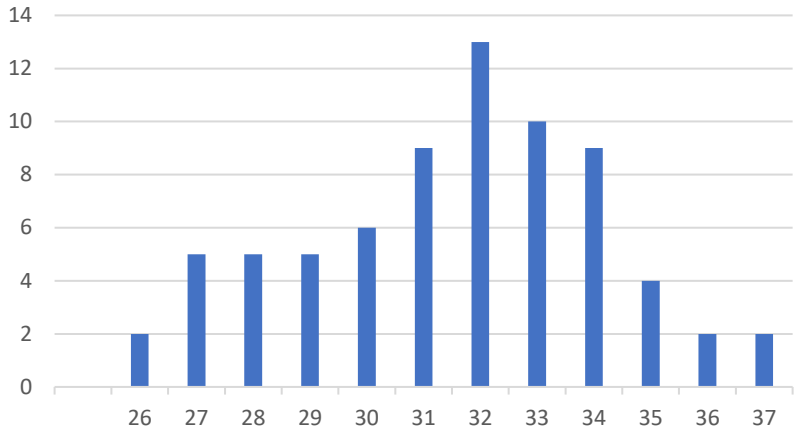

Figure 4 : distribution des cas selon leur nombre de jours de vie à la survenue de l'ECUN

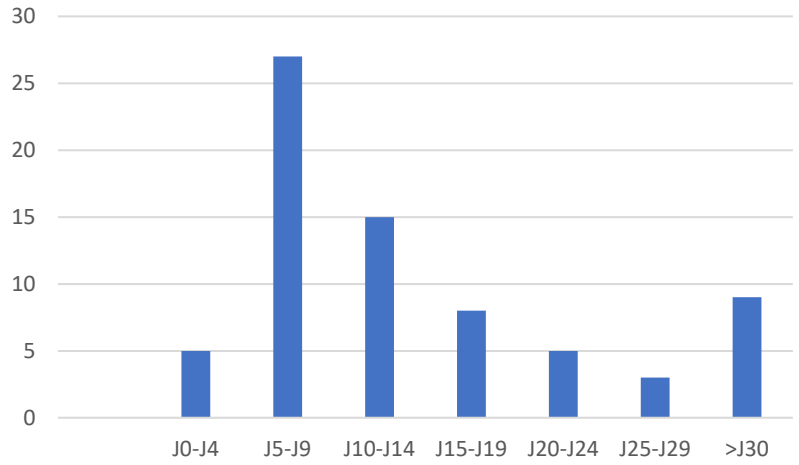

Tableau I : caractéristiques des cas d'ECUN

	N	**médiane**	**IQR**
Age au début ECUN (j)	72	11	7 ; 18.5
Age corrigé au début ECUN (SA)	72	32.1	30.3 ; 33.9
Durée VM avant ECUN (j)	70	2	0 ; 7
NE exclusive avant ECUN (j)	72	0	0 ; 3
Durée pneumatose (h)	57	12	6 ; 24
CRP maximale pdt ECUN (mg/l)	67	44	11 ; 128
	N	**n**	**%**
PN inférieur au 10ième percentile	72	16	22,2
Rectorragies	71	45	63,4
Aéroportie	71	19	26,8
Pneumopéritoine	70	7	10,0
Hémoculture + concomitante	72	19	26,4
Chirurgie en aiguë	72	23	31,9

Tableau II : caractéristiques de la sous-populations des ECUN sévères

	ECUN non sévère N = 47			**ECUN sévère N = 25**			**p**	**p***
	n	**médiane**	**IQR**	**n**	**médiane**	**IQR**		
AGN (SA)	47	31.1	27.1 ; 33.0	25	27.0	25.9 ; 29.6	<0.001	NA
PN (g)	47	1465	980 ; 1730	25	855	625 ; 1000	<0.001	NA
pH cordon	40	7.30	7.23 ; 7.32	21	7.28	7.23 ; 7.33	0.93	0.97
Lactates admission	45	2.6	1.5 ; 3.5	24	2.9	1.9 ; 4.4	0.26	0.39
Age début ECUN (j)	47	8	7 ; 18	25	12	11 ; 20	0.02	0,02
Age corrigé début ECUN (SA)	47	33	32 ; 34.3	25	29.7	28.1 ; 31.4	<0.001	0,01
Durée VM avant ECUN (j)	46	0	0 ; 6	24	4	2 ; 8	0.06	0.04
Age à l'enrichissement (j)	22	10	6 ; 14	18	9	7 ; 10	0,59	0,06
Durée enrichissement avant ECUN (j)	46	0	0 ; 6	24	4	2 ; 8	0,06	0,04
Age introduction LP (j)	39	0	0 ; 1	14	0	0 ; 0	0,06	0,52
Durée NE exclusive avant ECUN (j)	47	0	0 ; 3	25	1	0 ; 3	0.30	0.02
CRP max (mg/L)	44	27.5	9.6 ; 106.5	23	108	12 ; 161	0.07	NA
Durée pneumatose (h)	42	12	6 ; 24	15	24	8 ; 24	0.45	NA

	N	n	%	N	n	%	p	p*
Sexe féminin	47	23	48,9	25	15	60	0,3706	0,29
Grossesse multiple	47	19	40,4	25	6	24	0,1634	0,58
Corticothérapie anténatale	47	43	91,5	25	22	88,0	0,6342	0,98
Chorioamniotite	47	2	4,3	25	2	8,0	0,509	0,78
Césarienne								
ARCF	47	21	44,7	25	14	56,0	0,3603	0,43
APGAR < 7 à M5	46	8	17,4	24	6	25,0	0,45	0,54
PN inférieur au 10ième percentile	47	6	12,8	25	10	40,0	<0,01	0,02
IOT avant ECUN	47	17	36,2	25	11	44,0	0,5164	0,02
Surfactant IT	47	10	21,3	25	9	36,0	0,1772	0,54
Surfactant LISA	47	4	8,5	25	3	12	0,6342	0,96
Troubles HD avant ECUN	47	6	12,8	25	10	40,0	0,0081	0,36
Cure d'ibuprofène pour PCA	47	11	23,4	25	12	48,0	0,0331	0,59
PCA avant ECUN	47	0	0,0	25	5	20,0	0,0331	0,97
Antibiothérapie pour suspicion d'IBNP	47	8	17,0	25	7	28,0	0,3957	0,74
Sepsis secondaire avant ECUN	47	8	17,0	25	7	28,0	0,2748	0,41
Transfusion CGR avant ECUN	47	14	29,8	24	11	45,8	0,1805	0,06
Introduction LP avant ECUN	47	22	46,8	25	3	12,0	0,0031	0,35
Rectorragies	47	36	76,6	24	9	37,5	0,0012	<0,01
Aéroportie	47	7	14,9	24	12	50,0	0,0016	<0,01
Pneumopéritoine	47	0	0	23	7	30,4	0,0016	
p : p-value ajustée sur AG*								

Tableau III : caractéristiques de la population des cas et des témoins

	Témoins N = 144			**Cas N = 72**			**p**
	n	**médiane**	**IQR**	**N**	**médiane**	**IQR**	
AGN (SA)	144	30	26.3 ; 32.3	72	29.9	26.2 ; 32.4	0.93
PN (g)	144	1152	797 ; 1620	72	1207	780 ; 1560	0.87
TN	144	37.2	33.5 ; 41.0	72	37.5	34.0 ; 42.0	0.90
PCN	143	26.7	23.5 ; 29.5	72	27.0	23.5 ; 29.5	0.97
Nombre injection CAN	137	2	2 ; 2	65	2	2 ; 2	0.78
pH cordon	115	7.31	7.26 ; 7.35	61	7.30	7.23 ; 7.32	0.07
Lactates admission	133	2.8	2.0 ; 4.8	69	2.7	1.6 ; 3.9	0.09
Durée VM totale (j)	144	1	0 ; 4	70	3	0 ; 9	<0.01
Chez survivants	138	0.5	0 ; 3	63	3	0 ; 8	0.01
Durée VNI totale (j)	144	5	1 ; 34	71	6	1 ; 22	0.61
Chez survivants	138	5.5	1 ; 36	64	5.5	1 ;22.5	0.41
Durée NPT (j)	143	13	8 ; 21	70	35	22 ; 57	<0.001
Chez survivants	137	13	8 ; 21	63	35	22 ; 58	<0.001
Nombre dose Ibuprofène	44	3	3 ; 4	23	3	3 ; 6	0.40
Age introduction LP avant ECUN/avant J21(j)	94	19	0 ; 46	25	0	0 ; 1	<0.001
Age enrichissement (j)	99	9	6 ; 14	40	9	6 ; 13	0,78
AC à la sortie							
Parmi sortis vivants	55	38.4	37.3 ; 39.7	42	40.7	38.4 ; 42.9	<0.01
Parmi transférés	83	34.3	33.4 ; 35.4	23	35.9	33.0 ; 38.9	0.16
Parmi décédés	6	29.1	26.1 ; 29.7	7	32.1	29.0 ; 34.1	0.41
Durée H (j)							
Parmi sortis vivants	55	67	38 ; 86	42	77	38 ; 106	0.31
Parmi transférés	83	19	8 ; 56	23	36	23 ; 64	0.02
Parmi décédés	6	19.5	10 ; 23	7	31	12 ; 48	0.25
	N	**n**	**%**	**N**	**n**	**%**	**p**
PN inférieur au 10ième percentile	144	18	12,5	72	16	22,2	0,03
Grossesse multiple	144	57	39,6	72	25	34,7	0,48
CTC anténatale	144	137	95,1	72	65	90,3	0,16
RPDE > 24h	144	35	24,3	72	12	16,7	0,17
Antibiothérapie maternelle	144	69	47,9	71	30	42,3	0,48
Chorioamniotite	144	7	4,9	72	4	5,6	0,82

ARCF	142	63	44,4	72	35	48,6	0,55
Césarienne	144	93	64,6	72	46	63,9	0,92
APGAR <7 à M5	144	30	20,8	70	14	20,0	0,89
IOT avant ECUN/avant J21	144	75	52,1	72	28	38,9	0,02
Curosurf IT	144	58	40,3	72	19	26,4	0,02
Curosurf LISA	144	20	13,9	72	7	9,7	0,37
Troubles HD avant ECUN/avant J21	144	23	16,0	72	16	22,2	0,22
PCA	144	49	34,0	72	22	30,6	
Cure ibuprofène pour PCA	144	44	30,6	72	23	31,9	0,76
PCA avant ECUN/avant J21	144	8	5,6	72	5	6,9	0,62
Antibiothérapie pour suspicion d'IBNP	144	54	37,5	72	15	20,8	0,01
Germes présents méconium							
Flore	128	88	68,7	62	38	61,3	0,01
Cocci Gram +		20	15,6		17	27,4	
Bacille Gram -		18	14,1		7	11,3	
Levures		2	1,6		0	0,0	
Sepsis secondaire	144	36	25,0	72	15	20,8	0,44
Introduction LP avant ECUN/avant J21	144	95	66,0	72	25	34,7	<,0001
Rectorragies	144	6	4,2	71	45	63,4	<,0001
Coproculture pendant ECUN/Colonisation des selles							
Stérile	143	91	63,6	72	24	33,3	<,0001
Cocci Gram +		7	4,9		12	16,7	<0,001
Bacille Gram -		33	23,1		24	33,3	<0,001
Clostridium		11	7,7		10	13,9	<0,001
Levures		4	2,8		2	2,8	0,99
Transfusion avant ECUN/avant J21	144	52	36,1	71	25	35,2	0,76
Explorations neurologiques							
Normales	144	129	89,6	72	65	90,3	0,87
LPV		9	6,3		4	5,6	0,84
HIV 3-4		5	3,5		2	2,8	0,79
AVC		3	2,1		0	0,0	0,99
Sortie							
A domicile	144	55	38,2	72	42	58,3	0,001
Transfert		83	57,6	72	23	31,9	
Décès		6	4,2	72	7	9,7	

Tableau IV : caractéristiques de la sous-population des cas et des témoins nés avant 28 SA

	Témoins N = 54			**Cas N = 27**			**p**
	n	**médiane**	**IQR**	**n**	**médiane**	**IQR**	
AGN (SA)	54	25,9	25,1 ; 26,6	27	25.9	25.3 ; 26.3	0.79
PN (g)	54	772	680 ; 870	27	730	600 ; 935	0.48
pH cordon	43	7.34	7.22 ; 7.37	21	7.29	7.20 ; 7.33	0.10
Nombre injection CAN	52	2	2 ; 2	23	2	2 ; 2	0,33
Lactates admission	53	4,1	2,3 ; 6.1	27	3,9	2,3 ; 5,4	0.64
Durée VM totale (j)	54	6,5	1 ; 15	26	12	5 ; 26	0.03
Chez survivants	49	6	1 ; 14	21	12	5 ; 24	0.02
Durée VNI totale (j)	54	40	28 ; 49	26	24	12 ; 43	0.03
Chez survivants	49	41	33 ; 50	21	36	11 ; 45	0.04
Durée NP (j)	54	22	18 ; 34	26	48	36 ; 68	<0.001
Chez survivants	49	23	18 ; 35	21	56	41 ; 68	<0.001
Nombre dose Ibuprofène	38	3	3 ; 5	20	3	2 ; 5	0.70
Age introduction LP avant ECUN/avant J21(j)	94	19	0 ; 46	25	0	0 ; 1	<0.001
Age enrichissement (j)	47	13	10 ; 19	21	11	9 ; 14	0,18
AC à la sortie							
Parmi sortis vivants	23	39.1	38.1 ; 42.9	12	42.1	40,9 ; 44.5	0.03
Parmi transférés	26	35,4	34,1 ; 37,3	10	34.6	31,6 ; 44,0	0.80
Parmi décédés	5	28.7	26.1 ; 29.6	5	29.4	29.0 ; 33,0	0.25
Durée H (j)							
Parmi sortis vivants	23	94	81 ; 121	12	115	102 ; 137	0.03
Parmi transférés	26	66	54 ; 87	10	57	36 ; 127	0.86
Parmi décédés	5	20	10 ; 23	5	36	31 ; 48	0.08
	N	**n**	**%**	**N**	**n**	**%**	**p**
PN inférieur au 10ième percentile	54	3	5,6	27	8	29,6	0,01
Grossesse multiple	54	16	29,6	27	5	18,5	0,25
CTC anténatale	54	52	96,3	27	23	85,2	0,10
RPDE > 24h	54	18	33,3	27	5	18,5	0,17
Antibiothérapie maternelle	54	36	66,7	26	14	53,8	0,28
Chorioamniotite	54	4	7,4	27	3	11,1	0,57
ARCF	53	27	50,9	27	14	51,9	0,99
Césarienne	54	30	55,6	27	15	55,6	0,99
APGAR <7 à M5	54	21	38,9	26	6	23,1	0,15
IOT avant ECUN/avant J21	54	51	94,4	27	21	77,8	0,04
Curosurf IT	54	41	75,9	27	15	55,6	0,06

Curosurf LISA	54	9	16,7	27	4	14,8	0,82
Troubles HD avant ECUN/avant J21	54	17	31,5	27	14	51,9	0,09
Cure ibuprofène pour PCA	54	38	70,4	27	20	74,1	0,73
PCA avant ECUN/avant J21	54	7	13,0	27	5	18,5	0,43
Antibiothérapie pour suspicion d'IBNP	54	32	59,3	27	13	48,1	0,04
Germes présents méconium							
Flore	46	23	50	23	13	56,5	0,04
Cocci Gram +		12	26,1		8	34,8	
Bacille Gram -		9	19,6		2	8,7	
Levures		2	4,3		0	0	
Sepsis secondaire	54	26	48,1	27	12	44,4	0,75
Introduction LP avant ECUN/avant J21	54	38	70,4	27	1	3,7	<0,0001
Rectorragies	54	6	11,1	27	15	55,6	<0,01
Coproculture pendant ECUN/Colonisation des selles							
Stérile	53	24	45,3	27	9	33,3	0,25
Cocci Gram +		3	5,6		8	29,6	0,07
Bacille Gram -		22	41,5		10	37,0	0,07
Clostridium		6	11,3		3	11,1	0,07
Levures		2	3,8		2	7,4	0,49
Transfusion avant ECUN/avant J21	54	46	85,2	27	20	74,1	0,23
Explorations neurologiques							
Normales	54	46	85,2	27	23	85,2	0,99
LPV		2	3,7		3	11,1	0,19
HIV 3-4		5	9,3		1	3,7	0,4
AVC		2	3,7		0	0	0,99
Sortie							
A domicile	54	23	42,6	27	12	44,4	0,41
Transfert		26	48,1		10	37,0	
Décès		5	9,3		5	18,5	

Annexe 1 : Classification de Bell

	Stades	Clinique et biologie	Radiographie
ECUN suspectée	IA	Instabilité thermique, apnées, bradycardie, distension modérée, résidus gastriques, vomissements bilieux	Dilatation modérée des anses, iléus
	IB	Idem IA + rectorragies	Idem IA
ECUN avérée	IIA	Idem IB + abdomen tendu et douloureux	Pneumatose intestinale
	IIB	Idem IIA + placard abdominal, acidose métabolique, thrombocytopénie	IIA + aéroportie
ECUN sévère	IIIA	Idem IIB + hypotension, bradycardie, apnées, défense abdominale, acidose respiratoire et métabolique, neutropénie, CIVD	Idem IIB + ascite
	IIIB	Idem IIIA	Pneumopéritoine

Bibliographie

[i] Battersby et al., « Incidence of Neonatal Necrotising Enterocolitis in High-Income Countries ».
[ii] Jones et Hall, « Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review ».
[iii] « Actualités en néonatologie | Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis ».
[iv] Matei et al., « Neurodevelopmental Impairment in Necrotising Enterocolitis Survivors ».
[v] Neu et Walker, « Necrotizing Enterocolitis ».
[vi] Nowicki et Nankervis, « The Role of the Circulation in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis ».
[vii] Leclerc et al., « Microbiote intestinal ».
[viii] Gritz et Bhandari, « The Human Neonatal Gut Microbiome ».
[ix] Warner et al., « Gut Bacteria Dysbiosis and Necrotising Enterocolitis in Very Low Birthweight Infants ».
[x] Sim et al., « Dysbiosis Anticipating Necrotizing Enterocolitis in Very Premature Infants ».
[xi] Rowland, Choi, et Warner, « The Role of Growth Factors in Intestinal Regeneration and Repair in Necrotizing Enterocolitis ».
[xii] Shin et al., « Diminished Epidermal Growth Factor Levels in Infants with Necrotizing Enterocolitis ».
[xiii] Clark et al., « Epidermal Growth Factor Reduces Intestinal Apoptosis in an Experimental Model of Necrotizing Enterocolitis ».
[xiv] Leaphart et al., « A Critical Role for TLR4 in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis by Modulating Intestinal Injury and Repair ».
[xv] Fusunyan et al., « Evidence for an Innate Immune Response in the Immature Human Intestine ».
[xvi] Nanthakumar et al., « The Mechanism of Excessive Intestinal Inflammation in Necrotizing Enterocolitis ».
[xvii] Cuna et Sampath, « Genetic Alterations in Necrotizing Enterocolitis ».
[xviii] Rose et Patel, « A Critical Analysis of Risk Factors for NEC ».
[xix] Surmeli Onay et al., « Hypoxic-Ischemic Enterocolitis ».
[xx] Roberts et Dalziel, « Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth ».
[xxi] Guthrie et al., « Necrotizing Enterocolitis among Neonates in the United States ».
[xxii] Ahle et al., « Maternal, Fetal and Perinatal Factors Associated with Necrotizing Enterocolitis in Sweden. A National Case-Control Study ».
[xxiii] Sweet et al., « European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update ».
[xxiv] Guthrie et al., « Necrotizing Enterocolitis among Neonates in the United States ».

[xxv] Boo et Cheah, « Risk Factors Associated with Necrotising Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants in Malaysian Neonatal Intensive Care Units ».
[xxvi] Soll et Morley, « Prophylactic versus Selective Use of Surfactant in Preventing Morbidity and Mortality in Preterm Infants ».
[xxvii] Härtel et al., « Less Invasive Surfactant Administration and Complications of Preterm Birth ».
[xxviii] Askie et al., « Effects of Targeting Lower versus Higher Arterial Oxygen Saturations on Death or Disability in Preterm Infants ».
[xxix] Benitz et Newborn, « Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants ».
[xxx] Dollberg, Lusky, et Reichman, « Patent Ductus Arteriosus, Indomethacin and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants ».
[xxxi] Drenckpohl et al., « Risk Factors That May Predispose Premature Infants to Increased Incidence of Necrotizing Enterocolitis ».
[xxxii] Esaiassen et al., « Antibiotic Exposure in Neonates and Early Adverse Outcomes ».
[xxxiii] Szajewska, « Probiotics and Prebiotics in Preterm Infants ».
[xxxiv] Patel et al., « Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants ».
[xxxv] Kirpalani et Zupancic, « Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? »
[xxxvi] Patel et al., « Impact of Early Human Milk on Sepsis and Health-Care Costs in Very Low Birth Weight Infants ».
[xxxvii] Patra et al., « NICU Human Milk Dose and 20-Month Neurodevelopmental Outcome in Very Low Birth Weight Infants ».
[xxxviii] Lucas et Cole, « Breast Milk and Neonatal Necrotising Enterocolitis ».
[xxxix] Lin et Stoll, « Necrotising Enterocolitis ».
[xl] Gordon et al., « Emerging Trends in Acquired Neonatal Intestinal Disease ».
[xli] Faingold et al., « Necrotizing Enterocolitis ».
[xlii] Bozzetti et al., « Feeding Issues in IUGR Preterm Infants ».
[xliii] Bora et al., « Prediction of feed intolerance and necrotizing enterocolitis in neonates with absent end diastolic flow in umbilical artery and the correlation of feed intolerance with postnatal superior mesenteric artery flow ».
[xliv] Bauer et al., « A Decreased Incidence of Necrotizing Enterocolitis After Prenatal Glucocorticoid Therapy ».
[xlv] Booker et Gyamfi-Bannerman, « Antenatal Corticosteroids ».
[xlvi] Guthrie et al., « Necrotizing Enterocolitis Among Neonates in the United States ».
[xlvii] Denning et Prince, « Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis ».
[xlviii] Dominguez-Bello et al., « Delivery Mode Shapes the Acquisition and Structure of the Initial Microbiota across Multiple Body Habitats in Newborns ».
[xlix] Kim et Claud, « Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology ».
[l] Guthrie et al., « Necrotizing Enterocolitis Among Neonates in the United States ».
[li] Gagliardi et al., « Necrotising Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants in Italy ».
[lii] Kort, « Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant ».
[liii] Torrazza et Neu, « The Altered Gut Microbiome and Necrotizing Enterocolitis ».
[liv] Alexander, Northrup, et Bizzarro, « Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis ».

[lv] Goldmann, Leclair, et Macone, « Bacterial Colonization of Neonates Admitted to an Intensive Care Environment ».
[lvi] Jernberg et al., « Long-Term Ecological Impacts of Antibiotic Administration on the Human Intestinal Microbiota ».
[lvii] Torrazza et Neu, « The Altered Gut Microbiome and Necrotizing Enterocolitis ».
[lviii] Quigley, Embleton, et McGuire, « Formula versus Donor Breast Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants ».
[lix] Quigley, Embleton, et McGuire.
[lx] Sisk et al., « Early Human Milk Feeding Is Associated with a Lower Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants ».
[lxi] Underwood, « Human Milk for the Premature Infant ».
[lxii] Agostoni et al., « Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants ».
[lxiii] Premkumar, Pammi, et Suresh, « Human Milk-derived Fortifier versus Bovine Milk-derived Fortifier for Prevention of Mortality and Morbidity in Preterm Neonates ».
[lxiv] Sankaran et al., « Variations in Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units ».
[lxv] Lemarié et al., « Bactériémies nosocomiales sur cathéters veineux centraux en néonatologie ».
[lxvi] Goldmann, Leclair, et Macone, « Bacterial Colonization of Neonates Admitted to an Intensive Care Environment ».
[lxvii] 汪莉 et Wang Li, « C- Changes in C-reactive protein and procalcitonin levels in neonates with necrotizing enterocolitis and their clinical significance. »
[lxviii] Calkins, Venick, et Devaskar, « Complications Associated with Parenteral Nutrition in the Neonate ».
[lxix] Beath et Kelly, « Total Parenteral Nutrition–Induced Cholestasis ».
[lxx] « Revue systématique sur les émulsions lipidiques pour la nutrition parentérale des nourrissons nés à terme ou un peu avant terme ».
[lxxi] Calkins, Venick, et Devaskar, « Complications Associated with Parenteral Nutrition in the Neonate ».
[lxxii] Hickey, Georgieff, et Ramel, « Neurodevelopmental Outcomes Following Necrotizing Enterocolitis ».
[lxxiii] Rees, Pierro, et Eaton, « Neurodevelopmental Outcomes of Neonates with Medically and Surgically Treated Necrotizing Enterocolitis ».
[lxxiv] Filan et al., « Neurologic Outcomes in Very Preterm Infants Undergoing Surgery ».
[lxxv] Clark et al., « Characteristics of Patients Who Die of Necrotizing Enterocolitis ».
[lxxvi] Llanos et al., « Epidemiology of Neonatal Necrotising Enterocolitis ».
[lxxvii] « ACOG Practice Bulletin No. 204 ».
[lxxviii] « Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants - Oddie, SJ - 2017 | Cochrane Library ».
[lxxix] « Communiqué de l'Association des lactariums de France (ADLF), 9 Avril 2020 ».
[lxxx] Rodriguez et al., « Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants ».
[lxxxi] Baranowski et Claud, « Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome ».
[lxxxii] Samuels et al., « Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates ».

ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE : INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE ET DEVENIR - ETUDE CAS-TEMOINS
Contexte : l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une pathologie digestive fréquente de la prématurité. Elle s'associe à une mortalité et une morbidité digestive et neurologique élevées et sa prévention reste un challenge important.
Objectifs : identifier des facteurs de risque (FR) anté- et post-nataux ainsi que des facteurs pronostiques.
Méthodes : étude cas-témoins rétrospective monocentrique dans un centre de néonatologie de type III incluant tous les cas d'ECUN survenus entre 2015 et 2018. Chaque cas d'ECUN a été apparié sur le sexe, l'âge gestationnel (AG) et le poids de naissance.
Résultats : 72 cas et 144 témoins constituent le groupe C et le groupe T. Incidence à 3,85%. Proportion importante d'enfants petits pour l'âge gestationnel (PPAG). Moins d'intubation et d'instillation de surfactant dans le groupe C. Exposition moindre du groupe C à une antibiothérapie en pré- et post-natal. Pas de différence significative sur paramètres hémodynamiques et nutritionnels. Même résultat chez <28 SA d'AG mais forme plus tardive et plus sévère. Facteurs de sévérité : AG plus immature, PPAG, détresse respiratoire préalable.
Discussion : Le PPAG apparait comme un FR majeur et un facteur de gravité. Peu d'autres éléments sont différents. Chez les plus immatures : tableau clinique différent et ECUN plus sévère. L'ECUN est une pathologie complexe et multifactorielle ; la puissance de l'étude est insuffisante.
Conclusion : Le PPAG est le FR majoritaire de notre étude et une prématurité induite pour cause vasculaire favoriserait l'ECUN.
Mots clés : prématurité, entérocolite ulcéro-nécrosante, petits poids pour l'âge gestationnel
NECROTIZING ENTEROCOLITIS : INCIDENCE, RISK FACTORS AND OUTCOME - A CASE-CONTROL STUDY
Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common gastrointestinal disease in preterm neonates. Regarding high mortality, digestive and neurological morbidity, prevention of NEC has to be a top priority.
Objectives: We aimed to investigate prenatal and neonatal risk factors (RF) and pronostic factors of NEC.
Methods: Monocentric retrospective case-control study in one neonatal intensive care which explored each case of NEC between 2015 et 2018. Cases were matched with controls for sex, term, and birth weight.
Results: A total of 72 cases (group C) and 144 controls (group T) were enrolled in the study. The NEC incidence was 3.85% with a significant proportion of very low birth weight (VLBW). Less mechanical ventilation and surfactant therapy in the group C. Less exposure of the group C to antibiotics in pre- and post-natal care. No significant difference in hemodynamic and nutritional parameters. Same results in the very premature infants but with later and more severe forms. Severity factors: more immature (less than 28 GA), VLBW, prior respiratory distress.
Discussion: VLBW appears to be a major RF and severity factor. Few other factors are significantly different. In the more immature: different clinical picture and more severe clinical features. NEC is a complex and multifactorial pathology; the power of the study is insufficient.
Conclusion: Our study showed that the main factor of NEC is VLBW. Induced prematurity due to placental insufficiency could favour NEC.
Keywords (english) : premature infants, necrotizing enterocolitis, very low birth weight
Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06