

2017-2018

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en PEDIATRIE**

**ENTEROCOLITES  
ULCERONECROSANTES DU  
NOUVEAU-NE PREMATURE  
AU CHU D'ANGERS**

**ANALYSE DE CAS DE 2007 A 2016**

**TAUPIN Hélène**

Née le 24 janvier 1991 à NANTES (44)

**Sous la direction du Pr GASCOIN Géraldine**

Membres du jury

M le Professeur PODEVIN Guillaume | Président  
Mme le Professeur GASCOIN Géraldine | Directeur  
Mme le Professeur KEMPF Marie | Membre  
M le Dr LÉBOUCHER Bertrand | Membre

Soutenue publiquement le :  
21 mars 2018



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Hélène TAUPIN**  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **19/02/2017**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

---

**Directeur de l'UFR :** Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie :** Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine :**

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie

TRZEPIZUR Wojciech

Pneumologie

Médecine

### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan

Anglais

Médecine

BARBEROUSSE Michel

Informatique

Médecine

BRUNOIS-DEBU Isabelle

Anglais

Pharmacie

CHIKH Yamina

Économie-Gestion

Médecine

FISBACH Martine

Anglais

Médecine

LETERTRE Elisabeth

Coordination ingénierie de formation

Médecine

O'SULLIVAN Kayleigh

Anglais

Médecine

### **PAST**

CAVAILLON Pascal

Pharmacie Industrielle

Pharmacie

LAFFILHE Jean-Louis

Officine

Pharmacie

MOAL Frédéric

Physiologie

Pharmacie

### **ATER**

FOUDI Nabil (M)

Physiologie et communication cellulaire

Pharmacie

?

Pharmacologie - Toxicologie

Pharmacie

WAKIM Jamal (Mme)

Biochimie et biomoléculaire

Médecine

### **AHU**

BRIS Céline

Biochimie et biologie moléculaires

Pharmacie

LEROUX Gaël

Toxico

Pharmacie

BRIOT Thomas

Pharmacie Galénique

Pharmacie

CHAPPE Marion

Pharmacotechnie

Pharmacie

### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume

Chimie

Pharmacie

# REMERCIEMENTS

Au Pr Géraldine Gascoin, pour son encadrement et son aide dans la réalisation de ce travail. Merci pour tous les enseignements que tu m'as apportés en Néonatalogie, depuis le premier jour, et merci pour ta disponibilité au quotidien.

Au Pr Guillaume Podevin, pour avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Dr Bertrand Leboucher, pour ses enseignements en Néonatalogie et son intérêt porté à cette étude. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Pr Marie Kempf, pour avoir accepté d'apporter son expertise dans le jugement de ce travail.

A toute l'équipe de Néonatalogie du CHU d'Angers, pour m'avoir donné envie d'exercer cette belle spécialité pédiatrique, merci pour votre dynamisme, vos enseignements et votre confiance.

A ma sœur Claire, mon frère Georges, et à mes parents. Merci pour vos encouragements et le soutien sans faille que vous m'avez apportés.

A mes cousins et à ma famille, proche et plus éloignée, merci d'avoir toujours été là.

A mes amis et proches, merci pour votre présence bienveillante : Rosine, Clémence, Mathilde, Aurélien, Laura, Paule, Vincent, Marianne, Lucie, Aïda, Benjamine, Laureen, Marjorie, Marie, Gauthier, Edwige, Emilie, ...



# Plan

## RESUME

## INTRODUCTION

## MÉTHODES

- 1. Objectifs de l'étude**
- 2. Population étudiée**
- 3. Critères de jugement**
- 4. Données recueillies**
  - 4.1. Données obstétricales et de salle de naissance
  - 4.2. Données néonatales
    - 4.2.1. Pour l'analyse de la prise en charge médicale antérieure à l'ECUN
    - 4.2.2. Pour l'analyse des critères de jugement secondaires
- 5. Ethique**
- 6. Analyses statistiques**

## RÉSULTATS

- 1. Critère de jugement principal**
  - 1.1. Données obstétricales, de salle de naissance et néonatales initiales
  - 1.2. Données digestives et nutritionnelles
  - 1.3. Données hématologiques
  - 1.4. Données cardiovasculaires et hémodynamiques
  - 1.5. Données infectieuses
- 2. Critère de jugement secondaire**

## DISCUSSION ET CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

## TABLE DES MATIERES

## ANNEXES

# **ENTEROCOLITES ULCERO-NECROSANTES DU NOUVEAU-NE PREMATURE AU CHU D'ANGERS : ANALYSE DE CAS DE 2007 A 2016**

**H Taupin<sup>1</sup>, M Remy<sup>1</sup>, M Moreau<sup>1</sup>, B Leboucher<sup>1</sup>, G Podevin<sup>2</sup>, M Kempf<sup>3</sup>, G Gascoin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Service de Médecine et Réanimation Néonatales, CHU d'Angers, Angers

<sup>2</sup> Service de Chirurgie Pédiatrique, CHU d'Angers, Angers

<sup>3</sup> Département de Biologie des Agents Infectieux, CHU d'Angers, Angers

## RESUME

Introduction : Devant une augmentation de l'incidence des entérocolites ulcéronécrosantes (ECUN) sans identification de facteur infectieux dans le service de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers fin 2015, nous nous sommes interrogés sur une modification de nos pratiques ayant pu favoriser cette recrudescence. Nous avons comparé la prise en charge antérieure ainsi que la sévérité des enfants ayant présenté une ECUN entre septembre 2007 et février 2015 d'une part, et ceux l'ayant présentée entre septembre 2015 et janvier 2016 d'autre part.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique menée dans le service de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers. Les enfants inclus étaient les nouveau-nés prématurés nés avant 37 SA dont la prise en charge initiale était réalisée au CHU d'Angers, et qui avaient présenté une ECUN entre le 1<sup>er</sup> septembre 2007 et le 22 janvier 2016. Nous avons comparé 2 périodes : entre le 1<sup>er</sup> septembre 2007 et le 22 février 2015 (période 1) puis entre le 29 septembre 2015 et le 22 janvier 2016 (période 2). Nous avons étudié dans les dossiers médicaux des enfants les données de la prise en charge antérieure à l'ECUN en termes de facteurs digestifs, hémodynamiques et cardiovasculaires, infectieux, hématologiques, ainsi que les caractéristiques anamnestiques et cliniques des 2 populations. Nous avons également comparé la gravité des ECUN entre les 2 populations.

Résultats : Nous avons inclus 17 enfants ayant présenté une ECUN pour la période 1 et 8 enfants pour la période 2. Les 2 populations étaient comparables sur le plan des caractéristiques initiales et de la gravité des ECUN. Nous n'avons pas retrouvé de documentation infectieuse permettant d'expliquer l'épidémie. Nous avons retrouvé une différence significative concernant l'introduction du Lait pour Prématuré avant l'ECUN, plus fréquente dans la population de la période 2 ( $p = 0.028$ ), sans que l'âge d'introduction ne soit statistiquement différent et sans que notre protocole de nutrition entérale n'ait été

modifié. Nous avons également retrouvé une différence statistiquement significative pour l'introduction d'épaississant dans le lait ( $p = 0.011$ ), plus fréquente dans la période 1. Nous n'avons pas retrouvé de modification de prise en charge antérieure à l'ECUN entre les 2 périodes.

Conclusion : L'augmentation brutale de l'incidence des ECUN dans le service de Médecine et Réanimation Néonatales du CHU d'Angers entre 2015 et 2016 n'apparaît pas liée à une modification de prise en charge des nouveau-nés prématurés.

## INTRODUCTION

L'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) est une urgence médico-chirurgicale rare avec une incidence autour de 3,4% des enfants nés avant 32 SA (1). C'est une pathologie grave dont la mortalité globale est autour de 20%, différant grandement selon le terme, le poids et le sexe des enfants (2 - 4). Les mécanismes responsables de l'apparition des entérocolites ulcéro-nécrosantes ne sont pas tous connus. Plusieurs facteurs de risque ont toutefois été mis en évidence dans la littérature, dont les principaux sont la prématurité, le faible poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin, le sepsis, et l'instabilité hémodynamique avec épisodes de bas débit et d'hypoperfusion prolongés (1, 5). L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons chez les enfants prématurés a également été décrite comme un facteur de risque (6 - 8), ainsi que les transfusions en Concentré de Globules Rouges (9, 10). Il a été également décrit que la prise en charge nutritionnelle des premières semaines de vie du nouveau-né pouvait influencer le développement d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, en termes notamment de vitesse d'augmentation de l'alimentation et d'utilisation du lait maternel (1, 5, 11-16). La mauvaise qualité du transit digestif au cours de la première semaine de vie est également corrélée à l'apparition d'ECUN dans la littérature (1). Les épidémies d'origine infectieuse ne sont pas toujours documentées. Les agents infectieux les plus fréquemment mis en cause dans ces épidémies sont le Clostridium Difficile, le Clostridium Neonatale, les Rotavirus et les Norovirus (1, 17 - 19). La qualité du microbiote intestinal de l'enfant, qui peut être modifiée par l'antibiothérapie maternelle ou des premiers jours de l'enfant, joue également un rôle dans le développement des ECUN (1, 17, 20 - 23). La prise en charge des ECUN peut être médicale simple (mise au repos digestif parfois prolongé et triple antibiothérapie (24))), ou chirurgicale en cas de perforation sur nécrose digestive (25, 26). Le décès survient dans 20 à 30% des cas, différant grandement selon le

terme et le poids de naissance, ainsi que la gravité du tableau clinique initial (3, 4). Les prises en charge chirurgicales à la phase aiguë sont rapportées chez 25% des enfants présentant une ECUN (4) et peuvent se compliquer d'un syndrome du grêle court chez 10% des survivants (27). Le risque à long terme des ECUN est l'apparition d'une sténose digestive secondaire nécessitant une prise en charge chirurgicale à distance, dans 10 à 40% des ECUN (27, 28).

Devant une augmentation brutale de l'incidence des ECUN sans argument microbiologique pour une épidémie dans le service de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers fin 2015, nous avons recherché, parmi les facteurs de risque décrits dans la littérature, une modification de nos pratiques. Nous avons repris les données anamnestiques, cliniques et biologiques des enfants ayant présenté une ECUN entre septembre 2007 et septembre 2015 (période 1) et entre septembre 2015 et janvier 2016 (période 2).

# MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée dans le service de Médecine et Réanimation Néonatales du CHU d'Angers entre 2007 et 2016.

## 1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était l'identification d'une ou plusieurs modifications de nos pratiques entre 2 périodes : du 1<sup>er</sup> septembre 2007 au 28 septembre 2015, soit pendant 8 ans et 1 mois, puis du 29 septembre 2015 au 22 janvier 2016, soit pendant 4 mois.

L'objectif secondaire de cette étude était la comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des ECUN sur les 2 périodes.

## 2. Population étudiée

Etaient éligibles à l'inclusion tous les enfants prématurés nés avant 37 SA entre le 01/01/2007 et le 31/12/2016, inborn et outborn, ayant été hospitalisés avant leur 3<sup>e</sup> jour de vie dans le service de Médecine et Réanimation Néonatales du CHU d'Angers, et ayant présenté une ECUN cotée avec un stade de Bell strictement supérieur à 1 (29) au cours de leur hospitalisation. Les enfants décédés en cours d'hospitalisation étaient éligibles à l'inclusion.

La liste des enfants prématurés, hospitalisés au CHU d'Angers et ayant présenté une ECUN en cours d'hospitalisation ou dans les 48h suivant un transfert secondaire, a été récupérée à partir du listing du Réseau Grandir Ensemble (RGE : Réseau de suivi des nouveau-nés vulnérables dans la région Pays de Loire). Afin d'assurer une exhaustivité des patients ayant présenté une ECUN pendant la période de l'étude, ces données ont été croisées avec le

fichier de suivi d'activité du service intégrant l'ensemble des nouveau-nés hospitalisés sur la période, incluant les décédés en cours d'hospitalisation. L'ensemble des dossiers codés « ECUN » faisait l'objet d'une double lecture sur les plans clinique et radiologique.

Ont été exclus secondairement les enfants dont la symptomatologie relevait d'une intolérance digestive ou d'une entéropathie du prématuré (stade de Bell clinique et radiologique 1), ceux qui avaient présenté une perforation intestinale spontanée isolée.

Deux groupes ont été constitués sur 2 périodes successives : du 1<sup>er</sup> septembre 2007 au 28 septembre 2015, soit pendant 8 ans et 1 mois, puis du 29 septembre 2015 au 22 janvier 2016, soit pendant 4 mois. La deuxième période correspond à une impression clinique d'épidémie au sein du service.

### 3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était une différence significative dans la prise en charge médicale antérieure à l'ECUN, entre les deux périodes, en termes de facteurs digestifs et nutritionnels, infectieux, hémodynamiques et cardiovasculaires, et hématologiques.

Le critère de jugement secondaire était les différences dans les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des ECUN entre les 2 périodes.

### 4. Données recueillies

Les données cliniques (obstétricales et néonatales) ont été collectées de façon rétrospective.

#### 4.1. Données obstétricales et de salle de naissance

- Voie d'accouchement.

- Cause de la prématurité : Menace d'Accouchement Prématuré (MAP), rupture prématurée des membranes (RPM), chorioamniotite, pathologie placentaire (pré-éclampsie, hypertension artérielle gravidique), anomalie du rythme cardiaque fœtal.
- Pathologie placentaire ou vasculaire pendant la grossesse (RCIU, HTA gravidique, pré-éclampsie).
- Corticothérapie anténatale complète ou non.
- Rupture de la poche des eaux supérieure à 18h.
- Retard de croissance intra utérin avec changement de couloir pendant la grossesse.
- Gémellité.
- Syndrome transfuseur-transfusé.
- Enfant inborn ou outborn.
- Poids, taille et PC de naissance, terme de naissance.
- Apgar à 5 minutes.
- Réanimation en salle de naissance (Intubation/massage cardiaque externe/adrénaline).

## 4.2. Données néonatales

### 4.2.1. Pour l'analyse de la prise en charge médicale antérieure à l'ECUN

#### Données digestives :

- Âge de l'introduction d'une alimentation entérale minimale (MEF).
- Âge de l'introduction d'enrichissement dans le lait de mère ou de lactarium (lipides et protéines).
- Âge de l'introduction d'un épaississant dans le lait.
- Âge de l'introduction d'un Lait artificiel pour Prématuré.
- Âge de l'introduction d'Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP).

- Âge d'alimentation entérale exclusive (ablation du cathéter central utilisé pour la nutrition parentérale).
- Quantité d'alimentation prescrite au 3<sup>e</sup> jour de vie, au 7<sup>e</sup> jour de vie, à 2 jours avant l'ECUN (en ml/kg/j).
- Augmentation de la quantité de lait entre J-10 et l'ECUN puis entre J-2 et l'ECUN (en ml/kg/10j ou 2j).
- Heure de l'émission du premier méconium.
- Qualité du transit pendant les 7 premiers jours de vie (évaluée en reprenant les données écrites de la surveillance paramédicale des 7 premiers jours ; un transit était considéré comme de bonne qualité en l'absence d'utilisation de nursing rectal ou de lavement rectal médical).

#### Données infectieuses :

- Colonisation maternelle (PV) ou néonatale (liquide gastrique).
- Âge civil à la première introduction d'antibiotiques.
- Durée de l'antibiothérapie (en jours) avant l'apparition de l'ECUN.
- Traitement d'une infection néonatale bactérienne précoce pendant plus de 5 jours.
- Traitement d'une infection secondaire.

#### Données hématologiques :

- Transfusion.
- Délai entre la dernière transfusion et l'ECUN.
- Chiffre d'hémoglobine le plus bas.
- Administration d'EPO.

Les transfusions réalisées le jour du diagnostic d'ECUN n'étaient pas considérées comme antérieures à l'ECUN, mais ont été comptabilisées dans le cadre de l'évaluation de la gravité de l'ECUN.

Données cardiovasculaires et hémodynamiques :

- Traitement du canal artériel par Ibuprofen.
- Hémorragie pulmonaire.
- Hypoxémie réfractaire.
- Utilisation d'inotropes.
- Corticothérapie systémique.

Comorbidités néonatales et décès survenus dans les suites de l'ECUN:

- Dysplasie broncho-pulmonaire.
- Hémorragie Intra Ventriculaire stade 3 ou 4.
- Leucomalacie péri-ventriculaire.
- Rétinopathie du prématuré.
- Décès.

4.2.2. Pour l'analyse des critères de jugement secondaires

Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de l'ECUN :

- Âge civil et corrigé au diagnostic

La date de diagnostic était différente de la date du début des symptômes. La date de diagnostic d'ECUN était considérée dans cette étude comme étant le jour de la mise au repos

digestif de l'enfant, même si des signes précurseurs (ballonnement digestif, majoration des résidus gastriques...) pouvaient être présents plusieurs jours auparavant.

- Score de Bell modifié clinique et radiologique.
- Présence d'une pneumatose portale.
- Durée de la pneumatose pariétale sur les radiographies.
- Pancolite radiologique.
- Nécessité d'expansion volémique (remplissage vasculaire), transfusions, inotropes.
- CRP maximale, lactates maximaux.
- Durée de repos digestif (en jours).
- Prise en charge chirurgicale en urgence (perforation digestive, stomie).
- Prise en charge chirurgicale différée (sténose digestive...).
- Perforation digestive.

Les scores de Bell modifiés clinique et radiologique étaient cotés au maximum de la sévérité de l'ECUN, en reprenant les données inscrites dans le dossier médical et en faisant une double relecture des radiographies d'abdomen sans préparation. Le score de Bell radiologique était coté au maximum de la sévérité de l'ECUN même en l'absence de radiographie de contrôle (concernant les perforations digestives ou les péritonites objectivées au cours d'une prise en charge chirurgicale).

#### Données microbiologiques :

- Analyses bactériologiques et virologiques des selles.
- Hémoculture.

## 5. Ethique

Un accord spécifique pour l'utilisation des données cliniques du dossier du patient dans le cadre de cette étude a été obtenu auprès du comité d'éthique du CHU d'Angers le 26 septembre 2017 (numéro de dossier : 2017 - 58).

## 6. Analyses statistiques

La différence d'incidence des ECUN a été comparée par un test exact de Fisher.

Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi deux.

Les variables quantitatives ont été comparées par un test t de Student modifié.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

## RÉSULTATS

17 enfants ont été inclus pendant la première période (du 1<sup>er</sup> septembre 2007 au 28 septembre 2015, soit pendant 8 ans et 1 mois) et 8 enfants ont été inclus pendant la seconde période (du 29 septembre 2015 au 22 janvier 2016, soit pendant 4 mois).

L'incidence des ECUN dans le service de Médecine et Réanimation Néonatales du CHU d'Angers a été augmentée pendant la deuxième période avec un OR 11,58 ( $p < 0.001$ , IC95% [2.44 ; 52.11]).

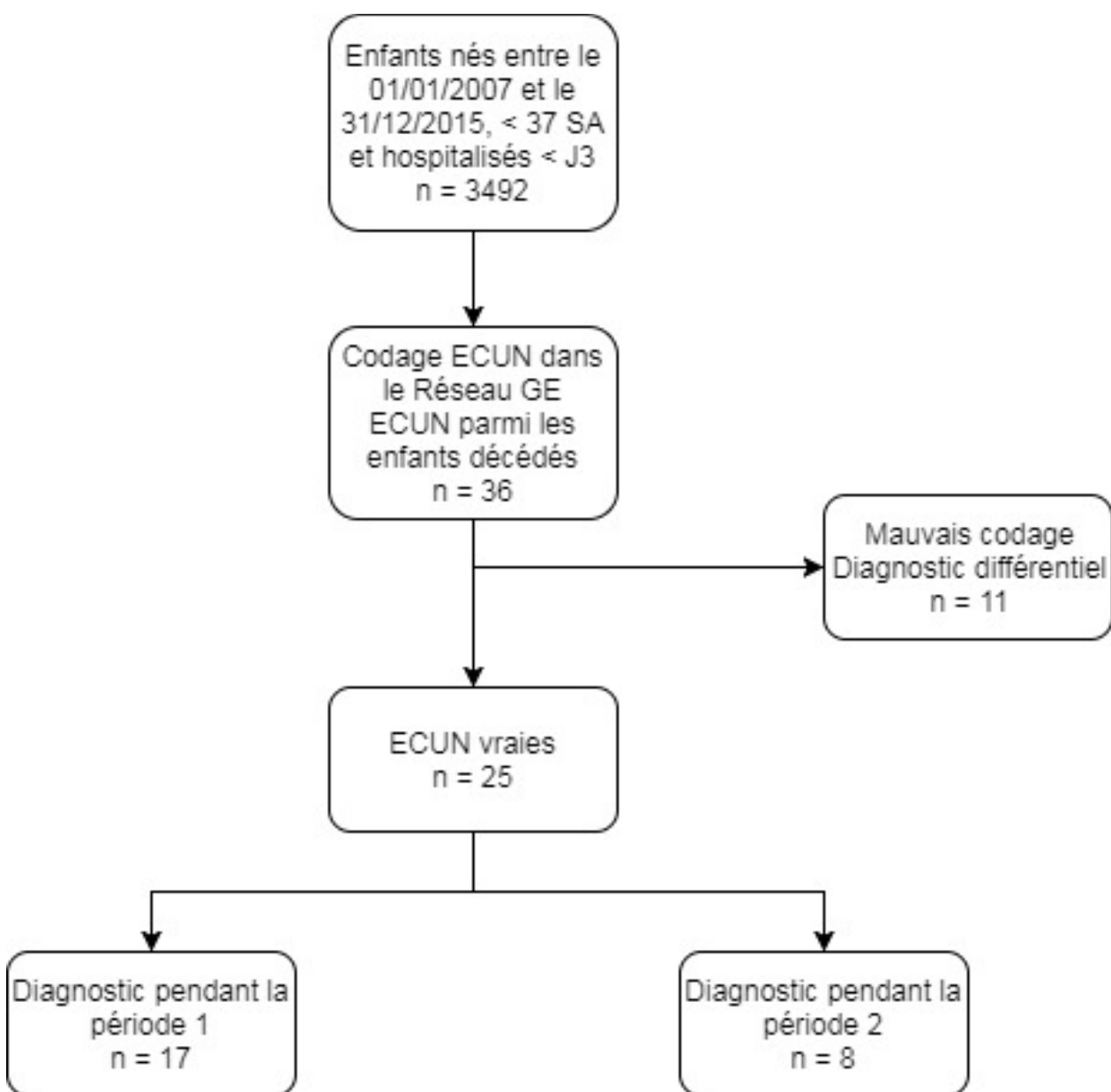


Figure 1 : Flow-chart

# 1. Critère de jugement principal

## 1.1. Données obstétricales, de salle de naissance et néonatales initiales

Les 2 populations étaient comparables sur le plan des données obstétricales et néonatales préalables à l'ECUN [tableau 1].

**TABLEAU 1 : COMPARAISON DES DONNEES OBSTETRIQUES, DONNEES DE NAISSANCE ET DONNEES NEONATALES INITIALES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%])**

AG : ÂGE GESTATIONNEL ; MAP : MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ; RPM : RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES ; ARCF : ANOMALIES DU RYTHME CARDIAQUE FŒTAL ; RCIU : RESTRICTION DE CROISSANCE INTRA-UTERINE ; MCE : MASSAGE CARDIAQUE EXTERNE ; HIV : HEMORRAGIE INTRA-VENTRICULAIRE

	PERIODE 1 (n=17)	PERIODE 2 (n=8)	P value
<b>DONNEES OBSTETRIQUES</b>			
POIDS DE NAISSANCE (g)	950 (880 - 1235)	861 (805 - 1720)	0,551
ZSCORE DU POIDS	-0,2037	-0,361	0,581
TAILLE DE NAISSANCE (cm)	36 (33 - 38)	36 (32 - 42)	0,656
ZCORE DE LA TAILLE	-0,2854	-0,7441	0,939
PC DE NAISSANCE (cm)	25,4 (24 - 27)	24,5 (23 - 30)	0,954
ZSCORE DU PC	-0,202	-0,3089	0,277
AG DE NAISSANCE EN SEMAINES REVOLUES	28 (27 - 29)	27,5 (25 - 33)	0,549
ACCOUCHEMENT PAR VOIE BASSE	7 (41%)	5 (62%)	0,319
ACCOUCHEMENT PAR CESARIENNE	10 (59%)	3 (37%)	0,319
MAP	10 (59%)	6 (75%)	0,432
RPM	2 (12%)	2 (25%)	0,4
CHORIOAMNIOTITE	2 (12%)	1 (12%)	0,958
PATHOLOGIE PLACENTAIRE	4 (24%)	1 (12%)	0,52
ARCF	1 (6%)	1 (12%)	0,569
PETIT POIDS POUR L'AGE GESTATIONNEL	4 (24%)	1 (12%)	0,52
ANOMALIES VASCULAIRES OU PLACENTAIRES	4 (24%)	1 (12%)	0,52
RCIU	4 (24%)	2 (25%)	0,936
SINGLETON	14 (82%)	5 (62%)	0,278
MONOCHORIALE BIMANIOTIQUE	1 (6%)	2 (25%)	0,17
BICHORIALE BIAMNIOTIQUE	2 (12%)	1 (12%)	0,958
SYNDROME TRANSFUSEUR TRANSFUSE	0	1 (12%)	0,137

CORTICOTHERAPIE ANTENATALE COMPLETE	14 (82%)	7 (87%)	0,743
RPM > 18H	2 (12%)	2 (25%)	0,57
<b>DONNEES DE NAISSANCE</b>			
INBORN	16 (94%)	7 (87%)	0,569
OUTBORN	1 (6%)	1 (12%)	0,569
ALLAITEMENT MATERNEL	16 (94%)	5 (62%)	<b>0,044</b>
APGAR 5 MIN	7 (5 - 10)	9,5 (7 - 10)	0,079
INTUBATION EN SALLE DE NAISSANCE	13 (76%)	4 (50%)	0,186
MCE OU ADRENALINE EN SALLE DE NAISSANCE	2 (12%)	2 (25%)	0,4
<b>DONNEES NEONATALES INITIALES</b>			
CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE	2 (12%)	2 (25%)	0,4
HIV 3-4	2 (12%)	1 (12%)	0,958
PERFORATION DIGESTIVE AVANT ECUN	0	1 (12%)	0,137
LEUCOMALACIES PERIVENTRICULAIRES	2 (12%)	3 (37%)	0,133
RETINOPATHIE DU PREMATURE	0	0	
MALADIE DES MEMBRANES HYALINES	12 (71%)	5 (62%)	0,686
DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE	7 (41%)	6 (75%)	0,1

## 1.2. Données digestives et nutritionnelles

Une différence significative concernant l'introduction du Lait pour Prématuré (LP) a été mise en évidence, plus fréquente dans la population de la seconde période 2015-2016,  $p = 0.014$ , IC95% [0.056 ; 0.889], sans que l'âge d'introduction ne soit statistiquement différent, ni que le protocole de nutrition entérale du service n'ait été modifié. En miroir, l'utilisation du lait maternel ou du lait de donneuse et l'allaitement maternel étaient significativement plus fréquents pendant la période 1.

Il a également été retrouvé une différence significative pour l'introduction d'épaississant dans le lait  $p = 0.007$ , IC95% [0.227 ; 0.898], plus fréquente dans la première période, sans que l'âge d'introduction ne soit statistiquement différent. Cette diminution d'utilisation de

l'épaississant correspond à un changement de pratique volontaire dans le service au cours des dernières années.

**TABEAU 2 : COMPARAISON DES DONNEES DE PRISE EN CHARGE DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%])**

**MEF : MINIMAL ENTERAL FEEDING ; LP : LAIT POUR PREMATURE ; IPP : INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS**

	PERIODE 1 (n=17)	PERIODE 2 (n=8)	P VALUE
<b>DONNEES DIGESTIVES</b>			
INTRODUCTION D'UN MEF	16 (94%)	8 (100%)	0,484
AGE (j)	2 (2 - 2)	1 (1 - 4)	0,579
INTRODUCTION DE LIQUIGEN	14 (82%)	4 (50%)	0,093
AGE (j)	19 (11 - 24)	4 (0 - 31)	0,805
INTRODUCTION DES PROTEINES	13 (76%)	4 (50%)	0,186
AGE (j)	19 (4 - 24)	5 (0 - 35)	0,957
INTRODUCTION DU LP	4 (24%)	6 (75%)	<b>0,014</b>
AGE (j)	10 (0 - 14)	1 (0 - 54)	0,335
INTRODUCTION D'IPP	2 (12%)	2 (25%)	0,4
AGE (j)	5 (0 - 59)	7 (0 - 21)	0,281
INTRODUCTION D'EPAISSISSANT	12 (71%)	1 (0,12%)	<b>0,007</b>
AGE (j)	14 (0 - 23)	7 (0 - 57)	0,281
ALIMENTATION ENTERALE EXCLUSIVE	7 (41%)	6 (75%)	0,114
AGE (j)	12 (0 - 25)	2 (0 - 54)	0,467
BONNE QUALITE DU TRANSIT AVANT J7	10 (59%)	5 (62%)	0,861
ALIMENTATION A J3 (ml/kg/j)	15 (7,5 - 21)	23 (1 - 60)	0,294
ALIMENTATION A J7 (ml/kg/j)	16 (7 - 25)	18,5 (1 - 67)	0,558
ALIMENTATION AVANT ECUN (ml/kg/j)	116 (15 - 131)	111,5 (11 - 123)	0,688
AUGMENTATION D'ALIMENTATION ENTRE J-2 ET ECUN (ml/kg/2j)	11 (1 - 19)	21 (1 - 43)	0,275

AUGMENTATION D'ALIMENTATION ENTRE J-10 ET ECUN (ml/kg/10j)	48 (20 - 75)	81 (30 - 105)	0,212
HEURE D'EMISSION DU 1er MECONIUM	25 (9,5 - 98)	51 (2,3 - 125)	0,914

### 1.3. Données hématologiques

Il n'a pas été identifié de modifications dans la prise en charge hématologique des enfants entre les deux périodes.

**TABLEAU 3 : COMPARAISON DES DONNEES HEMATOLOGIQUES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%])**

EPO : ERYTHROPOÏÉTINE

	PERIODE 1 (n=17)	PERIODE 2 (n=8)	P VALUE
<b>DONNEES HEMATOLOGIQUES</b>			
TRANSFUSION AVANT ECUN	12 (71%)	4 (50%)	0,317
CHIFFRE D'HEMOGLOBINE LE PLUS BAS	9,6 (9,2 - 10,8)	8,65 (8,3 - 12,3)	0,758
DELAI ENTRE LA TRANSFUSION ET L'ECUN (j)	10 (0 - 18,5)	1,5 (0 - 21)	0,667
EPO	6 (35%)	1 (12%)	0,236

### 1.4. Données cardiovasculaires et hémodynamiques

Un enfant de la période 2 a été inclus dans l'étude Triocapi évaluant de façon aveugle l'intérêt du traitement précoce du canal artériel, et a donc reçu un traitement par Ibuprofen ou Placebo. Il a été dans cette étude placé dans le groupe canal artériel traité.

Aucune différence statistiquement significative entre les deux périodes n'a été mise en évidence pour les facteurs de risque hémodynamiques et cardiovasculaires.

**TABLEAU 4 : COMPARAISON DES DONNEES HEMODYNAMIQUES ET CARDIOVASCULAIRES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%])**

	PERIODE 1 (n=17)	PERIODE 2 (n=8)	P VALUE
<b>DONNEES CARDIOVASCULAIRES ET HEMODYNAMIQUES</b>			
CANAL ARTERIEL TRAITE	8 (47%)	4 (50%)	0,891
HEMORRAGIE PULMONAIRE	0	1 (12%)	0,137
HYPOXEMIE REFRACTAIRE	1 (6%)	0	0,484
INOTROPES	3 (18%)	2 (25%)	0,668

### 1.5. Données infectieuses

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de facteurs de risque infectieux et de thérapeutique anti-infectieuse entre les enfants des deux périodes.

**TABLEAU 5 : COMPARAISON DES DONNEES INFECTIEUSES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%])**

IMF : INFECTION MATERNOFOETALE ; PV : PRELEVEMENT VAGINAL

	PERIODE 1 (n=17)	PERIODE 2 (n=8)	P VALUE
<b>DONNEES INFECTIEUSES</b>			
MEDIANE D'ÂGE A LA 1ERE INTRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES (j)	1 (1 - 8)	1 (0 - 1,75)	0,176
MEDIANE DE DUREE DE L'ANTIBIOTHERAPIE AVANT ECUN (j)	8 (3 - 12,5)	6,5 (0 - 33)	0,549
INTRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES	15 (88%)	5 (62%)	0,133
STREPTOCOQUE B DANS LE LIQUIDE GASTRIQUE	2 (12%)	0	0,312
E COLI DANS LE LIQUIDE GASTRIQUE	1 (6%)	0	0,484
GERME IDENTIFIE SUR ANALYSE DE SELLES	0	1 (12%)	0,137
TRAITEMENT D'UNE IMF > 7 JOURS	2 (12%)	0	0,312

INFECTION SECONDAIRE TRAITEE	7 (41%)	4 (50%)	0,678
PV POSITIF STREPTOCOQUE B	2 (12%)	1 (12%)	0,599

## 2. Critère de jugement secondaire

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la gravité et les caractéristiques des ECUN entre les deux périodes. Il n'y avait notamment pas de différence sur les décès ou les recours à la prise en charge chirurgicale. Les stades de Bell clinique et radiologique étaient comparables entre les deux périodes.

**TABLEAU 6 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES ECUN ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%])**

<b>DONNEES DE GRAVITE DES ECUN</b>			
	PERIODE 1 (n=17)	PERIODE 2 (n=8)	P VALUE
DECES	5 (29%)	0	0,086
REPLISSAGE	7 (41%)	5 (62%)	0,319
TRANSFUSION	12 (71%)	7 (87%)	0,356
INOTROPES	10 (59%)	4 (50%)	0,678
PNEUMATOSE PORTALE	4 (24%)	3 (37%)	0,468
CHIRURGIE A CHAUD	2 (12%)	2 (25%)	0,4
CHIRURGIE A FROID	4 (24%)	4 (50%)	0,186
PERFORATION DIGESTIVE	2 (12%)	3 (37%)	0,133
PANCOLITE	10 (59%)	7 (87%)	0,152
PNEUMATOSE < 24H	7 (41%)	6 (75%)	0,114
PNEUMATOSE 24-48H	3 (18%)	0	0,205
PNEUMATOSE > 48H	4 (24%)	2 (25%)	0,936
STADE DE BELL CLINIQUE	2a = 6 (35%) 2b = 0 3a = 10 (59%) 3b = 1 (6%)	2a = 3 (37%) 2b = 0 3a = 5 (63%) 3b = 0	NS
STADE DE BELL RADIOLOGIQUE	2a = 12 (71%) 2b = 3 (18%) 3a = 0 3b = 2 (12%)	2a = 5 (63%) 2b = 1 (12%) 3a = 1 (12%) 3b = 1 (12%)	NS
DUREE DE REPOS DIGESTIF (j)	18 (8 - 21,5)	28 (21 - 32,5)	0,084

CRP MAXIMALE (mg/L)	124 (43 - 179)	165 (74 - 238)	0,189
LACTATES MAXIMAUX (mmol/L)	3,3 (2,3 - 8,8)	4,15 (2,1 - 4,8)	0,098

Certains enfants de la période 2 ont été inclus dans l'étude CLOSNEC (projet de recherche ClosNEC-ANR-13-PRTS0018) qui a pour objectif de comprendre l'implication éventuelle des bactéries du genre Clostridium avec le développement des ECUN. A la reprise a posteriori de leurs dossiers, la bactérie Clostridium Butyricum a été retrouvée dans les 4 échantillons de selles envoyés. Aucune autre documentation infectieuse n'a été retrouvée.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de retrouver une modification de nos pratiques permettant d'expliquer l'épidémie d'ECUN survenue au CHU d'Angers fin 2015. Nous n'avons pas mis en évidence, dans nos pratiques, de cause évidente à cette augmentation d'incidence brutale.

L'administration de lait maternel ou de donneuse a été abondamment décrite dans la littérature comme étant un facteur protecteur d'ECUN (1, 5, 11-16). Dans l'étude de Sullivan, parue en 2010 dans *Pediatrics* (11), les auteurs montrent que l'alimentation des nouveau-nés ayant un poids de naissance inférieur à 1250g par du lait d'origine humaine (de mère ou de donneuse), versus une alimentation mixte comprenant du lait d'origine bovine, diminue significativement le risque d'ECUN ( $p = 0,02$ ) et le risque d'ECUN devant être prise en charge chirurgicalement ( $p = 0,007$ ).

Dans l'étude EPIFLORE (1), qui recherchait un lien entre les stratégies d'alimentation, le microbiote intestinal de l'enfant et l'apparition d'une ECUN, il apparaît que les politiques internes au service moins favorables à l'allaitement maternel sont associées à une augmentation significative du risque d'ECUN (OR 2,3). Il est également mis en évidence que la vitesse lente d'augmentation de l'alimentation entérale du nouveau-né prématuré est associée à un sur-risque d'ECUN ( $p < 0,004$ ), en favorisant probablement l'inflammation intestinale (30) et en retardant la maturation digestive (31). Nous n'avons toutefois pas trouvé de différence significative dans les vitesses d'augmentation de l'alimentation entérale entre les deux périodes.

Pendant la période 2, nous avons retrouvé une utilisation plus fréquente du lait pour Prématuré et le recours moins systématique au lait maternel ou de donneuse chez les enfants prématurés a probablement participé à l'augmentation d'incidence des ECUN.

Toutefois, nous n'avons pas modifié notre protocole de choix de lait pour l'alimentation des enfants prématurés au cours de la période 2, cela n'explique donc pas la résolution de l'épidémie, au cours du mois de janvier 2016.

Devant l'augmentation brutale de l'incidence des ECUN, et sa baisse tout aussi rapide, nous suspectons fortement qu'il existe un agent infectieux encore non identifié. Les différents prélèvements réalisés au cours des ECUN de la période 2 recherchaient les agents infectieux décrits dans la littérature comme pouvant être responsables d'épidémies d'ECUN chez les nouveau-nés prématurés (hémocultures, prélèvements per-opératoires, coproculture avec recherche de Clostridium, recherche virologique dans les selles, analyse bactériologique des laits préparés en biberonnerie) (1 ; 17 - 19). Ils n'ont pas permis de documentation microbiologique. Les différents enfants ayant présenté une ECUN au cours de la période 2 ne semblent pas avoir partagé les chambres d'hospitalisation ou un matériel spécifique du service ayant pu être contaminant.

Nous avons demandé à récupérer les résultats d'analyse bactériologique des selles des enfants de la période 2 ayant été inclus dans l'étude CLOSNEC. Dans les 4 échantillons envoyés, la bactérie Clostridium Butyricum a été mise en évidence. Aucun enfant de la période 1 n'a été inclus dans cette étude et nous n'avons donc aucun résultat. Le Clostridium Butyricum a déjà été décrit dans la littérature, comme étant retrouvé dans les échantillons de selles d'enfants présentant une d'ECUN (32). C'est aussi un germe commensal du tube digestif. Toutefois, devant l'absence de documentation pour les 4 autres enfants ainsi que pour les enfants de la période 1, il est difficile de conclure à la responsabilité de ce germe.

Nous avons évoqué initialement une modification de nos pratiques devant la présentation clinique des ECUN de la période 2 qui semblait souvent atypique. Les enfants de la période 2 semblaient en effet être plus âgés (au-delà d'un mois d'âge civil) au moment de l'apparition des premiers signes d'ECUN. L'analyse statistique de l'âge civil et gestationnel de survenue

de l'ECUN ne montre toutefois pas de différence significative entre les enfants des deux périodes.

La principale limite de cette étude est le faible nombre d'enfants inclus dans les deux périodes, lié à la faible incidence des ECUN pendant la période 1, et à la courte durée de l'épidémie de la période 2. Cela a participé à la difficulté à mettre en évidence une modification de nos pratiques. De plus, il a pu survenir une modification progressive de nos pratiques au cours de la période 1, celle-ci s'étalant sur une longue durée (8 ans et 1 mois). L'utilisation moins fréquente de l'épaississant dans le lait, et son introduction plus tardive (après 34 SA d'âge corrigé), en font partie.

Il n'a pas été possible d'inclure dans cette étude les enfants nés avant le 01/01/2007, car les données de prise en charge antérieure à l'ECUN ne pouvaient pas être recueillies (dossier médical non informatisé, radiographies d'abdomen sans préparation non retrouvées, données biologiques indisponibles).

Depuis janvier 2016, nous avons décrit dans le service de Médecine et Réanimation Néonatales un unique cas d'ECUN, de présentation et d'âge de survenue classiques, ce qui correspond à l'incidence habituelle des ECUN dans le service.

Aucune modification de protocoles ou de pratiques n'a été réalisée dans le service entre la fin de la période 2 et ce nouvel épisode d'ECUN.

Depuis décembre 2017, nous avons modifié nos pratiques en termes d'introduction du Lait pour Prématuré : il était utilisé à partir d'un poids de 1500g et est maintenant contre-indiqué avant le terme de 32 SA et le poids de 1700g. Nous avons également modifié nos pratiques concernant l'utilisation des IPP : il n'existait pas auparavant dans le service de protocole spécifique, et les IPP sont maintenant contre-indiqués avant le terme de 34 SA et utilisés préférentiellement à terme.

L'optimisation de la prévention des ECUN pourrait également inclure l'introduction des probiotiques, dont l'utilisation a été récemment décrite dans la littérature (33-36), et dont la sécurité semble établie (36). L'étude de Al Faleh (35) à partir de la base de données Cochrane 2014 montre que chez les enfants prématurés nés avant 37 SA et supplémentés en probiotiques entéraux, l'incidence des ECUN (de stade de Bell supérieur ou égal à 2) est significativement diminuée (avec un risque relatif de 0,43). La mortalité est également diminuée (risque relatif 0,65). Il n'a pas été rapporté d'infection systémique liée aux organismes inclus dans les probiotiques (Lactobacillus seul ou en association avec des Bifidobacterium).

D'autre part, devant l'absence quasiment totale de documentation infectieuse, chez ces enfants présentant souvent un tableau de sepsis initial, il apparaît raisonnable d'appuyer la nécessité de prélèvements infectieux précoces, répétés, et de bonne qualité.

## CONCLUSION

Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence pour expliquer l'épidémie d'ECUN dans le service de Médecine et Réanimation Néonatale du CHU d'Angers en 2015-2016. Un agent infectieux non identifié est vraisemblablement en cause.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rozé J-C, Ancel P-Y, Lepage P, et al. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):821-830. doi:10.3945/ajcn.117.152967
2. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics.* 2013;132(2):e443-451. doi:10.1542/peds.2012-3847
3. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1072-1075; discussion 1075-1076. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.013
4. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(2):166-171. doi:10.1177/0009922809349161
5. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):105. doi:10.1186/s12887-017-0847-3
6. Singh N, Dhayade A, Mohamed A-L, Chaudhari TV. Morbidity and Mortality in Preterm Infants following Antacid Use: A Retrospective Audit. *Int J Pediatr.* 2016;2016:9649162. doi:10.1155/2016/9649162
7. Patil UP, Bailey SM, Wachtel EV, Orosz E, Zarchin R, Mally PV. Efficacy of and potential morbidities associated with the use of antacid medications in preterm neonates. *J Perinat Med.* 2017;45(8):947-952. doi:10.1515/jpm-2016-0285
8. Manzoni P, García Sánchez R, Meyer M, et al. Exposure to Gastric Acid Inhibitors Increases the Risk of Infection in Preterm Very Low Birth Weight Infants but Concomitant Administration of Lactoferrin Counteracts This Effect. *J Pediatr.* November 2017. doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.080
9. Cunningham KE, Okolo FC, Baker R, Mollen KP, Good M. Red blood cell transfusion in premature infants leads to worse necrotizing enterocolitis outcomes. *J Surg Res.* 2017;213:158-165. doi:10.1016/j.jss.2017.02.029
10. Sayari AJ, Tashiro J, Sola JE, Perez EA. Blood transfusions, increased rates of surgical NEC, and lower survival: a propensity score-matched analysis. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):927-931. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.02.052
11. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010;156(4):562-567.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.040
12. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet Lond Engl.* 1990;336(8730):1519-1523.
13. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):F169-175. doi:10.1136/adf.2005.089490

14. Derienzo C, Smith PB, Tanaka D, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2014;90(5):237-240. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.02.003
15. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD002971. doi:10.1002/14651858.CD002971.pub3
16. Battersby C, Longford N, Mandalia S, Costeloe K, Modi N, UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis (UKNC-NEC) study group. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012-13: a whole-population surveillance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(1):43-51. doi:10.1016/S2468-1253(16)30117-0
17. de la Cochetiere M-F, Piloquet H, des Robert C, Darmaun D, Galmiche J-P, Roze J-C. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of Clostridium. *Pediatr Res.* 2004;56(3):366-370. doi:10.1203/01.PDR.0000134251.45878.D5
18. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):644-647.
19. de Villiers FPR, Driessen M. Clinical neonatal rotavirus infection: association with necrotising enterocolitis. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd.* 2012;102(7):620-624.
20. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;159(3):392-397. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.035
21. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol Read Engl.* 2010;156(Pt 11):3216-3223. doi:10.1099/mic.0.040618-0
22. Xu W, Judge M, Maas K, et al. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN.* October 2017. doi:10.1016/j.jogn.2017.08.009
23. Neu J. The Microbiome and Its Impact on Disease in the Preterm Patient. *Curr Pediatr Rep.* 2013;1(4):215-221. doi:10.1007/s40124-013-0031-7
24. Agnoni A, Lazaros Amendola C. Necrotizing enterocolitis: Current concepts in practice. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist.* 2017;30(8):16-21. doi:10.1097/01.JAA.0000521131.85173.f9
25. Durell J, Hall NJ, Drewett M, Paramanatham K, Burge D. Emergency laparotomy in infants born at <26 weeks gestation: a neonatal network-based cohort study of frequency, surgical pathology and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F504-F507. doi:10.1136/archdischild-2016-312195
26. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev.* 2016;97:25-28. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.03.002
27. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):994-998; discussion 998-999.
28. Schwartz MZ, Richardson CJ, Hayden CK, Swischuk LE, Tyson KR. Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1980;15(6):890-899.

29. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17(4):213-288.
30. Konnikova Y, Zaman MM, Makda M, D'Onofrio D, Freedman SD, Martin CR. Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132924. doi:10.1371/journal.pone.0132924
31. Burrin DG, Stoll B, Jiang R, et al. Minimal enteral nutrient requirements for intestinal growth in neonatal piglets: how much is enough? *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1603-1610.
32. Schönherr-Hellec S, Klein GL, Delannoy J, et al. Clostridial strain-specific characteristics associated with necrotizing enterocolitis. *Appl Environ Microbiol*. January 2018. doi:10.1128/AEM.02428-17
33. Chang H-Y, Chen J-H, Chang J-H, Lin H-C, Lin C-Y, Peng C-C. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171579. doi:10.1371/journal.pone.0171579
34. Denkel LA, Schwab F, Garten L, Geffers C, Gastmeier P, Piening B. Protective Effect of Dual-Strain Probiotics in Preterm Infants: A Multi-Center Time Series Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158136. doi:10.1371/journal.pone.0158136
35. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD005496. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4
36. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;112(1):9-23. doi:10.1159/000454668

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Flow-chart .....	13
-----------------------------	----

## **LISTE DES TABLEAUX**

TABLEAU 1 : COMPARAISON DES DONNEES OBSTETRIQUES, DONNEES DE NAISSANCE ET DONNEES NEONATALES INITIALES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%]).....	14
TABLEAU 2 : COMPARAISON DES DONNEES DE PRISE EN CHARGE DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%]) .....	16
TABLEAU 3 : COMPARAISON DES DONNEES HEMATOLOGIQUES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%]) .....	17
TABLEAU 4 : COMPARAISON DES DONNEES HEMODYNAMIQUES ET CARDIOVASCULAIRES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%]) .....	18
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES DONNEES INFECTIEUSES ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%]) .....	18
TABLEAU 6 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES ECUN ENTRE LES DEUX PERIODES (MEDIANE [IQ 25-75] OU NOMBRE [%]) .....	19

# TABLE DES MATIERES

<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>6</b>
1. Objectifs de l'étude .....	6
2. Population étudiée .....	6
3. Critères de jugement.....	7
4. Données recueillies .....	7
4.1. Données obstétricales et de salle de naissance.....	7
4.2. Données néonatales .....	8
4.2.1. Pour l'analyse de la prise en charge médicale antérieure à l'ECUN.....	8
4.2.2. Pour l'analyse des critères de jugement secondaires .....	10
5. Ethique .....	12
6. Analyses statistiques .....	12
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>13</b>
1. Critère de jugement principal .....	14
1.1. Données obstétricales, de salle de naissance et néonatales initiales .....	14
1.2. Données digestives et nutritionnelles .....	15
1.3. Données hématologiques .....	17
1.4. Données cardiovasculaires et hémodynamiques .....	17
1.5. Données infectieuses.....	18
2. Critère de jugement secondaire .....	19
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>25</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>28</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>29</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Score de gravité des entérocolites ulcéro-nécrosantes de Bell selon Kliegman

Stades		Signes digestifs	Signes radiologiques
1	Apnées, bradycardies, instabilité thermique	Résidus gastriques, rectorragies occultes, distension abdominale modérée	Aération digestive normale ou iléus modéré
2 A	Apnées, bradycardies, instabilité thermique	Rectorragies visibles, distension abdominale importante, bruits hydroaériques absents	Iléus radiologique + > 1 anse dilatée + pneumatose intestinale localisée
2 B	Thrombopénie, acidose métabolique	Œdème de paroi abdominale, anses digestives palpables, abdomen sensible	Pneumatose intestinale étendue, ascite, aéroportie
3 A	Acidose mixte, oligurie, hypotension, coagulopathie	Œdème de paroi important, érythème et induration cutanée	Anses intestinales proéminentes, aggravation de l'ascite
3 B	Choc, détérioration des constantes vitales et biologiques	Perforation digestive	Pneumopéritoine

## ANNEXE 2 : Compte-rendu du Comité d’Ethique Clinique du 26 Septembre 2017



### COMITE D’ETHIQUE

*Pr Christophe Baufreton*

Angers, le 27 septembre 2017

*Dr Aurore Armand*  
Département de Médecine d’Urgence  
aumarmand@chu-angers.fr

A Mme Hélène TAUPIN

Chère Collègue,

Le Comité d’Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d’Angers a examiné dans sa séance du **26 Septembre 2017** votre étude « **Entérocolites ulcéronécrosantes du nouveau-né prématuré : analyse de cas de 2007 à 2016.** » enregistrée sous le numéro **2017/58**.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d’interrogation éthique.

Cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s’acquitter des autres obligations réglementaires pouvant être nécessaires.

Je vous prie de croire, Chère Collègue, en l’expression de mes sentiments les meilleurs.

Professeur Christophe Baufreton

# TAUPIN Hélène

## Entérocolites Ulcéro-Nécrosantes du nouveau-né prématuré au CHU d'Angers : analyse des cas de 2007 à 2016

### RÉSUMÉ

Introduction : Devant une augmentation de l'incidence des entérocolites ulcéronécrosantes (ECUN) sans identification de facteur infectieux dans le service de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers fin 2015, nous nous sommes interrogés sur une modification de nos pratiques ayant pu favoriser cette recrudescence. Nous avons comparé la prise en charge antérieure ainsi que la sévérité des enfants ayant présenté une ECUN entre septembre 2007 et février 2015 d'une part, et ceux l'ayant présentée entre septembre 2015 et janvier 2016 d'autre part.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique menée dans le service de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers. Les enfants inclus étaient les nouveau-nés prématurés nés avant 37 SA dont la prise en charge initiale était réalisée au CHU d'Angers, et qui avaient présenté une ECUN entre le 1er septembre 2007 et le 22 janvier 2016. Nous avons comparé 2 périodes : entre le 1er septembre 2007 et le 22 février 2015 (période 1) puis entre le 29 septembre 2015 et le 22 janvier 2016 (période 2). Nous avons étudié dans les dossiers médicaux des enfants les données de la prise en charge antérieure à l'ECUN en termes de facteurs digestifs, hémodynamiques et cardiovasculaires, infectieux, hématologiques, ainsi que les caractéristiques anamnestiques et cliniques des 2 populations. Nous avons également comparé la gravité des ECUN entre les 2 populations.

Résultats : Nous avons inclus 17 enfants ayant présenté une ECUN pour la période 1 et 8 enfants pour la période 2. Les 2 populations étaient comparables sur le plan des caractéristiques initiales et de la gravité des ECUN. Nous n'avons pas retrouvé de documentation infectieuse permettant d'expliquer l'épidémie. Nous avons retrouvé une différence significative concernant l'introduction du Lait pour Prématuré avant l'ECUN, plus fréquente dans la population de la période 2 ( $p = 0.028$ ), sans que l'âge d'introduction ne soit statistiquement différent et sans que notre protocole de nutrition entérale n'ait été modifié. Nous avons également retrouvé une différence statistiquement significative pour l'introduction d'épaississant dans le lait ( $p = 0.011$ ), plus fréquente dans la période 1. Nous n'avons pas retrouvé de modification de prise en charge antérieure à l'ECUN entre les 2 périodes.

Conclusion : L'augmentation brutale de l'incidence des ECUN dans le service de Médecine et Réanimation Néonatales du CHU d'Angers entre 2015 et 2016 n'apparaît pas liée à une modification de prise en charge des nouveaux nés prématurés.

Mots clés : Entérocolites Ulcéro-Nécrosantes, Allaitement Maternel, Lait Artificiel