

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 095

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de chirurgie générale
DESC de chirurgie pédiatrique

par

Etienne SUPPLY

Née le 20 février 1982 au Mans

Présentée et soutenue publiquement

Les facteurs de risque des perforations intestinales isolées et des entérocolites
ulcéronécrosantes chez le prématuré.

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Rozé

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Marc-David Leclair

Composition du Jury

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Christophe Rozé

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Marc-David Leclair

Membres du Jury :

Madame le Professeur Christelle Gras-Leguen

Monsieur le Professeur Guillaume Podevin

Monsieur le Docteur Cyril Flamant

Remerciements

A Monsieur le Professeur Leclair pour votre enseignement et votre rigueur,

A Monsieur le Professeur Héloury, un exemple à suivre,

A Monsieur le Professeur Rozé pour votre enseignement et votre énergie,

A Monsieur le Docteur Flamant pour ta disponibilité,

Aux médecins du service de chirurgie pédiatrique, Caroline Camby et Stéphan De Napoli,

Aux médecins de réanimation pédiatrique et néonatale, Jean-Marc Dejode, Jean-Michel Liet, Nicolas Joram, Louis Baraton, Alice Kuster, Jean-Baptiste Müller, Gaelle Caillaux,

A Monsieur le Docteur Baron, pour ton enseignement,

A Monsieur Michel Neunlist, pour ton enseignement et ton accompagnement lors de ma thèse de sciences,

A toute l'équipe de l'unité INSERM 913

A Monsieur Arnaud Legrand pour ta disponibilité et ta complicité

A toute l'équipe du CIC de pédiatrie

A mes co-internes et chefs de clinique, Olivier, Jean-Marie, Anaïs, Anne, Françoise, Marc Henri, Aymeric, Marco, Emilie, Stéphane, Pauline, Isabelle, Bertrand, Brice, Guillaume, Thomas, Guillaume,

A Olivia, pour ton soutien et tes attentions,

A mes parents,

A ma famille, beaux parents, Marie, Benoît, Clément, Antoine, Anne-Claire,

A mes amis nantais,

A mes amis brestois,

A Laureen et Abigaëlle, nos rayons de soleil.

Sommaire

Introduction	8
Les maladies intestinales acquises du nouveau-né prématuré	10
A- L'intolérance alimentaire.....	10
1- Description et présentation clinique	10
2- Mécanismes impliqués	11
3- Prise en charge thérapeutique	11
4- Complications	12
5- Perspectives thérapeutiques	13
B- L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)	15
1- Description	15
2- Mécanismes impliqués	16
3- Présentation clinique.....	17
4- Prise en charge thérapeutique	23
5- Devenir	24
C- Les perforations intestinales isolées (PII)	26
1- Description	26
2- Mécanismes impliqués	26
3- Présentation	27
4- Prise en charge thérapeutique	28
5- Devenir	28
D- Diagnostics différentiels	29
But du travail	30
Etude clinique	31
A- Méthode	31
1- Recueil des données	31
2- Définitions	31
3- Analyse statistique	33
B- Résultats	34
1- Description des échantillons	35
3- Données opératoires	44
4- Devenir	48
5- Distinction entre ECUN et PII.....	49
Discussion.....	50
Conclusion	55
Bibliographie	56

Table des figures

<u>Figure 1</u> : Pourcentage de naissances prématurées en France en fonction du temps.	8
<u>Figure 2</u> : Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude NEOTRANS.	14
<u>Figure 3</u> : Pourcentage d'enfants présentant une PII, une ECUN médicale et une ECUN chirurgicale en fonction du terme de naissance.	15
<u>Figure 4</u> : Coupe histologique d'intestin grêle présentant une ECUN.....	16
<u>Figure 5</u> : Radiographies d'abdomen sans préparation de face réalisées chez un prématuré présentant une ECUN.....	21
<u>Figure 6</u> : Radiographies d'abdomen sans préparation de profil réalisées chez un prématuré présentant un pneumopéritoine.	21
<u>Figure 7</u> : Corrélation entre l'aspect échographique et l'aspect per-opératoire d'une ECUN.....	21
<u>Figure 8</u> : Relation entre l'âge gestationnel et les signes cliniques au diagnostic d'ECUN.	22
<u>Figure 9</u> : Aspect per-opératoire d'une perforation intestinale isolée de l'iléon et aspect histologique d'une hypoplasie du muscle circulaire.	27
<u>Figure 10</u> : Répartition des enfants dans les différents groupes.....	34
<u>Figure 11</u> : Distribution des PII, ECUN médicales et ECUN opérées en fonction du terme de naissance....	36
<u>Figure 12</u> : Incidence des PII, ECUN médicales et ECUN opérées en fonction du poids de naissance.....	37
<u>Figure 13</u> : Incidence des PII, ECUN médicales et ECUN opérées en fonction de la période de l'étude.....	37

Table des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Classification des maladies intestinales acquises du prématuré selon Gordon	9
<u>Tableau 2</u> : Classification de Bell modifiée par Kliegman.....	18
<u>Tableau 3</u> : Critères diagnostiques des maladies digestives acquises du prématuré de poids de naissance inférieur à 1250 grammes.	19
<u>Tableau 4</u> : Analyse multivariée portant sur l'année de naissance.....	37
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques descriptives des différents groupes.....	38
<u>Tableau 6</u> : Résultats de l'analyse univariée.	39
<u>Tableau 7</u> : Résultats de l'analyse multivariée.	42
<u>Tableau 8</u> : Résultats de l'analyse multivariée sur PII vs ECUN.....	43
<u>Tableau 9</u> : Comparatif des traitements médicaux préopératoires.....	43
<u>Tableau 10</u> : Comparaison des ECUN perforées des ECUN non perforées au sein du groupe des ECUN opérées.....	45
<u>Tableau 11</u> : Données opératoires.	47
<u>Tableau 12</u> : Devenir.....	48
<u>Tableau 13</u> : Devenir : analyse univariée.....	48
<u>Tableau 14</u> : Distinction entre ECUN et PII.....	49

Abréviations

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

aOR : « Adjusted Odds Ratio » : Odds ratio ajusté

ASP: radiographie d'Abdomen Sans Préparation

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

ECUN-m : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante traitée Médicalement

ECUN-o : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante Opérée

NO : monoxyde d'azote

PII : Perforation Intestinale Isolée

SA : Semaines d'Aménorrhée

SD : Standard Deviation : déviation standard

SG : Semaines de Gestation

Introduction

Les progrès de la médecine moderne permettent aujourd'hui d'améliorer considérablement la prise en charge initiale des nouveau-nés prématurés et leur devenir à long terme. La prématurité se définit par une naissance avant le terme normal d'une grossesse, soit avant 40 semaines d'aménorrhée (SA). En fonction du terme de naissance, elle est qualifiée de « prématurité simple » (terme de naissance entre 33 et 37 SA), de « grande prématurité » (terme de naissance entre 29 et 32 SA) et de « très grande prématurité » (terme de naissance inférieur à 28 SA). Selon le registre de surveillance de l'AUDIPOG, l'incidence de la prématurité augmente constamment en France, notamment dans la classe de la très grande prématurité (figure 1).

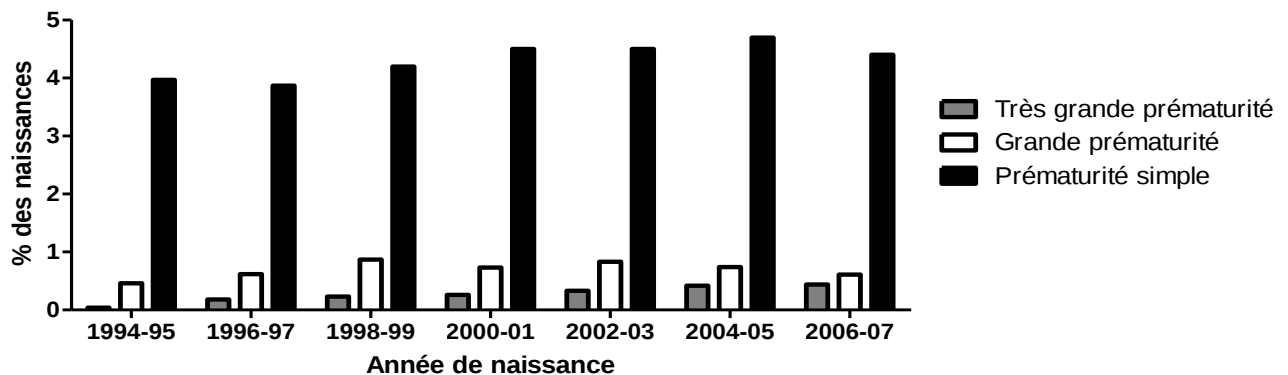


Figure 1: Pourcentage de naissances prématurées en France en fonction du temps.

Source : AUDIPOG.

Le poids de naissance est également un facteur de sévérité chez les nouveau-nés, indépendamment du terme de naissance. Les poids de naissance inférieurs à 1250 grammes sont qualifiés d'«extrêmement faibles» et les poids de naissance inférieurs à 1500 grammes de «très petits».

Les difficultés rencontrées dans la prise en charge de l'enfant prématuré sont secondaires à l'immaturité globale observée dans les grandes fonctions physiologiques de l'organisme (respiratoires, cardio-vasculaires, neurologiques, digestives) qui présentent un certain degré d'inadaptation à la vie

extra-utérine. Dans cette optique, les avancées techniques ont amélioré le pronostic vital et fonctionnel de ces enfants. Un des exemples majeurs survenu dans les années 90 est le traitement de l'insuffisance respiratoire néonatale par le surfactant pulmonaire qui a induit une amélioration notable de la survie des prématurés et par conséquent, une augmentation du nombre de pathologies spécifiques du prématuré.

Parmi ces pathologies, les maladies intestinales acquises du prématuré nous intéressent particulièrement. Récemment, Gordon (1) a classé ces pathologies en trois stades en fonction de leurs prises en charge (tableau 1). Le stade 1 nécessite des mesures thérapeutiques simples (alimentation progressive), et est identifié comme l'intolérance alimentaire du prématuré. Ce premier stade régresse en règle avec la croissance de l'enfant mais peut constituer les premières manifestations cliniques des stades 2 et 3. Le stade 2 se caractérise par une pathologie digestive nécessitant une thérapeutique médicamenteuse comme l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), traitée médicalement, la gastro-entérite virale du nourrisson. Comme pour les stades 1, les stades 2 peuvent précéder un stade 3. Les pathologies de stade 3 nécessitent une intervention chirurgicale, comme les perforations intestinales isolées (PII) et les ECUN opérées.

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Définition	Intolérance alimentaire	Pathologie digestive nécessitant un traitement médical	Pathologie digestive nécessitant un traitement chirurgical
Etiologies	Immaturité physiologique	ECUN, entérite virale	ECUN, PII
Traitement spécifique	Gestion des apports entéraux	Jeûne, antibiothérapie	Chirurgie, antibiothérapie

Tableau 1 : Classification des maladies intestinales acquises du prématuré selon Gordon (1).

Les maladies intestinales acquises du nouveau-né prématuré

A- L'intolérance alimentaire

1- Description et présentation clinique

L'intolérance alimentaire du prématuré est un phénomène rencontré quotidiennement dans les services de néonatalogie, notamment chez les enfants présentant une très grande prématurité (terme inférieur à 28 SA). Ce phénomène est la conséquence d'un ralentissement global du transit observé chez ces enfants par rapport à des enfants nés à terme, objectivé par le calcul du temps de transit oro-anal qui est augmenté (2). L'ensemble du tube digestif est concerné par ces troubles moteurs qui consistent soit en un défaut d'activité (amplitude et fréquence de contraction intestinale plus faibles chez le prématuré par rapport à l'enfant à terme), soit en un défaut de coordination entre les différents segments digestifs. Au niveau de l'estomac, par exemple, ce défaut de motricité est visualisé quotidiennement dans un service de néonatalogie par la présence de résidus gastriques. Il a été montré que les enfants prématurés ont à la fois une activité motrice contractile gastrique plus faible que les enfants à terme (3), mais également un défaut de propagation des ondes contractiles entre l'antré et le duodénum (4). Néanmoins, la vidange gastrique évolue intrinsèquement avec le terme de l'enfant (5–7). Au niveau de l'intestin grêle, des clusters de contractions phasiques ont été mis en évidence dès 31 à 34 SA dont seulement la moitié est propagée. Avec le terme, ces ondes de contraction augmentent en durée et en fréquence, et la proportion d'ondes qui se propagent augmente également (8). Cependant, il a été montré que la réponse motrice à l'alimentation entérale de l'enfant prématuré était comparable à celle de l'enfant à terme (9). Concernant l'activité motrice du côlon, peu d'études physiologiques ont été rapportées chez le prématuré. Néanmoins, le méconium, présent dans le côlon depuis le deuxième trimestre de grossesse, peut être considéré comme un marqueur d'activité colique. Les enfants à terme émettent leur méconium dans les 24-48 premières heures de vie alors que les enfants prématurés présentent une expulsion retardée (supérieure à 24 heures dans plus d'un cas sur 2) et prolongée du méconium (jusqu'à plus de 7 jours chez les enfants de terme inférieur à 30 SA) (10).

2- Mécanismes impliqués

Ces phénomènes dysfonctionnels menant à une intolérance alimentaire seraient dus à un défaut de maturation du contrôle des fonctions digestives. En effet, bien que les structures anatomiques soient en place depuis la fin de l'organogénèse, la coordination des fonctions digestives est un phénomène tardif du développement qui pourrait même se poursuivre après la naissance (11). Chez le rongeur, modèle d'immaturité néonatale (gestation très courte de 21 jours), il a été montré que la mise en place des fonctions digestives était contemporaine de la mise en place et de la maturation de circuits neuronaux du système nerveux entérique, au sein de la paroi digestive (12,13). En particulier, le nombre des neurones clés dans le contrôle de la motricité digestive (neurones cholinergiques et neurones nitrergiques) augmente après la naissance. Ces phénomènes expliqueraient la régression spontanée des troubles digestifs observés chez le prématuré. Par ailleurs, l'environnement pourrait avoir un impact sur le développement de ces fonctions et de leur contrôle qui pourrait être déterminant sur l'évolution de ces troubles, soit vers la guérison, soit vers l'aggravation et la survenue d'ECUN.

3- Prise en charge thérapeutique

Différentes attitudes thérapeutiques ont été envisagées pour traiter les troubles digestifs du prématuré : l'usage de drogues prokinétiques dans le but de stimuler la motricité digestive, l'usage d'irrigations coliques afin de faciliter l'exonération de selles et l'utilisation de facteurs modifiant l'environnement colique (pré et probiotiques).

L'intérêt des drogues prokinétiques chez le prématuré est pondéré par une balance bénéfique/risque défavorable dans cette population par leurs effets systémiques (14). Par exemple, l'érythromycine, agoniste de la motiline, induit une augmentation de la vidange gastrique et une réduction du temps de transit total des prématurés. Néanmoins, l'impact clinique est faible car l'érythromycine n'accélère pas la mise en place de l'alimentation entérale (15,16). De plus, l'utilisation de cet antibiotique pourrait avoir un rôle délétère sur la colonisation de la flore digestive et serait également impliqué dans la survenue de sténoses hypertrophiques du pylore (17). Le metoclopramide et la domperidone, agissant sur la voie de la sérotonine, ont également un impact sur la motricité digestive. Néanmoins, ils ne peuvent pas être utilisés chez le prématuré du fait de l'induction de troubles neurologiques extra-pyramidaux. Enfin, le cisapride, agissant également sur les voies sérotoninergiques, est responsable de troubles de conduction cardiaque source d'arythmies sévères et létales (14).

Les lavements coliques ont été évalués dans différentes études observationnelles dans un contexte d'occlusion fonctionnelle de l'enfant prématuré (18,19). Des lavements de faible volume (1ml/kg) ne sont pas efficaces sur le délai d'évacuation du méconium (18), alors que des volumes plus importants (10 ml/kg) permettent une levée du syndrome occlusif méconial (19). Par ailleurs, des lavements radio-opaques sous contrôle radiologique ont un intérêt à la fois diagnostique et thérapeutique. Ils permettent de visualiser l'étiologie du syndrome occlusif : anomalies anatomiques (atrésie, sténose) ou troubles fonctionnels (maladie de Hirschsprung, « petit côlon gauche », iléus méconial de la mucoviscidose, syndrome du bouchon méconial). Dans certains cas, la Gastrograffine® permet la levée du syndrome occlusif par hydratation des selles (effet osmotique du produit de contraste). Des procédures de ce type ont été réalisées en couveuse afin de limiter les déplacements et il n'a pas été noté de complication (20,21). Récemment, Haiden *et al.* a montré que les lavements de Gastrograffine® permettaient de diminuer le délai pour obtenir une alimentation entérale complète mais pourraient également augmenter le taux d'ECUN (22).

Une approche nutritionnelle a également été testée chez le prématuré dans le cadre des pathologies digestives. Les probiotiques (organismes non pathogènes ayant un effet bénéfique potentiel pour l'organisme) n'ont pas montré leur efficacité dans la population des prématurés de moins de 1000 grammes alors qu'ils présentent un intérêt chez des nouveau-nés de poids de naissance supérieur (23). Les hypothèses évoquées sont les épisodes fréquents de gastroparésie réduisant l'apport oral de probiotiques, la fréquence des sepsis nécessitant des cures d'antibiotiques délétères pour les bactéries utilisées et le manque de substrat nécessaire au développement de la flore. Les prébiotiques sont des substrats spécifiques de la flore digestive (fibres alimentaires) et ont également été évalués chez le nouveau-né prématuré avec ou sans probiotiques. Ces produits sont considérés comme sûrs (24) et ont permis une baisse de la consistance des selles (25–28) et des modifications de la composition de la flore intestinale (29). Il n'avait pas été noté d'effet secondaire. Cependant, l'emploi de prébiotiques chez le raton nouveau-né (galacto-oligo-saccharide) a conduit à une augmentation des phénomènes de translocations bactériennes associée à une augmentation de production d'acétate (et non pas de butyrate) (30). Les effets bénéfiques de ces approches pourraient être le fait des métabolites de la flore et en particulier du butyrate (cf. perspectives).

4- Complications

L'intolérance alimentaire du nouveau-né prématuré est considérée comme une pathologie bénigne régressant spontanément lors de la croissance. Néanmoins, son impact réside dans les complications de l'alimentation parentérale prolongée nécessaire au développement de l'enfant. Parmi les complications de la nutrition parentérale, on retrouve les troubles hydro-électrolytiques, les infections nosocomiales sur cathéter, les thromboses veineuses, les hépatopathies (31,32). Ce tableau clinique peut être considéré comme pré-pathologique pouvant mener aux pathologies de stade 2 et 3.

5- Perspectives thérapeutiques

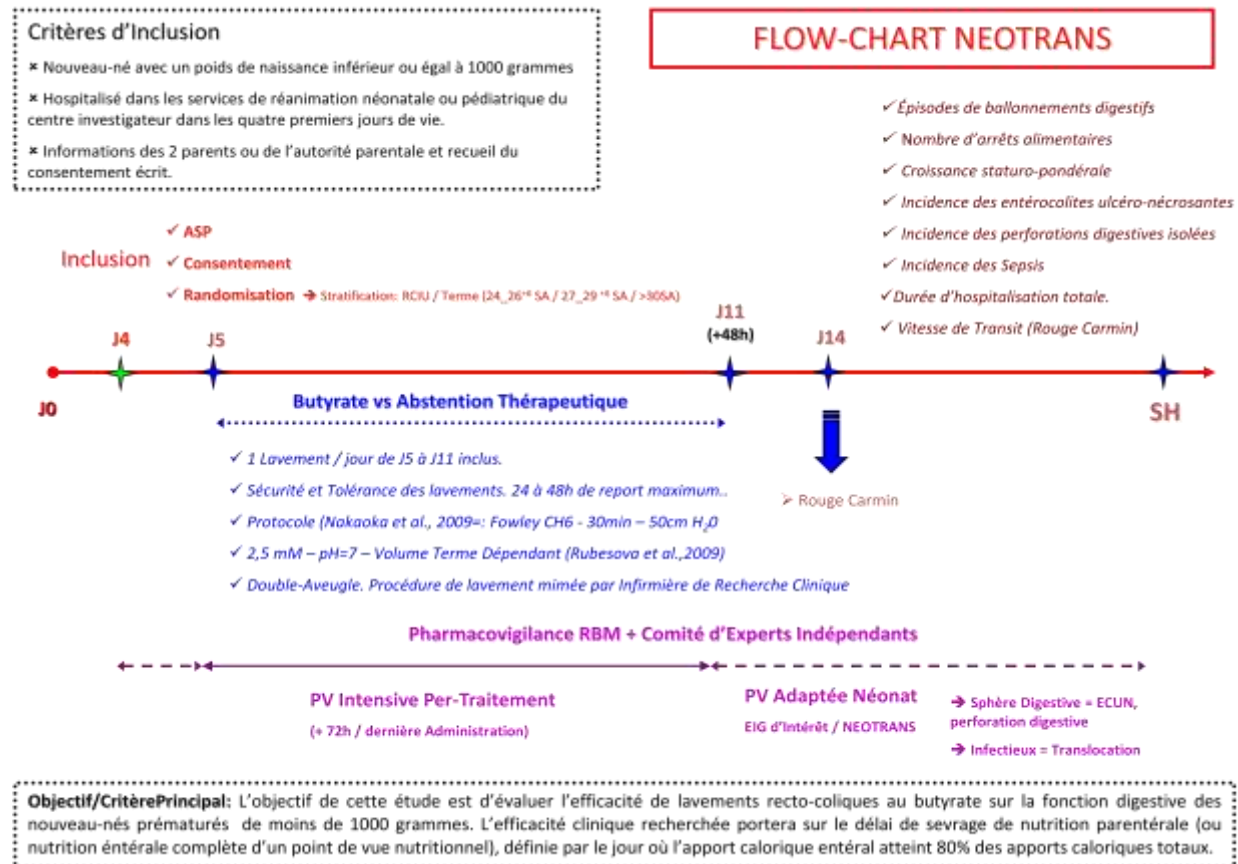
La particularité des grands prématurés en terme de maturation des fonctions digestives et des contraintes environnementales (usage d'antibiotiques, voie orale peu utilisable, effets systémique des drogues prokinétiques), n'a pas permis de démontrer l'efficacité des thérapeutiques proposées dans le cadre des pathologies digestives. Dans ce contexte, il n'existe pas à ce jour d'attitude consensuelle quant au traitement de ces troubles ni au délai de prise en charge dans la population des prématurés de poids de naissance inférieur à 1000 grammes.

Une des pistes de recherche est donc d'apporter des agents thérapeutiques directement sur le lieu dysfonctionnel. Un de ces agents pourrait être le butyrate.

Le protocole de recherche NEOTRANS consiste à étudier les effets des lavements coliques de butyrate sur les troubles digestifs du prématuré de poids de naissance inférieur à 1000 grammes (figure 2). Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, prospective, monocentrique au CHU de Nantes qui bénéficie d'un financement dans le cadre d'un PHRC (protocole hospitalier de recherche clinique). Cette étude possède également une autorisation obtenue auprès de l'AFFSAPS.

Le principe de l'étude est d'apporter une substance bénéfique à la mise en place de la motricité digestive au niveau du côlon, segment digestif qui semble maturer en dernier. Le choix du butyrate repose sur des études pré-cliniques réalisées au sein du laboratoire INSERM 913, sous la direction de M. Neunlist. En effet, les lavements de butyrate chez le raton ont permis d'augmenter significativement le nombre de neurones clés impliqués dans le contrôle de la motricité digestive (cholinergiques et nitergiques) dans le système nerveux entérique du côlon. Ces modifications neuro-chimiques étaient accompagnées d'une augmentation de la motricité colique (33).

Le choix du butyrate est d'autant plus pertinent que ses concentrations coliques sont plus faible chez l'enfant prématuré que chez l'enfant à terme (34). En effet, le butyrate est présent à l'état physiologique dans le côlon, car il est produit par la flore intestinale par dégradation des fibres alimentaires. Sa faible concentration observée chez le prématuré est due probablement à une pauvreté relative de la colonisation de la flore, à une quantité insuffisante de substrat et également à la prise d'antibiotiques.



Abréviations :

ASP : Radiographie d'Abdomen Sans Préparation

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RBM : Recherche Bio-Médicale

PV : Pharmaco-Vigilance

EIG : Événement Indésirable Grave

SH : Sortie d'Hospitalisation

Figure 2 : Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude NEOTRANS.

B- L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)

1- Description

L'ECUN est une pathologie digestive des plus redoutées en néonatalogie touchant principalement les enfants prématurés (figure 3). Le nombre de cas d'ECUN a considérablement augmenté ces trente dernières années du fait de l'augmentation de la survie des prématurés. Son incidence a été estimée à 3.4/10.000 naissances vivantes (35).

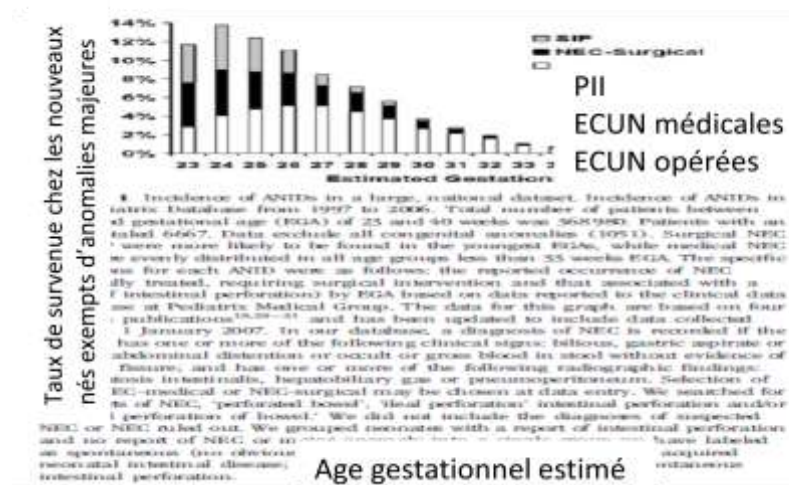


Figure 3: Pourcentage d'enfants présentant une PII, une ECUN médicale et une ECUN chirurgicale en fonction du terme de naissance.

Les PII sont représentée en gris, les ECUN médicales en blanc et les ECUN opérées en noir (1).

Le spectre clinique de l'ECUN est large et peu de corrélations ont été retrouvées avec l'évolution de la pathologie ou le pronostic à court, moyen et long terme. Le seul dénominateur commun est l'aspect histologique qui retrouve des lésions nécrotiques de la muqueuse intestinale associées à une inflammation importante (figure 4). Les lésions de la barrière épithéliale vont induire la diffusion sous-muqueuse de gaz intestinaux, créant ainsi la pneumatose intestinale (figure 5B) qui diffusera dans la circulation portale, induisant ainsi l'aéroportie (figure 5C). Ces lésions ischémiques vont finalement conduire à une perforation digestive révélée par l'apparition d'un pneumopéritoine (figure 6) (36). La sévérité des lésions histologiques retrouvées sur les pièces opératoires ne semble pas corrélée à la gravité du tableau clinique ou du devenir en terme de mortalité (37).

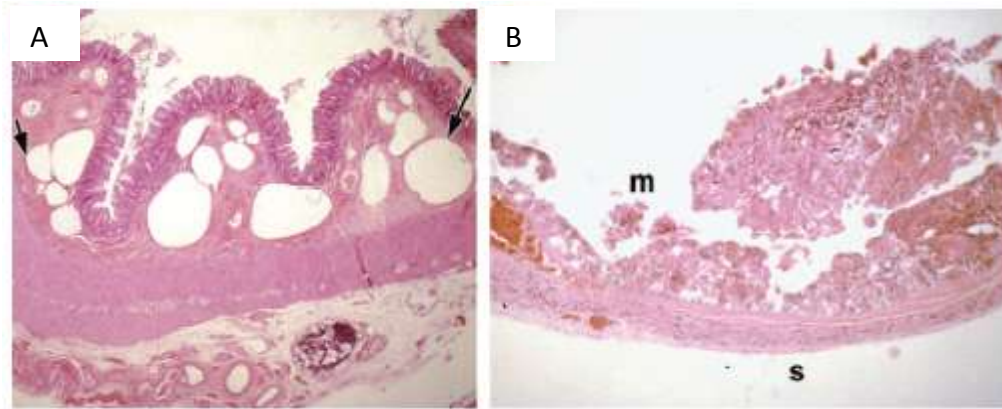


Figure 4 : Coupe histologique d'intestin grêle présentant une ECUN.

(Coloration hématoxilline-éosine, grossissement x100). La présence de gaz au sein de la paroi intestinale est montrée par les flèches (A). La muqueuse, la sous-muqueuse et la musculuse présentent des plages de nécrose alors que seule la séreuse semble intacte (B) (38).

2- Mécanismes impliqués

Les mécanismes impliqués dans la genèse de l'ECUN sont encore largement méconnus. Néanmoins, les différentes études publiées montrent que la concordance de multiples facteurs est à l'origine de la pathologie : prédisposition génétique, immaturité des fonctions intestinales et immunitaires, anomalies de l'environnement. Les troubles moteurs décrits chez le prématuré (cf. intolérance alimentaire) peuvent conduire à une stase intestinale et une pullulation microbienne délétère. Les sécrétions digestives sont également moins abondantes chez le prématuré que chez l'enfant à terme. L'usage d'inhibiteur de la pompe à proton, par la baisse de sécrétion acide, est un facteur de risque de développer une ECUN (39). Par ailleurs, l'épithélium intestinal des prématurés présente une réponse inflammatoire excessive à un stimulus induisant alors une cascade inflammatoire néfaste (40). Enfin, la colonisation du tube digestif par la flore semble également impliquée, car des modifications de sa composition ont été observées lors d'un épisode d'ECUN et même quelques jours avant (41,42) sans qu'un pathogène particulier ait été retrouvé (43).

3- Présentation clinique

L'ECUN se présente initialement par une détérioration de la tolérance alimentaire avec apparition de résidus gastriques ou de vomissements chez un enfant prématuré après 8-10 jours de vie (44). Chez les très grands prématurés, l'entrée dans la maladie se confond avec les formes sévères d'intolérance alimentaire. Dans de rares cas, l'ECUN peut se déclarer chez des enfants nés à terme, généralement avant 10 jours de vie, dans un contexte particulier (retard de croissance intra-utérin sévère, asphyxie néonatale, cardiopathie congénitale, laparoschisis, hypoglycémies sévères, sepsis, exsanguino-transfusion, rupture prématurée prolongée des membranes (45,46)).

L'apparition de signes systémiques (apnées, insuffisance respiratoire, léthargie, instabilité de température) et de signes abdominaux (sensibilité abdominale, vomissements, apparition de sang dans les selles) confirment l'entrée dans la maladie. En l'absence de traitement, l'apparition de ces signes est plus ou moins rapide, de quelques heures à quelques jours.

Devant la grande diversité des signes cliniques, Bell a proposé en 1978 une classification (47) qui a été modifiée en 1987 par Kliegman (48) (tableau 2). Cette classification regroupe des critères cliniques et para-cliniques qui permettent de juger de la gravité de la pathologie et de stratifier les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre. Néanmoins, les observations cliniques qui ont permis d'établir ces critères datent de la période précédant le traitement de l'insuffisance respiratoire néonatale par le surfactant pulmonaire et de l'augmentation de survie des prématurés. En effet, le terme moyen des enfants présentant une ECUN à cette période était de 30 SA contre 26 SA actuellement. Gordon a proposé d'adapter les critères diagnostiques des ECUN chez le grand prématuré (1) (tableau 3). Les stades I et IIa de la classification de Bell ne sont plus intégrés dans cette classification, étant peu spécifiques et souvent confondus avec l'intolérance alimentaire. Les stades 1 de Bell représentent environ 45% à 55% des ECUN (49,50) et concernent 17% des enfants de poids de naissance entre 500-1500 grammes (51).

Ont également été exclus d'autres signes peu spécifiques comme l'augmentation de la distension abdominale, la pneumatose localisée sur radiographie d'abdomen sans préparation (ASP), l'augmentation du volume des aspirations gastriques, l'acidose modérée avec coagulation intra-vasculaire disséminée, les selles sanglantes (qui sont peu fréquentes chez le prématuré). Par contre, le volume de la nutrition entérale fait partie des critères diagnostiques, les ECUN survenant rarement chez des enfants recevant moins de 80 mL/kg/j ou plus de 120 mL/kg/j d'alimentation entérale.

	Stade	Signes généraux	Signes radiographiques	Signes digestifs
ECUN suspectée	I	Apnées + bradycardie Instabilité thermique	Aération digestive normale ou iléus modéré	Résidus gastriques Saignement occulte dans selles Distension abdominale modérée
	II A	Apnées + bradycardie Instabilité thermique	Iléus radiologique + > 1 anse dilatée + pneumatose intestinale localisée	Rectorragies visibles Distension abdominale importante Bruits hydro-aériques absents
ECUN avérée	II B	Thrombopénie + acidose métabolique modérée	Pneumatose intestinale étendue Ascite Aéroportie	Œdème de la paroi abdominale Anses digestives palpables Sensibilité abdominale
	III A	Acidose mixte Oligurie Hypotension Coagulopathie	Anses intestinales proéminentes Aggravation ascite Absence de pneumopéritoine	Œdème de paroi important Erythème et induration cutanée
ECUN compliquée	III B	Choc Détérioration des constantes vitales et biologiques	Pneumopéritoine	Perforation digestive

Tableau 2 : Classification de Bell modifiée par Kliegman (48).

Cette classification reprend les 3 stades de gravité des ECUN ainsi que les signes cliniques associés.

	Intolérance alimentaire	ECUN (PN<1250g)	PII	Entérite virale du nouveau-né
Age (jours)	< 15	> 15	< 15	> 15
Alimentation (mL/kg/j)	< 80	> 80	< 40	> 120
Epidémie	Non	Non	Non	Oui
Rectorragie	Non	Rare	Non	Oui
Ileus	Non	Oui	Variable	Pas initialement
Pneumatose	Non	Oui	Non	Fréquent
Pneumoperitoine	Non	20–30%	100%	30–40%
Coagulopathie	Non	Fonction de la sévérité	Non	Fonction de la sévérité
Pathogènes	Aucun	Enterobacteria dans les hémocultures (surtout si IPP)	Staph epidermidis Candida Sans lien causal	Rotavirus et enterovirus dans les fèces Indirectement flore digestive dans hémocultures et urines
Lésions	Aucune	Pneumatose avec nécrose murale	Perforation focale	Ascite, nécrose digestive, pneumatose distale
Histologie	Normale	Muqueuse atteinte, ischémie/nécrose hémorragique, œdème, inflammation	Muqueuse intègre Nécrose focale ou absente Peu d'inflammation	Muqueuse atteinte, ischémie nécrose hémorragique œdème, inflammation

Abréviations : PN, poids de naissance; IPP, inhibiteurs de la pompe à protons; staph, staphylocoque

Tableau 3: Critères diagnostiques des maladies digestives acquises du prématuré de poids de naissance inférieur à 1250 grammes.

Ces critères ont été proposés par Gordon *et al.* afin de différencier ECUN, PII et intolérance alimentaire (1).

Examens complémentaires

Comme indiqué dans la classification de Bell, une part importante de la stratégie diagnostique repose sur la présence de signes radiologiques. La réalisation de radiographies d'ASP intervient lors de la suspicion (anses dilatées fixées c'est à dire retrouvées à l'identique sur des clichés espacés de quelques heures, figure 5A), au diagnostic positif (pneumatose, microbulles dans la paroi épaissie du tube digestif, figure 5B), à l'évaluation de la gravité (pneumatose généralisée) et aux complications (pneumopéritoine, figure 6). La réalisation de clichés rapprochés (1 à 2 fois par jour) permet également juger de l'évolutivité de la pathologie. L'aéroportie (figure 5C) est un facteur de gravité contesté dans la littérature mais reste un signe diagnostique (52).

Les signes radiologiques observés dépendent également de l'âge gestationnel (figure 8) (53). En effet, dans une étude portant sur 202 enfants présentant une ECUN, la pneumatose intestinale était présente chez tous les enfants proches du terme normal alors que chez les enfants de terme inférieur à 26 SA, elle n'est présente que dans 29% des cas. De même, l'aéroportie était plus fréquemment visualisée chez les enfants près du terme, comparé aux enfants prématurés. La valeur diagnostique de la radiographie d'ASP est donc variable avec le terme de naissance, faible dans le cas du prématuré.

La place de l'échographie abdominale reste à être déterminée. Certains auteurs ont néanmoins décrits une sémiologie échographique des ECUN qui retrouve des zones intestinales ischémiques ou nécrotiques (figure 7), la pneumatose intestinale et l'aéroportie (38,54,55). Les facteurs prédictifs péjoratifs seraient la présence de collections intra-abdominales, de liquide péritonéal échogène, une augmentation de l'échogénicité digestive et l'épaississement de la paroi digestive (56). Deplus, l'échographie abdominale dans le suivi évolutif de la phase aiguë pourrait limiter la dose cumulée d'irradiation par les ASP successifs (augmentation du risque relatif de cancer par 4 selon Baird *et al.*(57)). Par ailleurs, la mesure du flux diastolique de l'artère mésentérique supérieure ne semble pas être un bon marqueur prédictif d'ECUN (58).

Les lavements coliques radio-opaques ne sont pas de pratique courante dans la démarche diagnostique en phase aiguë, mais pourraient permettre dans certains cas difficiles de porter le diagnostic en montrant une muqueuse irrégulière, l'extravasation intramurale du produit de contraste et les perforations (59).

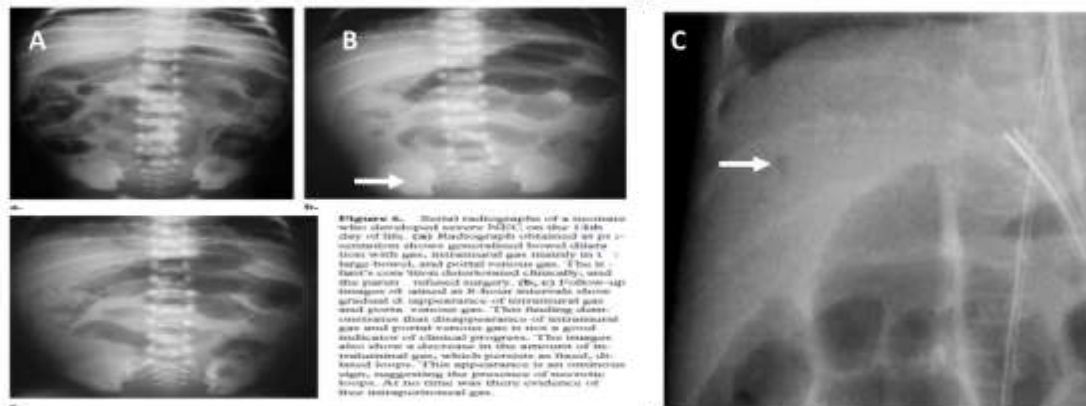


Figure 5 : Radiographies d'abdomen sans préparation de face réalisées chez un prématuré présentant une ECUN.

Ces radiographies montrent une dilatation des anses digestives (A), une pneumatose intestinale (B) ainsi qu'une aéroportie (C) (38).

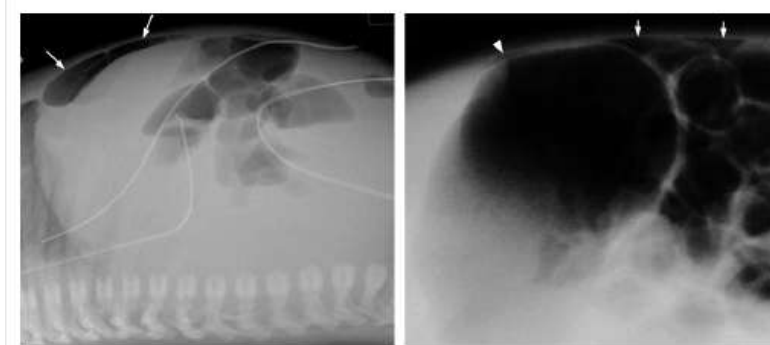


Figure 6 : Radiographies d'abdomen sans préparation de profil réalisées chez un prématuré présentant un pneumopéritoine.

Ces radiographies montrent un pneumopéritoine dans l'évolution d'une ECUN (38).

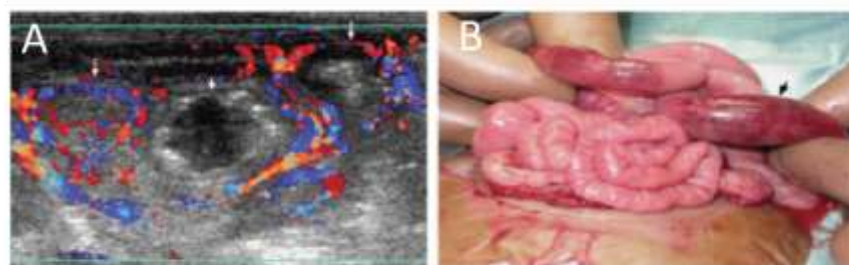


Figure 7 : Corrélation entre l'aspect échographique et l'aspect per-opératoire d'une ECUN.

L'échographie (A) retrouve un aspect de pneumatose intestinale (flèches) retrouvée cliniquement lors de l'intervention (B) (55).

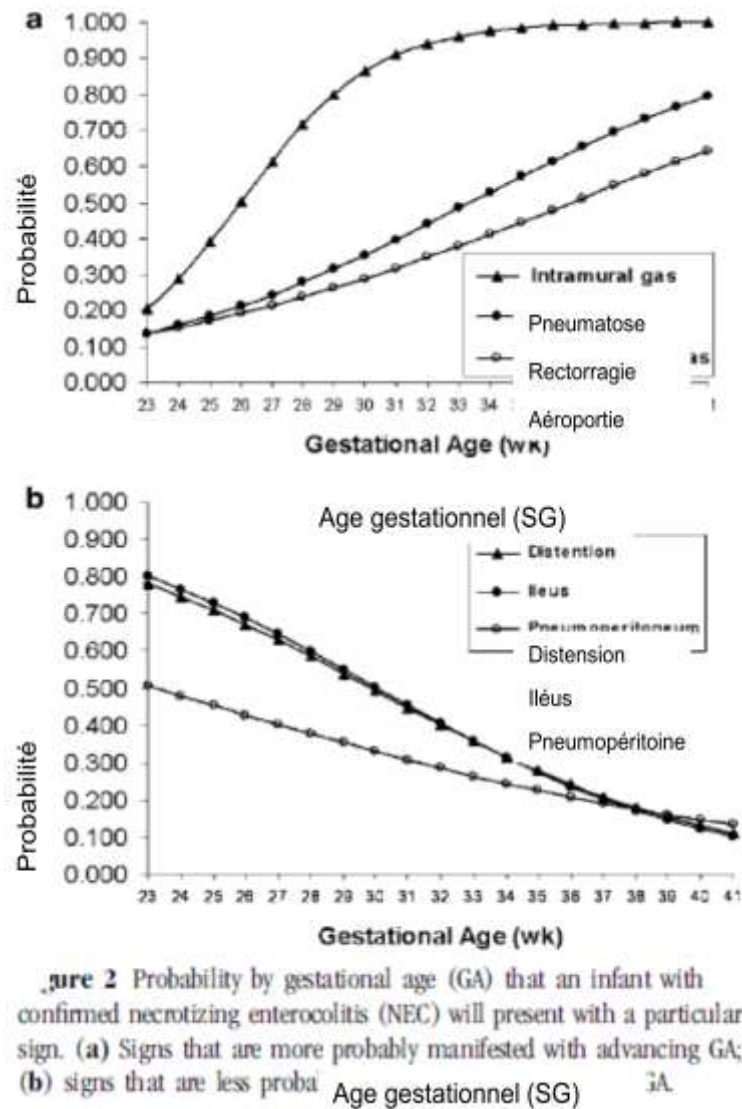


Figure 8: Relation entre l'âge gestationnel et les signes cliniques au diagnostic d'ECUN.

La figure A montre que la probabilité de retrouver une pneumatose intestinale, une aéroportie, des rectorragies associées à une ECUN augmente avec le terme de naissance. La figure B montre que la probabilité de retrouver une distension abdominale, un iléus, un pneumopéritoine associé à une ECUN diminue avec le terme de naissance (53).

4- Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des ECUN est médico-chirurgicale. Elle est initiée pour les stades supérieurs au stade 2 de Bell. La prise en charge médicale consiste au traitement du sepsis et de ses conséquences alors que le traitement chirurgical concerne les complications des ECUN (perforation, péritonite en phase aiguë, sténoses digestives à distance).

La première mesure est l'arrêt de l'alimentation entérale pour induire un repos digestif. La durée d'arrêt alimentaire est débattue, entre 1 et 3 semaines en fonction de la gravité du tableau clinique. Certaines équipes attendent la résolution des signes radiologiques avant de reprendre l'alimentation. Parmi les mesures symptomatiques, l'aspiration du contenu gastrique régulière doit être réalisée pendant la durée de l'iléus. La pose d'un cathéter central permettra d'apporter l'hydratation, les électrolytes et les nutriments nécessaires.

Une part importante du traitement réside également dans l'antibiothérapie ciblée sur les germes digestifs. Cette antibiothérapie pourra être ajustée en fonction des prélèvements bactériologiques réalisés et de l'écologie bactérienne locale (20-30% de bactériémies retrouvées dans les hémocultures (60), ponctions péritonéales). Une méta-analyse de la Cochrane insiste sur l'absence de preuves suffisantes recommandant un traitement antibiotique particulier (61). En général, une association de trois antibiotiques est utilisée de manière empirique comprenant la vancomycine, la gentamycine et soit la clindamycine, soit le métronidazole, soit l'association piperacilline-tazobactam. La durée de traitement dépend de l'évolution clinique, en général de 7 à 15 jours.

La décision chirurgicale reste difficile à poser. En effet, réaliser une exploration chirurgicale chez un enfant prématuré est source de déstabilisation hémodynamique, en particulier dans le cadre d'un sepsis. L'indication formelle en phase aiguë est la perforation intestinale, conséquence d'une nécrose transmurale de la paroi digestive se manifestant par un pneumopéritoine. Néanmoins, la discussion d'une exploration chirurgicale en dehors du cadre d'un pneumopéritoine se pose devant des signes indirects suspectant une perforation intestinale occulte : détérioration clinique et biologique, l'apparition d'une ascite ou d'une masse abdominale (62).

Deux attitudes chirurgicales de première intention sont débattues dans la littérature : le drainage percutané et la laparotomie exploratrice. Le drainage percutané a été proposé dans les années 70 comme mesure provisoire de sauvegarde chez les enfants extrêmement instables afin de les préparer à une laparotomie (63). Le geste consiste en la mise en place d'un drain dans la cavité abdominale via

une courte incision de la fosse iliaque droite, le plus souvent sous anesthésie locale. Ce drain peut permettre éventuellement de réaliser des lavages. Le drain sera ôté progressivement dès l'amélioration clinique. Cette technique permet de stabiliser l'enfant avant une chirurgie plus lourde qu'est la laparotomie (64). Le drainage péritonéal de première intention est dans certains cas le seul geste curateur, mais dans 25 à 77% des cas, une laparotomie secondaire devra être réalisée devant la non résolution de l'épisode (64,65). Les enfants nécessitant une laparotomie secondaire seraient néanmoins plus exposés à une insuffisance intestinale se traduisant par une nutrition parentérale prolongée que les enfants ayant eu uniquement un drainage (66).

Lors d'une laparotomie, le bilan lésionnel peut être réalisé, en particulier l'extension de la maladie. Le geste chirurgical consiste le plus souvent en la réalisation d'une double entérostomie en zone saine associée parfois à une résection intestinale. Certaines équipes proposent une anastomose digestive d'emblée avec des complications chirurgicales post-opératoires faibles (67). L'intestin du nouveau-né a un potentiel de récupération élevé. Ainsi, dans le cadre d'une ECUN concernant une grande partie de l'intestin, voire la totalité (ECUN *totalis*), il est conseillé de réséquer uniquement les segments nécrotiques, de placer des drains abdominaux, et de programmer un *second-look* quelques jours plus tard afin de préserver un maximum de longueur d'intestin grêle (68).

La place de la laparoscopie dans la prise en charge initiale des ECUN reste à définir. La laparoscopie permet de réaliser le bilan lésionnel, de repérer une perforation digestive, de placer un drain péritonéal. Elle pourrait être indiquée dans les cas douteux, limitant ainsi les laparotomies blanches (69).

5- Devenir

Le taux de mortalité observé est de 20 à 30 % mais est largement dépendant de nombreux paramètres tels que le terme de naissance, le poids de naissance et la gravité du tableau clinique, en particulier la nécessité de réaliser une intervention chirurgicale (70–72). Il n'a pas été montré de différence en terme de mortalité post-opératoire, de durée de nutrition parentérale, de durée d'hospitalisation entre laparotomie et drainage péritonéal premier (64,73,74). Ceci a été confirmé par une méta-analyse de la Cochrane (2011) (75).

Les complications chirurgicales concernent les stomies (prolapsus, sténose, pertes hydro-électrolytiques), la paroi abdominale (abcès de paroi, éviscération, éventration), et la réalisation de

résections intestinales étendues, source du syndrome de grêle court. Le syndrome du grêle court survient dans environ 10% des ECUN opérées (71), ce qui représente la première cause du syndrome grêle court du nouveau-né (35% des cas) (76). Il se manifeste par une malabsorption qui nécessite une alimentation parentérale au long cours. Ces enfants sont à risque de sepsis, de cirrhose hépatique et sont candidats à la greffe multi-organe (foie et intestin grêle).

Les sténoses digestives surviennent dans 10 à 40 % des cas de ECUN et ne semblent pas être liées à la gravité de l'épisode, ni aux facteurs épidémiologiques (71,77,78). Elles se manifestent le plus souvent entre 1 et 3 mois après la survenue de l'épisode d'ECUN. D'un point de vue clinique, ces sténoses se manifestent par des difficultés de prise alimentaire voire par une occlusion intestinale. Elles nécessitent une résection-anastomose. Il est recommandé de réaliser une opacification digestive préopératoire avant la remise en continuité digestive si une stomie avait été réalisée au cours de l'intervention initiale (79).

Le rétablissement de continuité est réalisé à distance (8 à 12 semaines) en fonction de l'état général de l'enfant. Cette remise en continuité peut être avancée dans le temps en cas de troubles hydro-électrolytiques importants et de signes de guérison de l'ECUN.

C- Les perforations intestinales isolées (PII)

1- Description

Les PII représentent le principal diagnostic différentiel des ECUN. Les PII surviennent chez 2 à 3% des prématurés de petit poids de naissance (<1500 grammes) et chez 5% des prématurés de poids de naissance extrêmement faible (<1250 grammes). Tous les segments digestifs, exceptés l'œsophage et le rectum, peuvent être touchés par une PII, avec une prédominance pour l'iléon terminal (80). Les perforations gastriques, par leurs facteurs associés (malformations trachéo-oesophagiennes) et par leur pronostic (plus sombre) semblent être une pathologie distincte (81,82). D'un point de vue macroscopique, les PII se distinguent des ECUN par une perforation isolée avec peu ou pas de signes inflammatoires (ou limités autour de la perforation) (figure 9A). La réaction péritonéale est secondaire à la péritonite stercorale qui en découle. D'un point de vue histologique, on retrouve généralement une plage de nécrose hémorragique isolée et bien définie, ce qui la différencie de l'ECUN.

2- Mécanismes impliqués

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue d'une PII sont largement méconnus. Des cas rapportés ont montré un aspect d'amincissement de la couche musculaire lisse de l'intestin en rapport avec la perforation (83–87) (figure 9B). Une autre hypothèse concerne le rôle potentiel du monoxyde d'azote (NO). Un modèle murin *Knock-Out* pour l'enzyme épithéliale synthétisant le NO présente une susceptibilité accrue aux perforations intestinales isolées en particulier après une exposition à l'indométhacine et/ou aux corticoïdes (88). Des taux anormalement élevés de cortisol ont également été mis en évidence chez les enfants présentant une PII qui pourraient être reliés à la prise d'anti-inflammatoires (89,90).

3- Présentation

Les PII se différencient également des ECUN par leurs présentations cliniques. Les PII concernent classiquement les enfants de poids de naissance inférieur à 1000 grammes, dans leurs premiers jours de vie (91), avant même le début de l'alimentation entérale. L'entrée dans la maladie est brutale avec apparition soudaine d'un pneumopéritoine suivie de signes systémiques secondaires à la péritonite. Dans certains cas, un abdomen bleuté est constaté à l'examen clinique. Les radiographies d'ASP réalisées quelques jours avant la perforation montrent une rareté des gaz intestinaux (80). Après la perforation, cette radiographie retrouve un pneumopéritoine (inconstant chez les prématurés de terme inférieur à 25 SA) sans signe de pneumatose ni d'aéroportie. La distinction entre ECUN et PII est finalement posée par l'aspect de l'intestin au cours de l'exploration chirurgicale qui retrouve une perforation intestinale avec une inflammation limitée autour de la perforation (figure 9A).

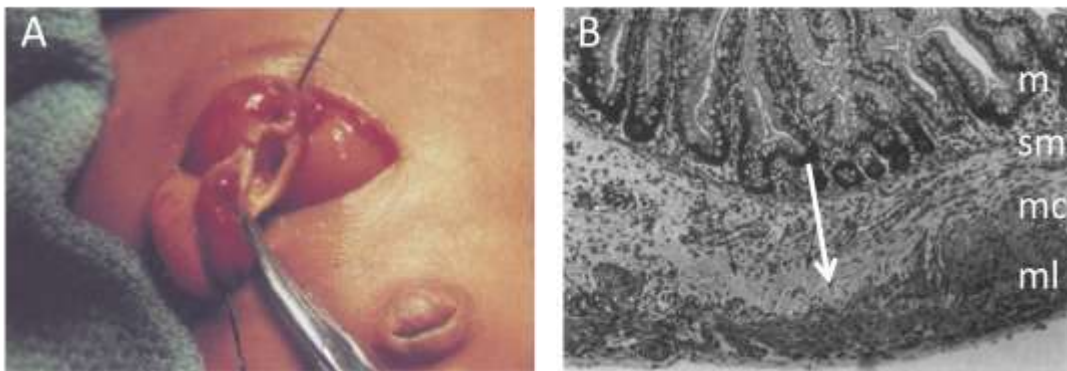


Figure 9 : Aspect per-opératoire d'une perforation intestinale isolée de l'iléon et aspect histologique d'une hypoplasie du muscle circulaire.

L'aspect per-opératoire (A) retrouve une perforation intestinale sans inflammation sur le reste de l'intestin (92). L'analyse histologique retrouve une muqueuse (m), une sous-muqueuse (sm) et une couche musculaire longitudinale (ml) sans particularité. La couche musculaire circulaire (mc) peut être absente dans certaines zones (flèche blanche) (B) (92).

Par la présence de ces différences cliniques et radiologiques, il a été montré que dans 95% des cas les PII pouvaient être différenciées des ECUN en pré-opératoire (93). Cette distinction est importante à prendre en compte notamment lors de la prise de décision thérapeutique.

4- Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des PII est chirurgicale. Cette décision est d'autant plus pertinente que le pronostic général de cette pathologie est bien meilleur que les ECUN (91). Comme pour les ECUN, il existe deux possibilités chirurgicales : le drainage abdominal primaire et la laparotomie exploratrice. L'avantage de la laparotomie est de pouvoir faire le diagnostic positif de la PII, de préciser sa localisation et d'en faire le traitement. Les principes de traitement sont soit une mise en stomie de la perforation, soit une courte résection suivie d'une anastomose, soit une suture simple de la perforation parfois protégée par une stomie d'amont. Les inconvénients de la laparotomie sont la nécessité d'une chirurgie secondaire en cas de stomie, la durée opératoire plus longue. Le drainage péritonéal premier se réalise selon les mêmes techniques que pour les ECUN. En effet, cette technique a été évaluée sur des échantillons d'enfants ayant une perforation digestive attribuée initialement à une ECUN. C'est lors de la laparotomie secondaire (dans les cas où elle était nécessaire) que les auteurs rectifiaient le diagnostic. Peu d'études ont comparé les deux techniques chirurgicales uniquement en cas de PII. Néanmoins deux études ont rapporté que le drainage péritonéal pouvait avoir une place en cas de mesure de sauvegarde afin de stabiliser l'enfant (94,95). La méta-analyse de la Cochrane (2011) a montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de mortalité ou de durée de nutrition parentérale entre drainage initial et laparotomie en analysant les deux études randomisées et contrôlées sur le sujet (75). Une prise en charge alternative consiste en une ponction percutanée de l'épanchement péritonéal (96). Cette ponction pourrait dans certains cas faire régresser le tableau clinique. La ponction est réalisée sous anesthésie locale ou sédation, permet de décompresser la cavité péritonéale et réaliser des prélèvements bactériologiques. La procédure peut être répétée plusieurs fois en fonction de la récurrence du pneumopéritoine et de la tolérance clinique.

5- Devenir

La mortalité observée chez les enfants présentant une PII est plus faible que chez les ECUN, estimée entre 10 et 30% des cas (80,91). Par ailleurs, le pronostic digestif est excellent, et peu de complications chirurgicales ont été rapportées. Le développement neurologique est également meilleur que chez les enfants présentant une ECUN (97).

D- Diagnostics différentiels

Une autre cause de maladie digestive du prématuré est l'entérite virale qui provoque des épidémies au sein des unités de soins intensifs. Cette pathologie iatrogène est de transmission manuportée. Néanmoins, à la différence des ECUN, les enfants ne présentent pas d'iléus à la phase initiale de la maladie, mais des selles sanglantes qui sont la conséquence de l'entérite (98–100). La distension abdominale observée est secondaire à l'apparition d'un troisième secteur digestif. D'un point de vue radiologique, la pneumatose intestinale est inconstante. Par ailleurs, d'autres organes peuvent être touchés par l'infection, comme la sphère urologique et les méninges. Les hémocultures peuvent montrer une translocation bactérienne d'origine digestive comme conséquence de la rupture de la barrière intestinale secondaire à l'entérite. Le diagnostic est fortement suspecté en cas de présence d'une épidémie au sein du service et de cas sentinelles alimentés au-delà de 120 mL/jour (avec un transit établi) permettant la transmission au personnel soignant.

But du travail

Le but de ce travail était :

- 1) D'étudier les facteurs de risque des deux composantes principales des pathologies intestinales acquises du prématuré que sont l'ECUN et les PII,
- 2) De décrire la prise en charge chirurgicale initiale et le devenir à court et moyen terme au CHU de Nantes sur une période de 16 ans.

Etude clinique

A- Méthode

1- Recueil des données

Dans un premier temps, les données ont été recueillies par l'intermédiaire d'une base de données prospective mise en place dans le service de soins intensifs et de réanimation néonatale du CHU de Nantes. Les enfants nés avant 33 SA entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2010, hospitalisés au CHU de Nantes ont été inclus dans l'étude. Les enfants présentant une malformation congénitale, notamment d'origine digestive ou cardiaque ont été exclus de l'analyse. Les données ont été collectées par le médecin en charge de l'enfant. Le recueil de ces données concernait des informations sur le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et les données médicales concernant l'enfant, du jour de sa naissance à sa sortie d'hospitalisation.

Dans un second temps, tous les dossiers concernant les enfants opérés ont été consultés aux archives du CHU de Nantes. Le but de cette démarche était de vérifier le diagnostic posé par analyse du compte-rendu opératoire et de préciser la chronologie des événements et des traitements par analyse des feuilles de température.

2- Définitions

a- ECUN vs PII

Dans cette étude nous avons distingué les ECUN des PII selon des critères cliniques (anamnèse, présentation clinique et radiologique) mais également macroscopiques de l'intestin lors de l'intervention (compte-rendu opératoire). L'aspect macroscopique du péritoine n'a pas été pris en compte, témoignant de la péritonite associée plus que de la maladie digestive causale.

Le diagnostic d'ECUN a été porté devant un tableau clinique évocateur et reporté au delà du stade 2 de Bell (tableau 2). En cas de présentation clinique favorable, un traitement médical associant repos digestif et antibiothérapie a été instauré. Les ECUN ont été considérées comme opérées (ECUN-o) si une chirurgie était nécessaire en phase aiguë (excluant les chirurgies secondaires des séquelles des ECUN à type de sténose digestive).

Les PII ont été suspectées par l'anamnèse de la pathologie (apparition soudaine d'un pneumopéritoine) et confirmées par analyse du compte-rendu opératoire retrouvant une perforation intestinale isolée, sans lésion inflammatoire du reste du tube digestif. Néanmoins, certains enfants ont présenté plusieurs perforations digestives étagées constatées lors de l'exploration chirurgicale. Ces patients ont été inclus dans le groupe PII par le caractère isolé de chaque perforation.

b- Autres données recueillies

Nous avons reporté les différentes données concernant les caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et de l'hospitalisation. Le Z-score du poids de naissance a été calculé selon la formule suivante : $Z\text{-score} = (\text{poids observé} - \text{poids prédit}) / (\text{écart-type prédit})$ en utilisant les courbes de référence de poids en fonction de l'âge gestationnel (101). Ce calcul permet de quantifier l'hypotrophie.

Les grossesses ont été considérées comme multiples lorsqu'elles aboutissaient à la naissance d'au moins deux fœtus vivants. Le statut placentaire (chorionicité) ou amniotique n'a pas été pris en compte. L'hypertension artérielle maternelle et le diabète maternel répondaient aux critères de l'Organisation Mondiale de la Santé et étaient notifiés dans le dossier obstétrical sans tenir compte de l'ancienneté de la pathologie, ni de son caractère gestationnel. Lors de l'accouchement, la présentation céphalique était opposée aux présentations dites compliquées (siège et présentation transverse). Un traitement par corticoïdes prénatal (maturation pulmonaire) a été pris en compte à partir d'une injection de dexaméthasone ou de betaméthasone, quelle que soit le délai avant la naissance. L'indication de césarienne était posée par l'équipe obstétricale, qu'elle soit programmée ou de sauvetage. Le délai par rapport au travail (avant ou pendant) n'a pas été pris en compte.

Un traitement antibiotique empirique préventif était initié dans les 24 premières heures de vie. L'indication de ce traitement était sous la responsabilité du médecin en charge de l'enfant et était prescrit en cas de risque accru d'infection materno-fœtale. Ces traitements étaient délivrés après les prélèvements bactériologiques (gastriques). La durée du traitement antibiotique préventif était également sous la responsabilité du médecin en charge de l'enfant, ceux-ci arrêtés généralement en cas d'amélioration clinique et d'examens bactériologiques négatifs. Ces traitements ont été considérés comme « courts » si leur durée était strictement inférieure à 3 jours ou « prolongés » au-delà de 3 jours. Le canal artériel persistant a été évalué par échographie doppler et un traitement a été mis en place en cas nécessité clinique associée à des signes échographiques. En première intention, un traitement

médical par indométhacine (avant 2003) puis par ibuprofène était prescrit. Les procédures chirurgicales étaient réservées en seconde ligne. La mortalité a été prise en compte uniquement lors de l'hospitalisation initiale.

3- Analyse statistique

Dans un premier temps, deux analyses univariées ont été réalisées afin de comparer les ECUN ou les PII aux contrôles. Les variables continues ont été comparées par tests paramétriques ou non paramétriques en fonction des conditions d'applications de ces tests. Les variables discontinues ont été analysées par un test du chi-2 avec si besoin la correction de Yates.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé deux analyses multivariées afin de tester l'effet temps et l'effet de différents facteurs de risques périnataux à la survenue d'ECUN et de PII.

Tous les tests réalisés étaient bilatéraux avec un risque alpha de 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SPSS 15.0 et le logiciel Prism 5.

B- Résultats

Entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2010, 3464 enfants répondaient aux critères d'inclusion, à savoir, un terme de naissance inférieur à 33 SA et l'absence de pathologie malformative. L'âge gestationnel moyen était de 29.5 ± 2.3 SA pour un poids de naissance moyen de 1306 ± 429 grammes. Le taux de mortalité global était de 10.7 % (n=371).

Trois groupes ont été distingués : un groupe contrôle exempt de pathologie digestive (n=3306), un groupe ECUN (n=136) et un groupe PII (n=24) (figure 10).

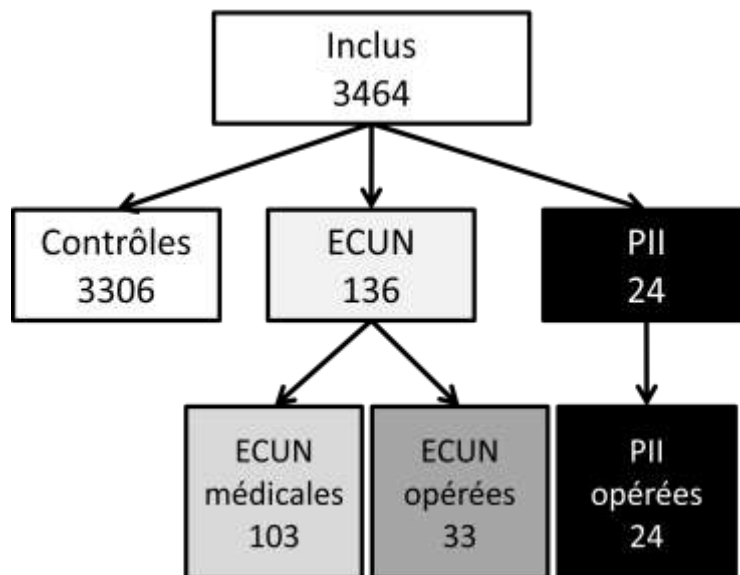


Figure 10 : Répartition des enfants dans les différents groupes.

1- Description des échantillons

Les données sont présentées dans le tableau 5 et les figures 11 et 12.

a- Groupe contrôle

Le groupe contrôle comportait 3306 enfants dont 55.4 % (n=1831) de garçons (sex-ratio = 1.2). Le terme de naissance moyen était de 29.5 ± 2.2 SA pour un poids de naissance moyen de 1319 ± 418 grammes. 71.2 % (n=2352) des enfants de ce groupe avaient un poids de naissance supérieur à 1000 grammes et les enfants présentant un petit poids de naissance (Z-score du poids de naissance inférieur à -2) représentaient 2.6 % (n=87) du groupe. Les enfants nés en dehors du CHU de Nantes représentaient 16.7 % (n=552).

Des lésions cérébrales ont été retrouvées chez 6.9 % (n=228) des patients. La durée moyenne d'hospitalisation chez les survivants était de 44.4 ± 31.0 jours. La mortalité observée était de 10.1 % (n=333).

b- ECUN

Le groupe ECUN comportait 136 enfants dont 53.7 % (n=73) de garçons (sex-ratio = 1.2). L'incidence des ECUN était de 3.9 % sur l'ensemble de la période de recrutement, avec néanmoins une diminution significative au cours du temps de l'étude (1995-1998 : 9.0 %, 1999-2002 : 4.0 %, 2003-2006 : 2.2 %, 2007-2010 : 1.9 %) (figure 13). Cette tendance a été confirmée par une analyse multivariée par régression logistique ajustée sur la première période de l'étude (1995-1998) (tableau 4).

Le terme de naissance moyen était de 28.2 ± 2.3 SA pour un poids de naissance moyen de 1022 ± 296 grammes. 40.4 % (n=55) des enfants de ce groupe avaient un poids de naissance supérieur à 1000 grammes et les enfants présentant un petit poids de naissance (Z-score du poids de naissance inférieur à -2) représentaient 7.3 % (n=10) des enfants du groupe. Les enfants nés en dehors du CHU de Nantes représentaient 19.1 % (n=26).

Dans le groupe ECUN, 24.3 % (n=33) ont été opérés en phase aiguë de la pathologie. La proportion de garçons était de 53.7 % (n=73) (sex-ratio = 1.2), le terme de naissance moyen était de 27.3 ± 1.8 SA pour un poids de naissance moyen de 979 ± 236 grammes. 21.2 % (n=7) des enfants de ce

groupe avaient un poids de naissance supérieur à 1000 grammes. Les enfants nés en dehors du CHU de Nantes représentaient 24.2 % des enfants (n=8).

c- PII

Le groupe PII comportait 24 enfants dont 50.0 % (n=12) de garçons (sex-ratio = 1). L'incidence des PII était de 0.6 % au cours de la période de recrutement (1995-1998 : 0.3 %, 1999-2002 : 0.4 %, 2003-2006 : 0.7 %, 2007-2010 : 1.0 %) (figure 13). L'analyse multivariée ajustée sur la première période de l'étude (1995-1998) ne montrait pas de différence significative au cours du temps (tableau 4).

Le terme de naissance moyen était de 27.3 ± 2.7 SA pour un poids de naissance moyen de 904 ± 241 grammes. 25.0 % (n=6) des enfants de ce groupe avaient un poids de naissance supérieur à 1000 grammes et les enfants présentant un petit poids de naissance (Z-score du poids de naissance inférieur à -2) représentaient 8.3 % (n=2) des enfants de ce groupe. Les enfants nés en dehors du CHU de Nantes représentaient 16.7 % (n=4).

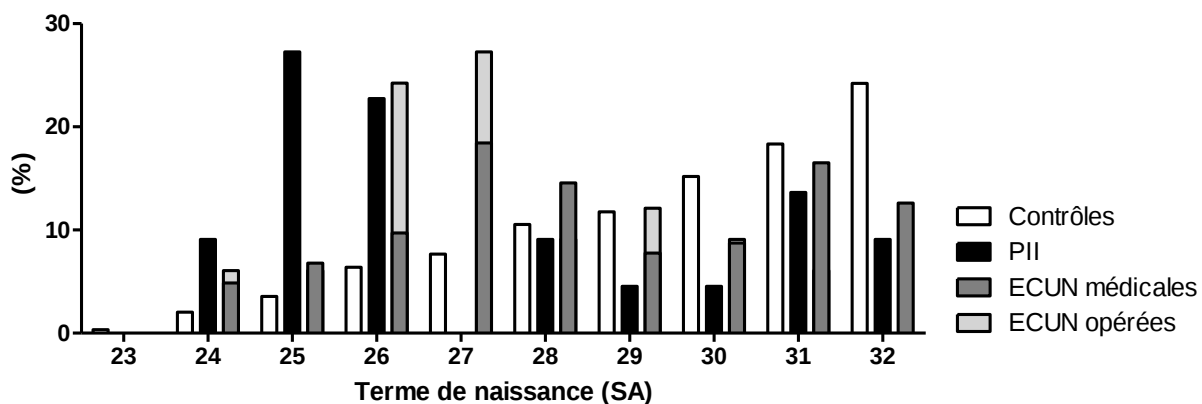


Figure 11: Distribution des PII, ECUN médicales et ECUN opérées en fonction du terme de naissance.

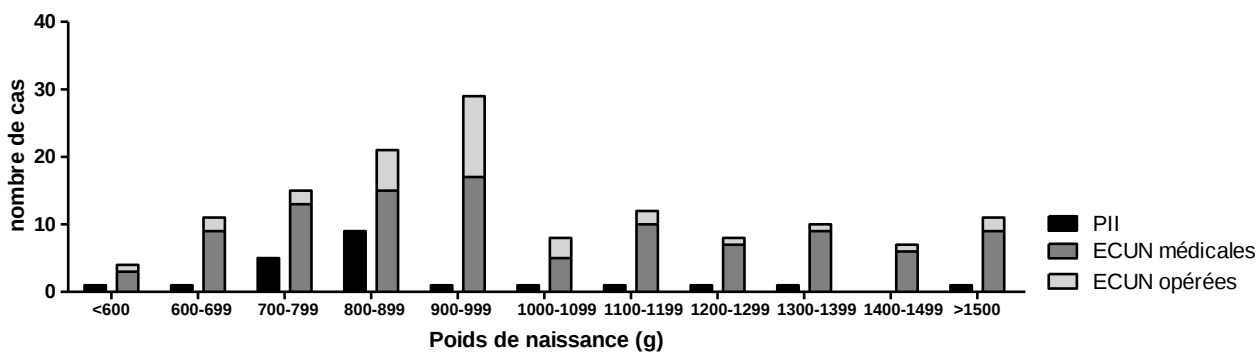


Figure 12 : Incidence des PII, ECUN médicales et ECUN opérées en fonction du poids de naissance.

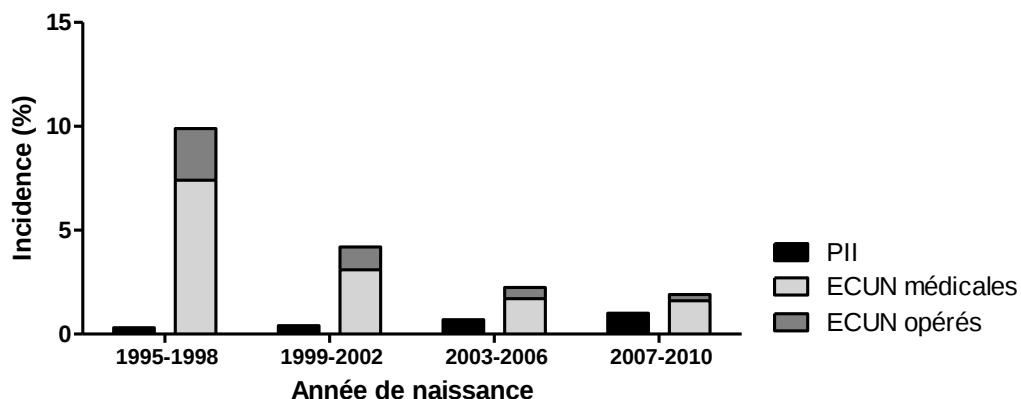


Figure 13 : Incidence des PII, ECUN médicales et ECUN opérées en fonction de la période de l'étude.

	ECUN vs Contrôles		PII vs Contrôles		ECUN vs PII	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Période 1995-1998	1		1		1	
Période 1999-2002	0.5 [0.3-0.8]	<0.01	1.1 [0.2-7.5]	0.9	2.0 [0.3-15.7]	0.5
Période 2003-2006	0.3 [0.2-0.6]	<0.01	2.4 [0.4-14.4]	0.3	4.6 [0.6-33.5]	0.1
Période 2007-2010	0.2 [0.1-0.4]	<0.01	3.1 [0.5-17.4]	0.2	5.4 [0.6-45.6]	0.1

Tableau 4 : Analyse multivariée portant sur l'année de naissance.

	Témoins 3306	ECUN 136	ECUN-o 33	PII 24
Caractéristiques de l'enfant				
Age gestationnel, SA (±SD)	29.5 ± 2.2	28.2 ± 2.3	27.3 1.8	27.3 ± 2.7
Age gestationnel <28 SA, % (n)	30.5 (1008)	58.9 (80)	72.7 (24)	62.5 (15)
Poids de naissance, g (±SD)	1319 ± 418	1022 ± 296	979 ± 236	904 ± 241
Poids de naissance > 1000 g, % (n)	71.2 (2352)	40.4 (55)	21.2 (7)	25.0 (6)
Z-score poids de naissance <-2, % (n)	2.6 (87)	7.3 (10)	0 (0)	8.3 (2)
Z-score poids de naissance > -1, % (n)	79.9 (2641)	68.4 (93)	90.9 (30)	70.8 (17)
Nés en dehors du CHU, % (n)	16.7 (552)	19.1 (26)	24.2 (8)	16.7 (4)
Caractéristiques de la grossesse				
Grossesse multiple, % (n)	29.8 (985)	22.1 (30)	24.2 (8)	50.0 (12)
Diabète maternel, % (n)	4.1 (135)	2.2 (3)	0 (0)	4.2 (1)
Hypertension artérielle maternelle, % (n)	16.9 (559)	15.4 (21)	6.1 (3)	8.3 (2)
Corticothérapie prénatale, % (n)	61.8 (2042)	52.2 (71)	51.5 (17)	62.5 (15)
Césarienne, % (n)	60.5 (2001)	58.1 (79)	48.5 (16)	54.2 (13)
Présentation eutocique, % (n)	78.4 (2593)	29.4 (40)	69.7 (23)	8.3 (2)
Caractéristiques néonatales				
Traitement par surfactant, % (n)	57.2 (1415)	50.0 (68)	57.6 (19)	54.2 (13)
Traitement canal artériel persistant, % (n)	12.6 (416)	20.6 (28)	27.3 (9)	33.3 (8)
Traitement médical canal artériel persistant, % (n)	11.4 (377)	17.6 (24)	24.2 (8)	33.3 (8)
Traitement chirurgical canal artériel persistant, % (n)	2.3 (77)	5.9 (8)	6.1 (2)	4.2 (1)
Utilisation de catécholamines, % (n)	3.9 (129)	5.1 (7)	6.1 (2)	37.5 (9)
Catheter ombilical artériel, % (n)	2.4 (80)	9.6 (13)	9.1 (3)	4.2 (1)
Catheter ombilical veineux, % (n)	55.6 (1837)	79.4 (108)	78.8 (26)	70.8 (17)
Traitement par NO inhalé, % (n)	5.0 (164)	7.3 (10)	12.1 (4)	20.8 (5)
Absence de traitement antibiotique empirique, % (n)	22.1 (732)	36.8 (50)	30.3 (10)	20.8 (5)
Traitement antibiotique empirique de courte durée, % (n)	62.5 (2066)	44.1 (60)	36.4 (12)	33.3 (8)
Traitement antibiotique empirique de longue durée, % (n)	15.3 (507)	19.1 (26)	33.3 (11)	50.0 (11)
Devenir				
Décès, % (n)	10.1 (333)	25.0 (34)	33.3 (11)	12.5 (3)
Lésion cérébrale, % (n)	6.9 (228)	13.2 (18)	15.1 (5)	8.3 (2)
Hémorragie ventriculaire stade III-IV, % (n)	3.8 (126)	5.1 (7)	9.1 (3)	8.3 (2)
Durée hospitalisation survivants, jours (± SD)	44.4 ± 31.0	77.5 ± 40.7	101.8 ± 55.4	84.1 ± 51.6

Tableau 5 : Caractéristiques descriptives des différents groupes.

	ECUN vs Témoins	ECUN-o vs m-NEC	ECUN-o vs PII	PII vs Témoins
Caractéristiques de l'enfant				
Age gestationnel	<0.01	<0.01	ns	<0.01
Age gestationnel <28 SA	<0.01	0.06	ns	<0.01
Poids de naissance	<0.01	ns	ns	<0.01
Poids de naissance > 1000 g	<0.01	<0.01	ns	<0.01
Z-score poids de naissance <-2	<0.01	0.06	0.08	0.2
Z-score poids de naissance > -1	<0.01	<0.01	ns	ns
Nés en dehors du CHU	ns	ns	ns	ns
Caractéristiques de la grossesse				
Grossesse multiple	0.052	ns	<0.05	<0.05
Diabète	ns	ns	ns	ns
Hypertension artérielle	ns	ns	ns	ns
Corticothérapie prénatale	<0.05	ns	ns	ns
Césarienne	ns	ns	ns	ns
Présentation eutocique	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Caractéristiques néonatales				
Traitement par surfactant	0.097	ns	ns	ns
Traitement canal artériel persistant	<0.01	ns	ns	<0.01
Traitement médical canal artériel persistant	<0.05	ns	ns	<0.01
Traitement chirurgical artériel persistant		ns	ns	ns
Utilisation de catécholamines	ns	ns	<0.01	<0.01
Catheter ombilical artériel	<0.01	ns	ns	ns
Catheter ombilical veineux	<0.01	ns	ns	<0.05
Traitement par NO inhalé	ns	ns	ns	<0.01
Absence de traitement antibiotique empirique	<0.01	ns	ns	ns
Traitement antibiotique empirique de courte durée	<0.01	ns	ns	<0.01
Traitement antibiotique empirique de longue durée	ns	<0.05	ns	<0.01
Devenir				
Décès	<0.01	ns	0.1	ns
Lésion cérébrale	<0.01	ns	ns	ns
Hémorragie ventriculaire stade III-IV	ns	ns	ns	ns
Durée hospitalisation survivants	<0.01	<0.01	ns	<0.01
Durée hospitalisation décès	<0.01	0.09	ns	<0.05

Tableau 6 : Résultats de l'analyse univariée.

2- Facteurs de risques

a- Associés aux ECUN

i. Analyse univariée

L'analyse univariée (tableau 6) a montré que les enfants présentant une ECUN avaient un âge gestationnel et un poids de naissance plus petit que les enfants du groupe contrôle. La proportion d'enfants ayant un petit poids de naissance défini par un Z-score du poids de naissance inférieur à -2, était plus importante chez les enfants ayant une ECUN par rapport aux enfants du groupe contrôle. La proportion d'enfants issus d'une grossesse multiple était plus faible dans le groupe ECUN que dans le groupe contrôle. Les corticothérapies prénatales étaient moins fréquentes dans le groupe ECUN que dans le groupe contrôle. Les accouchements eutociques étaient moins fréquents dans le groupe ECUN que dans le groupe contrôle, alors que la proportion de césarienne était comparable dans les deux groupes.

Les procédures de fermeture du canal artériel (globales, médicales et chirurgicales) étaient plus fréquentes dans le groupe ECUN par rapport au groupe contrôle. L'utilisation de cathéters ombilicaux (artériel et veineux) était plus fréquente dans le groupe ECUN que dans le groupe contrôle. Enfin, une antibiothérapie probabiliste néonatale de courte durée était moins fréquemment observée dans le groupe ECUN par rapport au groupe contrôle à la faveur de l'absence de traitement.

ii. Analyse multivariée

En ajustant le calcul de l'Odds ratio par régression logistique (tableau 7) sur un Z-score de poids de naissance normal (Z-score > +0.5), les ECUN étaient associées à un Z-score de poids de naissance inférieur à -1 (aOR=2.1; [1.1 ; 3.9] ; p=0.02) et inférieur à -2 (aOR=4.4; [1.8 ; 10.4] ; p<0.001). L'ajustement sur l'âge gestationnel le plus élevé (32 SA) a montré un risque de développer une ECUN d'autant plus élevé que le terme est petit (24-25 SA : aOR=5.5; [2.5 ; 12.0] ; p<0.001 ; 26-27 SA : aOR=6.9; [3.6 ; 13.1] ; p<0.001 ; 28-29 SA : aOR=2.9; [1.5 ; 5.8] ; p<0.001 ; 30-31 SA : aOR=2.1; [1.1 ; 4.1] ; p=0.03). Une association entre ECUN et présentation non-eutocique lors de l'accouchement a également été retrouvée (aOR=1.5; [1.0 ; 2.3] ; p=0.03). Enfin, après ajustement sur l'absence de traitement antibiotique probabiliste à la naissance, la survenue d'ECUN était inversement associée à un traitement de courte durée (aOR=0.4; [0.3 ; 0.6] ; p<0.001) et de longue durée (aOR=0.6; [0.3 ; 0.9] ; p=0.03).

b- Associés aux PII

i. Analyse univariée

L'analyse univariée (tableau 6) a montré que les enfants du groupe PII avaient un terme et un poids de naissance plus petit que les enfants du groupe contrôle. La proportion d'enfants ayant un poids de naissance supérieur à 1000 grammes était moins importante chez les enfants ayant une PII par rapport aux enfants du groupe contrôle. La proportion d'enfants issus d'une grossesse multiple était plus importante dans le groupe PII par rapport au groupe contrôle. Les accouchements eutociques étaient moins fréquents dans le groupe PII que dans le groupe contrôle, alors que la proportion de césarienne était comparable entre les deux groupes.

Les procédures de fermeture du canal artériel (médicales) étaient plus fréquentes dans le groupe PII par rapport au groupe contrôle. L'utilisation de cathéters ombilicaux veineux (uniquement), de catécholamines et de monoxyde d'azote, était plus fréquente dans le groupe PII que dans le groupe contrôle. Enfin, une antibiothérapie probabiliste néonatale de courte durée était moins fréquemment observée dans le groupe PII par rapport au groupe contrôle à la faveur des durées longues de traitement.

ii. Analyse multivariée

En ajustant le calcul de l'Odds ratio par régression logistique (tableau 7) sur un Z-score de poids de naissance normal (Z-score > +0.5), nous avons observé une tendance sur l'association entre la survenue de PII et un Z-score de poids de naissance inférieur à -2. L'ajustement sur l'âge gestationnel le plus élevé (32 SA) a montré un risque de développer une PII uniquement pour les enfants nés avant 25 SA (aOR=17.4; [3.1 ; 96.2] ; $p<0.001$). Il a été montré également une association entre la survenue de PII et les grossesses multiples (aOR=1.2; [1.2 ; 6.9] ; $p=0.02$). Enfin, un traitement antibiotique prolongé était associé à la survenue de PII (aOR=4.1; [1.04 ; 16.5] ; $p=0.05$).

	ECUN (n=136)			PII (n=24)		
	aOR	95% IC	p	aOR	95% IC	p
Caractéristiques de l'enfant						
Z-score du poids de naissance						
> +0.5	1			1		
< -2	4.38	[1.85; 10.38]	<0.001	5.36	[0.82; 35.13]	0.08
-2; -1.01	2.12	[1.14; 3.95]	0.02	1.00	[0.21; 4.78]	1
-1; -0.51	1.56	[0.83; 2.91]	0.17	0.75	[0.16; 3.42]	0.71
-0.5; +0.5	0.98	[0.57; 1.67]	0.94	0.74	[0.24; 2.31]	0.6
Age gestationnel (SA)						
≥ 32	1			1		
24-25	5.49	[2.5; 12.05]	<0.001	17.41	[3.15; 96.18]	<0.001
26-27	6.91	[3.64; 13.1]	<0.001	3.72	[0.69; 20.23]	0.13
28-29	2.95	[1.51; 5.77]	<0.001	1.37	[0.22; 8.53]	0.74
30-31	2.09	[1.08; 4.06]	0.03	1.51	[0.27; 8.45]	0.64
Sexe (mâle)	0.98	[0.68; 1.39]	0.89	1.13	[0.47; 2.73]	0.79
Caractéristiques de la grossesse						
Grossesse multiples	0.71	[0.46; 1.08]	0.11	2.86	[1.18; 6.88]	0.02
Hypertension maternelle	0.64	[0.38; 1.11]	0.11	0.46	[0.09; 2.34]	0.35
Présentation non eutocique	1.55	[1.04; 2.31]	0.03	0.3	[0.07; 1.33]	0.11
Césarienne	0.74	[0.49; 1.13]	0.16	2.23	[0.81; 6.18]	0.12
Caractéristiques néonatales						
Traitement antibiotique empirique						
absent	1			1		
≤ 2 jours	0.43	[0.29; 0.65]	<0.001	1.04	[0.26; 4.1]	0.96
> 3 jours	0.56	[0.33; 0.94]	0.03	4.13	[1.04; 16.52]	0.05

Tableau 7 : Résultats de l'analyse multivariée.

c- Comparaison des facteurs de risques

Par analyse univariée, nous avons montré que les grossesses multiples, les présentations non eutociques et l'usage de catécholamines étaient plus fréquents dans le groupe PII par rapport au groupe ECUN. Ces données ont été confirmées par l'analyse multivariée (sauf pour les catécholamines, non testées) (tableau 8).

	ECUN vs PII		
	OR	(95% CI)	p
Age gestationnel	0.96	(0.71-1.30)	0.79
Z-score du poids de naissance	1.13	(0.86-1.48)	0.37
Score APGAR à 1 minute <4	1.36	(0.3-6.18)	0.69
Grossesse multiple	3.73	(1.11-12.51)	0.03
Présentation non eutocique	0.15	(0.03-0.89)	0.04
Césarienne	1.92	(0.51-7.24)	0.34
Absence de traitement antibiotique empirique	1		0.24
Traitement antibiotique empirique de courte durée	1.63	(0.32-8.27)	0.56
Traitement antibiotique empirique de longue durée	4.97	(0.71-34.93)	0.11
Cathéter ombilical artériel	1.02	(0.06-17.86)	0.99
Traitement canal artériel persistant	1.86	(0.46-7.55)	0.39
Corticothérapie prénatale	1.49	(0.44-4.99)	0.52

Tableau 8 : Résultats de l'analyse multivariée sur PII vs ECUN

L'analyse des dossiers patients n'a pas montré de différence entre les groupes PII et ECUN-o en terme de traitements médicaux pré-opératoires de type monoxyde d'azote, catécholamines, AINS (tableau 9).

	ECUN-o		PII	
Traitement médical pré-opératoire				
Monoxyde d'azote, % (n)	10.7	(3)	12.5	(3)
Catécholamines				
Absence, % (n)	39.3	(11)	20.9	(5)
Pré-opératoire, % (n)	17.9	(5)	33.3	(8)
Péri-opératoire, % (n)	42.8	(12)	45.8	(11)
CPAP en pré-opératoire, % (n)	32.1	(9)	37.5	(9)
AINS pour cure canal artériel, % (n)	35.7	(10)	33.3	(8)

Tableau 9 : Comparatif des traitements médicaux préopératoires.

3- Données opératoires

a- ECUN-o

Parmi les 136 ECUN, 33 ont été opérées. Seuls 28 dossiers étaient exploitables pour l'analyse des données opératoires (tableau 11). Ce groupe comportait 16 garçons, sex-ratio = 0.57, avec un âge gestationnel moyen de 27.3 ± 1.8 SA pour un poids de naissance moyen de 979 ± 236 grammes. La proportion d'enfant de petit poids de naissance (Z-score pour le poids de naissance supérieur à -1) était de 90.9 % (n=30). Les enfants nés en dehors du CHU représentaient 24.2 % (n=8).

La procédure chirurgicale initiale (tableau 11) s'est déroulée en moyenne à l'âge de 21.6 ± 13.9 jours de vie. La proportion de perforation digestive observée était de 67.9 % (n=19). L'abord chirurgical initial était la laparotomie à l'exception d'un enfant chez qui une exsufflation de la cavité abdominale a été réalisée initialement. Cette ponction a été suivie 5 jours plus tard d'une exploration par laparotomie devant la récurrence du pneumopéritoine et l'aggravation clinique de l'enfant.

Les constatations per-opératoires montraient une inflammation digestive chez tous les enfants, au niveau du jéjunum dans 10.7 % (n=3) des cas, de l'iléon (78.6 % ; n=22), du côlon (53.6 % ; n=15), de l'iléon et du côlon (42.9 % ; n=12) et de manière diffuse dans 7.1 % (n=2) des cas. Les perforations digestives observées étaient retrouvées au niveau du jéjunum (7.1 % ; n=2), de l'iléon (32.1 % ; n=9), du côlon droit (3.6 % ; n=1), du côlon transverse (3.6 % ; n=1) et du côlon gauche (3.6 % ; n=1). Dans 10.7 % (n=3) des cas, les perforations étaient multiples.

Le geste chirurgical (tableau 11) a consisté en la mise en stomie de la perforation (28.6 % ; n= 8), une résection intestinale associée à une stomie (57.1 % ; n= 16), une suture simple de la perforation (7.1 % ; n=2), une résection anastomose (3.6 % ; n=1) ou en une stomie de proche amont (7.1 % ; n=2). Une résection digestive a donc été réalisée chez 60,7 % (n=17) des patients d'une longueur moyenne de $9,9 \pm 10,8$ cm. 92.3 % (n=24) des stomies concernaient l'iléon et 7.7 % (n=2) concernaient le jéjunum.

En post-opératoire, 17.9 % (n=5) des patients ont présenté une complication liée au geste chirurgical (tableau 10) : deux abcès de paroi, une éviscération, un prolapsus stomial et deux épisodes de nécroses intestinales secondaires. Le délai de remise en continuité chez les patients ayant une stomie et ayant survécus était de 80.2 ± 34.4 jours (n=14).

En comparant les ECUN perforées et non perforées au sein du groupe des ECUN opérées (tableau 10), nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux groupes concernant les facteurs de risques, ou le devenir.

	ECUN-o		
	perforée 19	non perforée 9	p
Caractéristiques de l'enfant			
Age gestationnel, SA $\pm$ SD	27.6 $\pm$ 2.0	27.3	ns
Poids de naissance, g $\pm$ SD	1028.1 $\pm$ 253.7	944.4 $\pm$ 153.5	ns
Age à l'intervention, j $\pm$ SD	20.3 $\pm$ 14.2	26.7 $\pm$ 14.4	ns
Caractéristiques de la grossesse et néonatale			
Corticothérapie prénatale, % (n)	52.6 (10)	55.5 (5)	ns
Césarienne, % (n)	36.8 (7)	44.4 (4)	ns
Grossesse multiple, % (n)	31.6 (6)	33.3 (3)	ns
Présentation non eutocique, % (n)	21.0 (4)	33.3 (3)	ns
Catéter veineux ombilical, % (n)	73.7 (14)	88.9 (8)	ns
Traitement du canal artériel persistant, % (n)	31.6 (6)	22.2 (2)	ns
Devenir			
Décès, % (n)	42.1 (8)	33.3 (3)	ns
HIV stade III-IV, % (n)	5.3 (1)	11.1 (1)	ns
Lésion cérébrale, % (n)	15.8 (3)	11.1 (1)	ns

Tableau 10 : Comparaison des ECUN perforées des ECUN non perforées au sein du groupe des ECUN opérées.

b- PII

La procédure chirurgicale initiale (tableau 10) s'est déroulée en moyenne à l'âge de 7.6 ± 5.8 jours de vie. La proportion de perforation digestive observée était de 100.0 % (n=24). Dans la moitié des cas (50.0 %, n=12), une exploration par laparotomie a été réalisée d'emblée, à l'âge de 10.1 ± 6.9 jours de vie. Dans l'autre moitié des cas (50.0 %, n=12), une ponction-exsufflation percutanée de la cavité abdominale a été pratiquée, notamment depuis 2004 (80.0 % ; n=12/15), à l'âge de 15.5 ± 12.0 jours de vie. Le nombre de ponctions était de un (66.7% ; n=8), deux (25.0 % ; n=3) ou trois (8.3 % ; n=1). Néanmoins devant la récurrence du pneumopéritoine et l'aggravation clinique, une exploration chirurgicale par laparotomie a été réalisée chez l'ensemble des enfants ayant eu une ponction-exsufflation après un délai moyen de 10.4 ± 12.0 jours.

Les enfants présentant une perforation avant 3 jours de vie avaient un terme de naissance supérieur aux enfants présentant une perforation après 3 jours de vie (28.7 ± 2.0 SA, $n=7$ vs 26.3 ± 2.5 SA, $n=17$; respectivement, $p<0.05$) et un poids de naissance non différent (995 ± 233 grammes, $n=7$ vs 904 ± 260 grammes, $n=17$; respectivement, $p=0.4$).

L'inflammation digestive (tableau 11) était localisée au niveau de la perforation chez tous les enfants. Les perforations digestives observées étaient retrouvées au niveau du jéjunum (12.5 % ; $n=3$), de l'iléon (83.3 % ; $n=20$), du côlon droit (4.2 % ; $n=1$) et du côlon gauche (4.2 % ; $n=1$). Dans 12.5 % ($n=3$) des cas, les perforations étaient multiples.

Le geste chirurgical (tableau 11) a consisté en la mise en stomie de la perforation (66.7 % ; $n=16$), une résection intestinale associée à une stomie (12.5 % ; $n=3$), une suture simple de la perforation (16.7 % ; $n=4$), une résection-anastomose (4.2 % ; $n=1$), ou en une stomie de proche amont (4.2 % ; $n=1$). Une résection digestive a donc été réalisée chez 16.7 % ($n=4$) des patients, d'une longueur moyenne de 7.0 ± 5.2 cm. 95.0 % ($n=19$) des stomies concernaient l'iléon, 5.0 % ($n=1$) concernaient le côlon.

En post-opératoire, 12.5 % ($n=3$) des patients ont présenté une complication liée au geste chirurgical (tableau 11), tous dans le groupe exsufflation première : une éventration, une sténose stomiale, une fistule digestive traitée médicalement. Le délai de remise en continuité chez les patients ayant une stomie et ayant survécus était de 73.9 ± 28.4 jours.

	ECUN-o (28)		PII (24)	
Age à la chirurgie, j (± SD)	21.6	± 13.9	7.6	± 5.8
Perforation digestive, % (n)	67.9	(19)	100.0	(24)
Type de chirurgie première				
Exsufflation, % (n)	3.6	(1)	58.3	(12)
1 fois, % (n)	100.0	(1)	66.7	(8)
2 fois, % (n)	0	(0)	25.0	(3)
> 2 fois, % (n)	0	(0)	8.3	(1)
Laparotomie, % (n)	96.4	(27)	41.7	(10)
Echec exsufflation, % (n)	100.0	(1)	100.0	(12)
Délai entre exsufflation et laparotomie, j (± SD)	5.0		10.4	± 12.0
Perforation digestive				
Multiples, % (n)	10.7	(3)	12.5	(3)
Jejunum, % (n)	7.1	(2)	13.6	(3)
Iléon, % (n)	32.1	(9)	90.9	(20)
Colôn droit, % (n)	3.6	(1)	4.5	(1)
Colôn transverse, % (n)	3.6	(1)	0	(0)
Colôn gauche, % (n)	3.6	(1)	4.2	(1)
Geste chirurgical définitif				
Mise en stomie de la perforation, % (n)	28.6	(8)	66.7	(16)
Suture simple, % (n)	7.1	(2)	18.2	(4)
Resection-stomie, % (n)	57.1	(16)	13.6	(3)
Resection anastomose, % (n)	3.6	(1)	4.2	(1)
Stomie d'amont, % (n)	7.1	(2)	4.2	(1)
Resection, % (n)	60.7	(17)	16.7	(4)
Taille resection, cm (± SD)	9.9	± 10.8	7.0	± 5.2
Mise en stomie				
Jejunum, % (n)	7.7	(2)	0	(0)
Iléon, % (n)	92.3	(24)	95.0	(19)
Colôn, % (n)	0	(0)	5.0	(1)
Complication post-opératoire, % (n)	17.9	(5)	13.6	(3)
Délai post-opératoire de remise en continuité, j (± SD)	80.2	± 34.4	73.9	± 28.4

Tableau 11 : Données opératoires.

4- Devenir

Concernant le pronostic à moyen terme (tableau 12), le taux de mortalité observé dans le groupe contrôle était de 10.1% (n=333). Des lésions cérébrales étaient retrouvées dans 6.9% (n=228) des cas et des hémorragies intra-ventriculaires de stade III-IV dans 3.8% (n=126) des cas. La durée d'hospitalisation des survivants était de 44.4 ± 31 jours et de 19.1 ± 26.5 jours chez les enfants décédés.

Dans le groupe ECUN, le taux de mortalité observé était plus élevé que dans le groupe contrôle (25.0%, n= 34), tout comme le groupe ECUN-o (33.3%, n=11), qui, en plus, était plus élevé que dans le groupe PII (12.5%, n=3). Le taux de lésions cérébrales était également plus élevé dans le groupe ECUN (13.2%, n=18) comparé aux témoins. Néanmoins, le taux d'hémorragies intra-ventriculaires de stade III-IV n'était pas différent entre les groupes. La durée d'hospitalisation des survivants était plus grande dans les groupes ECUN et PII comparée aux témoins. Cette durée était augmentée dans le groupe ECUN-o contre le groupe ECUN-m. Il n'a pas été montré de différence en terme de pronostic à moyen terme, au sein du groupe PII, entre les enfants ayant eu une ponction-exsufflation première et les enfants opérés d'emblée.

	Témoins 3306	ECUN 136	ECUN-o 33	PII 24
Devenir				
Décès, % (n)	10.1 (333)	25.0 (34)	33.3 (11)	12.5 (3)
Lésion cérébrale, % (n)	6.9 (228)	13.2 (18)	15.1 (5)	8.3 (2)
HIV III-IV, % (n)	3.8 (126)	5.1 (7)	9.1 (3)	8.3 (2)
DH survivants, % (n)	44.4 ± 31.0	77.5 ± 40.7	101.8 ± 55.4	84.1 ± 51.6
DH décès, % (n)	19.1 ± 26.5	31.4 ± 17.3	35.3 ± 20.9	26.7 ± 19.4

Tableau 12 : Devenir

	PII vs Témoins	ECUN vs Témoins	ECUN-o vs ECUN-m	ECUN-o vs PII
Devenir				
Décès, % (n)	ns	<0.01	ns	0.1
Lésion cérébrale, % (n)	ns	<0.01	ns	ns
HIV III-IV, % (n)	ns	ns	ns	ns
DH survivants, % (n)	<0.01	<0.01	<0.01	ns
DH décès, % (n)	<0.05	<0.01	0.09	ns

Tableau 13 : Devenir : analyse univariée

5- Distinction entre ECUN et PII

Les enfants nécessitant une prise en charge chirurgicale avant 3 jours de vie présentaient une PII dans 100% des cas (tableau 14). Les PII représentaient 64% des indications opératoires avant 15 jours de vie contre 25% après 21 jours de vie.

La proportion d'enfant de poids de naissance inférieur à 1000 grammes nécessitant une chirurgie n'était pas différente entre les groupes ECUN ou PII alors que la proportion d'enfant de poids de naissance inférieur à 900 grammes était plus importante dans le groupe PII que dans le groupe ECUN.

	ECUN	PII	p
Age postnatal, j			
≤ 3, % (n)	0 (0)	16.7 (4)	-
≤ 15, % (n)	36.0 (9)	64.0 (16)	<0.05
> 21, % (n)	75.0 (12)	25.0 (4)	<0.05
Poids de naissance (g)			
< 1000 % (n)			
< 900, % (n)	32.1 (9)	62.5 (15)	<0.05

Tableau 14 : Distinction entre ECUN et PII.

Discussion

Nous avons montré dans notre étude que les ECUN et les PII semblaient être deux pathologies différentes au regard des marqueurs épidémiologiques utilisés, des facteurs de risques périnataux associés et des conséquences en terme de prise en charge chirurgicale et de devenir à court et moyen terme.

Nous avons rapporté dans notre étude rétrospective une incidence d'ECUN de 3.9% dans la population des prématurés de terme de naissance inférieur à 32 SA, incidence conforme aux données de la littérature (49,102). Cette incidence décroît au cours du temps dans notre centre, probablement due à l'amélioration de la prise en charge de cette population fragile comme l'avait déjà rapporté une étude précédente (103). L'amélioration de cette prise en charge est globale (transferts *in utero* vers des maternités de niveau III, hygiène hospitalière, gestion des apports parentéraux), pulmonaire (traitement de la maladie des membranes hyalines par le surfactant exogène, maturation pulmonaire prénatale par corticothérapie prénatale, gestion de la ventilation mécanique), digestive (alimentation trophique infra-nutritionnelle). Par contre, l'incidence des PII était stable dans le temps, avec même une tendance à l'augmentation du nombre de cas, ce qui nous laisse penser que les mécanismes impliqués dans la genèse de ces deux maladies sont différents. Une autre explication serait le biais d'erreur diagnostique. En effet, les PII sont une entité plus récemment décrite que les ECUN, et la confusion entre ces deux pathologies reste possible, d'autant plus si les patients n'ont pas eu d'exploration chirurgicale par laparotomie. Ce biais peut se retrouver dans les différentes études épidémiologiques, en particuliers les grandes cohortes américaines (104), mais également dans notre étude. C'est pour limiter ce biais que tous les dossiers chirurgicaux ont été consultés et les comptes-rendus opératoires analysés.

L'incidence des PII était de 0.6% dans notre échantillon d'enfants nés avant un terme de 32 SA. Ces valeurs se rapprochent des données de la littérature plus restreintes que les données se rapportant aux ECUN (73,105,106). L'incidence des PII a été évaluée à 2-3% des prématurés de poids de naissance inférieur à 1250 grammes (105–107), contre 0.5 % dans notre étude et environ 5% des prématurés de poids de naissance inférieur à 1000 grammes (73) contre 0.45 % dans notre étude. Le sex-ratio dans notre étude était de 1/1 alors qu'une étude précédente rapportait une prédominance masculine, avec un sex-ratio de 0.65 (84).

Nous avons reporté également une stabilité dans le taux de survenue de PII sur les 16 ans de l'étude. Néanmoins, une tendance se dégage vers l'augmentation de cette incidence, non significative peut être par le manque de puissance statistique des tests utilisés, en particulier au vu du faible nombre de cas rapportés. Cette tendance peut être secondaire à l'augmentation de l'incidence annuelle de la prématurité, en particulier de terme faible, associé à la baisse de la mortalité précoce de ces enfants. Peu ou pas d'études décrivent la variation d'incidence des PII dans cette population.

Dans notre étude nous avons également montré que les PII et les ECUN touchaient en priorité les enfants de faible poids de naissance et de terme de naissance précoce. Ces données sont connues de la littérature qui reporte un terme médian de 25 à 27 SA et un poids de naissance le plus souvent inférieur à 1000 grammes (84,106,108–110). Néanmoins, notre étude apporte une précision complémentaire. En effet nous avons montré que les PII étaient statistiquement associées aux termes et Z-score de poids de naissance extrêmes (moins de 26 SA et Z-score du poids de naissance inférieur à -2) alors que les ECUN touchent les prématurés avec un risque d'autant plus élevé que le terme de naissance est petit. Une étude rétrospective reporte un âge gestationnel plus faible des PII par rapport aux ECUN opérées (27.8 SA vs 29.5 SA) (111). La PII serait donc une pathologie des extrêmes prématurés qui relèverait peut être de la fragilité tissulaire intrinsèque par opposition aux ECUN dont les mécanismes semblent plus complexes. Quant aux ECUN survenant sur des enfants nés à terme, nous ne les avons pas étudiées car elles semblent être liées à des contextes particuliers de pathologies malformatives, cardiaques et digestives principalement (46,112).

Nous avons également rapporté qu'un geste chirurgical était pratiqué en moyenne à 8 jours de vie pour une PII contre 22 jours chez les ECUN. Ces données sont également cohérentes avec les précédentes publications rapportant la survenue de PII avant 15 jours de vie (80,84,105,110,113). Attridge a même décrit deux pics d'incidence de PII en fonction de terme de naissance de l'enfant : un pic précoce d'incidence (<3 jours de vie) concernant les enfants de poids de naissance plus élevé contre un pic de fréquence plus tardif (7-10 jours) pour des enfants plus petits. Ces résultats ont été également retrouvés dans notre étude concernant le terme (28.7 vs 26.3 SA) mais pas concernant le poids de naissance (995 vs 904 grammes). Dans notre étude, tous les enfants nécessitant une chirurgie avant 3 jours de vie présentaient une PII. De plus, les enfants nécessitant une intervention chirurgicale avant 15 jours de vie présentaient plus fréquemment une PII qu'une ECUN. Ce délai relativement proche de la naissance semble également être en faveur d'une origine mécanique de la perforation. En effet, l'adaptation du tube digestif à la vie extra-utérine est extrêmement précoce avec notamment un développement important de la muqueuse qui pourrait faire défaut (114). Par opposition, les

mécanismes impliqués dans la survenue des ECUN semblent plus complexes et plus long à se mettre en place faisant intervenir de nombreux paramètres comme la flore intestinale, l'alimentation, l'inflammation et une réponse immune inadaptée (44).

Ces deux facteurs, âge à la présentation (inférieur à 15 jours de vie) et importance de la prématurité (terme de naissance inférieur à 26 SA et poids de naissance inférieur à 900 grammes), semblent donc des facteurs discriminant quant à la différenciation entre PII et ECUN en plus des critères cliniques (abdomen bleuté, anses intestinales figées quelques jours avant). L'intérêt de différencier à priori ces deux pathologies conditionne la prise en charge. En effet, si le tableau clinique correspond à une PII, le geste curateur implique dans la plupart des cas une intervention chirurgicale. Par contre, dans le cas d'une ECUN sans perforation digestive, un traitement médical est préconisé en première intention suivi d'une chirurgie en cas de complication (perforation). Dans notre étude, la plupart des enfants opérés d'une ECUN en phase aiguë présentaient un pneumopéritoine radiologique qui reste un critère formel d'indication chirurgicale. Cette attitude permet peut-être de limiter les explorations chirurgicales sources de complications et de résections extensives. Dans ce contexte nous avons montré que les résections digestives étaient plus fréquentes et plus importantes chez les enfants opérés d'une ECUN par rapport aux enfants opérés d'une PII.

Dans notre étude nous n'avons pas rapporté de drainage percutané mais des exsufflations péritonéales à l'aiguille : un cas dans le groupe ECUN et 12 cas dans le groupe PII. L'exsufflation consiste en une ponction percutanée à l'aiguille de la cavité abdominale au sommet de la voussure créée par le pneumopéritoine. Cette ponction simple (par opposition au drainage) permet de décompresser la cavité abdominale et a montré des résultats intéressants dans une courte série rétrospective (96). Dans notre étude, l'exsufflation a été répétée plusieurs fois chez 4 patients qui présentaient une stabilité clinique. Néanmoins, l'exsufflation ne traite que l'aspect compressif du pneumopéritoine sans prendre en compte l'aspect liquidien (purulent, stercoral) de la perforation. Ceci explique peut-être qu'une laparotomie secondaire a été pratiquée dans tous les cas dans notre étude. Il semblerait que la technique de drainage par une courte incision dans la fosse iliaque droite soit plus adaptée dans le cadre d'une procédure mini-invasive. Le drainage péritonéal primaire semble toutefois indiqué dans les perforations intestinales avec mauvaise tolérance clinique et permettrait de stabiliser et de préparer l'enfant à une chirurgie plus longue. Dans notre étude, les enfants qui ont eu une ponction semblaient bien tolérer leur perforation. Certains auteurs préconisent cette technique du fait qu'il soit définitif dans un cas sur deux. Le drainage de fosse iliaque droite est d'autant plus intéressant que les perforations digestives des PII surviennent dans plus de 80 % des cas au niveau de l'iléon terminal.

Nous reportons un taux de complications post-opératoires relativement faible dans notre étude qui se réduisait à 13.6% pour les PII et 17.9% pour les ECUN-o. Néanmoins, compte tenu du contexte et des enjeux plus importants au niveau des autres organes (cerveau, poumons), il est plus intéressant de se focaliser sur le devenir à moyen et long terme. La mortalité observée chez les ECUN était de 25%, 33 % chez les ECUN opérées et 14% chez les PII. Ces données montrent qu'une ECUN opérée (68% perforées dans notre étude) est le stade de gravité le plus important dans les pathologies intestinales du prématuré. Le pronostic vital des PII est meilleur, ce qui montre que ce n'est pas la perforation digestive qui fait le pronostic. Dans ce contexte, le pronostic neurologique a été relié à l'excès de molécules pro-inflammatoires qui pourrait avoir un rôle délétère sur le développement (115). Les conséquences de l'état de choc septique ou de sepsis sévère ont eux aussi un rôle probable sur le pronostic neurologique. Dans notre étude, nous rapportons un taux de lésions cérébrales de 13.2 % chez les ECUN, de 15.1% chez les ECUN opérées, 8.3% chez les PII, contre 6.9% chez les témoins. De façon intéressante, chez les nouveau-nés exempts de pathologies digestives, il a été montré que le taux de lésions cérébrales était inversement corrélé au terme et au poids de naissance. Dans notre étude, le pronostic neurologique est meilleur chez les PII alors que ces enfants sont plus précoces et plus petits que les enfants présentant une ECUN. Cela montre également que le pronostic neurologique n'est pas le fait de la perforation digestive, mais des conséquences systémiques de la pathologie digestive causale.

Le rôle du canal artériel persistant, ou de son traitement (anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier), comme facteur de risque de PII ou d'ECUN a largement été débattu dans la littérature. Un traitement précoce par indométhacine (avant 3 jours de vie (89) et même avant 12 heures de vie (116)) pourrait être un facteur associé à la survenue de PII alors qu'un traitement plus tardif serait protecteur vis à vis des ECUN (116). Dans notre étude, nous n'avons pas montré d'association statistique entre PII ou ECUN et le traitement du canal artériel persistant. Nous ne pouvons pas exclure que l'absence d'association observée soit le fait à la fois de l'utilisation d'ibuprofène qui semble plus sûr dans cette indication (117) et également par le délai d'administration à partir de 2 jours de vie dans notre institution. Dans ce contexte, une méta-analyse de la Cochrane a montré que l'utilisation d'ibuprofène était efficace sur la fermeture du canal artériel persistant et diminuait le risque de développer une ECUN (118). Par ailleurs, un traitement chirurgical d'emblée du canal artériel ne semble pas supérieur au traitement par indométhacine sur le risque de développer une ECUN (119)YEE. Nous n'avons également pas montré d'association entre la survenue de PII ou d'ECUN et la présence d'un traitement prénatal de corticoïdes, ce qui est cohérent avec des données d'une revue de la Cochrane qui précise même le rôle protecteur de cette attitude (120).

Nous avons également montré dans notre étude une association entre grossesse multiple et la survenue de PII, mais pas d'ECUN. Des études précédentes avaient déjà montré cette association (121,122). Néanmoins, nous n'avons pas reporté de cas de PII atteignant les deux jumeaux. Les hypothèses physiopathologiques de cette association pourraient impliquer le rôle d'une insuffisance vasculaire du placenta.

Cette étude relève également des questions concernant le lien entre antibiothérapie postnatale et survenue de PII ou d'ECUN. Des études ont rapporté une association entre les chorioamniotites et les anomalies placentaires et la survenue de PII (121) et d'ECUN (123–125). Nous ne pouvons néanmoins pas approfondir cette question au regard de notre étude rétrospective, mais cette piste de recherche semble intéressante. Par ailleurs, l'usage prolongé d'antibiotique perturbe la colonisation du tube digestif par la flore qui est déjà anormalement pauvre chez le prématuré (126). L'usage d'antibiotiques dans la période néonatale perturbe également la mise en place des fonctions digestives et en particulier augmente la perméabilité intestinale (données personnelles obtenues sur modèle murin, INSERM 913). Ces phénomènes pourraient alors expliquer pourquoi les perforations se placent de façon préférentielle sur la dernière anse iléale, lieu où la flore commence à être plus dense et lieu de stase digestive en cas de dysmotricité colique, en particulier chez les prématurés de moins de 26 SA. Par ailleurs, le lien entre ECUN et flore a déjà été établi (41,42,127). En effet, une étude a montré par l'analyse d'échantillons de selles prélevées dans les 72 heures précédant la survenue d'ECUN une augmentation de *proteobacteria* et une baisse de *firmicutes* (42). Par ailleurs, deux études récentes ont montré que l'apport d'antibiotiques dans la période néonatale était un facteur de risque de développer une ECUN. Dans ces études, le lien entre ECUN et antibiothérapie (128–130) est peut être que les enfants les plus malades étaient suspectés d'avoir à tort une infection materno-foetale. Une de ces études montre même que le risque de développer une ECUN est d'autant plus grand que la durée du traitement initial est longue (129). Nous avons montré dans notre étude que l'absence d'antibiotique était associée à la survenue d'ECUN. Cependant, la comparaison de nos résultats avec les deux études citées est difficile car elles reportaient un traitement dans 84 à 92 % respectivement contre 67% dans notre institution. Néanmoins cette hypothèse de dysbiose semble être prometteuse.

Conclusion

Ce travail de thèse s'inscrit dans une démarche globale de compréhension et de prévention des troubles digestifs du prématuré. La frontière entre les différentes pathologies intestinales acquises du prématuré n'est pas toujours évidente et de nombreuses similitudes existent. L'intolérance alimentaire semble toucher de nombreux prématurés en fonction de leur terme de naissance, et le pronostic est celui de la prématurité correspondant. Les perforations intestinales isolées, de plus en plus fréquentes, semblent toucher les enfants les plus immatures et les enfants issus de grossesses multiples. Leur pronostic est intermédiaire. L'entéocolite ulcéro-nécrosante, dont l'incidence décroît, reste la pathologie la plus sévère en termes de mortalité et de pronostic neurologique. La question du rôle d'une antibiothérapie sur ces pathologies doit être explorée plus précisément.

Bibliographie

1. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? 2007 Nov;661–71.
2. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled trial of trophic feeding and gut motility. 1999 Jan;F54–58.
3. Carlos MA, Babyn PS, Marcon MA, Moore AM. Changes in gastric emptying in early postnatal life. 1997 Jun;931–7.
4. Ittmann PI, Amarnath R, Berseth CL. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. 1992 Jan;14–9.
5. Riezzo G, Indrio F, Montagna O, Tripaldi C, Laforgia N, Chiloiro M, et al. Gastric electrical activity and gastric emptying in term and preterm newborns. 2000 Jun;223–9.
6. Ramirez A, Wong WW, Shulman RJ. Factors regulating gastric emptying in preterm infants. 2006 Oct;475–9.
7. Shulman RJ, Ou C-N, Smith EO. Evaluation of potential factors predicting attainment of full gavage feedings in preterm infants. 2011;38–44.
8. Bisset WM, Watt JB, Rivers RP, Milla PJ. Ontogeny of fasting small intestinal motor activity in the human infant. 1988 Apr;483–8.
9. Berseth CL, Ittmann PI. Antral and duodenal motor responses to duodenal feeding in preterm and term infants. 1992 Feb;182–6.
10. Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, Reitsma JB, Valerio PG, Van Toledo L, et al. Duration of meconium passage in preterm and term infants. 2008 Sep;F376–379.
11. Sangild PT. Gut responses to enteral nutrition in preterm infants and animals. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2006 Dec;231(11):1695–711.

12. Roberts RR, Murphy JF, Young HM, Bornstein JC. Development of colonic motility in the neonatal mouse-studies using spatiotemporal maps. 2007 Mar;G930–938.
13. De Vries P, Soret R, Suply E, Heloury Y, Neunlist M. Postnatal development of myenteric neurochemical phenotype and impact on neuromuscular transmission in the rat colon. 2010 Aug;G539–547.
14. Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U, Colucci R, Stanghellini V, Barbara G, et al. Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies. 2008 Jul;25–42.
15. Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, Kokori F, Alexiou N, Kolovou E. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. 2002 Jan;23–5.
16. Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. 2008;CD001815.
17. Chung E. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: genes and environment. 2008 Dec;1003–4.
18. Haiden N, Jilma B, Gerhold B, Klebermass K, Prusa AR, Kuhle S, et al. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. 2007 Feb;270–3.
19. Emil S, Nguyen T, Sills J, Padilla G. Meconium obstruction in extremely low-birth-weight neonates: guidelines for diagnosis and management. 2004 May;731–7.
20. Nakaoka T, Shiokawa C, Nishihara M, Tamai H, Funato M, Uemura S. Iopamidol enema treatment for meconium obstruction of prematurity in extremely low-birth weight infants: a safe and effective method. 2009 Mar;273–6.
21. Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. 2004 Jul;285–90.
22. Haiden N, Norooz F, Klebermass-Schrehof K, Horak AS, Jilma B, Berger A, et al. The effect of an osmotic contrast agent on complete meconium evacuation in preterm infants.

Pediatrics. 2012 Dec;130(6):e1600–1606.

23. Rougé C, Piloquet H, Butel M-J, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2009 Jun;1828–35.
24. Carabin IG, Flamm WG. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. 1999 Dec;268–82.
25. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. 2006 Jul;843–8.
26. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, Koletzko BV, Neu J, Veereman-Wauters G, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York City, June 27-28, 2008. 2009 Nov;S61–70.
27. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. 2002 May;F178–181.
28. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2009 Jun;237–42.
29. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Pertrohilou V. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. 2007 May;335–9.
30. Barrat E, Michel C, Poupeau G, David-Sochard A, Rival M, Pagniez A, et al. Supplementation with galactooligosaccharides and inulin increases bacterial translocation in artificially reared newborn rats. 2008 Jul;34–9.
31. Nehra D, Fallon EM, Puder M. The prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in neonates and children. 2011 Jun;543–63.
32. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates--an overview.

Nutrients. 2012 Oct;4(10):1490–503.

33. Suply E, De Vries P, Soret R, Cossais F, Neunlist M. Butyrate enemas enhance both cholinergic and nitrenergic phenotype of myenteric neurons and neuromuscular transmission in newborn rat colon. 2012 Jun 15;G1373–1380.

34. Favre A, Szylit O, Popot F, Catala I, Rondeau C, Maurage C, et al. Diet, length of gestation, and fecal short chain fatty acids in healthy premature neonates. 2002 Feb;51–6.

35. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in sweden: 1987-2009. Pediatrics. 2013 Aug;132(2):e443–451.

36. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. 2007 Feb 1;629S –634S.

37. Eaton S, Sebire N, Thyoka M, Pierro A. Histologic and Immunohistochemical Features Associated with Outcome in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Eur J Pediatr Surg. 2013 Jul 12;

38. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. 2007 Apr;285–305.

39. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. 2006 Feb;e137–142.

40. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng R-J, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. 2007 Mar;454–61.

41. 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. 2004 Sep;366–70.

42. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. 2011;e20647.

43. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2013 Jun;25(3):382–7.
44. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. 2011 Jan 20;255–64.
45. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol.* 2004 Aug;24(8):494–9.
46. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. 2007 Jul;437–43.
47. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. 1978 Jan;1–7.
48. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. 1987 Apr;213–88.
49. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. 2010 Jul;1391–7.
50. Narang A, Rao R, Bhakoo ON. Neonatal necrotizing enterocolitis an epidemiological study. 1993 Oct;1207–14.
51. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 1991 Oct;630–8.
52. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. 2005 Feb;371–6.
53. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. 2006 Jun;342–7.
54. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moinuddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. 2007 Mar;274–82.

55. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. 2005 May;587–94.
56. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol*. 2013 Jun 15;
57. Baird R, Tessier R, Guilbault M-P, Puligandla P, Saint-Martin C. Imaging, radiation exposure, and attributable cancer risk for neonates with necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg*. 2013 May;48(5):1000–5.
58. Louis D, Mukhopadhyay K, Sodhi KS, Jain V, Kumar P. Superior mesenteric artery Doppler is poor at predicting feed intolerance and NEC in preterm small for gestational age neonates. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2013 May 29;
59. Kao SC, Smith WL, Franken EA Jr, Sato Y, Sullivan JH, McGee JA. Contrast enema diagnosis of necrotizing enterocolitis. 1992;115–7.
60. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. 2006 Oct 7;1271–83.
61. Shah D, Sinn JKH. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD007448.
62. Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. 2010 Feb;310–313; discussion 313–314.
63. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. 1977 Dec;963–7.
64. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. 2008 Jul;44–51.
65. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM, Pierro A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. 2010

Feb;324–328; discussion 328–329.

66. Kelleher J, Mallick H, Soltau TD, Harmon CM, Dimmitt RA. Mortality and intestinal failure in surgical necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2013 Mar;48(3):568–72.

67. Guelfand M, Santos M, Olivos M, Ovalle A. Primary anastomosis in necrotizing enterocolitis: the first option to consider. *Pediatr. Surg. Int.* 2012 Jul;28(7):673–6.

68. Banieghbal B, Davies MR. Damage control laparotomy for generalized necrotizing enterocolitis. 2004 Feb;183–6.

69. Smith J, Thyoka M. What role does laparoscopy play in the diagnosis and immediate treatment of infants with necrotizing enterocolitis? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013 Apr;23(4):397–401.

70. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. 2009 Jun;1072–1075; discussion 1075–1076.

71. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. 1995 Jul;994–998; discussion 998–999.

72. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. 2010 Feb;166–71.

73. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. 2006 May 25;2225–34.

74. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. 2006 Apr;e680–687.

75. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. 2011;CD006182.
76. Wales PW, De Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J. Pediatr. Surg.* 2004 May;39(5):690–5.
77. Schwartz MZ, Richardson CJ, Hayden CK, Swischuk LE, Tyson KR. Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. 1980 Dec;890–9.
78. Lemelle JL, Schmitt M, De Miscault G, Vert P, Hascoet JM. Neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective and multicentric review of 331 cases. 1994;70–3.
79. Radhakrishnan J, Blechman G, Shrader C, Patel MK, Mangurten HH, McFadden JC. Colonic strictures following successful medical management of necrotizing enterocolitis: a prospective study evaluating early gastrointestinal contrast studies. 1991 Sep;1043–6.
80. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. 2002 Dec;796–803.
81. Lin C-M, Lee H-C, Kao H-A, Hung H-Y, Hsu C-H, Yeung C-Y, et al. Neonatal Gastric Perforation: Report of 15 Cases and Review of the Literature. *Pediatrics & Neonatology.* 2008 Jun;49(3):65–70.
82. Duran R, Inan M, Vatansever U, Aladağ N, Acunaş B. Etiology of neonatal gastric perforations: review of 10 years' experience. *Pediatr Int.* 2007 Oct;49(5):626–30.
83. Oretti C, Bussani R, Janes A, Demarini S. Multiple segmental absence of intestinal musculature presenting as spontaneous isolated perforation in an extremely low-birth-weight infant. 2010 Aug;E25–27.
84. Holland AJA, Shun A, Martin HCO, Cooke-Yarborough C, Holland J. Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired? 2003 Aug;489–94.

85. Holland AJA. Comment on Kubota et al.: focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. 2008 Mar;387.
86. Aschner JL, Deluga KS, Metlay LA, Emmens RW, Hendricks-Munoz KD. Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. 1988 Aug;364–7.
87. Gordon PV. Understanding Intestinal Vulnerability to Perforation in the Extremely Low Birth Weight Infant. 2009 Feb;138–44.
88. Gordon PV, Herman AC, Marcinkiewicz M, Gaston BM, Laubach VE, Aschner JL. A neonatal mouse model of intestinal perforation: investigating the harmful synergism between glucocorticoids and indomethacin. 2007 Nov;509–19.
89. Attridge JT, Clark R, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set (3): antenatal steroids have no adverse association with spontaneous intestinal perforation. 2006 Nov;667–70.
90. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. 2004 Dec;1649–57.
91. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (2) two populations of patients with perforations. 2006 Mar;185–8.
92. Uceda JE, Laos CA, Kolni HW, Klein AM. Intestinal perforations in infants with a very low birth weight: a disease of increasing survival? 1995 Sep;1314–6.
93. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. 2005 Jun;984–989; discussion 989–994.
94. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, Nuchtern JG, Minifee PK, Wesson DE. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. 2000 Nov;1531–6.

95. Chiu B, Pillai SB, Almond PS, Beth Madonna M, Reynolds M, Luck SR, et al. To drain or not to drain: a single institution experience with neonatal intestinal perforation. 2006;338–41.
96. Michel JL, Harper L, Alessandri JL, Jacquemot L, De Napoli-Cocci S, Pilorget H, et al. Peritoneal needle suction for intestinal perforation in the preterm neonate. 2004 Apr;85–8.
97. Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. 2005 Sep;583–9.
98. Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML, et al. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? 2004 Mar;453–7.
99. Keller KM, Schmidt H, Wirth S, Queisser-Luft A, Schumacher R. Differences in the clinical and radiologic patterns of rotavirus and non-rotavirus necrotizing enterocolitis. 1991 Oct;734–8.
100. Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA, et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. 2002 Dec;1099–105.
101. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. 2010 Feb;e214–224.
102. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. 2012 Feb;e298–304.
103. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. 2005 Apr;169–73.
104. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. 2002 Jul;143–51.
105. Meyer CL, Payne NR, Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. 1991

Jun;714–7.

106. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. 2006 Dec;599–603.

107. Alpan G, Eyal F, Vinograd I, Udassin R, Amir G, Mogle P, et al. Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. 1985 Feb;277–81.

108. Drewett MS, Burge DM. Recurrent neonatal gastro-intestinal problems after spontaneous intestinal perforation. 2007 Nov;1081–4.

109. Attridge JT, Herman AC, Gurka MJ, Griffin MP, McGahren ED, Gordon PV. Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations. 2006 Jan 1;49–54.

110. Resch B, Mayr J, Kuttinig-Haim M, Reiterer F, Ritschl E, Müller W. Spontaneous gastrointestinal perforation in very-low-birth-weight infants--a rare complication in a neonatal intensive care unit. 1998 Mar;165–7.

111. Knott EM, Gasior A, St Peter S, Snyder C. Mortality of Necrotizing Enterocolitis and Isolated Ileal Perforation at a Single Institution over the Past 40 Years. *Eur J Pediatr Surg*. 2013 Jul 29;

112. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. 2003 Jul;1039–42.

113. Adderson EE, Pappin A, Pavia AT. Spontaneous intestinal perforation in premature infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis. 1998 Oct;1463–7.

114. Buddington RK. Nutrition and ontogenetic development of the intestine. 1994 Mar;251–9.

115. Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. 2010 Mar;338–43.

116. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Teng R-J, Hastings LK, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. 2010 Dec;786–93.

117. Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M. Effectiveness and Safety of Indomethacin versus Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2013 Jan 15;
118. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD003481.
119. Yee WH, Scotland J, Evidence-based Practice for Improving Quality (EPIQ) Evidence Review Group. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants <1500 g or ≤ 32 weeks' gestation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis? *Paediatr Child Health*. 2012 Mar;17(3):125–8.
120. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. 2006;CD004454.
121. Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. 2007 Dec;e1458–1464.
122. Nakajima Y, Masaoka N, Yamamoto T. Obstetrical risk factors for focal intestinal perforation in very low birth weight infants. 2011 Mar;179–84.
123. Moore SW, Arnold M, Wright C. Necrotizing enterocolitis and the placenta - a key etiological link. *J. Pediatr. Surg*. 2013 Feb;48(2):359–62.
124. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. *Early Hum. Dev*. 2013 May;89(5):271–5.
125. Been JV, Lieveense S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr*. 2013 Feb;162(2):236–242.e2.
126. Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. 2012 Sep 25;
127. Stewart C, Marrs E, Magorrian S, Nelson A, Lanyon C, Perry J, et al. The preterm gut

microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. 2012 Nov;1121–7.

128. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. 2011 Nov;720–5.

129. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. 2009 Jan;58–66.

130. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates - the Western Australian experience. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2013 Apr 8;

Titre de Thèse :

Les facteurs associés aux entérocolites ulcéro-nécrosantes et aux perforations intestinales isolées du prématuré sont différents.

RESUME

Cette étude monocentrique rétrospective a été menée pour identifier les facteurs associés aux entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN) et aux perforations intestinales isolées (PII) du prématuré. 3464 enfants ont été inclus sur une période de 16 ans. Les analyses ont porté sur 136 ECUN et 24 PII et ont consistées au calcul d'Odds ratios ajustés par régression logistique. Par comparaison aux contrôles, les ECUN étaient associées à un Z-score de poids de naissance inférieur à -1 (aOR=2.1, p=0.02) et inférieur à -2 (aOR=4.4, p<0.01). Les ECUN étaient graduellement associées aux âges gestationnels inférieurs à 31 semaines et aux présentations non céphaliques (aOR=1.5, p=0.03). Un traitement antibiotique empirique néonatal de moins de 3 jours était associé à une réduction du taux d'ECUN (aOR=0.4, p<0.01). En contraste, par comparaison aux contrôles, les PII, étaient associées aux âges gestationnels inférieurs à 26 semaines (aOR=17.4, p<0.01) et aux grossesses multiples (aOR=2.9, p=0.02).

ABSTRACT

This single-center retrospective study was performed to identify the factors associated with necrotizing enterocolitis (NEC) and spontaneous intestinal perforation (SIP) of preterm infants. It involved 3,464 preterm infants recruited over 16 years. 136 NEC and 22 SIP were analyzed and adjusted Odds ratios were determined using logistic regression. Compared with controls, NEC was associated with Z-score for birth weight lower than -1 (aOR=2.1, p=0.02) and lower than -2 (aOR=4.4, p<0.01). NEC was gradually associated with gestational ages lower than 31 weeks and with breech presentations (aOR=1.5, p=0.03). Initial empiric antibiotic treatment less than 3 days was associated with a reduction of NEC (aOR=0.4, p<0.01). In opposite, compared with controls, SIP was associated with gestational ages lower than 26 weeks (aOR=17.4, p<0.01), multiple pregnancies (aOR=2.9, p=0.02).

MOTS-CLES

Entérocolite ulcéro-nécrosante, perforation intestinale isolée, prématurité, chirurgie pédiatrique, facteurs de risques.