

MENTION TRES HONORABLE

avec félicitations du Jury

UNIVERSITE DE NANTES

faculté de médecine

Année 2003

N° SP 01/03

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

qualification en : PEDIATRIE

par

Gaëlle CAILLAUX / VARIN

Présentée et soutenue publiquement le 7 janvier 2003

**ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE ET
CARDIOPATHIE CONGENITALE CYANOGENE,
A propos de quatre cas.**

Président du jury : Monsieur le Professeur JC.ROZE

Directeur de thèse : Madame le docteur V.GOURNAY

**ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE
ET CARDIOPATHIE CONGENITALE
CYANOGENE,
à propos de quatre cas**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| REMERCIEMENTS | 1 |
| INTRODUCTION | 9 |
| ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE : REVUE DE LA LITTERATURE | 11 |
| ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE : PREMATURE ET NOUVEAU-NE A TERME | 12 |
| <i>Epidémiologie</i> | 12 |
| <i>Anatomo-pathologie</i> | 13 |
| <i>Physiopathologie</i> | 14 |
| <i>Diagnostic</i> | 18 |
| <i>Complications</i> | 22 |
| <i>Traitement</i> | 24 |
| <i>Prévention</i> | 25 |
| ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE ET CARDIOPATHIE CONGENITALE | 28 |
| <i>Epidémiologie</i> | 28 |
| <i>Physiopathologie</i> | 28 |
| <i>Traitement</i> | 31 |
| <i>Pronostic</i> | 31 |
| ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE ET CARDIOPATHIE CONGENITALE CYANOGENE | 34 |
| <i>Epidémiologie</i> | 34 |
| <i>Physiopathologie</i> | |
| OBSERVATIONS | 37 |
| MATHIEU | 38 |
| ALEXIS | 42 |
| CHLOE | 44 |
| CLOTILDE | 47 |
| TABLEAU RECAPITULATIF DES QUATRE OBSERVATIONS | 50 |
| DISCUSSION | 52 |
| POINTS COMMUNS ET DIFFERENCES DES QUATRE OBSERVATIONS | 53 |
| CARACTERISTIQUES DE L'ENTEROCOLITE DANS LES QUATRE OBSERVATIONS | 54 |
| HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUES | 55 |
| TRAITEMENT ET PREVENTION | 57 |
| CONCLUSION | 59 |
| ABREVIATIONS | 61 |
| BIBLIOGRAPHIE | 63 |

INTRODUCTION

L'entérococolite ulcéro-nécrosante est avant tout l'apanage du nouveau né prématuré (incidence=2 à 4%) (Neu). Elle est d'origine multifactorielle et malgré les nombreuses études faites sur le sujet, il reste difficile d'en déterminer, clairement, la cause principale .

Aussi, elle peut toucher des enfants nés à terme, présentant certains facteurs de risque , comme (entre autres), l'asphyxie périnatale, le retard de croissance intra-utérin, les détresses respiratoires, l'exsanguino-transfusion, la présence d'un cathéter ombilical artériel ou veineux ainsi que les cardiopathies congénitales (51, 2, 55, 47, 44, 66, 61, 5, 35).

Au CHU de Nantes, de 1998 à 2000, nous avons observé quatre cas d'entérococolite ulcéro-nécrosante chez des enfants à terme atteints de cardiopathie congénitale cyanogène ce qui représente une incidence, non négligeable, de 3 % dans le groupe des enfants cardiopathes congénitaux nés pendant cette période. Or cette association a rarement été rapportée .

Dans cette thèse, nous rappellerons les principales caractéristiques de l'entérococolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré d'une part, chez le nouveau-né à terme d'autre part et enfin chez l'enfant atteint de cardiopathie congénitale, en particulier cyanogène. Puis nous décrirons les observations d'entérococolite ulcéro-nécrosante, survenues chez ces quatre nouveau-nés. Nous analyserons les différents facteurs de risques, retrouvés dans cette population. Ensuite, nous discuterons des hypothèses physiopathologiques de cette association. Enfin, nous envisagerons les possibilités thérapeutiques et les moyens de prévention de l'entérococolite ulcéro-nécrosante, chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale cyanogène.

**L'ENTEROCOLITE
ULCERO-NECROSANTE,
REVUE DE LA LITTERATURE.**

L'ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE : PREMATURE ET NOUVEAU-NE A TERME

L'ECUN est l'urgence chirurgicale la plus fréquente de la période néo-natale. Elle a été décrite pour la première fois au 19^{ème} siècle et a été reconnue comme véritable pathologie du nouveau-né dans les années 60. Depuis de nombreuses études ont été publiées sur le sujet, toutefois, les liens physiopathologiques qui aboutissent à cette pathologie demeurent controversés.

L'entérocolite est une pathologie du prématuré. Néanmoins, elle touche aussi des nouveau-nés à terme présentant certains facteurs de risque. Dans ce chapitre, nous tentons de dégager les points communs et les différences de l'entérocolite, de ces deux groupes.

1-Epidémiologie

L'ECUN est fréquente, puisqu'elle atteint un à trois enfants pour mille naissances vivantes. C'est essentiellement une pathologie du prématuré : 90% des enfants atteints ont moins de 36 SA.

Son incidence est de 25 à 50 ‰ chez les prématurés contre 0,17 ‰ chez les enfants nés à terme, soit 150 fois plus fréquente chez le prématuré (59).

L'âge de début est inversement proportionnel à l'âge gestationnel et au poids de l'enfant (61, 66, 5). Les entérocolites peuvent survenir très tardivement chez les grands prématurés (en moyenne 21 jours), alors qu'elles sont beaucoup plus précoces chez le nouveau-né à terme (en moyenne 48 heures) (66).

La mortalité est de 10 à 30% selon les centres ; elle est de 20 à 40% chez le prématuré contre 5% à 10%, chez le nouveau-né à terme (2). Elle augmente lorsque l'âge gestationnel et /ou le poids de naissance diminuent (44).

L'ECUN, chez le prématuré, serait corrélée à la survenue de handicap psychomoteur, indépendamment du poids de naissance, de la leucomalacie péri-ventriculaire et de l'hémorragie intra-ventriculaire (12).

Il existe aussi des formes épidémiques d'entérocolite, elles touchent alors des enfants souvent plus matures (27).

Elle peut toucher aussi des enfants de plus de un mois et de jeunes adultes. Kurbegov et al, Moss et al avaient recherché les facteurs de risque possibles, chez 25 enfants âgés de 6 mois à 17 ans, décédés d'ECUN, prouvée par l'examen anatomo-pathologique (35, 47). Les deux principaux facteurs de risque, retrouvés étaient la présence d'une cardiopathie congénitale et un chiffre de globules blancs inférieur à 500/ mm³ (35).

2-Anatomo-pathologie.

La lésion primitive est une ischémie iléo-colique d'intensité variable selon les cas, allant de l'ulcération à la nécrose. Chez le prématuré, les lésions intéressent l'iléon terminal dans 78% des cas, le colon (surtout le caecum) dans 30 à 50% des cas (53). L'association iléo-caecale est fréquente, mais des atteintes multiples sont possibles. Chez les nouveau-nés à terme, les lésions toucheraient plus volontiers le colon (38).

La nécrose est de type ischémique ou hémorragique, plus ou moins étendue en superficie et en profondeur. Il y a parfois des aspects pseudo-membraneux. Parfois on retrouve une thrombose de l'artère mésentérique supérieure, qui peut être à l'origine d'une ischémie ou d'une nécrose atteignant la totalité du grêle et le colon droit ; l'ischémie non obstructive touche plutôt le colon (46). Dans les cas moins graves (ischémie de durée inférieure à 8 heures), la paroi intestinale peut se régénérer mais dans les cas graves, la muqueuse intestinale cicatrise par fibrose progressive d'où la formation de sténoses, voir même d'atrésies (27).

Il s'y associe un aspect inflammatoire de la paroi digestive, dans la plupart des cas.

Quand il y a pneumatose, la présence de gaz peut être visible sur les lames d'histologie sous forme de bulles disséquant la paroi intestinale, dans la sous-muqueuse, la sous-séreuse et dans le mésentère. La pneumatose peut aussi intéresser le système porte. Elle est due à la libération de toxines bactériennes (27, 53).

3-Physiopathologie

L'entérococolite est d'origine multifactorielle et malgré les nombreuses études faites sur le sujet, il est difficile d'en déterminer la cause principale. La prématurité est le seul facteur de risque indiscutable. C'est probablement la réponse, d'un tube digestif immature, à des agressions d'origine infectieuse, vasculaire et alimentaire (schéma 1).

Chez le nouveau-né prématuré le système immunitaire est immature, favorisant ainsi les infections. Aussi, les enzymes protéolytiques de la lumière intestinale sont incapables d'hydrolyser certaines toxines bactériennes. De plus, l'immaturité du système nerveux autonome est à l'origine d'une diminution de la motricité digestive, pouvant aussi faire le lit de l'infection, par stase (48, 49).

L'infection joue probablement un rôle important dans la genèse de l'entérococolite comme en témoigne la survenue d'épidémies d'entérococolite dans les unités de réanimation néo-natales (33). De même, il a été décrit des cas d'entérococolite survenant chez des enfants ayant des déficits immunitaires, dont la leucocytose était inférieure à $500 / \text{mm}^3$ (47).

L'administration de selles de prématurés, atteints d'ECUN, et de lactose, à des caillies, modifie la flore intestinale et déclenche une ECUN dans 100% des cas (en augmentant la population des *Clostridium* et des *E.Coli*) (14, 10). L'apport d'oligofructose chez ces animaux permet une diminution de 50% des cas d'entérococolite et est en cours d'évaluation chez le prématuré (10, 14).

De multiples microorganismes ont pu être isolés dans le sang, le liquide péritonéal et les selles, d'enfants atteints d'entérococolite. Les bacilles gram négatifs sont les plus fréquents : en tête *E.Coli* puis *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, mais on retrouve aussi des germes anaérobies tels que *Clostridium perfringens* et des virus (rotavirus avant tout) (33). L'infection entraîne la sécrétion d'endotoxines qui déclenchent la cascade inflammatoire (49, 11, 17). Ces médiateurs de l'inflammation sont diminués par l'administration anténatale de glucocorticoïdes, qui entraîneraient ainsi une baisse de l'incidence de l'entérococolite (4).

L'infection seule ne peut être responsable de la survenue de l'entérococolite comme en témoigne les examens anatomo-pathologiques des pièces opératoires, qui ont bien mis en évidence la présence de lésions ischémiques (63).

L'ischémie entraîne une diminution des capacités d'extraction locale d'oxygène. Ceci est responsable d'une souffrance de la muqueuse digestive, en effet, le débit vasculaire splanchnique est nettement diminué chez les nouveau-nés à risque d'entérocolite par rapport à un groupe d'enfants sans facteurs de risque (18).

Cette ischémie intestinale peut être due à plusieurs facteurs : une hypoxie, un bas débit mésentérique, une embolie artérielle.

- En cas d'hypoxie, il se produit une vasoconstriction mésentérique (16, 42). Ceci permettrait de favoriser la perfusion cérébrale et cardiaque, au détriment d'autres circulations y compris digestives : phénomène du « diving reflex », décrit par Walsch (64, 34, 32). Ainsi les accidents néonataux, aboutissant à une hypoxie : souffrance fœtale aigüe, détresse respiratoire, RCIU, cardiopathie congénitale, utilisation par la mère de cocaïne sont des facteurs de risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (59, 5, 6). De plus, chez le hamster, après une hypoxie sévère entraînant une vasoconstriction mésentérique, la ré-oxygénation n'est pas immédiatement suivie d'une augmentation de l'extraction d'oxygène, probablement par altération des fonctions cellulaires du tractus digestif ; c'est pourquoi, après ré-oxygénation chez un enfant ayant présenté une asphyxie périnatale, l'introduction de l'alimentation doit être prudente (16, 6).

- Plusieurs causes de bas débit mésentérique peuvent être retrouvées : Tout état de choc (quelque en soit la cause) peut être à l'origine d'un bas débit mésentérique(56).

Un canal artériel symptomatique, par vol vasculaire, peut entraîner une hypoperfusion mésentérique (29, 52, 34, 19). L'Indocid® serait un facteur de risque chez le prématuré par diminution du débit splanchnique (19). La polyglobulie, définie par un hémocrite supérieure à 65% et l'exsanguino-transfusion seraient par ce mécanisme également un facteur de risque d'entérocolite (33, 44, 59).

- Chung et al ont pu déclencher une entérocolite chez le hamster par simple occlusion de l'artère mésentérique supérieure (17). Les cathéters ombilicaux peuvent entraîner la formation de caillots autour du cathéter ; ces emboles pourraient migrer ensuite dans les vaisseaux mésentériques (38, 17, 3, 34).

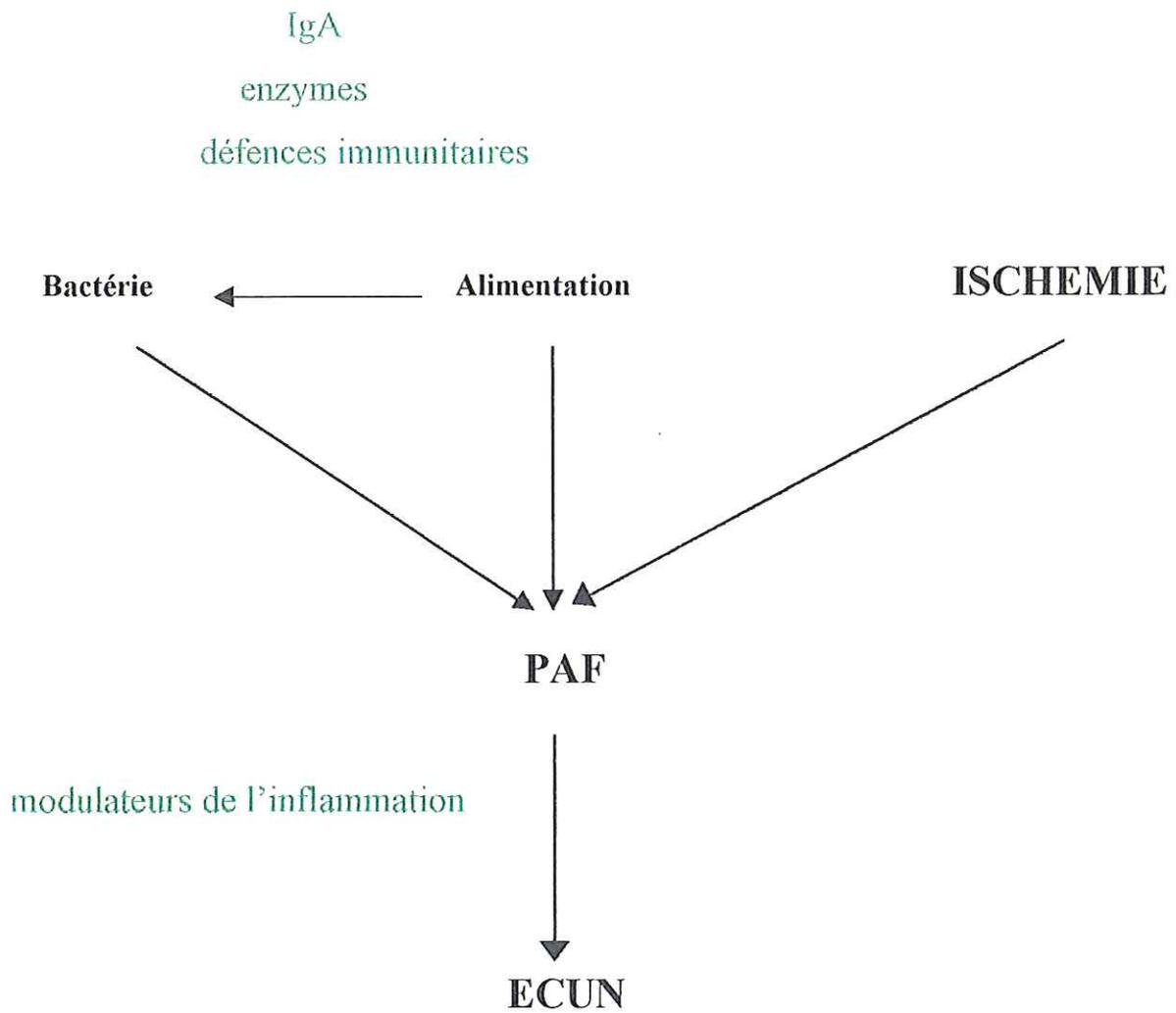
Tout comme l'infection, l'ischémie stimulerait la synthèse de PAF (platelet activating factor), qui à son tour déclencherait la cascade inflammatoire (11).

90% des enfants présentant une entérocolite sont alimentés, ceci laisse supposer que l'alimentation a un rôle dans la survenue de la maladie. En fait, il a été montré que, l'augmentation des rations de plus de 20 Kcal/ Kg/ jour est associée à une augmentation de l'incidence de l'entérocolite. En revanche, la précocité de l'alimentation orale n'est pas un facteur de risque ; elle contribuerait même à une accélération de la maturation digestive et éviterait les complications de l'alimentation parentérale (53).

Le lait maternel frais jouerait un rôle protecteur, probablement en raison de la présence d'IgA, de facteurs de croissance, d'hormones et de macrophages (48). L'étude de Lucas a montré que l'incidence de l'entérocolite est de 7.5% chez des nouveau-nés nourris avec du lait artificiel contre 1.2% avec du lait maternel exclusif (40).

En résumé, il semble que le facteur « ischémie » soit prépondérant dans la genèse de l'entérocolite chez le nouveau-né à terme, comme en témoigne la fréquence de facteurs de risque, alors que chez l'enfant prématuré, on retrouve peu de facteurs de risques , en dehors de leur prématurité et des conséquences qu'elle induit (schéma 1). L'administration d'Indocid® et la présence d'un RCIU sont des situations à haut risque d'ECUN chez le prématuré (52, 66). Dans ce cas, l'ischémie est sans doute le mécanisme prépondérant et le mécanisme de l'entérocolite s'apparente à celui du nouveau-né à terme.

SCHEMA 1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ECUN,
SELON CAPLAN (11)



4-Diagnostic

La classification clinico-radiologique de Bell (tableau 1), ultérieurement modifiée par Walsh (tableau 2), a un intérêt diagnostic, pronostic et thérapeutique : toutes les formes peuvent se voir allant de la simple suspicion, à l'entérocolite fulminante (27, 64).

L'âge de début est inversement proportionnel à l'âge gestationnel. La date de survenue de l'entérocolite est plus précoce chez le nouveau-né à terme que chez le prématuré (5) .

Les signes digestifs sont identiques chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré. Les plus fréquents sont, le ballonnement abdominal (90%), les rectorragies (80%) et les vomissements (70%) ou l'augmentation de volume des résidus gastriques (voire même des résidus bilieux chez les enfants alimentés par sonde gastrique) (33). A un stade ultérieur, il peut y avoir un arrêt du transit. Aussi, on observe, parfois, un érythème de la paroi abdominale, qui serait un signe de péritonite ; on peut palper une masse abdominale (27).

Aux signes digestifs peuvent s'associer des signes systémiques tels qu'un état de choc, des apnées, des bradycardies et une instabilité thermique. Ces signes systémiques peuvent être isolés, rendant alors le diagnostic difficile et semblent moins fréquents chez les nouveau-nés à terme que chez les prématurés (51).

Les examens radiologiques sont une aide importante au diagnostic. L'ASP de face et de profil peut montrer une simple distension d'une anse intestinale ou sa fixité sur plusieurs clichés successifs (d'où l'importance de répéter les clichés), une pneumatose périportale ou digestive, un pneumopéritoine. L'échographie peut mettre en évidence la pneumatose ; elle peut aussi révéler une ascite (22). Dans certains cas, lorsque l'ASP est normal, elle peut confirmer un diagnostic d'entérocolite suspectée cliniquement. Le débit sanguin de l'artère mésentérique supérieure est modifié chez les enfants atteints d'ECUN et ceci peut être objectivée par le doppler (31). L'IRM serait aussi un outil diagnostique intéressant chez le prématuré, mais ne semble pas supérieure à l'ASP, dans la mesure où l'entérocolite n'est pas diagnostiquée plus précocément, et pose un problème de transport chez des enfants souvent instables (41).

Il n'y a pas de parallélisme entre la gravité des signes cliniques et l'importance des signes radiologiques (53). Chez le nouveau-né à terme, les signes radiologiques habituels d'entérocolite seraient moins fréquents (55, 51).

Biologiquement, il n'existe pas de signes spécifiques : les marqueurs de l'inflammation (en particulier la CRP) peuvent être augmentés mais parfois tardivement. La NFS peut montrer une hyperleucocytose, une leuconéutropénie, un pourcentage élevé de cellules souches médullaires ou une thrombopénie. Ces anomalies seraient moins fréquentes chez l'enfant à terme (44, 51, 55). Le bilan d'hémostase peut montrer une coagulation intra-vasculaire disséminée, dans les formes sévères ; elle serait aussi plus fréquente chez le prématuré . Les hémocultures sont positives dans environ 30% des cas et doivent être systématiquement réalisées dès que il y a suspicion d'entérocolite (33). Toutefois, il y a autant d'hémocultures positives chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme (55, 51).

Les principaux diagnostics différentiels sont l'iléus secondaire à une septicémie, les anomalies congénitales de l'intestin (tels que le volvulus du grêle ou la maladie de Hirschprung) et la colite ecchymotique (53, 51).

Tableau 1. CLASSIFICATION DE BELL.

| Stade | Clinique | radiologique | traitement |
|------------------------|---|--|------------------------|
| I : suspicion d' ECUN* | Distension abdominale vomissements Anorexie | Iléus | Médical |
| II : ECUN* confirmée | Signes précédents + Hémorragies digestives | Pneumatose intestinale et/ ou portale | Médical |
| III : ECUN* compliquée | Signes précédents + choc | Signes précédents + pneumopéritoine | Médical et chirurgical |

(ECUN=entérocolite ulcéro-nécrosante)

**Tableau 2. CLASSIFICATION DE BELL, MODIFIEE PAR
WALSH ET KLIEGMAN.**

| Stade | Signes systémiques | Signes digestifs | Signes radiologiques |
|-----------------------------|---|---|--|
| I.A (suspicion d' ECUN*) | Somnolence Instabilité thermique Apnée, bradycardie | Ballonnements Résidus gastriques augmentés ou vomissements | Iléus |
| I.B (suspicion d' ECUN*) | Signes précédents | Selles sanglantes | Iléus |
| II.A (ECUN* probable) | Signes précédents | Arrêt du transit +/- douleur Abolition des bruits hydro-aériques | Pneumatose |
| II.B (ECUN* certaine) | Acidose modérée +/- thrombopénie | Douleur +/- cellulite de la paroi | Pneumatose portale ou non +/- ascite |
| III.A (ECUN* sévère) | Etat de choc | Signes précédents | Signes précédents |
| III.B (ECUN* perforée) | Signes précédents | Signes précédents | Pneumopéritoine |

(ECUN*= entérocolite ulcéro-nécrosante)

5-Complications

Le pronostic de l'entérocolite s'est considérablement amélioré ces 30 dernières années puisque le taux de mortalité globale est passé de 40 à 20%. Ce dernier est étroitement corrélé à l'âge gestationnel et au poids de naissance : on estime à 70% le taux de mortalité des enfants de poids de naissance inférieur à 750g, alors que chez le nouveau-né à terme, elle est de 5 à 10% (33). Les causes de décès sont le choc, la défaillance multiviscérale et la coagulation intravasculaire disséminée (53).

Chez le prématuré, 50% des enfants avec stade III, décèdent (53).

D'autre part 10% des enfants prématurés qui survivent ont des séquelles digestives ; il y a peu de données concernant le nouveau-né à terme.

- Les sténoses digestives sont la complication la plus fréquente de l'entérocolite (20% des cas environ) (27). Leur formation a lieu lorsque l'ischémie ne touche qu'une partie de la muqueuse intestinale : il n'y a pas de perforation mais il se produit une fibrose. Elles surviennent soit sur la cicatrice d'un fragment digestif exclu après perforation digestive, soit sur un fragment de grêle ou de colon, atteint d'entérocolite traitée médicalement. Dans 30% des cas, il existe des sténoses multiples. Les sténoses sont de survenue précoce, c'est pourquoi on préconise une opacification digestive avant toute reprise de l'alimentation, après une entérocolite évoluant depuis trois semaines. Elles peuvent aussi survenir plusieurs mois après l'épisode d'entérocolite initiale. Le colon est atteint dans 70% des cas contre 15 % pour le grêle. Elles se manifestent par un syndrome occlusif, plus franc si elles touchent le grêle. De plus, les sténoses peuvent elles mêmes se compliquer de septicémie par pullulation microbienne en raison de la stase digestive (53).
- L'entérocolite peut aboutir à la constitution d'un grêle court dans 10% des cas, après une résection chirurgicale importante ; il s'agit de la complication la plus grave. Il y a alors malabsorption et dénutrition. Lorsque l'iléon distal est enlevé, il se produit une altération du cycle entéro-hépatique conduisant à une diarrhée avec stéatorrhée (53).

- Les anomalies du péristaltisme sont une autre complication possible ; elles consistent en des épisodes sub-occlusifs récidivants avec ballonnement, vomissements et arrêt du transit, obligeant dans certains cas le maintien d'une alimentation parentérale. Il peut s'y associer une pullulation microbienne, responsable de décharges bactériennes.
- Les stomies peuvent être à l'origine de troubles hydro-électrolytiques
- L'alimentation parentérale peut être source de cholestase. Par ailleurs, cette nutrition parentérale nécessite le recours à un cathéter veineux central qui peut se compliquer de sepsis et/ou de thrombose veineuse profonde, surtout s'il est laissé en place de façon prolongée.

Parmi les complications à long terme, il faut citer :

- Le retard de croissance staturo-pondérale, qui est possible dans les formes très sévères même si globalement il apparaît qu'à l'âge de 1 an, ces enfants ont une croissance normale par rapport à un groupe contrôle (53).
- Le retard psychomoteur serait plus fréquent chez le prématuré, surtout en cas d'entéocolite sévère, indépendamment des séquelles neurologiques induites par la prématurité (58). En revanche, il n'y a pas de données concernant le nouveau-né à terme.

6-Traitement

Le traitement d'une entérocolite comporte trois à quatre étapes :

- arrêt de toute alimentation
- maintien d'un état hémodynamique et nutritionnel satisfaisant
- lutte contre l'infection
- éventuellement intervention chirurgicale, selon le stade de l'entérocolite

Tout en sachant qu'un enfant peut passer d'un stade I ou II à un stade III en quelques heures ; il faut donc réévaluer très régulièrement l'état clinique, les radiographies d'abdomen sans préparation et le bilan biologique (recherche d'une acidose métabolique ou d'une thrombopénie : signes de détérioration).

Schématiquement, la prise en charge thérapeutique découle du stade de l'entérocolite (27, 53, 64).

- Pour les enfants classés en stade I, selon la classification de Bell, l'alimentation orale est arrêtée, une aspiration digestive est mise en place à l'aide d'une sonde gastrique, une antibiothérapie comportant céphalosporines, aminosides et anti-anaérobies, est débutée, après réalisation des divers prélèvements bactériologiques ; elle est poursuivie 72 heures (temps nécessaire à la réalisation des cultures) ; à ce terme, si les signes clinico-radiologiques ont disparu et si les cultures sont négatives, l'alimentation est reprise et les antibiotiques sont arrêtés.
- En cas d'entérocolite de stade II, le traitement est le même et doit être poursuivi pendant quinze jours à trois semaines. La surveillance est capitale à ce stade.
- Le stade III bénéficie des mêmes mesures, citées précédemment et du traitement actif du choc septique. Les indications opératoires reconnues sont le pneumopéritoine et l'absence d'amélioration malgré une réanimation bien conduite (64). La chirurgie consiste, dans la plupart des cas, en une résection de la zone nécrosée puis une mise en décharge. Si les lésions sont massives, il semble raisonnable de refaire une deuxième laparotomie pour permettre de faire la part des lésions ischémiques, des lésions nécrotiques (64).

Le traitement devrait être le même chez le nouveau-né à terme.(61).

7-Prévention

Plusieurs aspects sont à envisager en raison de la physiopathologie multifactorielle de l'entérocolite ulcéro-necrosante .

- Il faut lutter contre le risque infectieux par des mesures d'aseptie rigoureuses, bien établies et connues de tous, dans les services de maternité et de néonatalogie : éviter le manuportage est primordial. L'antibioprophylaxie orale semble dangereuse car elle bouleverse l'établissement de la flore digestive du nouveau-né, ainsi que l'écologie microbienne du service où elle est pratiquée pouvant induire une épidémie d'entérocolite (62, 48). La lutte contre le risque infectieux passe aussi par le renforcement de l'immunité : l'enfant prématuré devrait pouvoir bénéficier de lait maternel de pool ou au mieux du lait frais de sa propre mère (car la lyophilisation fait perdre au lait maternel ses propriétés immunogènes) (48). L'apport d'hydrolysats, enrichis en IgA et IgG polyvalentes, diminuerait l'incidence de l'entérocolite (12). L'apport de *Bifidobactéries*, chez le rat asphyxié, réduit l'incidence de l'entérocolite en limitant la cascade inflammatoire, par équilibration de la flore digestive (11, 13, 48, 49).
- Il faut également lutter contre les états hémodynamiques précaires au besoin avec des drogues inotropes et vasoactives. Aussi, il faut pouvoir corriger rapidement une hypoxie, soit par oxygénothérapie, soit par ventilation assistée.
- Il faut éviter l'utilisation de cathéters ombilicaux, plus particulièrement artériels.
- Il est inutile de différer le début de l'alimentation une fois les troubles hémodynamiques corrigés, d'autant plus que l'alimentation contribue à la maturation digestive. L'alternative serait de commencer l'alimentation entérale de 20Kcal/Kg/j, à faible débit en complément de la nutrition parentérale, avec des volumes de 10 à 20ml/Kg /j, chez le prématuré et chez le nouveau-né à terme ayant des facteurs de risque.
- La cascade inflammatoire aboutissant à l'entérocolite pourrait être modulée par la stimulation de PAF acethyl-hydrolase et l'administration de PUFA (polyunsaturated fatty acid) (11).

-
- Chez le prématuré, l'administration de glucocorticoïdes en période anté-natale, permettra une accélération de la maturation digestive. La prévention de l'entérocolite passe également par la prévention de la prématurité (36).

Le tableau 3 synthétise les différences et les points communs de l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré et chez le nouveau-né à terme.

**Tableau 3. POINTS COMMUNS ET DIFFERENCES DE
L'ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE DU PREMATURE
ET DU NOUVEAU-NE A TERME.**

| ECUN* | Prématuré | Nouveau-né à terme |
|----------------------|---|---|
| Incidence | 25 à 50‰ | 0.17‰ |
| Physiopathologie | Infection+++ Alimentation++ Ischémie + | Ischémie +++, Alimentation + Infection + |
| Facteurs de risque | Immaturité digestive | SFA*/ RCIU* Etat de choc Polyglobulie EST Cardiopathies congénitales Cocaïne anténatale Cathéters ombilicaux |
| Localisation | Iléon +++ | Colon +++ |
| Date de début | 21 jours | 48 heures |
| Signes cliniques | Début insidieux Signes digestifs + Signes systémiques | Début brutal idem mais moins de signes systémiques |
| Signes radiologiques | +++ | + |
| Traitement | Médical ou médico-chirurgical | Idem |
| Prévention | De la prématurité Corticothérapie anténatale Mesures d'asepsie Lait maternel frais Hydrolysats d'IgA ? Modulateurs de l'inflammation ? | Alimentation prudente après RCIU*, SFA*, hypoxie, choc, EST* Eviter les cathéters ombilicaux artériels Modulateurs de l'inflammation ? |
| Mortalité | 20 à 40 % | 5 à 10 % |
| Morbidité | 10 % | ? |

(SFA=souffrance foetale aiguë ; RCIU=retard de croissance intra-utérin ; EST=exsanguino-transfusion)

ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE ET CARDIOPATHIE CONGENITALE.

Les caractéristiques de l'entérocolite du nouveau-né à terme sont différentes de celles du prématuré, en particulier en ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques supposés de celle-ci. (tableau 3).

Les cardiopathies congénitales sont citées depuis longtemps comme un des facteurs de risque possibles d'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né à terme (55, 2, 66, 44, 51, 47, 35, 9).

Nous aborderons, dans ce chapitre l'épidémiologie, physiopathologie, le traitement et le devenir des enfants atteints de cardiopathie congénitale.

1-Epidémiologie

L'incidence de l'ECUN chez les enfants atteints de cardiopathie congénitales est de 3.3 % à 7 %, selon les études de McElhinney, Cheng, et Leung (45, 15, 39).

Elle serait seulement deux fois moins fréquente que chez le grand prématuré.

Elle peut donc constituer un réel problème de morbidité voir de mortalité, indépendamment de leur pathologie cardiaque.

2-Physiopathologie

Les facteurs de risque d'entérocolite chez l'enfant atteint de cardiopathie congénitale sont exposés ci-dessous.

Le risque de développer une entérocolite est inversement proportionnel à l'âge gestationnel ; la prématurité, surajoutée à la cardiopathie congénitale, est sans doute le seul facteur de risque certain. McElhinney et al retrouvaient que la prématurité était significativement associée à la

survenue d'une entérocolite, en analyse multivariable (45). Leur étude incluait 643 nouveau-nés, atteints de cardiopathies congénitales, prouvées par échographie (le canal artériel isolé était exclu, ainsi que les shunts gauche droit minimes). Le diagnostic d'entérocolite était défini par la classification modifiée de Bell (les stades I étaient exclus). Ils ont recherché chez 21 de ces enfants ayant développé une entérocolite les facteurs de risque. Ils se sont intéressés aux facteurs anténataux (l'existence d'un diagnostic anténatal), aux facteurs périnataux (âge gestationnel, souffrance fœtale aiguë) et post-nataux (type de la cardiopathie, anomalies congénitales associées, détresse respiratoire, présence d'un canal artériel, utilisation de prostaglandines, épisodes de bas débit systémique, utilisation de drogues inotropes, nécessité d'un cathétérisme cardiaque, « histoire » alimentaire, utilisation de cathéters artériels ombilicaux) et à la chronologie de l'entérocolite par rapport à une éventuelle chirurgie cardiaque. (Cette liste n'est pas exhaustive).

Ceci était confirmé par l'étude de Dees et al : le prématuré avec cardiopathie congénitale présentait une entérocolite dans 9.5 % des cas contre 5.7 % seulement chez l'enfant à terme (23).

Le bas débit systémique était un facteur de risque, retrouvé également par McElhinney et al, comme pour le nouveau-né à terme indemne de toute cardiopathie (45).

L'utilisation de prostaglandines, en période néonatale immédiate, est très fréquente dans les cardiopathies ducto-dépendantes. Ses effets secondaires connus sont : des hypotensions et des bradycardies, des apnées ou des épisodes d'hypoxie, la survenue d'ECUN ; ceux-ci seraient plus fréquents chez le prématuré et sont majorés en cas de « bolus » (43).

Dans leur série, Leung et al retrouvaient la Prostine® comme facteur de risque chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales (39). Pour eux, l'entérocolite était directement liée aux apnées et à l'hypotension, induites par la Prostine®. Cependant, ils signalaient que, dans leur expérience, ils n'avaient pas observé d'épisodes apnéïques ou hypotensifs avec des doses de prostaglandines inférieures ou égales à 0.05 µg/ kg /mn. Il faut noter que les posologies utilisées n'étaient pas mentionnées, ni la date de survenue de l'entérocolite par rapport à leur introduction. Les apnées et les hypotensions observées pourraient être des signes systémiques d'entérocolite et non des effets secondaires de la Prostine®.

D'ailleurs, McElhinney et al ne confirmaient pas l'administration de Prostine® comme un facteur de risque d'entérocolite, en analyse multivariée (45).

3-Traitement

Le traitement médical de l'ECUN de l'enfant avec cardiopathie congénitale n'est pas différent de celui de l'enfant prématuré ou de l'enfant à terme. Les mesures citées précédemment doivent être appliquées y compris l'antibiothérapie, car on ne peut exclure une cause infectieuse, d'autre part l'ischémie intestinale peut favoriser la pullulation microbienne et endommager la barrière digestive avec survenue d'une bactériémie par un mécanisme de translocation bactérienne (45).

En ce qui concerne le traitement chirurgical de l'entérocolite, il semblerait que la chirurgie des stades II.A, II.B et III.A (tableau 2) soit associée à une moindre mortalité : 75%, chez les non opérés contre 44% chez les opérés, dans l'étude de Cheng (15). Ces nouveau-nés eutrophes seraient plus résistants au stress de l'intervention chirurgicale.

Le traitement préventif devrait s'efforcer de :

- lutter contre l'état de choc avec l'utilisation de drogues inotropes, si nécessaire, voire même chirurgie cardiaque palliative ou non.

- utiliser des doses minimales efficaces de prostaglandines et de corriger leurs effets secondaires rapidement en évitant les bolus.

4-Pronostic

Il y a peu de données concernant le pronostic des enfants atteints de cardiopathie congénitale et ayant développé une entérocolite.

En ce qui concerne la mortalité, Cheng et al retrouvaient 57% de mortalité dans ce groupe, quelque soit le stade de l'entérocolite, ce qui est nettement supérieur, non seulement à la population des nouveau-nés à terme, mais aussi à celle des prématurés (20 à 40%), alors que McElhinney rapportait 20% de décès directement attribuables à l'entérocolite (45, 15). Il faut souligner que, dans l'étude de Cheng, 25% des enfants ayant développé une entérocolite étaient prématurés (15).

Il semblerait que le pronostic soit moins favorable que celui des nouveau-nés à terme avec d'autres facteurs de risque, en terme de morbidité à court terme . En effet, dans l'étude de McElhinney et al, la durée d'hospitalisation était significativement plus élevée chez les enfants avec entérocolite que chez les témoins (45). Il n'y a pas d'étude concernant les complications à long terme, digestives et neurologiques.

Comme pour le nouveau-né à terme, l'entérocolite du nouveau-né avec cardiopathie congénitale survient dans toutes les circonstances qui peuvent aboutir à une ischémie mésentérique. Le diagnostic et le traitement sont les mêmes.

La principale différence entre ces deux groupes est sa fréquence (tableau 4).

Tableau 4. L'ENTEROCOLITE : NOUVEAU-NE A TERME, NOUVEAU-NE ATTEINT DE CARDIOPATHIE CONGENITALE.

| ECUN | Nouveau-né à terme | Nouveau-né avec cardiopathie congénitale |
|--------------------|---|---|
| Incidence | 0.17 ‰ | 3 ‰ |
| Facteurs de risque | SFA* Etat de choc RCIU* Polyglobulie Exsanguino-transfusion Cathéters ombilicaux artériels Cardiopathie congénitale | Prématurité Etat de choc Troncus arteriosus, fenêtre aorto-pulmonaire et hypoplasie du cœur gauche Cathétérisme cardiaque Prostine / canal artériel |
| Physiopathologie | Ischémie +++ Alimentation ++ Infection + | Idem |
| Diagnostic | Début brutal et précoce Signes digestifs +++, peu de signes systémiques ASP* peu contributif | Idem |
| Traitement | Médico-chirurgical>>médical | Chirurgie : stade II.a, II.b, IIIa et III.b |
| Mortalité | 5 à 10 ‰ | 20 à 57% |

(SFA=souffrance fœtale aiguë ; RCIU=retard de croissance intra-utérin ; ASP=abdomen sans préparation)

ENTEROCOLITE ET CARDIOPATHIES CONGENITALES CYANOGENES.

Parmi les facteurs de risque de l'ECUN cités dans la littérature, on retrouve les cardiopathies congénitales, en général, ou les cardiopathies congénitales cyanogènes exclusivement (53, 9, 65). Ce sous groupe semblerait donc particulièrement à risque d'entérocolite (9, 65, 30, 60, 55).

1-Epidémiologie

Les cardiopathies congénitales cyanogènes représentent environ la moitié des cas d'entérocolites chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales, dans la plupart des études , entre 33 et 57% (45, 15, 39).

La mortalité était plus élevée dans ce groupe par rapport aux autres cardiopathies (71% versus 39%) (15).

2- Physiopathologie

La cyanose traduit une désaturation artérielle. Dans les cardiopathies congénitales cyanogènes, il existe une contamination du sang artériel oxygéné par le sang veineux, dûe à la présence d'un shunt droit-gauche.

Les cardiopathies congénitales cyanogènes peuvent être responsables de désaturation artérielle plus ou moins importante, une saturation de 75 à 90% est dite modérée, entre 50 et 74%, on parle de désaturation sévère ; une saturation inférieure à 30% est à la limite de la viabilité.

Or toute cause d'hypoxémie est un facteur de risque d'entérocolite, de part la vasoconstriction mésentérique qu'elle peut induire, plus particulièrement si elle est brutale et sévère.

Une hypoxémie chronique chez l'agneau (due à une sténose pulmonaire, associée à une communication interauriculaire) a plusieurs conséquences hémodynamiques : il se produit une

diminution du débit sanguin intestinal, alors que les débits cardiaque et cérébral ne sont pas modifiés (7). Elle pourrait être à l'origine d'entérocolite de survenue plus tardive (8).

A la naissance, un certain nombre de cardiopathies congénitales cyanogènes sont ducto-dépendantes, soit pour accroître le débit sanguin pulmonaire (comme dans l'atrésie tricuspide), soit pour permettre un mélange des circuits artériels et veineux (c'est le cas de la transposition simple des gros vaisseaux).

Yang et al ont rapporté le cas de deux nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale cyanogène complexe d'une part et de transposition simple des gros vaisseaux, d'autre part. Ils ont présenté une entérocolite à deux jours et trois jours de vie, respectivement. Ces deux nouveau-nés avaient reçu quelques heures après leur naissance de la Prostine® permettant une augmentation des saturations en oxygène de 50 à 75%. Selon eux, la survenue d'une entérocolite était imputable à l'hypoxie d'une part et au « vol vasculaire » par le canal artériel, d'autre part (67).

L'étude de Sweet et al a montré une augmentation significative de l'entérocolite chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale cyanogène cathétérisés par rapport aux enfants n'ayant pas eu de cathétérisme (60).

Ils ont recherché, parmi les cyanogènes, les enfants les plus à risque d'entérocolite. Soixante-cinq transpositions simples des gros vaisseaux étaient incluses; toutes avaient nécessité l'utilisation de prostaglandines, aucune d'entre elles n'avaient présenté d'épisodes hypotensifs et il n'y avait pas de différence significative d'âge gestationnel, poids de naissance, saturation en oxygène. Le cathétérisme cardiaque multipliait par quatre le risque d'entérocolite. Les catécholamines sécrétées pendant le cathétérisme cardiaque seraient à l'origine d'une diminution du débit sanguin intestinal (60).

Les trois principaux mécanismes de l'entérocolite chez les nouveau-nés avec cardiopathies congénitales cyanogènes seraient l'hypoxie, le défaut de perfusion splanchnique par vol vasculaire gauche droit via le canal artériel, spontanément ouvert ou maintenu ouvert artificiellement par des prostaglandines et enfin le cathétérisme cardiaque (60, 15, 67, 57). Aussi, comme dans les cardiopathies congénitales non cyanogènes, le bas débit systémique était un mécanisme possible (67).

Tableau 5. ECUN : PREMATURE, NOUVEAU-NE A TERME, NOUVEAU-NE AVEC CARDIOPATHIE CONGENITALE.

| ECUN* | Prématuré | Nouveau-né à terme | Nouveau-né avec cardiopathie congénitale |
|--------------------|---|---|--|
| Incidence | 2.5 à 5 % | 0.017 % | 3 % |
| Facteurs de risque | Immaturité digestive | SFA* Etat de choc RCIU* Cardiopathies Détresse respiratoire EST* Polyglobulie Cocaïne anténatale Cathéter ombilical | Prématurité Choc cardiogénique Hypoxie sévère Prostine®/canal artériel Cathéterisme cardiaque |
| Physiopathologie | Infection ++ Alimentation ++ Ischémie + | Ischémie +++ Alimentation ++ Infection + | Idem |
| Diagnostic | Début insidieux, tardif signes digestifs+ + Signes systémiques Signes radiologiques fréquents | Début brutal et précoce Signes digestifs+ +/- Signes systémiques Signes radiologiques peu fréquents | Idem |
| Prévention | De la prématurité Corticothérapie anténatale Aseptic Lait maternel Hydrolysats d'IgA ? Modulateurs de l'inflammation ? | Alimentation prudente après SFA, RCIU, état de choc, hypoxie, EST Restreindre cathéters ombilicaux Modulateurs de l'inflammation ? | Alimentation prudente après état de choc, hypoxie, cathéterisme cardiaque Prostine® <0.05µg/kg/mn Modulateurs de l'inflammation ? |
| Mortalité | 20 à 40% | 5 à 10 % | 20 à 57 % |
| Morbidité | 10 % | ? | ? |

(*ECUN=entérocolite ulcéro-nécrosante ; *SFA= souffrance fœtale aiguë ; *RCIU= retard de croissance intra-utérin ; *EST=exsanguino-transfusion)

OBSERVATIONS

MATTHIEU.

Matthieu est né le 8 juillet 1998.

Sa mère était primigeste et primipare.

Dans les antécédents familiaux ,on notait une épilepsie maternelle traitée par Dépakine®. Il n'y avait pas eu de crises convulsives pendant la grossesse.

L'échographie anténatale, effectuée à 22 SA, mettait en évidence une Tétralogie de Fallot. Le caryotype réalisé alors était normal et la recherche d'une microdélétion 22q11 était négative. Au troisième trimestre de grossesse, une insulinothérapie était débutée pour un diabète gestationnel.

L'accouchement a eu lieu par voie basse, après un déclenchement pour toxémie gravidique modérée, au terme de 38 SA.

L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne avec un score d'Apgar de 10 à une minute, 10 à 5 minutes. La saturation en oxygène était de 96%. On retrouvait un souffle systolique à l'auscultation.

Mathieu était eutrophe pour le poids et la taille et présentait un syndrome polymalformatif associant microcéphalie(PC=32 cm), polydactylie des orteils et une dysmorphie cranio-faciale.

Matthieu était transféré en néonatalogie pour surveillance de sa cardiopathie.

A quelques heures de vie, le diagnostic de Tétralogie de Fallot était confirmé par échographie cardiaque :large communication interventriculaire sous aortique avec présence d'une aorte à cheval, sténose pulmonaire infundibulaire peu serrée et un bel arbre artériel pulmonaire non hypoplasique. Le canal artériel était largement ouvert. Il s'agissait donc d'une Tétralogie de Fallot de bon pronostic.

En l'absence de toute détresse vitale , l'alimentation était débutée avec 6x30 ml de lait maternel et augmentée de 60 ml/ jour.

A 4 jours de vie , Mathieu a présenté un ballonnement abdominal et des selles sanglantes. L'ASP mettait en évidence des anses intestinales distendues, sans pneumatose , soit un stade II d'ECUN selon la classification de Bell.

Biologiquement, il existait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 174 mg/ l, sans hyperleucocytose.

Les prélèvements bactériologiques, virologiques et mycologiques, effectués étaient tous stériles.

L'alimentation était interrompue, une aspiration digestive, mise en place et une triple antibiothérapie par Vancocyne®, Fortum® et Amiklin®, débutée. Une nutrition parentérale était mise en route sur un cathéter jugulaire interne.

Sur le plan général, il n'y avait pas de signes de choc. Il n'était pas hypoxique (la SaO₂ était de 94%).

L'échographie cardiaque restait stable.

A 10 jours de vie, Matthieu était transféré en réanimation pour choc septique clinique et échographique (vélocité aortique > 0.25 m/ s). Il était aussitôt intubé et ventilé ; un traitement par Dopamine était débuté.

Une hypertension artérielle pulmonaire motivait la mise sous NO inhalé. La SaO₂ était alors à 70%.

Parallèlement, l'antibiothérapie était modifiée : le Fortum® était remplacé par du Tienam® . Un traitement antifongique par Fungizone® et Ancotil® était débutée, après de nouveaux prélèvements microbiologiques, également stériles. La CRP demeurait élevée à 82 mg/ l. Les ASP, réalisés toutes les 6 heures, ne montraient pas de signes de perforation.

Le lendemain, malgré le traitement , l'état de choc persistait, nécessitant la mise en place d'un traitement par Noradrénaline et de deux remplissages vasculaires, qui permettaient une amélioration des conditions hémodynamiques et une meilleure oxygénation (SaO₂=90%). Sur le plan cardio-vasculaire, l'échographie cardiaque montrait l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire droite, imputable à l'utilisation de doses massives d'amines vasopressives ; il était mis sous Prostine® à la dose de 0.05µg/kg/mn .

A 14 jours de vie, alors que les conditions hémodynamiques restaient correctes, Matthieu était toujours ballonné. On notait la persistance de résidus gastriques verts et de selles sanglantes. L'ASP montrait une pneumatose de tout le cadre colique, sans pneumopéritoine. La CRP était élevée à 120 mg/l.

A 15 jours de vie, il y avait une nouvelle dégradation hémodynamique, d'origine cardiaque puisqu'une sténose infundibulaire apparaissait et l'hypertrophie ventriculaire droite se majorait. Les SaO₂ étaient alors aux alentours de 50%.

Parallèlement, Matthieu présentait des crises convulsives généralisées, cédant sous Gardéna[®]. L'IRM cérébral montrait une atrophie pariéto-occipitale gauche. A l'examen clinique, il présentait une hémiparésie droite.

A 24 jours de vie, la majoration brutale de la sténose pulmonaire et une situation hémodynamique toujours très précaire avec hypoxie profonde malgré le traitement par Prostine[®], ont conduit à la réalisation d'une anastomose systémico-pulmonaire droite. Les suites étaient simples, permettant un arrêt des amines vasopressives et de la Prostine[®], ainsi qu'une extubation rapide. Sur le plan infectieux, les antibiotiques étaient arrêtés. La CRP était à 57 mg/l.

Au plan digestif, son abdomen était souple, les résidus gastriques étaient propres et l'ASP était sub-normal.

A un mois de vie, alors qu'il n'était toujours pas réalimenté, Matthieu est devenu gris et ballonné ; ses résidus étaient verts, ses selles sanglantes. La CRP était à 207 mg/l. Les hémocultures étaient positives à *Klebsiella* et *Streptococcus A.*

L'ASP montrait des niveaux hydro-aériques coliques ; le lavement à la gastrograffine mettait en évidence des sténoses basses étagées du colon.

Matthieu était traité médicalement, dans un premier temps ; puis il a bénéficié quelques jours plus tard d'une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ; il existait une perforation bouchée à la jonction, sigmoïde-charnière recto-sigmoïdienne.

A l'âge de 2 mois et demi de vie, alors qu'il était partiellement réalimenté, depuis 15 jours avec du lait maternel, il a présenté un nouvel épisode occlusif conduisant à une résection anastomose d'une sténose de l'anastomose iléo-rectale.

Son troisième mois de vie est émaillé d'épisodes sub-occlusifs récidivants, conduisant à la décision d'une iléostomie terminale.

A 8 mois, une cure complète de sa Tétralogie de Fallot était réalisée. Les suites étaient simples.

Il a bénéficié d'une fundoplicature de Niessen et d'une gastrostomie, compte tenu de difficultés alimentaires et d'une mauvaise croissance, à l'âge de 1 an. A l'âge de 18 mois, il a bénéficié d'une remise en continuité digestive ; les suites ont été simples.

Actuellement, Matthieu est âgé de 4 ans, il n'a aucun signe de défaillance cardiaque. Il présente un retard psychomoteur important et une épilepsie.

Il pèse 12 kg 800 (-2 DS) et mesure 97 cm (-1 DS), il s'alimente pour 2/3 de sa ration journalière, les restes sont gavés sur sa gastrostomie.

ALEXIS.

Alexis est né le 8 septembre 1999.

Sa mère était deuxième geste et deuxième pare. La grossesse s'est déroulée sans problème particulier jusqu'au terme de 32 SA où l'échographie anténatale a montré une sténose valvulaire pulmonaire et une hypoplasie du ventricule droit. Le caryotype fœtale était normal.

L'accouchement a eu lieu spontanément, par voie basse, au terme de 39 SA.

L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne (Apgar 10/10).

Alexis était eutrophe. L'examen clinique retrouvait un souffle systolique 4/6^{ème} et une absence de détresse respiratoire. La SaO₂ était à 95%. Il n'y avait pas d'autres anomalies.

Il était hospitalisé en néonatalogie pour surveillance de sa cardiopathie.

L'échocardiographie, réalisée à quelques heures de vie, confirmait la présence d'une sténose valvulaire pulmonaire critique et d'une hypoplasie du ventricule droit ; le canal artériel était ouvert et shuntait gauche droit . Un traitement par Prostine® était mis en route, sur une voie veineuse périphérique, à la dose de 0.03 µg/kg/mn de façon systématique, ce qui permettait de maintenir la SaO₂ à 95%. Une valvuloplastie percutanée était programmée à une semaine de vie.

Sur le plan digestif, l'alimentation était débutée par du lait sec premier âge : 6 tétées de 20 ml.

Sur le plan général, on notait un teint discrètement gris, qui motivait la réalisation d'un premier bilan infectieux, négatif.

A 2 jours de vie, l'alimentation était suspendue devant l'apparition de vomissements verts, alors que le premier méconium était émis. L'ASP était normal.

Alexis était par ailleurs parfaitement stable sur le plan hémodynamique et ventilatoire.

Dans l'hypothèse d'une infection materno-fœtale, Alexis était traité par Clamoxyl®, Claforan® et Netromycine®, après un deuxième bilan infectieux, également négatif : les deux hémocultures étaient stériles, la CRP à 4 mg/ l et la NFS était normale . La Prostine® était poursuivie, la SaO₂ était à 95 % ; un cathéter épicutanéocave était mis en place.

Au troisième jour de vie, Alexis était ballonné, ses résidus gastriques étaient verts. Un pneumopéritoine était soupçonné sur l'ASP et le lavement à la gastrograffine confirmait la perforation, colique droite.

Sur le plan général, il existait une défaillance multiviscérale avec hypotension artérielle, hypoxie et insuffisance rénale oligo-anurique.

Le bilan biologique montrait une CRP à 46 mg/l, une leucopénie à 950/mm³ et une thrombopénie à 53000/mm³. Des prélèvements bactériologiques centraux et périphériques étaient effectués et une antibiothérapie par Vancocyne®, Fortum® et Amiklin®, était débutée. Tous les prélèvements microbiologiques étaient stériles.

Après une brève réanimation, une intervention chirurgicale était décidée, en urgence, devant ces signes d'ECUN de stade III, selon la classification de Bell. Elle a consisté en un drainage péritonéal et une iléostomie. L'examen macroscopique montrait une nécrose du colon droit et de la partie initiale du colon transverse. Le caecum, l'iléon et l'appendice était respecté.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire n'a pas été fait.

Les prélèvements bactériologiques per-opératoires de liquide péritonéal n'ont pas été faits.

Les prélèvements sur cicatrice de laparotomie étaient positifs à *Candida tropicalis* et Alexis était traité par 21 jours de Triflucan®.

Les suites post opératoires étaient simples.

A 6 jours de vie, la situation hémodynamique était bonne, Alexis était extubé et la SaO₂ était à 95% sous 0.015µg/kg/mn de Prostine®. Parallèlement, le syndrome inflammatoire s'amendait.

A 1 mois de vie, Alexis a bénéficié d'une valvuloplastie pulmonaire percutanée, complétée par une anastomose systémico-pulmonaire droite, en raison d'une prostaglandino-dépendance persistante. Sur le plan digestif, il a été réalimenté quelques jours plus tard et la remise en continuité digestive, avec résection d'une petite section de grêle sténosée, s'est faite le 28 octobre 1999. L'examen anatomo-pathologique notait des remaniements inflammatoires aigus ulcéro-nécrotiques avec un aspect pré-perforatif.

Actuellement, Alexis est âgé de 3 ans. Il est eutrophe et son anastomose systémico-pulmonaire droite a été embolisée le 11 juin 2002, compte tenu de la normalisation de son anatomie cardiaque. Son développement psychomoteur est normal.

CHLOE.

Chloé est né le 21 juin 2000 à Vannes.

Sa mère était âgée de 26 ans ; elle était primigeste et primipare.

La grossesse s'est déroulé sans problème particulier.

Ses parents sont d'origine caucasienne. Sa mère avait été opérée dans l'enfance d'une fente labio-palatine.

L'accouchement a eu lieu, spontanément, par voie basse au terme de 38 SA.

L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne, avec un score d' Apgar à 10/10.

Chloé était eutrophe.

L'examen clinique mettait en évidence un souffle systolique 3/6^{ème}, chez une enfant ne présentant aucun symptôme de défaillance cardiaque. On notait, par ailleurs, une asymétrie du visage, qui évoquait une agénésie du muscle triangulaire des lèvres.

Chloé a été vue à 6 jours de vie par un cardiologue, alors qu'elle allait parfaitement bien et prenait régulièrement du poids avec une ration de 6x90 ml de lait sec premier âge.

L'échographie cardiaque montrait une vaste communication interventriculaire, une dextroposition de l'aorte, une atrésie de la valve pulmonaire et la persistance d'un petit canal artériel alimentant des artères pulmonaires sévèrement hypoplasiques.

A 8 jours de vie, elle était hospitalisée à Nantes pour somnolence, mauvaise prise de ses biberons, vomissements verts et selles sanglantes.

Sur le plan digestif, l'examen clinique montrait un ballonnement abdominal et des rectorragies. L'ASP mettait en évidence des anses très dilatées. L'échographie abdominale confirmait cette dilatation, éliminait un volvulus du grêle et un embolie vasculaire au Doppler. L'alimentation a alors été interrompue et une sonde naso-gastrique avec aspiration digestive a été mise en place. La nutrition parentérale s'est effectuée sur un catheter épicutanéocave.

Dans l'hypothèse d'une infection materno-fœtale, une antibiothérapie par Clamoxyl®, Claforan®, Nétromycine® et Flagyl®(compte tenu des symptômes digestifs), a été débutée,

après avoir effectué des prélèvements périphériques et centraux ; ceux-ci étaient tous stériles après cinq jours de culture. Biologiquement, il n'y avait ni syndrome inflammatoire ni thrombopénie. On notait une hypocalcémie à 1,8 mmol/l.

Sur le plan cardio-vasculaire, l'examen clinique notait une saturation en oxygène à 94 % , une fréquence cardiaque à 120/mn, une pression artérielle moyenne à 45 mm de hg, une fréquence respiratoire à 35/mn et un souffle systolique 3/6^{ème}. L'échographie cardiaque confirmait le diagnostic d'atrésie pulmonaire à septum ouvert, sévère, les artères pulmonaires étaient très petites et il y avait trois collatérales systémico-pulmonaires.

Sur le plan général, l'association cardiopathie congénitale, agénésie du muscle triangulaire des lèvres, petite bouche, insuffisance vélaire et hypocalcémie faisait suspecter le diagnostic syndrome de di George. Ce diagnostic a été confirmé par la recherche positive de microdélétion 22q11 chez Chloé. Cette microdélétion était également mise en évidence chez sa mère.

Par ailleurs le dosage des sous-populations lymphocytaires était normal pour Chloé.

Le lendemain, Chloé était améliorée, sur le plan général, par le traitement mis en place. En revanche, l'ASP montrait une pneumatose, soit une entérocolite de stade II, selon la classification de Bell. La CRP était à 46 mg/l et la NFS était normale. Les antibiotiques étaient poursuivis dix jours.

A 18 jours de vie, alors que Chloé était toujours à jeun , elle a présenté une hémorragie digestive haute ,sans signes de choc, associant résidus sanglants et méléna, nécessitant une transfusion de culots globulaires et la mise sous Azantac®. Ce traitement a été efficace et a permis une stabilisation sur le plan digestif.

Sur le plan cardio-vasculaire, Chloé restait stable, avec des SaO₂ aux alentours de 87%.

A 3 semaines de vie, l'alimentation a pu être reprise avec du Peptijunior®. Quelques jours plus tard, elle présentait un iléus conduisant à un nouvel arrêt de l'alimentation. L'ASP montrait une dilatation colique importante, sans pneumatose. L'échographie abdominale mettait en évidence un épaississement net de la paroi colique droite avec vasodilatation artérielle et veineuse, évoquant une entérocolite. La CRP était à 13 mg/l, les globules blancs à 12730/mm³, les prélèvements bactériologiques restaient stériles. L'alimentation était reprise dès le lendemain en petite quantité ; il s'agissait probablement d'une récurrence d'entérocolite.

Sur le plan cardio-vasculaire, à la suite à la fermeture de son canal artériel, la cyanose s'était majorée, avec des SaO₂ aux alentours de 75%.

Actuellement, Chloé est âgée de 2 ans. Sur le plan digestif, elle s'alimente normalement et elle a un développement staturo-pondérale normale. La situation cardio-vasculaire est inchangée, elle reste très cyanosée.

Son développement psychomoteur est dans les limites de la normale.

CLOTILDE.

Clotilde est né le 26 juillet 2000.

Dans les antécédents obstétricaux maternels, on retrouvait un interruption thérapeutique de grossesse pour cardiopathie fœtale sévère à type d'isomérisme gauche, en 1999.

Les antécédents familiaux étaient sans particularité.

Sa mère était troisième geste et deuxième pare. La grossesse s'est déroulé sans problème jusqu'au terme de 22 SA où l'échographie fœtale retrouvait une cardiopathie congénitale complexe sur isomérisme gauche :

- foie médian
- estomac à droite
- aorte et veine cave inférieure à droite de la ligne médiane
- large canal auriculo-ventriculaire avec fuite de la valve auriculo-ventriculaire unique
- hypoplasie du ventricule gauche
- ventricule droit à double issue
- malposition vasculaire avec transposition des gros vaisseaux
- retours veineux pulmonaires mal vus

L'accouchement a eu lieu spontanément, par voie basse, au terme de 38 semaines d'aménorrhée. L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne (Apgar 10/10).

Clotilde était eutrophe. L'inspection montrait une cyanose, avec une SaO₂ à 85 %, sans détresse respiratoire. L'auscultation retrouvait un souffle systolique 2/6^{ème}, entendu à tous les foyers. Il n'y avait pas d'hépatomégalie. Les constantes hémodynamiques étaient bonnes.

L'échocardiographie, à quelques heures de vie montrait :

- une veine cave inférieure interrompue et une agénésie de la veine cave supérieure droite ; le réseau veineux cave inférieur se drainait par l'intermédiaire d'une grosse veine Azygos dans une veine cave supérieure gauche
- des veines pulmonaires se drainant par un gros collecteur sur la partie gauche du massif auriculaire

- une très large oreillette droite, située à gauche, communiquant par une large communication interauriculaire de type ostium primum avec une petite oreillette gauche, située à droite
- une valve auriculo-ventriculaire unique très dysplasique et très fuyante
- un ventricule gauche situé à droite, sévèrement hypoplasique
- les deux vaisseaux sortant du ventricule droit situé à gauche étaient mal posés : l'artère pulmonaire était postéro-droite par rapport à l'aorte
- un canal artériel en voie de fermeture

Cette cardiopathie complexe se résumait donc à un canal atrio-ventriculaire avec fuite auriculo-ventriculaire importante, associée à un ventricule droit à double issue et une hypoplasie du ventricule gauche.

En l'absence de toute détresse vitale, l'alimentation était débutée par du lait sec premier âge : 6x20 ml.

A 2 jours de vie, Clotilde était stable sur le plan cardio-vasculaire : les SaO₂ étaient à 85%. Une échographie abdominale était réalisée afin de préciser la position des différents viscères : le foie était médian, la rate et l'estomac étaient dans l'hypochondre droit. Ces données confirmaient le diagnostic de situs inversus abdominal associé au situs inversus thoracique.

A quatre jours de vie, il y avait une défaillance cardiaque qui était bien contrôlée par un traitement anti-congestif (Lasilix® et Digoxine®). L'échographie cardiaque montrait un obstacle sous-pulmonaire en voie de constitution.

A 17 jours de vie, alors qu'elle était alimentée par 6x100 ml de lait sec premier âge, Clotilde a présenté un ballonnement abdominal, alors qu'elle avait toujours des selles normales. De plus, elle était tachycarde et hypoxique (SaO₂=70%). Il n'y avait pas d'hépatomégalie et la radiographie thoracique ne montrait pas de surcharge vasculaire pulmonaire. L'ASP montrait des parois digestives épaisses, associée à une aérogrêlie et une aérocolie, soit une ECUN de grade I, selon la classification de Bell. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire ; les prélèvements bactériologiques étaient négatifs.

Le traitement de cette entérocolite ulcéro-nécrosante consistait en une simple aspiration digestive et un arrêt d'alimentation de 3 jours. Par ailleurs, les SaO₂ s'étaient améliorées sous 0,5 litres d'oxygène.

Actuellement, Clotilde est âgée de 2 ans. Sur le plan digestif, elle s'alimente normalement mais elle est hypotrophe : -4 DS pour le poids et -2 DS pour la taille. Cela est imputable à sa cardiopathie.

Sur le plan cardio-vasculaire, il s'est constitué une sténose sous-pulmonaire qui a protégé les poumons de l'hypertension artérielle pulmonaire. En revanche la cyanose s'est majorée, conduisant le 8 janvier 2000 à la réalisation d'une anastomose monocavo-bipulmonaire associée à une valve auriculo-ventriculaire mécanique.

Ce geste n'a pas conduit à une franche amélioration et a été complété quelques jours plus tard par une anastomose systémico-pulmonaire de Blalock droite, permettant d'obtenir des SaO₂ aux alentours de 80%.

Sur le plan neurologique, elle présente essentiellement un retard moteur secondaire à son hypotrophie.

Tableau 6. TABLEAU RECAPITULATIF DES QUATRE OBSERVATIONS.

| Observations | Mathieu | Alexis | Chloé | Clotilde |
|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Diagnostic anténatal | + | + | - | + |
| Type de cardiopathie | Tétralogie de Fallot | Sténose valvulaire pulmonaire critique | Atrésie pulmonaire à septum ouvert | Cardiopathie complexe= ventricule unique |
| Age gestationnel | 38 SA* | 39 SA* | 38 SA* | 38 SA* |
| Souffrance fœtale aigüe | - | - | - | - |
| RCIU | - | - | - | - |
| Alimentation avant entérocolite | Lait 1 ^{er} âge 6x50 ml | Lait maternel | Lait 1 ^{er} âge 6x90 ml | Lait 1 ^{er} âge 6x100 ml |
| Utilisation de prostaglandines avant entérocolite | - | + | - | - |
| Signes de choc avant entérocolite | - | - | - | - |
| SaO2 avant entérocolite | 94 % | 95 % | 94 % | 83 % |
| Canal artériel ouvert avant entérocolite | + | + | + | + |
| Cathéter ombilical | - | - | - | - |
| Chirurgie cardiaque | - | - | - | - |

| Observations | Mathieu | Alexis | Chloé | Clotilde |
|------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------|--------------------------|
| Pathologies congénitales associées | Embryofetopathie à la Dépakine | - | Syndrome de di George | - |
| Age au début de l'entérocolite | J4 | J2 | J8 | J17 |
| Stade de l'entérocolite | II.B | III | II.A | I.B |
| Microbiologie : | | | | |
| -bactériologie | - | - | - | - |
| -virologique | - | - | - | - |
| -mycologique | - | + à Candida sur cicatrice de laparotomie | - | - |
| Traitement : | | | | |
| -arrêt d'alimentation | > 21 jours | >21 jours | 15 jours | 3 jours |
| -antibiothérapie | 21 jours | 21 jours | 15 jours | non |
| -chirurgie | non | oui | non | non |
| Devenir digestif : | | | | |
| -sténoses | oui | oui | non | non |
| -grêle court | non | non | non | non |
| -développement staturo-pondéral | eutrophe | eutrophe | eutrophe | hypotrophe |
| Développement psychomoteur | anormal | normal | subnormal | retard moteur |
| Chirurgie cardiaque | curative | curative | non très cyanosée | palliative très cyanosée |

(SA* = semaines d'aménorrhée)

DISCUSSION

1-Points communs et différences des quatre observations

Nous avons rapporté quatre observations d'ECUN chez des nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale cyanogène de juin 1998 à juillet 2000 (tableau 6). Pendant cette période, cent soixante nouveaux-nés atteints de cardiopathie congénitale, ont été admis au CHU de Nantes. L'incidence de l'entérocolite dans cette population a donc été de 3%. Ce chiffre, non négligeable, est comparable à l'incidence retrouvée par Mc Elhinney et Cheng . (McElhinney) (Cheng).

Les points communs, retrouvés dans ces quatre observations, sont nombreux.

L'âge gestationnel des quatre nouveau-nés était supérieur à 37 SA.

A la naissance, aucun d'entre n'a présenté d'asphyxie périnatale ; aucun n'avait un retard de croissance intra-utérin.

En ce qui concerne les événements ayant précédé l'entérocolite :

- Ils ont tous été alimenté
- Ils n'ont pas présenté d'épisodes d'hypoxie sévère avant l'entérocolite
- Leurs constantes hémodynamiques étaient parfaites
- Tous avaient un canal artériel ouvert
- Ils n'ont pas eu besoin d'un cathétérisme cardiaque
- Aucune intervention chirurgicale n'a été pratiquée pour leur pathologie cardiaque
- La pose d'un cathéter artériel ombilical n'a pas été nécessaire

Tous les prélèvements bactériologiques, périphériques et centraux, réalisés au début de l'entérocolite, étaient négatifs.

Tous ont survécu à leur entérocolite.

Il faut souligner, toutefois, quelques différences.

Alexis a reçu de la Prostine®, à la dose de 0.05 µg / Kg /mn, avant le début de l'entérocolite.

Mathieu et Chloé présentaient d'autres anomalies congénitales associées à leur cardiopathie : un syndrome polymalformatif à la Dépakine et un syndrome de di Georges.

Clotilde était la seule à avoir un diagnostic d'entérocolite incertain (stade I).

La morbidité a été importante pour Alexis et pour Mathieu : ils ont présenté tous deux des sténoses ayant nécessité une intervention chirurgicale.

2- Caractéristiques de l'entérococolite dans nos quatre observations

Parmi les quatre observations, on ne retrouve aucun facteur de risque de l'entérococolite du nouveau-né à terme (souffrance fœtale aiguë, RCIU, état de choc, cathéter ombilical, polyglobulie, exsanguino-transfusion), en dehors de leur cardiopathie congénitale.

En revanche, on retrouve deux facteurs de risque d'entérococolite du nouveau-né avec cardiopathie congénitale : un canal artériel perméable, avant l'entérococolite, pour nos quatre enfants et l'utilisation de Prostin® pour Alexis. Il faut souligner que l'on ne retrouve pas des facteurs de risque tels que : la prématurité, l'état de choc, l'hypoxémie sévère et le cathétérisme cardiaque.

Chloé, dans le cadre de son syndrome de di George, aurait pu avoir un déficit immunitaire et cela aurait pu être un facteur de confusion mais le dosage de ses sous-populations lymphocytaires était normal.

Il n'y a pas, à notre connaissance, de déficits immunitaires dans les embryofœtopathies à la Dépakine®, pour le cas de Mathieu (26).

Le début de l'entérococolite est tardif pour Chloé et surtout pour Chlotilde, leur âge gestationnel supérieur à 37 SA, aurait été compatible avec un début précoce (5) .

Les complications digestives ont été majeures pour Mathieu et Alexis, alors que la correction chirurgicale de leur cardiopathie a été simple. McElhinney avait une durée d'hospitalisation significativement plus longue chez les enfants avec entérococolite, par rapport au groupe témoin (36 +/-22 jours versus 19 +/-14 jours) (45).

Pour Mathieu, un traitement chirurgical de son entérococolite aurait peut être contribué à limiter ses complications digestives. Cheng, rapporte une mortalité moins importante chez les enfants opérés, que chez les non opérés pour un même stade d'entérococolite (15). En revanche, leur entérococolite ne s'est pas compliquée de grêle court, complication la plus redoutée et tous les deux ont un développement staturo-pondéral normal. Dans le cas de nos quatre observations, il n'y a donc pas eu de complications digestives, à long terme. Toutefois, le petit nombre de patients ne nous permet pas de tirer de conclusion.

Il en est de même pour ce qui concerne leur développement psychomoteur. Seul Mathieu a un retard mental important mais il présente deux facteurs de confusion majeurs : l'embryofœtopathie à la Dépakine® et l'anoxie cérébrale conséquence de son état hémodynamique précaire et de son hypoxie profonde à la phase aiguë de son entérococolite.

3-Hypothèses physiopathologiques

Le « vol » vasculaire sanguin systémique vers la circulation pulmonaire, décrit par de nombreux auteurs, a pu entraîner une diminution de la perfusion mésentérique et favoriser l'entérocolite (29, 57, 60, 18). Ce mécanisme paraît vraisemblable chez deux de nos enfants. Le premier, Alexis, était sous Prostine® de façon systématique. La vasodilatation pulmonaire, induite par la Prostine® a pu accroître le shunt gauche droite par le canal artériel et entraîner un vol vasculaire suffisamment important pour diminuer le débit mésentérique (57, 29, 52). En revanche, l'hypothèse d'effets secondaires de la Prostine®, tels que les apnées et les hypotensions, qui ont été rendu responsables de la survenue d'entérocolite, semble peu probable dans la mesure où nous ne les avons pas observées chez Alexis. La deuxième enfant pouvant avoir souffert d'un vol vasculaire est Chloé, qui avait une atrésie pulmonaire à septum ouvert dont l'arbre artériel pulmonaire sévèrement hypoplasique était alimenté par un canal artériel, en voie de fermeture certes, mais également de nombreuses collatérales aorto-pulmonaires ayant les mêmes conséquences hémodynamiques qu'un canal artériel. Par contre, l'hypothèse d'un vol vasculaire important paraît peu probable dans le cas de Clotilde, chez qui le début des troubles digestifs a été relativement tardif (J17) et dont le canal artériel était par conséquent déjà en voie de fermeture.

Des épisodes d'hypoxie sévère peuvent accompagner les cardiopathies congénitales cyanogènes entraînant une vasoconstriction mésentérique et aboutissant à l'entérocolite (16, 64, 34). Toutefois, aucun de nos quatre nouveau-nés n'a présenté de désaturation artérielle inférieure à 83 % avant l'entérocolite.

Aucun des enfants n'avait développé d'état de choc dans les jours précédant l'entérocolite. Ce mécanisme a été décrit comme faisant partie des situations les plus propices à la survenue d'une entérocolite chez l'enfant atteint de cardiopathie congénitale, tout comme chez le nouveau-né à terme (45, 48). Sans être en état de choc, Clotilde était l'enfant dont l'hémodynamique était la moins stable avant le début des troubles digestifs, avec l'apparition de signes de défaillance cardiaque nécessitant l'institution d'un traitement digitalo-diurétique. C'est également l'enfant dont la saturation était la plus basse (85%). Dans le cas de cette enfant, il est possible que la combinaison de l'insuffisance cardiaque débutante et de l'hypoxie, même peu sévère, ait favorisé la survenue d'un bas débit mésentérique.

Une autre hypothèse, qui n'a jamais été rapportée à notre connaissance, serait la survenue d'embolies migrant dans les vaisseaux mésentériques, créant une ischémie mésentérique. En effet, chez le hamster une simple occlusion de l'artère mésentérique aboutit à l'entérocolite (17). Les examens anatomo-pathologiques des pièces opératoires et des autopsies d'enfants atteints d'entérocolite ont montré des thromboses des artères mésentériques (46, 27, 38).

Or, les cardiopathies congénitales cyanogènes avec shunt droite-gauche peuvent se compliquer de thromboses artérielles paradoxales, dans tous les territoires, y compris mésentérique (54, 20, 25). Cela serait dû à une augmentation de la synthèse de thromboxane A₂ (vasoconstricteur) par rapport à la synthèse de prostacycline (vasodilatateur), conduisant à des agrégats plaquettaires, favorisant les thromboses (1).

Le doppler des vaisseaux mésentériques pourrait infirmer ou confirmer cette hypothèse, dans le cas d'embolies situés sur des gros troncs mésentériques, et conduire à un arrêt de l'alimentation au moindre symptôme digestif, afin d'empêcher l'évolution vers une forme fulminante d'entérocolite (21, 22). L'hypothèse de l'embolie artérielle paradoxale, dans le cas bien particulier des cardiopathies congénitales cyanogènes, pourraient être un mécanisme supplémentaire aboutissant à l'entérocolite.

L'anatomie de la malformation cardiaque peut influencer le risque d'embolie artérielle paradoxale. Lorsque l'aorte représente la voie d'éjection exclusive ou quasi-exclusive du ventricule droit, tout thrombus veineux est à haut risque d'embolisation dans la circulation systémique. Or, cette anatomie était retrouvée chez trois de nos enfants : Clotilde (ventricule droit à double issue), Chloe (atrésie pulmonaire à septum ouvert), et Mathieu (tétralogie de Fallot, dont l'une des composantes est la dextroposition de l'aorte, à cheval sur les deux ventricules). En ce qui concerne Clotilde et Chloé, nous avons mentionné plus haut qu'elles avaient d'autres facteurs de risque. En revanche, dans le cas de Mathieu, l'hypothèse de l'embolie artérielle paradoxale nous paraît raisonnable en raison de l'absence de tout autre facteur de risque : SaO₂ supérieure à 95% avant le début de l'entérocolite, hémodynamique parfaite, petit canal artériel en voie de fermeture, belle forme de tétralogie de Fallot. Enfin, l'existence d'un accident ischémique dans un autre territoire systémique (AVC) chez Mathieu constitue un dernier argument pour soutenir l'hypothèse de l'embolie artérielle mésentérique chez Mathieu. Si cette hypothèse physiopathologique était confirmée, l'acide acétyl salicylique, à posologie anti-agrégante pourrait être un moyen préventif intéressant. De même, la chirurgie curative de leur cardiopathie, empêcherait ce mécanisme.

4-Traitement et prévention

La prise en charge thérapeutique de l'entérocolite de l'enfant avec cardiopathie congénitale cyanogène et non cyanogène est la même que pour le prématuré ; toutefois, il semblerait que la chirurgie devrait avoir lieu pour des stades plus précoces de l'entérocolite, ceci diminuerait la mortalité (15).

La place des modulateurs de l'inflammation reste à définir tout comme chez le prématuré.

Les moyens de prévention de l'entérocolite chez les enfants ayant une cardiopathie congénitale cyanogène découlent des mécanismes physiopathologiques, qui en sont la cause.

A la naissance, le canal artériel peut être vital pour certaines cardiopathies congénitales cyanogènes. Sa persistance, naturelle ou induite par la Prostine®, pourra donc être responsable de vol vasculaire. On ne peut donc pas envisager la fermeture du canal artériel comme moyen préventif , en revanche on peut préconiser des doses minimales de prostaglandines (inférieures à 0.05µg/kg/mn), puisque les données sur ses effets secondaires restent contradictoires (39, 45, 57).

Il semble licite de limiter le plus possible les épisodes hypoxiques : en ouvrant le canal artériel, en ayant recours à la ventilation assistée ou en ayant recours à une chirurgie cardiaque palliative ou curative.

Il est important de maintenir un état hémodynamique satisfaisant au besoin avec l'aide de drogues inotropes (53, 37).

Enfin l'alimentation devrait être interrompue pendant quelques jours après une hypoxie prolongée et sévère, un épisode d'hypotension prolongée ou un cathétérisme cardiaque (60). Sa reprise devra être très prudente; l'allaitement maternel devrait être encouragé (40) .

Il semble logique, chez les enfants avec cardiopathie congénitale de limiter les autres principaux facteurs de risque, susceptibles de diminuer le débit splanchnique (souffrance fœtale aiguë ou chronique, polyglobulie, cathétérisme ombilical), même si ceux-ci ne semblent pas être des facteurs de risque dans les principales études réalisées (39, 45) .

La prématurité, associée à la cardiopathie, constitue sans doute le facteur de risque le plus important (45). Celle-ci devrait être évitée par les moyens de prévention habituels ; si elle est inévitable, une corticothérapie anténatale devrait être réalisée (36).

CONCLUSION

Le devenir des enfants atteints de cardiopathie congénitale cyanogène ne cesse de s'améliorer. Avant l'atrioseptotomie de Rashkind, la plupart des enfants atteints de transposition simple des gros vaisseaux mourrait dans leur premier mois de vie. Le défi thérapeutique, chez ces enfants consiste donc à réduire la morbidité, liée à ses complications. Or, l'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante des enfants atteints de cardiopathie congénitale est évaluée à 3%, soit seulement deux fois moins que chez le grand prématuré.

Le principal mécanisme de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale, serait l'ischémie mésentérique (tout comme pour l'entérocolite du nouveau-né à terme), alors qu'elle est d'origine multifactorielle chez le prématuré.

Chez l'enfant atteint de cardiopathie congénitale non cyanogène, le principal mécanisme est probablement le bas débit systémique. Alors que pour les cardiopathies congénitales cyanogènes, les circonstances favorisant les plus fréquentes conduisant à l'entérocolite seraient l'hypoxie sévère et prolongée, le vol vasculaire (spontané ou induit par la Prostine®) et le cathétérisme cardiaque.

La prévention de l'entérocolite, chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale cyanogène découle de ces mécanismes physiopathologiques : traitement médical ou chirurgical d'une défaillance cardiaque, d'une hypoxie sévère, utilisation de doses minimales efficaces de prostaglandines et enfin reprise prudente de l'alimentation, après un cathétérisme cardiaque, un état de choc et /ou une hypoxie, prolongés. Enfin, il faut également insister sur l'importance de la prévention de la prématurité chez les nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale cyanogène.

Dans ce travail, nous avons rapporté quatre cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante, survenues chez des nouveaux-nés atteints de cardiopathies congénitales cyanogènes, de juin 1998 à juillet 2000, au CHU de Nantes. Ce qui représentait 18% des entérocolites survenues pendant cette période.

Un seul cas présentait un facteur de risque d'entérocolite (la Prostine®). L'hypothèse d'embolies vasculaires, chez ces enfants à haut risque thrombogène, pourrait avoir été le mécanisme initiateur de l'entérocolite des trois autres enfants. Le doppler des vaisseaux mésentériques serait un outil intéressant pour objectiver ces embolies, ainsi que l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires. L'Aspegic®, à dose anti-agrégante, constituerait un outil thérapeutique, si cette hypothèse s'avérait.

ABBREVIATIONS

ABREVIATIONS

ASP : abdomen sans préparation

CRP : c reactive proteine

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

EST : exsanguino-transfusion

IgA : immunoglobuline A

IL1 : interleukine 1

NFS : numération formule sanguine

NO : monoxyde d'azote

PAF : platelet activating factor

PUFA : polyunsaturated fatty acid

RCIU : retard de croissance intra-utérin

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

SFA : souffrance fœtale aiguë

TNF : tumor necrosis factor

1. Adatia I, Barrow SE, Stratton P, Ritter JM, Haworth SG. Abnormalities in the biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin in children with cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1993 ; 69(2) : 179-82.
2. Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller rt, Hatch EI. Necrotising enterocolitis in term neonates. *The American Journal of Surgery* 1990 ; 159 : 507-9
3. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N and Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotising enterocolitis : a ten year experience. *J Pediatr* 1990 ; 117 : S6-S13.
4. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Bohem JJ, Rigatto H and al. A decreased incidence of necrotising enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984 ; 73(5) : 682-688.
5. Beeby PH, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis : the influence of gestational age. *Arch Dis Child.* 1992 ; 67 : 432-35.
6. Bennet L, Quaedackers JS, GunnAJ, Rossenrode S, Heineman E. The effect of asphyxia on superior mesenteric artery blood flow in the premature sheep fetus. *J Pediatr Surg* 2000; 35(1) : 34-40.
7. Bernstein D, Teitel D, Sidi D, Heyman MA, Rudolph AM. Redistribution of regional blood flow and oxygen delivery in experimental cyanotic heart disease in newborn lambs. *Pediatr Res* 1987 ; 22 (4) :389-93
8. Bernstein D, Bell GJ, Kwong L, Castillo RO. Alterations in postnatal intestinal function during chronic hypoxemia. *Pediatr Res.* 1992 ; 31(3) : 234-8.
9. Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital heart diseases in term neonates with necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 1226-30.

10. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Szylit O. Oligofructose and experimental model of neonatal necrotising enterocolitis. *Br J Nutr* 2002; 87 S(2) : 213-219.
11. Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994 ; 21: 235-46.
12. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotising enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2001 ; 13 : 111-15.
13. Caplan MS, Jilling T. Neonatal necrotising enterocolitis : possible risk of probiotic supplementation. *J Pediatr gastroenterol Nutr*. 2000 ; 30(2) : s 18-22.
14. Catala I, Butel MJ, Bensaada M, Popot F, Tessedre AC, Rimbault A and al. Oligofructose contributes to the protective role of bifidobacteria in experimental necrotising enterocolitis in quails. *J Med Microbiol* 1999 ; 48 (1) : 89-94.
15. Cheng W, Leung MP, Tam PK. Surgical intervention in necrotising enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *Pediatr Surg Int*. 1999 ; 15(7) : 492-95.
16. Cheung PY, Barrington KJ, Bigam DL. Temporal effects of prolonged hypoxaemia and reoxygenation on systemic, pulmonary and mesenteric perfusions in newborn piglets. *Cardiovascular research* 1998 ;39 : 451-58.
17. Chung DH, Ethridge RT, Owen-Sovall S, Hernandez A, Kelly DR and *al*. Molecular mechanisms contributing to necrotising enterocolitis. *Ann Surg*. 2001 ; 223(6) : 835-42.
18. Coombs RC, Morgan MEI, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotising enterocolitis. *J Pediatr Gastroentero Nutr* 1992 ; 15 :13-19.
19. Coombs RC, Morgan MEI, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn : effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child*. 1990 ; 65 : 1067-71.

20. Cotrill CM and Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1973 ; 125 : 484-87.
21. Danse EM, Van Beers BE, Gooffette P, Dardenne AN, Latterre PF, Pringot J. Acute intestinal ischemia due to occlusion of the superior mesenteric artery :detection with doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 1996 ; 15(4) : 323-26.
22. Deeg KH, Rupprecht T, Schmid E. Doppler sonographic detection of increased flow velocities in the celiac trunk and superior mesenteric artery in infants with necrotising enterocolitis. *Pediatr Radiol* 1993 ; 23 . 578-82.
23. Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP, Dodd DA. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *The journal of pediatrics* 2000 ; 137(5) : 653-59.
24. Dickinson DF, Galloway RW, Wilkinson JL and Arnold R. Necrotising enterocolitis after neonatal cardiac catheterisation. *Arch Dis Child* 1982 ; 57 : 431-433.
25. Dupuis C, Kachaner J, Freedom RM, Payot M, Davignon A. Cardiopathies cyanogènes et cardiopathies complexes in *Cardiologie Pédiatrique* 1991 : 321-27.
26. Espinasse M, Manouvrier S, Boute O, Farriaux JP. Embryofoetopathie au valproate : une pathologie encore trop mal connue. A propos de quatre observations. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 896-899.
27. Fageole H, Laberge JM. L'enterocolite nécrosante du nouveau- né. (Révision pour le clinicien). *L'union médicale du Canada sept-oct* 1991 : 335-38
28. Fatica C, Gordon S, Mossad E, McHugh M, Mee R. A cluster of necrotising enterocolitis in term infants undergoing open heart surgery. *Am J Infect Control* 2000 ; 28(2) : 130-132.
29. Hamerman C, Kaplan M . Patent ductus arteriosus in the premature neonate : current concepts in pharmacological management. *Paediatr Drugs* 1999 ; 1 (2) :81-92.

30. Kanto W, Hunter JE and Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotising enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 1994 ; 21 (2) 335-44.
31. Kempley ST and Gamsu HR. Superior mesenteric artery blood flow velocity in necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child* 1992 ; 67(7) : 793-96.
32. Kirsten GF, Van Zyl N, Smith M, Odendaal H. Necrotising enterocolitis in infants born to women with severe early preeclampsia and absent end diastolic umbilical artery doppler flow velocity waveforms. *Am J Perinatol* 1999; 16(6) : 309-14.
33. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotising enterocolitis : a nine year experience. *Am J Dis Child*. 1981 ; 135 : 603-11.
34. Kosloske AM. Pathogenesis and prevention of necrotising enterocolitis : a hypothesis based on personal observation and review of the literature. *Pediatrics* 1984 ; 74 : 1086-92.
35. Kurbegov AC and Sondheimer JM. Pneumatosis intestinalis in non- neonatal pediatric patients. *Pediatrics* 2001 ; 108(2) : 402-6.
36. Lacaze-Masmonteil T. Corticothérapie anténatale et accélération de la maturation fœtale.II. Résultats des applications cliniques. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 :1119-1128.
37. Laussen PC. Neonates with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2001 ; 13 : 220-26.
38. Lehmilller DJ and Kanto WP. Relationships of mesenteric thromboembolism, oral feeding, and necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1978 ; 92(1) : 96-100.
39. Leung MP, Chau KT, Hui PW, Tam AYC, Chan FL, Lai CL et al. Necrotising enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *J Pediatr* 1988 ; 113(6) :1044-46.
40. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990 22-29 ; 336 (8730) : 1519-23.

41. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ . Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 105 : 510-14.
42. Mace TP, Azar GJ, Lee RD, Choe EU, Burgess RS, Cork RC and *al.* Effects of severe hypoxemia on mesenteric blood flow in neonatal piglets. *Journal of surgical research* 1998 ; 80 : 287-94.
43. Marino BS, Bird GL and Wernovsky G. Diagnosis and management of the newborn with suspected congenital heart disease in *Clinics in perinatology* 2001 ; 28 : 105-115.
44. Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotising enterocolitis in full-term or near-term infants : risk factors. *Biol Neo.* 1997 ; 71 : 292-98.
45. McEhlinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW and *al.* Necrotising enterocolitis in neonates with congenital heart disease : risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000 ; 106(5) : 1080-87.
46. Mitsudo S and Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992 ; 72(1) : 43-63.
47. Moss TJ, Adler R. Necrotising enterocolitis in older infants, children , and adolescents. *J Pediatr* 1982; (5): 764-66.
48. Neu J and Weiss MD. Necrotising enterocolitis : pathophysiology and prevention. *Pediatrics* 1999; 23(6) :s13-17.
49. Neu J. Necrotising enterocolitis :the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Ped Clin North American* 1996 ; 43 :409-32. Lebenthal E.
50. Neu J. Necrotising enterocolitis in *Clinics in Perinatology* 1996 ; 25(2) :370-371.
51. Ng SCY. Necrotising enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health* 2001 ; 37 : 1-4.

52. Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 (3) : 153-155.
53. Pauliat-Desbordes S, Navarro J and Nihoul-Fekete C. L'entérococolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né in *Gastro-entérologie pédiatrique* 1996 :246-51. Navarro J and Schmitz J.
54. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993 ; 87(6) : 1954-1959.
55. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli TV and al. Necrotising enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976 ; 89(3) : 460-62.
56. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol* 2002; 29(1) : 23-39.
57. Singh GK, Fong LV, Salmon AP, Keeton BR. Study of low dosage prostaglandin-usages and complications. *Eur Heart J.* 1994 ; 15(3) : 1569-70.
58. Sontag J, Grimmer I , Scholz T, Metze B, WitJ and Obladen M. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 528-532.
59. Stoll BJ. Epidemiology of necrotising enterocolitis. *Clinics in perinatology* 1994 ; 21(2) : 205-218.
60. Sweet DG, Craig B, Halliday HL, Mulholland C. Gastro-intestinal complications following neonatal cardiac catheterisation. *J Perinat Med.* 1998 ; 26 : 196-200.
61. Thilo EH, Lazarte RA, Hernandez JA. Necrotising enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984 ; 73(4) : 476-80.
62. Vasan U, Gotoff S. Prevention of neonatal enterocolitis. *Clin Perinatol*, 1994 ; 21 : 425-34.

-
63. Vicente DC, Kazmers A. Acute mesenteric ischemia. *Curr Opin Cardiol.* 1999 ; 14(7) : 453-8.
 64. Walsh MC and Kliegman RM. Necrotising enterocolitis : treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986 ; 33 : 179-200.
 65. Wernovsky G, Rubenstein Sd and Spray TL. Cardiac surgery in the low-birth weight neonate. *Clinics in perinatology* 2001 ; 28 : 257-258.
 66. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotising enterocolitis in full-terms infants. *Am J Dis Child* 1988 ; 142 : 532-35.
 67. Yang YH, Tsou Yau KI, Wu MH, Tang JR. Cyanotic congenital heart disease and necrotising enterocolitis : report of three cases. *Acta Paediatr Tw.* 1999 ; 40(5) : 348-50.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur JC. Rozé,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Recevez ici mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde admiration.

NOM : Caillaux

PRENOM : Gaëlle

Titre de Thèse : Entérocolite ulcéro-nécrosante et cardiopathie congénitale cyanogène, à propos de quatre cas.

RESUME

L'entérocolite ulcéro-nécrosante est fréquente chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale (incidence : 3%). Sa principale cause serait l'ischémie mésentérique. Dans le cas particulier des cardiopathies congénitales cyanogènes, l'hypoxie, le vol vasculaire et le cathétérisme cardiaque sont les situations les plus fréquentes aboutissant à une ischémie mésentérique, l'état de choc étant moins fréquent. La prévention de l'entérocolite, chez ces enfants, découle de ses mécanismes physiopathologiques : traitement médical ou chirurgical d'une hypoxie, doses minimales efficaces de prostaglandines et introduction prudente de l'alimentation au décours d'hypoxie, d'état de choc et de cathétérisme cardiaque. L'analyse des quatre observations que nous rapportons, nous a conduit à évoquer l'hypothèse d'emboles vasculaires dans cette population à haut risque thrombogène.

MOTS-CLES

- Entérocolite ulcéro-nécrosante
- Cardiopathie congénitale cyanogène
- Nouveau-né
- Ischémie mésentérique
- Embole