

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude épidémiologique des agents infectieux impliqués dans l'entérocolite
ulcéro-nécrosante chez les patients de la clinique de néonatalogie de
l'hôpital Jeanne de Flandre à Lille entre 2015 et 2019**

Présentée et soutenue publiquement le 20/09/2022 à 18h00

au Pôle Formation

par **Yoann STORDEUR**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

Monsieur le Docteur Mohamed Riadh BOUKHRIS

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Ayoub MITHA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liens d'intérêt

Mr Yoann STORDEUR déclare n'avoir aucun lien d'intérêt se rapportant à ce travail à déclarer dans les trois dernières années.

Dr Ayoub MITHA déclare n'avoir aucun lien d'intérêt se rapportant à ce travail à déclarer dans les trois dernières années.

Abréviations

ASP : Abdomen sans préparation

BGN : Bacille Gram-négatif

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIM-10 : Classification internationale des maladie – 10^{ème} édition

CNIL : Commission nationale informatique et liberté

CRP : C-reactive protein

DIM : Département d'information médicale

DPO : Data protection officer

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

EUCAST : European committee on antimicrobial susceptibility testing

HFO : High-frequency oscillation

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

INBT : Infection néonatale bactérienne tardive

LCR : Liquide céphalo-rachidien

NICHHD : National institute of child health and human development

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Liens d'intérêt	4
Abréviations	5
Introduction	7
Matériels et Méthode	9
Type d'étude	9
Procédure d'identification des patients	9
Variables recueillies.....	10
Analyses statistiques	12
Ethique	12
Résultats	13
Caractéristiques de la population	13
Caractéristiques générales	13
Gravité et morbi-mortalité.....	21
Données microbiologique	22
Antécédents infectieux.....	22
Bactéries identifiées	23
Prélèvements infectieux réalisés.....	27
Prescription d'antibiothérapie	29
Pathologies virales	32
Discussion	33
Gravité et certitude du diagnostic d'ECUN	33
Certitude du diagnostic d'infection	33
Gravité des patients infectés	35
Documentation bactériologique et stratégie antibiotique	36
Entérocolite à documentation virale positive.....	38
Limites de l'étude.....	38
Conclusion	39
Références	40
Annexes	44

Introduction

Les infections néonatales bactériennes précoces (INBP) ou tardives (INBT) suspectées ou prouvées sont la principale source de prescription d'antibiotiques en néonatalogie. L'absence de spécificité des symptômes cliniques du sepsis chez les patients de néonatalogie et le risque majeur en cas de retard de traitement¹ mènent souvent les soignants à prescrire un traitement antibiotique sans documentation infectiologique et souvent par bi ou trithérapie. Parmi les causes d'INBT, l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une complication digestive spécifique des patients de néonatalogie, touchant préférentiellement les patients prématurés et de petit poids de naissance². Bien que plusieurs facteurs protecteurs, comme l'alimentation par lait maternel, et facteurs de risque, comme la présence d'un retard de croissance in-utero (RCIU) ou la notion de transfusion antérieure, soient connus, sa physiopathologie est encore peu comprise et résulte probablement de la confluence de mécanismes hémodynamique, inflammatoire ou infectieux sur un terrain d'immaturation intestinale³. Il s'agit d'une pathologie pouvant être sévère et grevée d'une forte morbidité⁴⁻⁶. Son traitement repose sur la mise à jeun du patient, une antibiothérapie et possiblement une prise en charge chirurgicale, de même que des traitements de support en cas de défaillance d'organe⁷. Du fait de la potentielle gravité de cette pathologie, les patients présentant des signes de sepsis sans point d'appel en néonatalogie reçoivent habituellement une antibiothérapie probabiliste ayant en partie le but de traiter les bactéries impliquées dans l'ECUN. Les patients présentant une suspicion d'ECUN reçoivent habituellement une antibiothérapie probabiliste par pipéracilline/tazobactam dans le service de néonatalogie de l'hôpital Jeanne de Flandre. Le méropénème peut être proposé à la place de l'association pipéracilline/tazobactam lorsque la présentation clinique est sévère.

L'emploi d'une antibiothérapie à large spectre durant un séjour en néonatalogie impacte le microbiote intestinal et est associée à un moins bon pronostic en termes de mortalité⁸ et de morbidité avec une augmentation du risque d'infection fongique⁹⁻¹¹. Le suivi de la cohorte EPIPAGE a montré que la présence d'une antibiothérapie dans les premiers jours de vie chez

des enfants à faibles risque d'INBP était associée à un taux plus élevé de bronchodysplasie pulmonaire et de lésions neurologiques pouvant mener à une paralysie cérébrale¹². De plus, il est reconnu que l'utilisation d'antibiotiques à large spectre augmente le risque de développement d'organismes multirésistants¹³⁻¹⁶. Les stratégies antibiotiques en néonatalogies sont peu harmonisées¹⁷, et une partie non-négligeable des traitements administrés est considérée comme évitable. Une utilisation plus raisonnée et rationnée des antibiotiques pourrait donc permettre d'améliorer le pronostic des patients et de diminuer le risque d'apparition d'organismes multirésistants¹⁵. De telles stratégies sont déjà mises en place dans certains centres et ont déjà prouvé leur efficacité¹⁷⁻¹⁹. La mise en place de ces programmes nécessite une connaissance suffisante des situations cliniques fréquentes menant à une antibiothérapie et des organismes impliqués dans le service concerné.

Il n'existe cependant que peu de données sur les organismes mis en évidence et impliqués dans l'ECUN, contraignant le plus souvent les soignants à recourir à un choix antibiotique probabiliste avec de plus en plus d'utilisation de molécules à large spectre.

Une meilleure connaissance des organismes identifiés chez les patients présentant une ECUN permettrait donc de fournir les bases pour raffiner la prescription d'antibiotiques chez les patients présentant un sepsis sans point d'appel ou une ECUN en néonatalogie.

Le but de ce travail était de recueillir l'ensemble des agents infectieux identifiés ainsi que leurs spectres de sensibilité aux antibiotiques chez les patients ayant présenté une ECUN à en néonatalogie l'hôpital Jeanne de Flandres entre janvier 2015 et décembre 2019 afin de pouvoir éventuellement proposer une stratégie prescription antibiotique plus rationnelle.

Matériels et Méthode

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille des patients ayant eu un diagnostic d'ECUN au cours de leur hospitalisation.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les patients pris en charge en néonatalogie à l'hôpital Jeanne de Flandre entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019.
- Ayant un diagnostic d'ECUN de stade 1, 2 ou 3 de Bell.
- Les enfants décédés lors de leur hospitalisation étaient éligibles à l'inclusion.

Les critères de non-inclusion étaient :

- L'indisponibilité du dossier
- L'existence de doublons
- L'absence de diagnostic d'ECUN à la relecture du dossier

Procédure d'identification des patients

Après requête auprès du Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Lille, à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), tous les enfants ayant un diagnostic principal ou associé d'ECUN codé « P77 » selon la Classification Internationale des Maladie, 10^{ème} révision (CIM10), entre janvier 2015 et décembre 2019 ont été identifiés. Le diagnostic d'ECUN était retenu sur les critères de Bell modifiés(annexe 1)^{7,20}, et les stades retenus étaient : 1a ECUN douteuse, 1b ECUN possible, 2a ECUN certaine sans gravité, 2b ECUN certaine modérée et 3 ECUN sévère avec ou sans perforation digestive. Les dossiers

étaient relus entièrement par l'investigateur, de même que les clichés d'Abdomen Sans Préparation (ASP) utiles à la classification. En cas de doute sur le diagnostic d'ECUN, le dossier était présenté pour un deuxième avis. Afin de refléter au mieux les documentations microbiologiques réalisées et les traitements antibiotiques administrés au sein de la clinique de néonatalogie du CHU de Lille, l'ensemble des patients ayant une ECUN a été analysé. Une analyse de sous-population a été réalisée en distinguant les enfants ayant un diagnostic d'ECUN certaine correspondant aux stades 2a, 2b et 3 de la classification de Bell modifié et les enfants ayant une suspicion d'ECUN non-confirmée correspondant aux stades 1a et 1b de la classification de Bell modifiée.

Le critère principal de recherche était la présence ou non d'un prélèvement microbiologique positif et le détail des antibiogrammes si disponible. En cas de prélèvement bactériologique positif, la probabilité d'infection était classée en : Infection certaine, infection probable, infection peu probable et suspicion de contamination selon les pathogènes retrouvés et les lieux de prélèvements de ceux-ci (hémoculture, liquide céphalo-rachidien (LCR), liquide péritonéal, biopsie intestinale, selles ou cathéter central).

Variables recueillies

Les données périnatales et prénatales suivantes ont été recueillies : Terme de naissance, poids de naissance, sexe, centre d'origine, voie d'accouchement, présence d'une corticothérapie anténatale, clampage tardif du cordon, présence d'une pathologie congénitale associée, APGAR à 5 minutes, grossesse multiple, syndrome transfuseur-transfusé, nécessité de gestes de réanimation en salle de naissance (massage cardiaque externe, intubation, amines), portage infectieux périnatal documenté, RCIU défini comme un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour le terme pour une forme modérée et un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile pour le terme pour une forme sévère

Les données microbiologiques suivantes ont été recueillies : Contexte de chorioamniotite définie comme la présence d'une fièvre maternelle per-partum avec ascension de la protéine C réactive (CRP), antibiothérapie maternelle per-partum, antécédent d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) définie comme une infection bactérienne prouvée dans les 3 premiers jours de vie²¹, antécédent d'infection néonatale bactérienne tardive (INBT) définie comme une infection bactérienne prouvée après les 5 premiers jours de vie²², antécédent d'antibiothérapie, portage de bactérie avant ECUN, traitement antibiotique administré, résultats de culture de lait maternel si réalisée, présence d'un cathéter central à la survenue de l'ECUN, CRP maximale.

Les données digestives suivantes concernant l'ECUN ont été recueillies : Age au diagnostic, présence de fièvre au diagnostic (température supérieurs à 38°C), ballonnement abdominal avant diagnostic, rectorragie, pneumatose à l'ASP, pneumopéritoine, prise en charge chirurgicale, délai de chirurgie, aspect macroscopique per-opératoire, mise en place d'une stomie, reprise chirurgicale, âge de l'introduction d'une nutrition entérale, autonomie alimentaire au diagnostic, type de lait, alimentation en ml/kg au moment du diagnostic, présence d'un enrichissement protéique, âge à l'introduction d'un enrichissement entéral, âge à l'introduction du lait artificiel, durée d'arrêt alimentaire, stade de l'ECUN selon les critères de Bell modifiés.

Les données supplémentaires suivantes concernant l'ECUN ont été recueillies : Présence du canal artériel, antécédent de traitement par ibuprofène, antécédent de transfusion globulaire ou en plaquettes, nécessité de remplissage vasculaire, nécessité de traitement par amine, nécessité de traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone, nécessité de ventilation en High Frequency Oscillation (HFO), présence de lésions cérébrales durant le séjour : hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou 4 ou leucomalacie kystique, développement d'une bronchodysplasie pulmonaire définie comme la nécessité à 36 semaines d'aménorrhée (SA) d'une oxygénothérapie passive à moins de 30% de FiO₂ pour la forme modérée et la nécessité d'une aide respiratoire en pression positive ou d'une FiO₂ supérieure à 30% pour le forme sévère selon la définition du National

Institute of Child Health and Human Development (NICHD)²³, présence d'une rétinopathie du prématuré, décès durant le séjour.

Analyses statistiques

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel Excel. Les variables continues sont exprimées en médiane et espace inter-quartile (EIQ). Les variables dichotomiques sont exprimées en pourcentage.

Ethique

L'étude a été déclarée et approuvée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) par l'intermédiaire du Data Protection Officer (DPO) de l'hôpital Jeanne de Flandre, référence DEC21-108 (annexe 2). Une feuille d'autorisation d'accès et d'utilisation des données a été signée par les parents lors du séjour de leur enfant en néonatalogie. Une lettre d'information a également été envoyée aux parents des patients les informant de la possibilité de s'opposer au recueil des données.

Résultats

Entre 2015 et 2019, à l'hôpital Jeanne de Flandre, le diagnostic principal ou associé ECUN (CIM-10 « P77 ») était identifié chez 118 enfants, dont 15 doublons et un dossier indisponible. La population éligible était donc de 102 enfants. Après relecture de chaque dossier médical et des images radiologiques, le diagnostic d'ECUN n'était pas retenu pour 9 enfants (Figure 1). Sur les 93 patients étudiés, 28% (26/93) présentaient une suspicion d'ECUN (stades 1a et 1b de la classification de Bell modifiée) et 72% (67/93) présentaient une ECUN confirmée (stades 2a, 2b et 3 de la classification de Bell modifiée). Sur l'ensemble de la population, 33% (31/93) des patients avaient un prélèvement microbiologique positif dont 2 patients ayant un prélèvement virologique positif, 1 patient ayant un prélèvement virologique et bactériologique positif et 28 patients avec un prélèvement bactériologique positif. Parmi les patients ayant un prélèvement bactériologique positif, 9 avaient une infection certaine, 9 une infection probable, 6 une infection peu probable et 5 une suspicion de contamination.

Caractéristiques de la population :

L'ensemble des caractéristiques de la population est présenté dans les Tableaux 1 à 6.

Caractéristiques générales

Dans la population totale, le terme médian de naissance était de 29 SA (24 – 32) pour un poids de naissance médian de 1165 g (880-1605). Vingt-huit pourcent (24/93) des patients présentaient un RCIU, 40% (37/93) des patients étaient de sexe féminin. Les patients avaient été transférés d'un service extérieur dans 56% (52/93) des cas. L'âge médian d'apparition de la maladie était de 33 SA (33 – 34) ou 17 jours de vie (7 – 29).

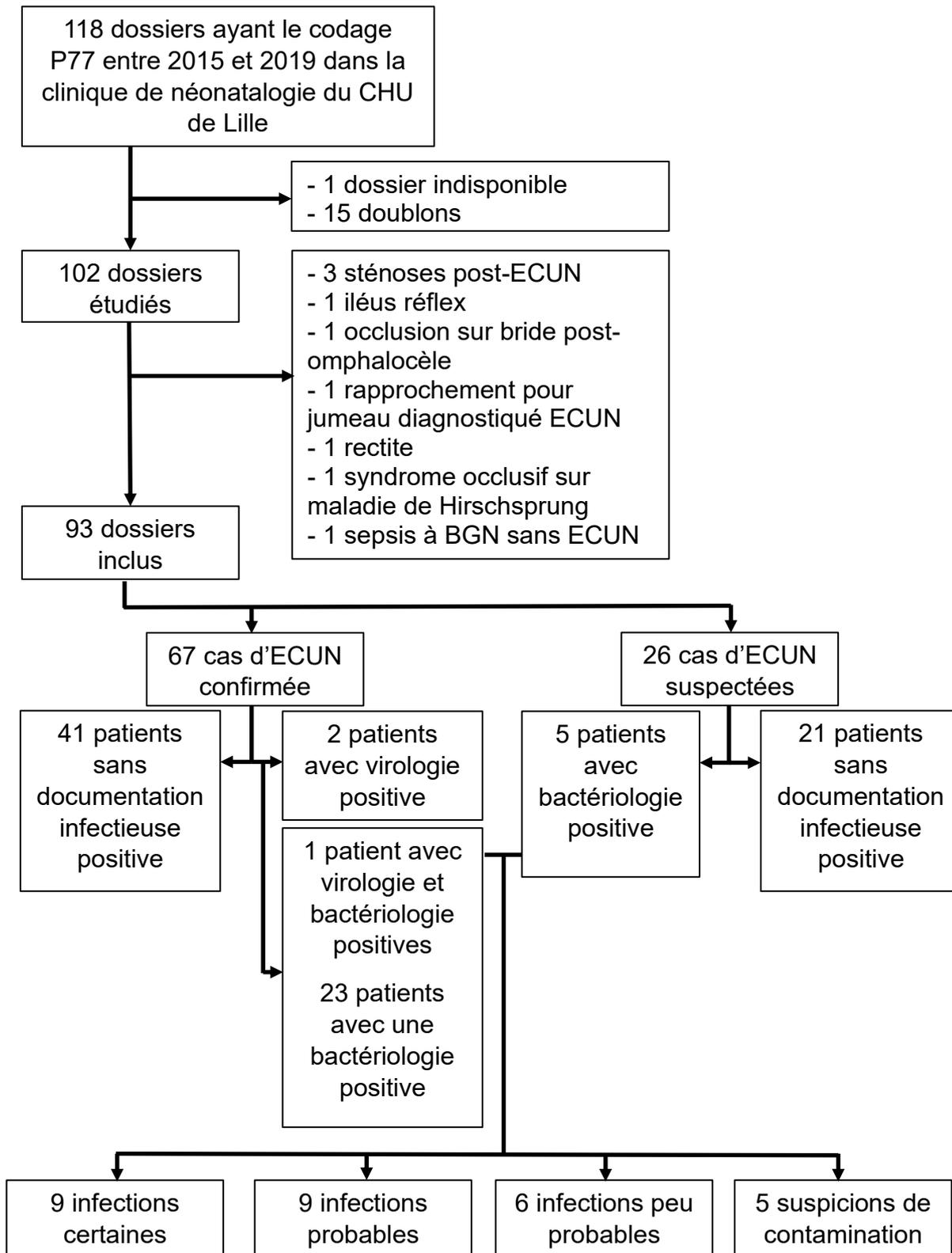


Figure 1 : Diagramme de flux de la population d'étude. ECUN : Entérocolite Ulcéro-nécrosante, Codage P77 : Codage de l'ECUN d'après la 10^{ème} classification internationale des maladies, BGN : Bacille Gram-Négatif

Tableau 1 : Données obstétricales et per-partum de la population étudiée.

	Population totale N=93	ECUN certaine (Stades 2a, 2b et 3 de Bell) N=67			ECUN non-prouvée (Stades 1a et 1b de Bell) N=26	
		Infection certaine ou probable N=16*	Virologie positive N=3*	Autres N=49	Infection certaine ou probable N=2	Autres N=24
Terme de naissance, médiane en SA (EIQ)	29,0 (24-32)	30,5 (24,8-32,3)	28 (27,5-32,5)	28 (26-30)	30,5 (29,8-31,3)	31 (27-33)
Sexe féminin, % (n/N)	39,8 (37/93)	31,3 (4/16)	66,7 (2/3)	42,9 (21/49)	0 (0/2)	37,5 (9/24)
Poids de naissance, en grammes (EIQ) ¹	1165 (880-1605)	1215,0 (1005-1485)	1180 (1103-1740)	1065 (850-1435)	1625 (1388-1863)	1230 (893-1828)
RCIU, % (n/N)	28,0 (24/93)	18,8 (3/16)	33,3 (1/3)	20,4 (10/49)	50 (1/2)	45,8 (11/24)
Modéré % (n/N)	17,2 (16/93)	6,3 (1/16)	33,3 (1/3)	16,3 (8/49)	50 (1/2)	20,8 (5/24)
Sévère % (n/N)	10,8 (10/93)	12,5 (2/16)	0,0	4,1 (2/49)	0 (0/2)	25 (6/24)
Césarienne % (n/N)	46,2 (43/93)	50 (8/16)	100 (3/3)	40,8 (20/49)	100 (2/2)	45,8 (11/24)
Contexte de chorioamniotite, % (n/N)	22,8 (21/92)	6,3 (1/16)	33,3 (1/3)	25 (12/48)	0 (0/2)	29,2 (7/24)
Antibiothérapie maternelle, y compris antibioprophylaxie césarienne, % (n/N)	40,7 (37/91)	31,3 (5/16)	33,3 (1/3)	42,6 (20/47)	0,0 (0/2)	45,8 (11/24)
Corticothérapie anténatale, % (n/N)	77,5 (69/89)	81,3 (13/16)	66,7 (2/3)	73,9 (34/46)	100 (2/2)	82,6 (19/23)
Clampage tardif du cordon, % (n/N)	57,7 (30/52)	62,5 (5/8)	100 (3/3)	45,8 (11/24)	100 (2/2)	66,7 (12/18)
Patient transféré de l'extérieur, % (n/N)	55,9 (52/93)	75 (12/16)	100 (3/3)	69,4 (34/49)	50 (1/2)	20,8 (5/24)
Pathologie congénitale associée, % (n/N)	7,6 (7/92)	12,5 (2/16)	0,0 (0/3)	4,3 (2/48)	0 (0/2)	8,3 (2/24)
Grossesse multiple, % (n/N)	24,7 (23/93)	31,3 (5/16)	0,0 (0/3)	24,5 (12/49)	0 (0/2)	25 (6/24)
Syndrome transfuseur-transfusé, % (n/N)	13,6 (3/22)	20 (1/5)	NA	9,1 (1/12)	NA	16,7 (1/6)
APGAR à 5 minutes, médiane (EIQ) ²	8 (7 – 10)	9,5 (8 – 10)	8 (7,5 – 9)	8 (6 – 9)	9 (8,5 – 9,5)	9 (8 – 10)
Réanimation en salle de naissance, % (n/N)	41,6 (37/89)	25 (4/16)	33,3 (1/3)	54,3 (25/46)	50 (1/2)	26,1 (6/23)

*EIQ : espace inter-quartile, SA : Semaine d'aménorrhée, ECUN : Entérocolite ulcéronécrosante. * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable. ¹ : 1 donnée manquante, ² : 8 données manquantes, NA : non-applicable.*

Tableau 2 : Données relative à l'ECUN de la population étudiée.

	Population totale N=93	ECUN certaine (Stades 2a, 2b et 3 de Bell) N=67			ECUN non-prouvée (Stades 1a et 1b de Bell) N=26	
		Infection certaine ou probable N=16*	Virologie positive N=3*	Autres N=49	Infection certaine ou probable N=2	Autres N=24
Age au diagnostic (médiane du terme en semaines)	33 (33 – 34)	33 (28 – 33,5)	37 (35 – 37,5)	32 (30 – 34)	33,5 (33,3 – 33,8)	33 (32 – 34,3)
Age au diagnostic (médiane en jours)	17 (7 – 29)	11 (6,8 – 25,8)	40 (21 – 55,5)	20 (12 – 32)	18 (12,5 – 23,5)	16,5 (5 – 23,3)
<i>Stade de Bell, % (n/N)</i>						
1a	5,4 (5/93)	NA	NA	NA	50 (1/2)	16,7 (4/24)
1b	22,6 (21/93)	NA	NA	NA	50 (1/2)	83,3 (20/24)
2a	23,7 (22/93)	18,8 (3/16)	0 (0/3)	38,8 (19/49)	NA	NA
2b	26,9 (25/93)	31,2 (5/16)	0 (0/3)	38,8 (19/49)	NA	NA
3	21,5 (20/93)	50 (8/16)	100 (3/3)	23,4 (11/49)	NA	NA
<i>Eléments diagnostiques, % (n/N)</i>						
Rectorragie	56,8 (50/88)	37,5 (6/16)	33,3 (1/3)	51,1 (24/47)	50 (1/2)	85,7 (18/21)
Ballonnement abdominal	77,9 (67/86)	71,4 (10/14)	66,7 (2/3)	89,6 (43/48)	50 (1/2)	60 (12/20)
Pneumopéritoine	14,6 (13/89)	18,8 (3/16)	0 (0/3)	21,3 (10/47)	NA	NA
Pneumatose portale	34,8 (31/89)	43,8 (7/16)	66,7 (2/3)	46,8 (22/47)	NA	NA
Chirurgie d'ECUN, % (n/N)	48,4 (45/93)	81,3 (13/16)	100 (3/3)	61,2 (30/49)	NA	NA
Délais de chirurgie, médiane en jours (EIQ)	2 (0 – 5)	1 (0 – 3)	0 (0 – 2,5)	2 (0,3 – 5,8)	NA	NA
Mise en place d'une stomie, % (n/N)	93,2 (41/45)	100,0 (13/13)	100 (3/3)	89,7 (24/30)	NA	NA
Reprise chirurgicale, % (n/N)	15,6 (7/45)	15,4 (2/13)	33,3 (3/3)	13,3 (4/30)	NA	NA
Durée médiane d'arrêt alimentaire en jours (EIQ) ¹	7 (5 – 11)	9,5 (7,3 – 13,8)	67 (67 – 67)	9 (6 – 14)	5 (5 – 5)	5 (3 – 6)

EIQ : espace inter-quartile, *ECUN* : Entérocolite ulcéronécrosante. * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable. ¹ : 11 données manquantes, NA : non-applicable.

Tableau 3 : Autres données digestives et transfusionnelles de la population étudiée.

	Population totale N=93	ECUN certaine (Stades 2a, 2b et 3 de Bell) N=67			ECUN non-prouvée (Stades 1a et 1b de Bell) N=26	
		Infection certaine ou probable N=16*	Virologie positive N=3*	Autres N=49	Infection certaine ou probable N=2	Autres N=24
Données digestives						
<i>Autonomie alimentaire au diagnostic, % (n/N)</i>						
Parentérale exclusive	6,5 (6/92)	6,7 (1/15)	0	6,1 (3/49)	0	7,7 (2/24)
Sonde naso-gastrique	64,1 (59/92)	66,7 (10/15)	33,3 (1/3)	67,3 (33/49)	100 (2/2)	50 (13/24)
SNG et per os	22,8 (21/92)	6,7 (1/15)	0	24,5 (12/49)	0	38,5 (8/24)
Per os exclusif	6,5 (6/92)	20 (3/15)	66,7 (2/3)	2 (1/49)	0	3,8 (1/24)
Alimentation au moment du diagnostic, médiane en ml/kg (EIQ) ¹	150 (76,3 – 160)	140 (80 – 160)	NA	151,5 (140 – 160)	71,5 (71,3 – 73,8)	152,5 (90,8 – 171,3)
<i>Type de lait, % (n/N)</i>						
Maternel cru	4,9 (4/81)	7,7 (1/13)	0 (0/3)	2,4 (1/41)	0 (0/2)	8 (2/23)
LMP nominal	39,5 (32/81)	38,5 (5/13)	0 (0/3)	51,2 (21/41)	50 (1/2)	28 (5/23)
LMP de pool	30,9 (25/81)	23,1 (3/13)	0 (0/3)	26,8 (11/41)	50 (1/2)	40 (10/23)
Artificiel	24,7 (20/81)	30,8 (4/13)	100 (3/3)	29,5 (8/41)	0 (0/2)	24 (6/23)
Alimentation enrichie, % (n/N)	61,0 (49/77)	58,3 (7/12)	50 (1/2)	69,2 (27/39)	0 (0/2)	60 (13/21)
Données transfusionnelles						
Transfusion CGR avant ECUN, % (n/N)	27,2 (25/92)	12,5 (2/16)	0 (0/3)	35,4 (17/48)	0 (0/2)	25 (6/24)
Délai médian avant ECUN en jours (EIQ)	6 (2 – 18)	14 (13,5 – 20,8)	NA	11 (4 – 21)	NA	2 (1,3 – 2,8)
Transfusion plaquettes avant ECUN, % (n/N)	9,8 (9/92)	6,3 (1/16)	0 (0/3)	12,5 (6/48)	0	8,3 (2/24)
Délai médian avant ECUN en jours (EIQ)	5,5 (3,8 – 10,5)	1 (1 – 1)	NA	7,5 (5,3 – 13,5)	NA	4 (4 – 4)

EIQ : espace inter-quartile, *ECUN* : Entérocolite ulcéronécrosante, *LMP* : Lait maternel pasteurisé, *CGR* : Concentré de globules rouges. * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable. ¹ : 43 données manquantes, *NA* : non-applicable.

Tableau 4 : Données hémodynamiques et cardiovasculaires de la population étudiée.

	Population totale N=93	ECUN certaine (Stades 2a, 2b et 3 de Bell) N=67			ECUN non-prouvée (Stades 1a et 1b de Bell) N=26	
		Infection certaine ou probable N=16*	Virologie positive N=3*	Autres N=49	Infection certaine ou probable N=2	Autres N=24
Canal artériel présent au diagnostic, % (n/N)	17,2 (16/93)	25 (4/16)	0 (0/3)	24,5 (12/49)	0 (0/2)	0 (0/24)
ibuprofène avant ECUN, % (n/N)	23,9 (22/92)	25 (4/16)	0 (0/3)	33,3 (16/48)	0 (0/2)	8,3 (2/24)
Nécessité de remplissage au diagnostic, % (n/N)	39,8 (37/93)	56,3 (9/16)	66,7 (2/3)	55,1 (27/49)	0 (0/2)	0 (0/24)
Lactates maximaux, médiane en mmol/l (EIQ) ¹	2,5 (1,5 – 5,9)	9 (5 – 12)	9,4 (9,4 – 9,4)	2,5 (1,5 – 5,3)	NA	1,6 (0,7 – 2,2)
Utilisation d'amines, % (n/N)	37,6 (35/93)	68,8 (11/16)	66,7 (2/3)	46,9 (23/49)	0 (0/2)	0 (0/24)
Mise en HFO, % (n/N)	30,1 (28/93)	62,5 (10/16)	66,7 (2/3)	32,7 (16/49)	0 (0/2)	4,2 (1/24)
Introduction d'hémisuccinate d'hydrocortisone, % (n/N)	43 (40/93)	68,8 (11/16)	66,7 (2/3)	57,1 (28/49)	0 (0/2)	0 (0/2)

EIQ : Espace inter-quartile, ECUN : Entérocolite ulcéronécrosante, HFO : High frequency oscillation. * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable. ¹ : 39 données manquantes, NA : non-applicable.

Tableau 5 : Mortalité et séquelles dans la population étudiée.

	Population totale N=93	ECUN certaine (Stades 2a, 2b et 3 de Bell) N=67			ECUN non-prouvée (Stades 1a et 1b de Bell) N=26	
		Infection certaine ou probable N=16*	Virologie positive N=3*	Autres N=49	Infection certaine ou probable N=2	Autres N=24
Décès durant le séjour, % (n/N)	12,9 (12/93)	43,8 (7/16)	66,7 (2/3)	8,2 (4/49)	0 (0/2)	0 (0/24)
<u>Comorbidités néonatales chez les survivants n=81</u>						
Présence de lésions cérébrales HIV 3, 4 ou leucomalacie kystique, % (n/N)	9,9 (8/81)	0 (0/9)	0 (0/1)	11,1 (5/45)	0 (0/2)	12,5 (3/24)
Dysplasie bronchopulmonaire, % (n/N)	15,4 (12/78)	11,1 (1 /9)	0 (0/1)	18,2 (8/44)	0	13,6 (3/22)
Sévérité de la DBP, % (n/N)						
Modérée	75,0 (9/12)	100,0 (1/1)	NA	75 (6/8)	NA	66,7 (2/3)
Sévère	25,0 (3/12)	0,0	NA	25 (2/8)	NA	33,3 -1/3)
Rétinopathie du prématuré, % (n/N)	12,5 (10/80)	22,2 (2/9)	0 (0/1)	13,6 (6/44)	0	8,3 (2/24)

ECUN : Entérocolite ulcéronécrosante, HIV : Hémorragie intraventriculaire, DBP : dysplasie bronchopulmonaire. * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable. NA : non-applicable.

Tableau 6 : Données infectiologiques de la population étudiée.

	Population totale N=93	ECUN certaine (Stades 2a, 2b et 3 de Bell) N=67			ECUN non-prouvée (Stades 1a et 1b de Bell) N=26	
		Infection certaine ou probable N=16*	Virologie positive N=3*	Autres N=49	Infection certaine ou probable N=2	Autres N=24
Portage périnatal documenté, % (n/N)	13 (12/92)	6,3 (1/16)	0 (0/3)	12,5 (6/48)	0 (0/2)	20,8 (5/24)
Pathogène identique au pathogène dans les prélèvements, % (n/N)	0 (0/1)	0 (0/1)	NA	NA	NA	NA
Antécédent d'infection néonatale bactérienne précoce, % (n/N)	20,4 (19/93)	18,8 (3/16)	33,3 (1/3)	26,5 (13/49)	0 (0/2)	12,5 (3/24)
Antécédent d'infection néonatale bactérienne tardive, % (n/N)	18,3 (17/93)	25 (4/16)	66,7 (2/3)	14,3 (7/49)	0 (0/2)	20,8 (5/24)
Traitement antibiotique terminé avant ECUN, % (n/N)	66,3 (61/92)	60 (9/15)	66,7 (2/3)	67,3 (33/49)	0 (0/2)	75 (18/24)
Durée médiane du traitement en jours (EIQ) ¹	4 (3 – 5)	4 (3 – 5)	4 (4 – 4)	4,5 (3 – 5)	NA	4 (2 – 5)
Cathéter central présent au diagnostic, % (n/N)	34,4 (32/93)	50 (8/16)	33,3 (1/3)	34,7 (17/49)	50 (1/2)	25 (6/24)
Médiane de la CRP maximale en mg/l (EIQ) ²	76,5 (35,3 – 185,3)	112,5 (49,3 – 201,3)	113 (82 – 119,5)	111 (34,6 – 247,5)	76 (76 – 76)	43,5 (2,3 – 62)

EIQ : Espace inter-quartile, *ECUN* : Entérocolite ulcéronécrosante. * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable. ¹ : 6 données manquantes, ² : 3 données manquantes NA : non-applicable.

Gravité et morbi-mortalité

Population ECUN confirmée

Dans cette population, 50% (8/16) des patients ayant une infection certaine ou probable avait une ECUN de stade 3. L'ensemble des patients ayant une documentation virologique positive avait une ECUN de stade 3. Parmi les patients n'ayant pas d'infection documentée, 23,4% (11/49) avaient une ECUN de stade 3.

La prise en charge chirurgicale était nécessaire pour 81,3% (13/16) des patients ayant une infection certaine ou probable. Les trois patients ayant une documentation virologique positive ont été traités chirurgicalement. Parmi les patients n'ayant pas d'infection documentée, 61,2% (30/49) ont été opérés. L'ensemble des patients ont eu une mise en place de stomie en dehors de 6 patients n'ayant pas d'infection documentée.

La durée médiane d'arrêt alimentaire était de 9,5 jours (7,3 – 13,8) chez les patients ayant une infection certaine ou probable et de 9 jours (6 – 14) chez les patients n'ayant pas d'infection documentée. Le seul patient ayant survécu au décours de la prise en charge de son ECUN avec un documentation virologique positive a été en arrêt alimentaire pendant 67 jours.

Le taux de recours aux amines vasoactives chez les patients ayant une infection certaine ou probable était de 68,8% (11/16) et de 46,9% (23/49) pour les patients n'ayant pas d'infection documentée. L'HFO a été utilisée chez 62,5% (10/16) des patients ayant une infection certaine ou probable et 32,7% (16/49) des patients n'ayant pas de documentation infection.

Le taux maximal médian de lactates était de 9 mmol/l (5 – 12) pour les patients ayant une infection certaine ou probable et de 2,5 (1,5 – 5,3) pour les patients n'ayant pas d'infection documentée.

Le taux de mortalité était de 43,8% (7/16) pour les patients ayant une infection certaine ou probable et de 8,2% (4/49) pour les patients n'ayant pas d'infection documentée.

Concernant les séquelles néonatales, parmi les survivants, aucun patient ayant présenté une infection certaine ou probable n'avait de lésion neurologique grave. Parmi les patients n'ayant

pas d'infection documentée, 11,1% (5/45) avaient des lésions neurologiques graves. Le taux de présence d'une dysplasie bronchopulmonaire était de 11,1% (1/9) pour les patients ayant une infection certaine ou probable et de 18,2% (8/44) pour les patients n'ayant pas d'infection documentée. Le taux de rétinopathie du prématuré était de 22,2% (2/9) pour les patients ayant une infection certaine ou probable et de 13,6% (6/44) pour les patients n'ayant pas d'infection documentée.

Population ECUN suspectée

Dans cette population, 19,2% (5/26) des patients avaient une ECUN de stade 1a et 80,8% (21/26) avaient une ECUN de stade 1b. La durée médiane d'arrêt alimentaire était de 5 jours. Le taux médian maximal de lactates était de 1,6 mmol/l (0,7 – 2,2). 1 patient n'ayant pas d'infection documentée a nécessité l'utilisation d'HFO. Aucun patient n'est décédé.

Aucun des deux patients ayant une infection certaine ou probable n'avait de séquelle néonatale. Parmi les autres patients, 12,5% (3/24) avaient des lésions neurologiques graves, 13,6% (3/22) d'entre eux avaient une bronchodysplasie pulmonaire et 8,3% (2/24) avaient une rétinopathie du prématuré.

Données microbiologiques

Antécédents infectieux

Les antécédents infectieux des patients sont présentés dans le Tableau 6.

La population totale présentait un taux de portage périnatal de 13% (12/92), et aucune des bactéries identifiées durant l'épisode d'ECUN ne correspondait à une bactérie de portage périnatal. La culture de lait maternel était positive dans 15,6% (5/32) des prélèvements réalisés, et ne correspondait pas aux bactéries retrouvées dans les prélèvements durant l'ECUN.

Une antibiothérapie antérieure avait été administrée à 66,3% (61/92) des patients. La durée médiane de ces traitements était de 4 jours (3-5), et correspondait la plupart du temps à une antibiothérapie probabiliste dans les premiers jours de vie pour suspicion d'INBP.

La proportion d'INBP et d'INBT était respectivement de 20,4% (19/93) et 18,3% (17/93) dans la population. On peut noter que, dans les deux populations, une part des patients ayant reçu un traitement antibiotique n'a pas été confirmée comme INBP ou INBT.

La CRP maximale médiane était de 76,5 mg/l (35,3 – 185,3).

Bactéries identifiées

L'ensemble des bactéries isolées sur les prélèvements est résumé dans les Tableaux 7 à 9. Les examens retenus comme significatifs mettent avant tout en évidence une majorité de bactéries commensales digestives telle que des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella spp.*) ou des Cocci Gram positifs (*Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactae*, *Streptococcus salivarius*) qui représentent à elles-seules 15 patients sur 18. Un patient avait une infection certaine à *Enterobacter cloacae* dans un cadre d'ECUN suspectée et 1 patient avait une infection probable à *Staphylococcus epidermidis* également dans le cadre d'une ECUN suspectée. L'ensemble des autres patients ayant une infection certaine ou probable avaient une ECUN confirmée. Les antibiogrammes réalisés retrouvaient un profil multi-sensible pour 47,4% (9/19) des pathogènes analysés, Aucune bactérie n'avait un profil de résistance inattendue selon l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Trois entérobactéries étaient résistantes à l'association pipéracilline/tazobactam. Une entérobactérie n'était sensible qu'au céfépime ou aux carbapénèmes.

Un patient a présenté une infection certaine à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM), complétant le groupe des infections certaines. Dans le groupe des infections probables, on retrouve au deuxième rang des infections probables à staphylocoques à coagulase négative

Tableau 7 : Caractérisation des bacilles Gram-négatifs retrouvées chez les patients

Patient	Stade de Bell	Agents infectieux retrouvés	Milieux de prélèvement	Antibiogramme												
				AM	AMC	TIC	TCC	PIP	TZP	FOX	CTX	CTR	FEP	IMP	AN	GEN
Infection certaine																
2	2a	<i>Enterobacter cloacae</i>	Cathéter central	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cathéter central	R	S	R	S	SF	S	S	S	S	S	S	S	S
3	1a	<i>Entérobacter cloacae</i>	Hémoculture	R	R	R	R	SF	S	R	S	S	S	S	S	S
4	3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hémoculture	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S
5	3	<i>Escherichia coli</i>	Hémoculture	Non-fait												
7	2a	<i>Escherichia coli</i>	Hémoculture	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9	2b	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hémoculture et liquide péritonéal	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Infection probable																
1	3	<i>Enterobacter cloacae</i>	LP	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	3	<i>Enterobacter cloacae</i>	Liquide péritonéal	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
11	3	<i>Citrobacter freundii</i>	Liquide péritonéal	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S
12	2a	<i>Escherichia coli</i>	Liquide péritonéal	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
14	3	<i>Escherichia coli</i>	Liquide péritonéal	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S
16	2b	<i>Klebsiella varicola</i>	Liquide péritonéal	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
Infection peu probable																
19	2a	<i>Enterobacter cloacae</i>	Selles	Non-fait												
20	2b	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Selles	Non-fait												

La probabilité d'infection avérée a été répartie de la façon suivante : Infection certaine si la bactérie est retrouvée dans un milieu de prélèvement inhabituel ou dans plusieurs prélèvements différents dont au moins un est inhabituel, Infection probable si la bactérie a été identifiée dans un prélèvement profond normalement stérile ou sur plusieurs prélèvements différents pouvant être contaminés, Infection peu probable si la bactérie a été retrouvée sur un prélèvement où elle est habituellement présente ou sur un prélèvement profond stérile à fort risque de contamination, Contamination si la bactérie a été retrouvée de façon isolée sur une hémoculture et est une bactérie habituelle de contamination. S : sensible, R : résistant, SF : Sensible à fortes doses, AM : Ampicilline, AMC : Amoxicilline/clavulanate, TIC : Ticarcilline, TCC : Ticarcilline/clavulanate, PIP : Pipéracilline, TZP : Pipéracilline/tazobactam, FOX : Céfotaxime, CTX : Céfotaxime, CTR : Ceftriaxone, FEP : Céfépime, IMP : Imipénème, AN : Amikacine, GEN : Gentamicine, LVX : Lévofoxacine.

Tableau 8 : Caractérisation des cocci Gram-positifs digestifs retrouvés chez les patients

Patient	Stade de Bell	Agents infectieux retrouvés	Milieux de prélèvement	Antibiogramme						
				AM	CTX	CTR	SXT	VA	GEN	LNZ
Infection certaine										
1	3	<i>Enterococcus faecalis</i>	Hémoculture et liquide péritonéal	S	NT	NT	SF	S	S	S
4	3	<i>Enterococcus faecium</i>	Hémoculture	R	NT	NT	R	S	SF	S
8	2b	<i>Enterococcus faecalis</i>	Hémoculture et liquide péritonéal	S	NT	NT	S	S	S	S
Infection probable										
10	3	<i>Enterococcus faecalis</i>	Liquide péritonéal				Non-fait			
12	2a	<i>Streptococcus salivarius</i>	Liquide péritonéal	S	S	S	S	S	S	NT
15	2b	<i>Enterococcus faecalis</i>	Liquide péritonéal	S	NT	NT	S	S	S	S
17	3	<i>Enterococcus faecalis</i>	Liquide péritonéal	S	NT	NT	S	S	S	S
Infection peu probable										
19	2a	<i>Enterococcus faecalis</i>	Selles				Non-fait			
20	2b	<i>Streptococcus agalactae</i>	Selles				Non-fait			
21	1b	<i>Enterococcus faecalis</i>	Selles				Non-fait			

La probabilité d'infection avérée a été répartie de la façon suivante : Infection certaine si la bactérie est retrouvée dans un milieu de prélèvement inhabituel ou dans plusieurs prélèvements différents dont au moins un est inhabituel, Infection probable si la bactérie a été identifiée dans un prélèvement profond normalement stérile ou sur plusieurs prélèvements différents pouvant être contaminés, Infection peu probable si la bactérie a été retrouvée sur un prélèvement où elle est habituellement présente ou sur un prélèvement profond stérile à fort risque de contamination, Contamination si la bactérie a été retrouvée de façon isolée sur une hémoculture et est une bactérie habituelle de contamination. S : sensible, R : résistant, SF : Sensible à fortes doses, AM : Ampicilline, CTX : Céfotaxime, CTR : Ceftriaxone, SXT : Sulfaméthoxazole/triméthoprime, VA : Vancomycine, GEN : Gentamicine, LNZ : linézolide, NT : Non-testé.

Tableau 9 : Caractérisation des staphylocoques retrouvés chez les patients

Patient	Stade de Bell	Agents infectieux retrouvés	Milieux de prélèvement	Antibiogramme							
				OX	VA	FA	GEN	OFX	LNZ	RA	TEC
Infection certaine											
6	3	<i>Staphylococcus aureus</i>	Hémoculture et liquide péritonéal	S	S	S	S	S	S	S	S
Infection probable											
11	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Liquide péritonéal	Non-fait							
13	2b	<i>Staphylococcus capitis</i>	Liquide péritonéal	Non-fait							
18	1b	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hémoculture et cathéter central	Non-fait							
Infection peu probable											
22	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cathéter central	Non-fait							
23	2a	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cathéter central	Non-fait							
24	1b	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cathéter central	R	S	R	R	R	S	R	S
Suspicion de contamination											
13	2b	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Hémoculture	Non-fait							
25	1a	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hémoculture	R	S	R	R	S	S	R	S
		<i>Staphylococcus capitis</i>	Hémoculture	R	S	S	R	S	S	S	S
26	3	<i>Staphylococcus capitis</i>	Hémoculture	R	S	S	R	S	S	S	S
27	2b	<i>Staphylococcus capitis</i>	Hémoculture	Non-fait							
28	2b	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hémoculture	R	S	R	S	S	S	S	NT
29	2a	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hémoculture	Non-fait							

La probabilité d'infection avérée a été répartie de la façon suivante : Infection certaine si la bactérie est retrouvée dans un milieu de prélèvement inhabituel ou dans plusieurs prélèvements différents dont au moins un est inhabituel, Infection probable si la bactérie a été identifiée dans un prélèvement profond normalement stérile ou sur plusieurs prélèvements différents pouvant être contaminés, Infection peu probable si la bactérie a été retrouvée sur un prélèvement où elle est habituellement présente ou sur un prélèvement profond stérile à fort risque de contamination, Contamination si la bactérie a été retrouvée de façon isolée sur une hémoculture et est une bactérie habituelle de contamination. S : sensible, R : résistant, SF : Sensible à fortes doses, OX : Oxacilline, FA : Acide fusidique, OFX : Ofloxacin, LNZ : linézolide, RA : Rifampicine, VA : Vancomycine, GEN : Gentamicine, TEC : Teicoplanine, NT : Non-testé.

(*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*) dont les susceptibilités antibiotiques naturelles sont plus étroites, mais avec une sensibilité constante à la vancomycine sur les antibiogrammes réalisés

Les examens bactériologiques relevant d'une infection peu probable ou d'une contamination étaient constitués d'une part d'analyses de selles mettant en évidence des bactéries commensales du tube digestif (5 prélèvements réalisés chez 3 patients) et d'autre part des cultures isolées positives à staphylocoque coagulase-négative sur cathéter ou sur hémoculture (9 prélèvements chez 8 patients).

Prélèvements infectieux réalisés

L'ensemble des prélèvements réalisés est résumé dans le Tableau 10. Aucun examen d'urine n'a été réalisé. Aucun examen de LCR n'est revenu positif. Aucun patient n'a présenté plusieurs hémocultures consécutives positives au même pathogène.

Dans la population ECUN confirmée, les prélèvements de liquide péritonéal ont été réalisés chez 81,3% (13/16) des patients ayant une infection certaine ou probable, correspondant à l'ensemble de ces patients ayant eu une chirurgie d'ECUN, avec un taux de positivité à 92,3% (12/13). Ce prélèvement a été réalisé pour 46,9% (23/49) des patients n'ayant pas d'infection documentée, soit 76,7% (23/30) des patients ayant eu une chirurgie dans ce groupe. Le taux de positivité total pour le groupe ECUN confirmé était donc de 46,2% (12/26). On note que 7 patients ont eu une chirurgie sans prélèvement de liquide péritonéal.

Dans la population générale, les hémocultures ont été réalisées dans 96,8% (90/93) des cas et étaient positives, indépendamment de la probabilité d'infection, dans 16,7 (15/90) des cas. Vingt pourcent (3/15) des hémocultures positives ont été considérées comme des contaminations. Les hémocultures étaient positives chez 50% (8/16) des patients ayant une ECUN confirmée avec

Tableau 10 : Prélèvements infectieux réalisés.

	Population totale (N=93)				ECUN confirmée (N=67)				ECUN suspectée (N=26)			
			Infection certaine ou probable (N=16)*		Population autre (N=49)		Virologie positive (N=3)*		Infection certaine ou probable (N=2)		Population autre (N=24)	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Hémoculture, % (n/N)	96,8 (90/93)	16,7 (15/90)	100 (16/16)	50 (8/16)	93,9 (46/49)	6,5 (4/46)	100 (3/3)	0 (0/3)	100 (2/2)	100 (2/2)	100 (24/24)	4,2 (1/24)
Liquide péritonéal, % (n/N)	40,9 (38/93)	31,6 (12/38)	81,3 (13/16)	92,3 (12/13)	46,9 (23/49)	0 (0/23)	100 (3/3)	33,3 (1/3)	NA	NA	NA	NA
Biopsie intestinale, % (n/N)	2,2 (2/93)	0 (0/2)	6,3 (1/16)	0 (0/1)	2 (1/49)	0 (0/2)	0 (0/3)	NA	NA	NA	NA	NA
LCR, % (n/N)	4,3 (4/93)	0 (0/4)	6,3 (1/16)	0 (0/1)	4,1 (2/49)	0 (0/2)	0 (0/3)	NA	0 (0/2)	NA	4,2 (1/24)	0 (0/1)
Cathéter central, % (n/N)	10,8 (10/93)	50 (5/10)	6,3 (1/16)	100 (1/1)	10,2 (5/49)	40 (2/5)	0 (0/3)	NA	50 (1/2)	100 (1/1)	12,5 (3/24)	33,3 (1/3)
Selle, % (n/N)	12,9 (12/93)	41,7 (5/12)	0 (0/16)	NA	14,3 (7/49)	57,1 (4/7)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/2)	NA	20,8 (5/24)	20 (1/5)

Taux de prélèvements réalisés (R) et taux de positivité de ceux-ci (P). * : 1 patient a été inclus à la fois dans le groupe virologie positive et infection certaine ou probable NA : non-applicable.

une infection certaine ou probable. Elles étaient également l'outil diagnostique infectieux principal dans la population des ECUN suspectées avec 100% (2/2) des prélèvements positifs.

La mise en culture de cathéter central permettait d'isoler des bactéries pour 1 patient dans la population ECUN confirmée avec une infection certaine ou probable et pour 1 patient dans la population ECUN suspectée avec infection certaine ou probable. Soixante pourcent (3/5) des patients ayant une culture de cathéter positive correspondaient à de probables contaminations à staphylocoque blanc.

Les analyses de selles réalisées n'étaient jamais positives pour les patients ayant une infection certaine ou probable. Ces analyses positives ne correspondaient pas à des coprocultures mais à des analyses de flore puisqu'elles mettaient en évidence des bactéries commensales du tube digestif.

Prescription d'antibiothérapie

Le Tableau 11 résume les données concernant la prescription d'antibiothérapie durant la maladie. La durée médiane maximale d'utilisation d'une même molécule par patient était de 7 jours (5,3 – 12) dans la population. Le nombre médian de molécules antibiotiques différentes utilisées par patient était de 3 (2 – 4) dans la population.

Population ECUN confirmée

Dans la population ayant une infection certaine ou probable, la durée médiane de traitement était de 7 jours (4,5 – 15). Le taux d'utilisation de l'amikacine était de 81,3%% (13/16) avec une durée médiane de traitement de 3 jours (1 – 4), le taux d'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam était de 75% (12/16) des patients avec une durée médiane de 5 jours (2 – 13), le taux d'utilisation du méropénème était de 43,8% (7/16) avec une durée médiane

Tableau 11 : Prescriptions antibiotiques réalisées selon les résultats microbiologiques et la certitude de l'ECUN

	Population générale (N=93)	ECUN confirmée (N=67)			ECUN suspectée (N=26)	
		Infection certaine ou probable (N=16)*	Autre (N=49)	Virologie positive (N=3)*	Infection certaine ou probable (N=2)	Autre (N=24)
Durée médiane d'antibiothérapie en jours*	7 (5,3 – 12)	7 (4,5 – 15)	10 (6 – 13,3)	18 (10,5 – 22,5)	6,5 (6,3 – 6,8)	6,5 (5,3 – 7,0)
Nombre médian de molécules utilisées	3 (2 – 4)	3 (2,8 – 4)	3 (2 – 4)	2 (2 – 2,5)	3,5 (3,3 – 3,8)	2 (2 – 2)
<i>Antibiotiques utilisés</i>						
Amikacine, % (n/N)	80,6 (75/93)	81,3 (13/16)	85,7 (42/49)	66,7 (2/3)	50 (1/2)	75 (18/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	2 (2 – 3)	3 (1 – 4)	2 (2 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	2 (2 – 2)
Céfépime, % (n/N)	10,8 (10/93)	18,8 (3/16)	10,2 (5/49)	0 (0/3)	100 (2/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	3 (2,3 – 3)	3 (2,5 – 3,5)	3 (2 – 3)	NA	3 (3 – 3)	NA
Céfotaxime, % (n/N)	6,5 (6/93)	6,3 (1/16)	8,2 (4/49)	0 (0/3)	50 (1/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	2,5 (1,3 – 3,8)	4 (4 – 4)	1,5 (1 – 2,3)	NA	7 (7 – 7)	NA
Ceftazidime, % (n/N)	1,1 (1/93)	0 (0/16)	0 (0/49)	33,3 (1/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	3 (3 – 3)	NA	NA	3 (3 – 3)	NA	NA
Clindamycine, % (n/N)	2,2 (2/93)	0 (0/16)	4,1 (2/49)	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	9 (6,5 – 11,5)	NA	9 (6,5 – 11,5)	NA	NA	NA
Gentamicine, % (n/N)	4,3 (4/93)	12,5 (2/16)	24,1 (2/49)	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	2,5 (2 – 3,3)	3,5 (3,3 – 3,8)	2 (2 – 2)	NA	NA	NA
Linézolide, % (n/N)	1,1 (1/93)	0 (0/16)	2 (1/49)	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	4 (4 – 4)	NA	4 (4 – 4)	NA	NA	NA
Méropénème, % (n/N)	31,2 (29/93)	43,8 (7/16)	40,8 (20/49)	66,7 (2/3)	0 (0/2)	4,2 (1/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	10 (6 – 18)	6 (2,5 – 14)	10 (7 – 14)	19 (18,5 – 19,5)	NA	7 (7 – 7)
Métronidazole, % (n/N)	1,1 (1/93)	0 (0/16)	0 (0/49)	33,3 (1/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	3 (3 – 3)	NA	NA	3 (3 – 3)	NA	NA
Ornidazole, % (n/N)	4,3 (4/93)	6,3 (1/16)	6,1 (3/49)	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	2,5 (1,8 – 3,5)	3 (3 – 3)	2 (1,5 – 3,5)	NA	NA	NA
Pipéracilline/tazobactam, % (n/N)	80,6 (75/93)	75 (12/16)	79,6 (39/49)	33,3 (1/3)	50 (1/2)	91,7 (22/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	6 (4 – 10)	5 (2 – 13)	6 (5 – 8)	27 (27 – 27)	6 (6 – 6)	6 (5,3 – 7)
Tobramycine, % (n/N)	1,1 (1/93)	6, (1/16)	0 (0/49)	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	NA	NA	NA	NA
Vancomycine, % (n/N)	49,5 (46/93)	72,2 (13/16)	59,2 (29/49)	0 (0/3)	100 (2/2)	16,7 (4/24)
Durée médiane en jours (EIQ)	4,5 (2 – 6,8)	6 (2,5 – 8,5)	4 (2 – 6)	NA	2 (1,5 – 2,5)	4 (2,8 – 6,3)
Aucune, % (n/N)	3,2 (3/93)	0 (0/16)	2 (1/49)	0 (0/3)	0 (0/2)	8,3 (2/24)

EIQ : Espace inter-quartile. * : La durée d'antibiothérapie retenue était la durée la plus longue pour une molécule donnée. NA : non-applicable.

d'utilisation de 6 jours (2,5 – 14). La vancomycine était prescrite chez 72,2% (13/16) des patients avec une durée médiane de 6 jours (2,5 – 8,5).

Dans la population n'ayant pas d'infection documentée, la durée médiane de traitement était de 10 jours (6 – 13,3). Le taux d'utilisation de l'amikacine était de 85,7% (42/49) avec une durée médiane de 2 jours (2 – 3). Le taux d'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam était de 79,6% (39/49) avec une durée médiane de 6 jours (5 – 8). Le taux d'utilisation du méropénème était de 40,8% (20/49) avec une durée médiane de 10 jours (7-14). Le taux d'utilisation de la vancomycine était de 59,2% (29/49) avec une durée médiane d'utilisation de 4 jours (2 – 6).

Aucune antibiothérapie n'a été prescrite pour 1 patient sans documentation. La clindamycine et le linézolide étaient respectivement prescrits pour 4,1% (2/49) et 2% (1/49) de ces patients avec des durées médianes de prescription respectives de 9 jours (6,5 – 11,5) et 4 jours (un seul patient). Ces molécules n'étaient prescrites dans aucun autre groupe.

Population ECUN suspectée

Concernant les 2 patients ayant une infection certaine ou probable, la durée médiane de traitement était de 6,5 jours (6,3 – 6,8). Un patient a reçu de l'amikacine pour une durée de 3 jours. Un patient a reçu l'association pipéracilline/tazobactam pour une durée de 6 jours. Les deux patients ont reçu de la vancomycine pour une durée médiane de 2 jours (1,5 – 2,5). Les deux patients ont reçu du céfépime pour une durée de 3 jours chacun. Un patient a reçu du céfotaxime pendant 7 jours.

Concernant la population n'ayant pas d'infection documentée, la durée médiane de traitement était de 6,5 jours (5,3 – 7). Le taux d'utilisation de l'amikacine était de 75% (18/24) avec une durée médiane de 2 jours (2 – 2). Le taux d'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam était de 91,7% (22/24) avec une durée médiane de 6 jours (5,3 – 7). Le taux d'utilisation du méropénème était de 4,2% (1/24) pour une durée de 7 jours. Le taux d'utilisation de la

vancomycine était de 16,7% (4/24) avec une durée médiane d'utilisation de 4 jours (2,8 – 6,3).

Huit virgule trois pourcent (2/24) des patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie.

Pathologies virales

Trois patients avaient une PCR virale positive dans les selles. Un patient avait une PCR positive pour l'adénovirus et le rotavirus, les deux autres avaient une PCR positive pour l'adénovirus. Un de ces deux patients avait également un prélèvement de liquide péritonéal positif à *Enterococcus faecalis*. Seul le patient ayant eu une PCR isolée à adénovirus a survécu après chirurgie. On peut noter que ce patient a reçu une antibiothérapie prolongée avec 27 jours de pipéracilline/tazobactam et 20 jours de méropénème au total. Ce groupe est le seul à avoir des patients ayant reçu du métronidazole (1 patient) ou du linézolide (1 patient).

Discussion

Gravité et certitude du diagnostic d'ECUN

Nous avons pu analyser l'ensemble des patients ayant été hospitalisés en néonatalogie à l'hôpital Jeanne de Flandre de Lille et ayant présenté une ECUN entre 2015 et 2019.

Notre analyse a tout d'abord retrouvé 8,9% (9/102) de dossiers possédant le codage P77 sans avoir d'ECUN certaine ou suspectée. D'autres travaux ont déjà mis en évidence une très probable surestimation de l'incidence de l'ECUN, en particulier en considérant que seuls les stades 2a, 2b et 3 de la classification de Bell modifiée ne devraient être retenus pour un diagnostic de certitude²⁴.

Notre analyse retrouve un taux de mortalité global de 12,9%, ce qui est plus bas que les valeurs actuellement rapportées^{2,3,6,24}. Ceci est probablement lié au fait que notre étude a inclus les patients présentant une ECUN de stade 1 de Bell, correspondant à des diagnostics incertains. L'exclusion de ces cas augmente le taux de mortalité à 17,9%. La population des ECUN suspectées n'est habituellement pas retenue dans les études portant sur l'ECUN, celle-ci incluant très probablement des patients présentant des symptômes digestifs aspécifiques possiblement sans lien avec une ECUN. Nous avons cependant fait le choix de les conserver car notre étude portait sur les agents infectieux documentés dans l'ECUN afin d'orienter le traitement antibiotique probabiliste. Même si la large majorité n'avait pas de documentation bactérienne pertinente, la plupart des cas d'ECUN de stade 1a ou 1b ont également reçu une antibiothérapie, il était donc justifié de les conserver pour décrire au mieux les pratiques de la clinique de néonatalogie.

Certitude du diagnostic d'infection

Le degré de certitude d'un diagnostic d'infection basé sur les examens bactériologiques peut évidemment être discuté. Les patients de néonatalogie ont le plus souvent un profil

immunologique immature pouvant se rapprocher de celui d'un patient immunodéprimé. C'est pourquoi il est plus difficile d'exclure avec certitude les bactéries à faible pouvoir pathogène comme les staphylocoques à coagulase négative. Il a été décidé qu'une hémoculture isolée à staphylocoque à coagulase négative était une très probable contamination, mais ces résultats sont parfois interprétés comme significatifs en pratique clinique, et il en va de même pour les cultures de cathéter central. On peut d'ailleurs remarquer qu'un des deux patients du groupe ECUN suspectée a été classé en infection probable sur deux prélèvements positifs à *Staphylococcus epidermidis*, cependant il n'a reçu que 3 jours de vancomycine et a présenté une évolution favorable, posant la question de la présence véritable d'une infection dans ce cas.

Notre étude ne retrouve que 19,4% (18/93) de patients ayant une infection certaine ou probable. Ce taux monte à 23,8% (16/67) dans la population des ECUN prouvées. Ces faibles taux d'infection certaine ou probable pourraient être expliqués par les difficultés techniques à réaliser des prélèvements infectieux de qualité en néonatalogie chez des nourrissons de petit poids et souvent instables hémodynamiques lors de ces ECUN. L'hémoculture, qui est le prélèvement principal, en particulier chez les patients n'ayant pas eu de chirurgie, nécessite en principe entre 1 et 2 ml de sang pour permettre une sensibilité optimale^{25,26}. La plupart des prélèvements réalisés en néonatalogie sont de volume inférieur du fait du faible volume sanguin total des patients, des difficultés de prélèvements et des prélèvements répétés, pouvant expliquer le taux de positivité à 17,9% retrouvé dans notre étude. La seconde possibilité serait qu'il n'y ait pas de septicémie chez ces patients ne requérant pas de chirurgie, rendant l'hémoculture inadaptée à la mise en évidence du pathogène malgré son implication locale. La troisième option serait qu'il n'y ait pas d'agent infectieux impliqué dans le développement de certaines ECUN. Il demeure peu probable que l'ECUN soit de cause infectieuse primaire et exclusive. Les hypothèses infectiologiques actuellement avancées reposent plus sur un déséquilibre du microbiote favorisant la survenue de l'ECUN^{27,28}. La présence d'une septicémie est probablement plus

souvent la conséquence d'une translocation digestive durant l'ECUN, et donc une complication secondaire.

Gravité des patients infectés

Parmi les patients ayant une infection certaine ou probable, 44% (8/18) présentaient une ECUN de stade 3. Cela peut s'expliquer de différentes façons. La première possibilité serait que les ECUN plus graves aient effectivement plus fréquemment une infection significative. Cela pourrait s'expliquer par l'état inflammatoire intense de ces patients qui requièrent souvent un soutien par amine vasoactive, favorisant l'ischémie digestive, la translocation digestive et la perforation digestive menant à une infection secondaire qui aggrave le statut pro-inflammatoire du patient. On pourrait également imaginer que l'infection soit, chez ces patient, une infection locale surajoutée participant dès les premières étapes physiopathologiques à l'apparition de l'ECUN, en aggravant l'expression clinique. Ces deux possibilités concordent avec les résultats de CRP maximale obtenus dans ce recueil, retrouvant des dosages plus élevés chez les patients ayant une infection certaine ou probable. Une autre possibilité serait que ce résultat soit le produit de différents biais. En effet, il est possible que les patients aient une documentation bactérienne plus sensible et efficace lorsqu'ils présentent une ECUN grave, notamment par la réalisation d'un prélèvement de liquide péritonéal lors de leur prise en charge chirurgicale. Le facteur confondant de la chirurgie peut également influencer sur la CRP en dehors de toute infection, celle-ci augmentant indifféremment en post-opératoire en présence ou non d'une infection.

Les prélèvements de liquide péritonéal per-opératoires présentent un taux de positivité plus élevé que les hémocultures dans notre étude (31,6%). Il s'agit d'un prélèvement profond dans une cavité au contact du tissu malade, ce qui en fait un prélèvement particulièrement intéressant. Le taux de positivité reste tout de même relativement bas, ce qui peut avoir plusieurs explications. La première serait qu'aucun patient n'a été pris en charge en chirurgie sans avoir eu une antibiothérapie probabiliste auparavant. Comme illustré dans nos données, la plupart des

bactéries mises en évidence dans ce genre de prélèvements sont des bactéries sensibles à l'association pipéracilline/tazobactam, et la plupart des patients ont reçu ce traitement avant ou pendant la chirurgie, pouvant décapiter l'infection et négativer la culture. Une seconde possibilité serait qu'il n'y ait effectivement pas d'infection locale évolutive et que le liquide soit exclusivement inflammatoire. Cela pourrait surtout s'envisager pour les patients ne présentant pas de perforation digestive.

Documentation bactériologique et stratégie antibiotique

Nous avons présenté dans ce travail des données peu publiées dans la littérature sur les agents infectieux associés à l'ECUN. L'analyse plus précise des bactéries isolées et de leurs antibiogrammes montrait une majorité de bactéries commensales digestives dont les sensibilités aux antibiotiques étaient le plus souvent multi-sensibles ou permettant un traitement par pipéracilline/tazobactam ou une céphalosporine de 3^{ème} ou 4^{ème} génération. L'utilisation d'une carbapénème n'était nécessaire que dans 1 cas. Pourtant, 38,9% (7/18) des patients ayant une infection certaine ou probable ont été traités avec du méropénème, ce qui est probablement en partie dû à la gravité des tableaux cliniques, incitant les praticiens à instaurer un traitement le plus exhaustif possible. Cependant, il n'est pas certain qu'il y ait un réel bénéfice à instaurer un traitement par carbapénème chez ces patients compte-tenu du très faible taux de bactérie justifiant ce traitement retrouvé dans notre étude. Une étude prospective opposant l'utilisation du méropénème à une molécule de spectre plus restreint comme une céphalosporine de 3^{ème} ou 4^{ème} génération ou l'association pipéracilline/tazobactam pourrait permettre de répondre plus directement à la question.

Certains patients présentaient des infections à staphylocoques dorés ou blancs. Ces bactéries ne sont pas considérées commensales du tube digestif, mais sont commensales de la peau. Toutefois, des données d'analyse de microbiote intestinal chez les enfants prématurés montrent la présence de *Staphylococcus aureus* dans l'intestin, rendant son implication dans les infections

durant l'ECUN possible, d'autant plus que sa présence dans le microbiote est associée à un risque augmenté d'ECUN²⁹. Le seul cas retrouvé de *Staphylococcus aureus* dans notre étude était sensible à la méticilline, et donc non-multi-résistant. Les staphylocoques blancs ont un pouvoir pathogène moindre mais ne pouvant être ignoré chez des patients prématurés. L'ensemble des antibiogrammes des staphylocoques blancs réalisés concluait à une sensibilité à la vancomycine. Parmi les patients présentant une infection certaine ou probable, 72,2% (13/18) ont reçu un traitement par vancomycine avec une durée médiane de 5 jours alors que seuls 4 patients sur 18 avaient un staphylocoque à la culture. L'utilisation de la vancomycine n'est pas anodine car elle impose un dosage sanguin répété afin d'adapter les doses et expose au risque d'insuffisance rénale. Il apparaît donc comme possible de réduire l'utilisation de cette molécule dans le service de néonatalogie et ainsi d'en réduire les risques d'utilisation. Par ailleurs, notre étude a retrouvé l'usage de multiples classes thérapeutiques avec 13 molécules antibiotiques différentes. Certains de ces patients pourraient donc bénéficier d'une réévaluation de l'antibiothérapie à 48h des prélèvements, notamment pour passer à une antibiothérapie moins large comme l'amoxicilline ou l'association amoxicilline/clavulanate qui n'a été prescrite chez aucun des patients étudiés bien que certains antibiogrammes l'auraient permis. L'association initiale de la vancomycine à un traitement ciblant les bactéries digestives commensales tel qu'une céphalosporine de 3^{ème} génération ou l'association pipéracilline/tazobactam semble suffisante en probabiliste. L'absence de documentation bactérienne positive à 48h des prélèvements devrait remettre en question la poursuite de l'antibiothérapie curative, en particulier chez les patients les moins graves considérant le faible taux d'agents infectieux mis en évidence. Le maintien d'une antibiothérapie préventive chez les patients présentant une ECUN non-contrôlée afin de prévenir une dégradation infectieuse secondaire sur translocation digestive semble justifié. Ce traitement devrait cependant uniquement cibler les bactéries commensales digestives et ne pas cibler les bactéries multirésistantes, celles-ci étant rarement mises en évidence.

Entérocolite à documentation virale positive

Notre étude a également retrouvé trois cas d'ECUN avec virologie positive. L'adénovirus était systématiquement impliqué, avec une co-infection à rotavirus chez un patient. Cheng et *al.* ont mis en évidence une prévalence plus forte de l'adénovirus chez des patients ayant développé une ECUN que chez des patients témoins³⁰. Toutefois, l'adénovirus et le rotavirus étaient également présents chez certains patients sains. La présence d'une PCR positive n'est donc probablement pas suffisante pour incriminer l'adénovirus exclusivement et ne doit probablement pas mener à une interruption de l'antibiothérapie tant que le tableau clinique n'est pas maîtrisé. Un patient présentait à la fois une PCR positive à adénovirus et une culture de liquide péritonéal positives à *Enterococcus faecalis*, indiquant de même la nécessité d'un traitement antibiotique orienté sur les bactéries digestives commensales.

Limites de l'étude

Cette étude étant rétrospective et observationnelle, elle possède des limites intrinsèques. Aucun test statistique n'a été réalisé entre les groupes infection certaine et probable et le reste de la population. En effet, l'ensemble des données démographiques recueillies ne l'ont été qu'à but observationnel secondaire et la réalisation de tests statistiques sur ces données serait peu utile, le but n'étant pas de pouvoir prédire quel profil de patient aura un examen bactériologique positif, mais bien de fournir les données nécessaires pour aider à la réflexion sur la prescription des antibiothérapies probabilistes et ciblées en néonatalogie. La mise en place d'une étude rétrospective ou prospective de cohorte avec un effectif plus important pourrait permettre la réalisation de telles analyses, mais les données présentées ici ne semblent pas en faveur de l'existence d'arguments clairs pour décider de la probabilité d'infection avant les résultats des analyses, voire même après. Notre étude n'a pas analysé précisément la temporalité d'administration des antibiotiques et la cinétique de la CRP, qui pourrait être une donnée intéressante pour mieux caractériser l'impact de l'antibiothérapie chez ces patients.

Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence un faible taux de documentation bactériologique dans les situations d'ECUN avec de très rares cas de bactéries multi-résistantes au sein de l'hôpital Jeanne de Flandre. Les prescriptions actuelles d'antibiotiques ne sont pas harmonisées tandis que la plupart des bactéries isolées présentent des profils de sensibilité similaires. Il est donc probablement possible de réduire le spectre des antibiothérapies administrées et leur durée en cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante suspectée ou avérée afin d'en prévenir les effets délétères à long terme, notamment en évitant le recours au méropénème ou à la vancomycine de façon prolongée sans documentation probante. La rentabilité des prélèvements infectieux en néonatalogie et leur significativité en cas de positivité restent une source de difficulté pour raffiner l'usage des antibiotiques. Néanmoins, en cas de prélèvement positif, une réévaluation de l'antibiothérapie devrait être faite pour envisager une molécule plus ciblée sur les pathogènes retrouvés. La survenue d'une ECUN est multifactorielle, et la composante infectieuse n'est probablement que secondaire. Quelques cas d'ECUN à virologie positive ont été identifiés, mais l'imputabilité totale de la pathologie aux virus retrouvés reste difficile à établir. Ces données pourront permettre une meilleure argumentation lors de la prescription d'antibiotique dans la clinique de néonatalité de l'hôpital Jeanne de Flandre et de fournir les bases pour l'optimisation des stratégies antibiotiques probabilistes. D'autres études prospectives sur les alternatives antibiotiques possibles pourraient être menées afin de documenter correctement la nécessité ou non d'utilisation de certaines molécules à spectre large.

Références

1. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal Infection and 5-year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 1 août 2013;132(2):e372-80.
2. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. nov 2006;20(6):498-506.
3. Luig M, Lui K, NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health*. avr 2005;41(4):169-73.
4. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1271-83.
5. Henry MCW, Moss RL. Necrotizing Enterocolitis. *Annu Rev Med*. 1 févr 2009;60(1):111-24.
6. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, Maimouni H, Brown E, et al. Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. juill 2020;105(4):380-6.
7. Kastenberg ZJ, Sylvester KG. The Surgical Management of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. mars 2013;40(1):135-48.
8. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 1 déc 2016;170(12):1181.
9. 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. *Pediatrics*. 1 janv 2009;123(1):58-66.
10. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK, et al. The Association of Third-Generation Cephalosporin Use and Invasive Candidiasis in Extremely Low Birth-Weight Infants. *Pediatrics*. 1 août 2006;118(2):717-22.
 11. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. mars 2012;39(1):61-8.
 12. Letouzey M, Lorthe E, Marchand-Martin L, Kayem G, Charlier C, Butin M, et al. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Very Preterm Infants at Low Risk of Early-Onset Sepsis: The EPIPAGE-2 Cohort Study. *J Pediatr*. avr 2022;243:91-98.e4.
 13. Musoke R. Emergence of multidrug-resistant gram-negative organisms in a neonatal unit and the therapeutic implications. *J Trop Pediatr*. 1 avr 2000;46(2):86-91.
 14. Johnson PJ. Antibiotic Resistance in the NICU. *Neonatal Netw*. 2012;31(2):109-14.
 15. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol*. sept 2010;37(3):547-63.
 16. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Antimicrobial resistance in UK neonatal units: neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. sept 2018;103(5):F474-8.
 17. Willis Z, de St. Maurice A. Strategies to improve antibiotic use in the neonatal ICU: *Curr Opin Pediatr*. févr 2019;31(1):127-34.
 18. Patel SJ, Saiman L. Principles and Strategies of Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol*. déc 2012;36(6):431-6.

19. Kahn DJ, Perkins BS, Barrette CE, Godin R. Reducing Antibiotic Use in a Level III and Two Level II Neonatal Intensive Care Units Targeting Prescribing Practices for Both Early and Late-onset Sepsis: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf.* mai 2022;7(3):e555.
20. Bell MJ, Marshall R. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* 1978 Feb 2;298(5):281-2.
21. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, Cotten CM, Stoll BJ, Sanchez PJ, et al. Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatrics.* 1 nov 2017;140(5):e20170925.
22. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 1 août 2002;110(2):285-91.
23. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* juin 2018;197:300-8.
24. Challis P, Larsson L, Stoltz Sjöström E, Serenius F, Domellöf M, Elfvin A. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study. *Acta Paediatr.* mai 2019;108(5):835-41.
25. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* oct 2002;16(4):342-9.
26. Sundararajan S. Ideal blood inoculant volume for neonatal sepsis evaluation: an alternative approach. *Pediatr Res.* nov 2021;90(5):930-3.

27. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* aug 1996;129(2):275-278.
28. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. *Neonatology.* 2017;111(4):423-30.
29. Kim CS, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology. *Clin Perinatol.* mars 2019;46(1):29-38.
30. Rozé JC, Ancel PY, Lepage P, Martin-Marchand L, Al Nabhani Z, Delannoy J, et al. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 2017;106(3):821-30.
31. Cheng C, He Y, Xiao S, Ai Q, Yu J. The association between enteric viruses and necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr.* janv 2021;180(1):225-32.

Annexes

Annexe 1 : Critères de Bell modifiés

TABLEAU 1 : Critères de Bell modifiés pour l'ECUN, d'après Kastenber, 2013(12)

Stade	Signes systémiques	Signes abdominaux	Signes radiographiques
IA : suspectée	Instabilité thermique, apnée, bradycardie, léthargie	Résidus gastriques, ballonnement abdominal, vomissement, hémochésies	Intestin normal ou dilaté, iléus léger
IB : suspectée	Idem	Idem, rectorragies	Idem
IIA : confirmée (légère)	Idem	Idem, silence abdominal avec ou sans sensibilité abdominale	Dilatation intestinale, iléus, pneumatose intestinale
IIB : confirmée (modérée)	Idem, acidose métabolique légère, thrombopénie	Idem, avec ou sans cellulite abdominale ou masse en fosse iliaque droite	Idem, avec ascite et aéroportie présente ou non
IIIA : avancée	Idem, hypotension, bradycardie, apnées sévères, acidose mixte, coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie	Idem, avec signes de péritonite, sensibilité abdominale marquée et ballonnement	Idem
IIIB : avancée (perforation intestinale)	Idem	Idem	Idem avec un pneumopéritoine

Annexe 2 : Formulaire de conformité CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC21-108

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Je soussigné, Monsieur BOUZIDI Anthony, en qualité d'Adjoint au Délégué à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Etude épidémiologique des entérocolites ulcéronécrosantes chez les nouveau-nés hospitalisés en médecine néonatale au CHU de Lille, Sujet de thèse**, mis en œuvre en 2021, a bien été déclaré par Ayoub MITHA.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 18/08/2022

BOUZIDI Anthony

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

AUTEUR : Nom : STORDEUR

Prénom : Yoann

Date de soutenance : 20/09/2022

Titre de la thèse : Etude épidémiologique des agents infectieux impliqués dans l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez les patients de la clinique de néonatalogie de l'hôpital Jeanne de Flandre à Lille entre 2015 et 2019.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie, option réanimation pédiatrique

Mots-clés : Néonatalogie, entérocolite ulcéro-nécrosante, infection, antibiotique, antibiogramme

Résumé :

Contexte : L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une pathologie digestive affectant les patients de néonatalogie pouvant être sévère pour laquelle un traitement antibiotique à spectre large est souvent initié. Il existe peu de données sur les agents infectieux impliqués dans l'ECUN. Le but de ce travail était d'améliorer la connaissance des agents impliqués à l'hôpital Jeanne de Flandre afin d'affiner la prescription antibiotique dans la clinique de néonatalogie.

Méthode : Etude rétrospective descriptive monocentrique des patients ayant été pris en charge dans la clinique de néonatalogie au CHU de Lille entre 2015 et 2019 pour une ECUN, avec analyse des données cliniques, radiologiques et infectiologiques. Selon le type de bactérie et le lieu de prélèvement, les infections avec bactériologie positive étaient classées en certaine, probable, peu probable ou contamination.

Résultats : 93 patients ont présenté une ECUN entre janvier 2015 et décembre 2019 inclus. 67 patients avaient une ECUN certaine et 26 une suspicion d'ECUN. 29 patients (31,2%) avaient un prélèvement bactériologique positif, 18 (19,4%) ont été considérés comme ayant une infection certaine ou probable, 11 comme ayant une infection peu probable ou une contamination de prélèvement. Les bactéries mises en évidence étaient principalement des entérobactéries et des bactéries Cocci Gram positives commensales du tube digestif. La seconde population était composée des staphylocoques doré et blancs. Tous les patients avaient un antibiothérapie large spectre efficace sur les bactéries retrouvées. La majorité des antibiogrammes analysés retrouvaient des profils de sensibilité habituels et des bactérie multi-sensibles. L'analyse de liquide péritonéal prélevé en per-opératoire était le prélèvement le plus souvent positif (31,6% de positivité).

Conclusion : La majorité des bactéries identifiées sont multi-sensibles et peuvent être traitées en probabiliste par l'association pipéracilline/tazobactam et vancomycine. Une réévaluation de l'antibiothérapie permettrait aussi probablement une décroissance secondaire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

Monsieur le Docteur Mohamed Riadh BOUKHRIS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ayoub MITHA