

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 octobre 2017  
Par Mlle Broquet Mathilde**

---

**Titre**

**L'entérocolite nécrosante  
du prématuré**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Christophe Carnoy, Maître de Conférences en Immunologie,  
Faculté de Pharmacie à Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Madame Christel Neut, Maître de Conférences en  
Bactériologie-Virologie, Faculté de Pharmacie à Lille

**Assesseur(s) :** Madame Marie-Pierre Graff, Docteur en Pharmacie, Pharmacien  
d'officine à Saint-Omer



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs**

## Remerciements

A **Monsieur Carnoy**, mon président de jury

Je tiens à vous présenter mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour juger mon travail.

A **Madame Neut**, ma directrice et conseillère de thèse

Je vous exprime un grand respect et une profonde reconnaissance.

Merci pour vos conseils, votre aide et votre soutien très précieux. Vous m'avez aidé au choix du sujet et vous m'avez guidé tout au long de cette thèse. Vous avez été toujours disponible et très impliquée.

A **Madame Graff**, Pharmacien d'officine

Je voulais vous remercier pour l'apprentissage que vous m'avez apporté, pour la passion de votre métier que vous m'avez transmise et pour votre présence dans mon jury de thèse.

**A mes parents**

Je tenais à vous dire merci d'avoir eu la possibilité de suivre des études. Ce diplôme de Docteur en Pharmacie est le résultat de votre soutien et de votre confiance depuis toutes ces années. Vous avez toujours été présents pour m'accompagner et me guider. Je dédie cette thèse à ma maman.

A mes grands-parents

A mon frère

A mes collègues des pharmacies Graff et Lengagne

## Abréviations

AMP = Peptide Antimicrobien

ANID = Maladies néonatales intestinales acquises, « Acquired Neonate Intestinal Diseases » en anglais

CLIN = Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CRP = Protéine C Réactive

CSP1 = Carbamoyl Phosphate Synthétase 1

DSNLT = Disialyllacto-N-Tétraose

EGF = Facteur de Croissance Epidermique

EGF-R = Récepteur pour le Facteur de Croissance Epidermique

ERK = Kinase de Réponse Extracellulaire

ETX = Endotoxine

FISH = Hybridation Fluorescente In Situ

HCPS = Haut Conseil de la Santé Publique

IFN $\gamma$  = Interféron Gamma

IL = Interleukine

INPES = Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

JNK = Jun N-terminal Kinase

LPS = Lypopolysaccharide

MSLT = Méthode de Typage de Séquence Multi-Locus in-silico

NEC = Entérocolite Nécosante

NO = Oxyde Nitrique

eNO = NO synthase endothéliale

iNO = NO synthase inductible

nNO = NO synthase neuronale

PAF = Facteur d'Activation Plaquettaire, « Platelet Activating Factor » en anglais

PDA = Persistance du Canal Artériel, « Patent Ductus Arteriosus » en anglais

PI3 kinase = Phosphoinositide 3 Kinase

PMI = Protection Maternelle et Infantile

SAA = Amyloïde Sérique de type A

SCFA = Acides Gras à Chaines Courtes

STAT1= « Signal Transducer and Activator of Transcription 1 » en anglais

TLR = Toll Like Receptor

TNF $\alpha$  = Facteur de Nécrose Tumorale de type alpha, « Tumor Necrosis Factor » en anglais

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table des matières

Remerciements .....	7
Abréviations.....	8
Table des matières .....	10
Introduction.....	12
I. Définition générale, historique et épidémiologie.....	13
1. Définition générale.....	13
2. Historique.....	14
3. Modèles animaux.....	15
4. Epidémiologie .....	16
II. Symptomatologie et diagnostic .....	21
1. Signes généraux.....	21
2. Signes cliniques.....	22
3. Signes radiologiques et échographiques .....	24
4. Classification.....	25
a. Classification initiale de Bell .....	25
b. Autres classifications .....	27
5. Diagnostic.....	29
a. Signes systémiques, cliniques, et radiologiques .....	29
b. Marqueurs biologiques .....	30
6. Complications .....	32
III. Facteurs de risque .....	33
1. Etude de cas.....	34
2. Facteurs de risque précoces.....	35
a. Prématurité .....	35
b. Pathologies de la mère.....	36
c. Hypoxie et ischémie .....	37
d. Maladies congénitales de l'enfant .....	38
3. Facteurs de risque tardifs .....	40
a. Poids et score Apgar .....	40
b. Anémie et transfusion.....	41
c. Traitements .....	42
d. Alimentation.....	44
IV. Physiopathologie .....	47

1. Génétique .....	47
a. IL1, récepteur d'IL4, IL6 et IL10.....	47
b. NFκB1 .....	48
c. CPS1 .....	49
2. Microbiote intestinal et colonisation bactérienne.....	50
a. Généralités sur le microbiote intestinal.....	50
b. Colonisation bactérienne .....	51
c. Etudes du microbiote intestinal en cas d'entérocolite nécrosante .....	53
d. Deux exemples de pathogènes .....	56
3. Inflammation : rôle de l'oxyde nitrique, des cytokines et chimiokines, de PAF	59
a. Initiation de l'inflammation .....	59
b. Oxyde nitrique (NO) et son dérivé .....	61
c. Chimiokines et cytokines .....	63
d. Facteur activateur des plaquettes (PAF) .....	67
4. Immunité cellulaire et immaturité de la barrière intestinale .....	67
a. Composition de la barrière intestinale .....	67
b. Dysfonction immunitaire .....	70
V. Traitements et chirurgie .....	72
1. Médication .....	72
2. Chirurgie .....	74
VI. Prévention.....	78
1. Moyens de prévention spécifiques à l'entérocolite nécrosante .....	78
a. Alimentation maternelle .....	78
b. Suppléments alimentaires .....	81
c. Médication .....	86
d. Environnement .....	88
2. Le rôle du pharmacien d'officine pour le conseil de soin des enfants prématurés .....	89
a. Surveillance clinique.....	89
b. Allaitement.....	90
c. Environnement .....	92
d. Recommandations vaccinales.....	93
Conclusion.....	95
Bibliographie.....	96

## Introduction

La prématurité se définit comme la naissance d'un nouveau né avant la trente-septième semaine d'aménorrhée.

L'incidence de la prématurité est en augmentation permanente depuis ces dernières années. Cela s'explique par les progrès réalisés par les équipes médicales soignantes en termes de soins chez ces enfants prématurés. Ainsi la prise en charge prénatale et néonatale est actuellement meilleure.

Quinze millions d'enfants naissent chaque année dans le monde de manière prématurée. En France, cela correspond à environ 500 000 voire 600 000 naissances par an.

La prématurité fait que l'enfant a une immaturité de ses organes et notamment des poumons, du cerveau, de la fonction cardio-respiratoire mais également du tube digestif. Cette immaturité, malgré les avancées et les recherches médicales, est responsable d'un certain nombre de séquelles.

L'une des séquelles qu'on peut retrouver est l'entérocolite nécrosante qui est une maladie gastro-intestinale caractérisée par une inflammation de l'intestin. Elle touche plus spécifiquement les enfants nés prématurément et avec un faible poids. De nombreuses recherches scientifiques ont été faites afin de découvrir et de comprendre la pathogénèse de cette pathologie afin d'améliorer sa prise en charge médico-chirurgicale et sa prévention.

A travers cette thèse, nous aborderons tout d'abord des généralités sur cette pathologie, puis la symptomatologie et la physiopathologie. La dernière partie sera consacrée à la prévention et plus précisément au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'entérocolite nécrosante.

# I. Définition générale, historique et épidémiologie

## 1. Définition générale

L'entérocolite nécrosante est une maladie gastro-intestinale qui touche principalement des enfants prématurés et de faible poids. Elle se caractérise par une inflammation intestinale aiguë et chronique qui peut amener à terme à une perforation intestinale ou même à une ischémie avec un risque de décès. Elle affecte de manière privilégiée l'iléon terminal et le colon proximal, mais l'intestin grêle peut aussi être impliqué.

C'est l'urgence gastro-intestinale la plus fréquente et qui a la plus grande mortalité et morbidité, notamment chez les nouveau-nés prématurés. Les enfants malades doivent être hospitalisés dans des centres de soins intensifs en néonatalogie afin d'être pris en charge de manière la plus adaptée possible.

Ainsi la mortalité pour cette maladie varie entre 15 et 30% selon les études, mais peut être largement supérieure chez les enfants très prématurés et/ou de faible poids ou encore en cas de forme sévère d'entérocolite nécrosante. Il est important de préciser que l'incidence de cette pathologie est en augmentation actuellement, ce qui s'explique par les progrès permanents en néonatalogie. En revanche depuis ces trente dernières années, la mortalité globale reste inchangée car il y a eu peu d'évolution dans la prise en charge thérapeutique.

Les enfants les plus atteints de cette pathologie ont un poids à la naissance compris entre cinq cent et mille cinq cent grammes dans la plus part des cas.

Il n'y a que 9% des cas d'entérocolite nécrosante qui apparaissent chez des enfants nés à terme. En effet la plupart des cas touchent des enfants nés avant terme et surtout ceux nés entre la vingt septième et la vingt neuvième semaine d'aménorrhée : d'où le terme d'entérocolite nécrosante chez le prématuré.

Il a été établi une relation entre le terme de l'accouchement (exprimé en semaines d'aménorrhée) et le risque de développer une entérocolite nécrosante (figure 1) : plus l'enfant est né avant terme et plus il a de risque de développer cette pathologie(1).

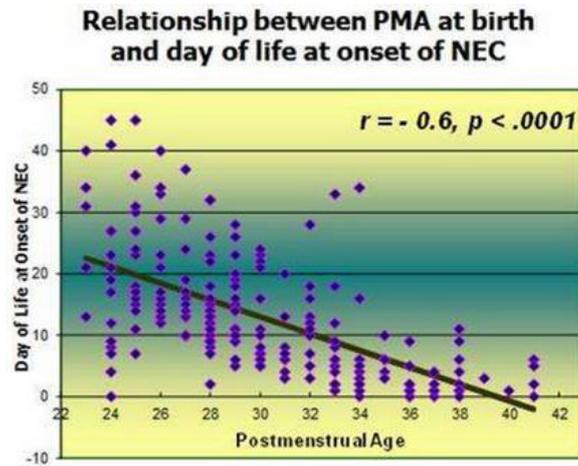


Figure 1 : L'âge d'apparition de l'entérocolite est inversement lié à l'âge gestationnel à la naissance(1)

### Définition de la prématurité selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)(2) :

Un enfant est considéré comme prématuré quand il naît vivant avant la trente-septième semaine d'aménorrhée.

Il a été défini trois sous catégories :

- Avant la vingt-huitième semaine d'aménorrhée : prématurité extrême
- Entre la vingt-huitième et la trente-deuxième semaine d'aménorrhée : grande prématurité
- Et au-delà de la trente-deuxième et avant la trente-septième semaine d'aménorrhée : prématurité moyenne, voir tardive

## 2. Historique

Cette pathologie fut évoquée pour la première fois en 1823 par le Docteur Charles Michel Billard à Paris. Il avait utilisé les termes d'« entérocolite gangrénétique » et d'« entérite maligne » suite à la description d'un cas chez un enfant(3).

La deuxième évocation ce fut en 1850 par le Docteur Alois Bednar à Vienne.

La plupart des cas étaient retrouvés lors de séjours hospitaliers. Cela a donc longtemps fait penser que l'entérocolite nécrosante était une infection nosocomiale.

C'est en 1952 que le terme d'« entérocolite nécrosante » est apparu pour la première fois. En effet Kurt Schmidt et Karl Quaiser ont été les pionniers pour la description clinique et physiopathologique de cette pathologie.

Puis il a fallu attendre 1964 pour obtenir un tableau complet (sur le plan radiologique, anatomique et clinique) suite à une étude menée par une équipe de pédiatres et radiologues new yorkais.

Les premières opérations chirurgicales ont été menées dans les années 1970 par Touloukian et Santulli.

C'est en 1978 qu'est apparue la première classification de l'entérocolite nécrosante par Bell et son équipe. Il a établi selon la gravité des signes cliniques différents stades et a associé pour chacun la prise en charge thérapeutique adéquate(4).

### **3. Modèles animaux**

En raison de l'augmentation de la fréquence de cette pathologie et de la gravité il a été nécessaire de tenter d'élaborer des modèles animaux(5) afin de caractériser au mieux cette maladie.

Le premier modèle animal utilisé pour l'entérocolite nécrosante date de 1975 et a été inventé par Santulli et Barlow. Il a été repris par d'autres auteurs afin de l'améliorer et de comprendre au mieux la physiopathologie.

Grâce à ces modèles il a été mis en évidence un certain nombre de points, à savoir :

- rôle du facteur activateur plaquettaire (PAF) : Caplan et al., 1997(5)
- régulation positive de l'ARNm de l'oxyde nitrique inducible, apoptose des entérocytes et diminution de la production d'interleukine 12 : Nadler et al., 2000(5)
- intérêt de la supplémentation en acides gras : Lu et al., 2007(5)

Ainsi il a été développé des modèles animaux avec des rats (modèles initiaux), mais aussi avec des souris dans un second temps. Ces derniers ont apporté des informations portant sur la génétique de la pathologie.

Les porcs ont aussi été utilisés comme modèle animal car il faut noter que leur tractus digestif ressemble davantage à celui de l'homme que ne ressemble celui des rongeurs.

Comme il est courant en recherche expérimentale, il existe actuellement aucun modèle animal parfait et totalement représentatif de la réalité humaine car chacun de ces modèles présente des limites. Cependant il est important de continuer à développer de nouveaux modèles afin de continuer à découvrir et comprendre la pathogénèse de l'entérocolite nécrosante ce qui pourrait améliorer ses traitements.

#### **4. Epidémiologie**

L'incidence de l'entérocolite nécrosante est en augmentation actuellement. Cela s'explique par les progrès réalisés par les équipes soignantes en termes de soins chez les prématurés. Ainsi on est actuellement meilleur dans la prise en charge prénatale et néonatale des enfants qui naissent de manière prématurée et avec un petit poids.

De nombreuses études ont été réalisées au fil des années et dans les différents pays du monde afin d'étudier les variations d'incidence de la pathologie dans le temps mais aussi selon les zones géographiques.

Ainsi il est constaté que l'incidence de l'entérocolite nécrosante est assez faible en Suisse, au Japon, en Autriche et dans les pays nordiques de l'Europe (à savoir la Norvège, la Suède et la Finlande). Au contraire, c'est au Nord des Etats-Unis, au Royaume-Uni et au Canada que le nombre de cas est le plus élevé.

Les études menées proviennent essentiellement des Etats-Unis. En revanche peu de données proviennent de l'Europe.

La dernière étude menée a été réalisée en Suisse entre les années 1987 et 2009 sur la base de 2 381 318 naissances.

➤ Incidence au Royaume-Uni et en Irlande

Au Royaume-Uni et en Irlande (figure 2), une étude a été menée sur quatre années de 1981 à 1984 afin d'évaluer l'incidence de la pathologie dans ces deux pays(6). De manière générale, il a été retenu une prévalence de 0,3 cas d'entérocolite nécrosante pour 1000 naissances. De plus il a été constaté des variations importantes en fonction du poids de l'enfant : 9,5 cas d'entérocolite pour 1000 naissances chez les enfants de poids inférieur à 1000 grammes contre 0,2 cas pour 1000 naissances d'enfants nés avec un poids supérieur à 2500 grammes.

<i>Birth weight (g)</i>	<i>No (%) with confirmed necrotising enterocolitis 1981-84</i>	<i>Total live births 1982 (% with necrotising enterocolitis)</i>	<i>Average annual reporting rate/1000 live births</i>
<1000	41 (20)	1442 (0-002)	9.5
1000-1499	70 (34)	3330 (0-006)	7.0
1500-1999	36 (18)	7529 (1.3)	1.6
2000-2499	22 (11)	27 632 (4.6)	0.3
≥2500	35 (17)	558 646 (93)	0.2
<b>Total</b>	<b>204 (100)</b>	<b>598 579 (100)</b>	<b>0.3</b>

Figure 2 : Les cas confirmés de NEC en Angleterre et au Pays de Galles entre 1981 et 1984, et l'ensemble des naissances en 1982(6)

➤ Incidence aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis en 1979 le taux de mortalité de la pathologie était de 14,5 décès pour 100 000 naissances ; puis il est passé à 10,2 décès pour 100 000 naissances en 1985.

L'incidence de l'entérocolite a été évaluée par une étude durant les années 1979 à 1992 dont les résultats sont présentés dans la figure 3(7).

On a pu constater que l'incidence de la pathologie était supérieure chez les enfants de race noire en comparaison avec ceux de race blanche : 50,5% contre 46,1%.

Comme il avait été démontré au Royaume-Uni et en Irlande, l'entérocolite nécrosante est davantage présente chez les enfants de faible poids : 22% en cas de poids inférieur à 750 grammes contre seulement 8,2% pour un poids supérieur à 2000 grammes.

S'il on prend en considération l'âge, on observe aussi des variations importantes d'incidence. Le taux d'entérocolite nécrosante est de 13,3% chez les enfants nés à terme alors qu'il est de 34,5% chez les enfants nés prématurés avant la vingt-septième semaine d'aménorrhée.

	Infant Mortality Rate <sup>a</sup>	Necrotizing Enterocolitis Deaths		Surviving Infants		Birthweight-Adjusted RR (95% CI) <sup>b</sup>
		No.	%	No.	%	
Total	159.1	764	100	444 742	100	
<b>Infant risk factors</b>						
Race <sup>c</sup>						
White	120.1	352	46.1	272 661	61.3	Referent
Black	235.0	386	50.5	150 632	33.9	1.5 (1.3, 1.8)
Other	114.2	26	3.4	21 449	4.8	1.0 (0.7, 1.6)
Sex <sup>c</sup>						
Male	197.9	450	58.9	207 679	46.7	1.6 (1.4, 1.8)
Female	124.2	314	41.1	237 063	53.3	Referent
Region						
Midwest	167.0	176	23.1	97 041	21.8	1.0 (0.8, 1.3)
Northeast	159.4	145	19.0	84 164	18.9	1.1 (0.9, 1.4)
South	165.0	305	40.0	171 371	38.6	1.1 (0.9, 1.3)
West	139.0	137	18.0	91 815	20.7	Referent
Birthweight, g <sup>c</sup>						
<750	689.5	168	22.0	7 076	1.6	114.4 (85.6, 153.0)
750-999	914.8	165	21.6	13 669	3.1	58.2 (43.5, 77.8)
1000-1499	555.5	238	31.2	38 663	8.7	29.7 (22.5, 39.2)
1500-1999	151.7	130	17.0	81 722	18.4	7.7 (5.7, 10.4)
2000-2499	20.4	63	8.2	303 612	68.3	Referent
Gestational period, wk						
<27	722.0	259	34.5	17 370	4.0	3.7 (2.7, 5.1)
27-33	332.7	391	52.1	109 059	24.9	2.7 (2.1, 3.5)
≥34	31.4	100	13.3	311 566	71.1	Referent

Figure 3 : Les caractéristiques infantiles des enfants ayant une entérocolite nécrosante aux Etats unis(7)

Aux Etats-Unis, l'entérocolite nécrosante est considérée comme la dixième cause de décès chez les nouveaux nés en 2005.

#### ➤ Incidence en Suisse

L'incidence générale était dans cette étude de 3,4 cas pour 10 000 naissances(8).

Deux paramètres majeurs à savoir le terme de l'accouchement et le poids à la naissance ont été pris en considération et apportent des informations intéressantes.

Characteristic	Background Population, n	n	Incidence Per 10 000 Live Births	IRR (95% CI)
All	2 381 318	808	3.4	
Gestational age				
Full term	2 232 308	145	0.6	1 Reference
32-36 wk	124 307	138	11.1	17.09 (13.54-21.58)
28-31 wk	14 822	220	148.4	228.51 (185.29-281.81)
<28 wk	6595	304	461.0	709.65 (582.29-864.87)
Birth wt, g				
≥2500	2 271 751	157	0.7	1 Reference
1500-2499	85 419	158	18.5	26.76 (21.46-33.38)
1000-1499	11 047	168	152.1	220.05 (177.03-273.53)
750-999	3793	158	416.6	602.75 (483.30-751.72)
<750	2768	147	531.1	768.44 (613.65-962.29)

Figure 4 : La répartition des naissances et l'incidence de l'ECN en Suède(8)

Comme le montre le tableau de la figure 4, l'incidence de l'entérocolite est liée au terme de la grossesse et au poids du bébé. On observe 0,6 cas pour 10 000 naissances chez les enfants nés à terme contre 461 cas chez les enfants nés avant la vingt-huitième semaine d'aménorrhée. De la même façon, l'incidence de l'entérocolite est de 0,7 cas pour 100 000 naissances chez les enfants de poids supérieur à 2500 grammes mais de 531 cas pour 100 000 naissances en cas de poids inférieur à 750 grammes.

Aucune différence d'incidence de la pathologie n'a été notée en fonction de la région géographique ou de la densité de la population.

L'entérocolite nécrosante aurait une variation saisonnière de son incidence : il a été constaté une augmentation de celle-ci vers les mois de novembre et décembre et un creux au printemps.

De plus en comparant l'évolution du nombre de cas d'entérocolite en Suisse, il a été mis en évidence une diminution du nombre de cas entre 1987 et 1992, puis une augmentation constante jusque 2009.

Ainsi de part cette étude, on peut en conclure qu'en Suisse il y a une augmentation nette de l'incidence de l'entérocolite nécrosante chez les prématurés. Cela est à mettre en regard du développement des soins prénataux et des recherches menées afin de mieux comprendre, aborder et prendre en charge l'entérocolite nécrosante dans ce pays.

➤ Incidence au Canada

Le Réseau Néonatal Canadien (CNN) a examiné l'incidence de l'entérocolite dans une cohorte d'enfants prématurés entre 2003 et 2008. Les enfants étaient nés avant la vingt-troisième semaine d'aménorrhée. L'incidence générale de la pathologie était de 5,1%(9).

La tendance de ces dernières années est une augmentation du nombre de cas d'entérocolite nécrosante chez les prématurés au Canada.

➤ Variation d'incidence en fonction de l'origine

Globalement on constate une incidence plus élevée chez les enfants de race afro-américaine en comparaison à ceux de race blanche (1,6 cas d'entérocolite nécrosante pour 1000 naissances contre 0,5 cas pour 1000 naissances)(10).

## II. Symptomatologie et diagnostic

L'entérocolite nécrosante est une pathologie qui peut prendre différents aspects aussi bien systémiques, cliniques, radiologiques que biologiques(11).

Lorsque l'entérocolite nécrosante se déclare, l'enfant va présenter des signes qui sont pour certains non spécifiques, ce qui demandera de faire un diagnostic différentiel par le biais d'analyses et d'examens complémentaires.

Cette symptomatologie a une intensité et un délai d'apparition variables selon les cas. En effet chez certains patients, on ne retrouvera que certains troubles et pour d'autres une combinaison de symptômes.

De même, il existe des formes d'entérocolite à évolution lente mais aussi à début brutal et intensif.

### 1. Signes généraux

Les signes généraux que développent les enfants atteints d'entérocolite nécrosante sont tout à fait non spécifiques de cette pathologie, c'est-à-dire qu'on les retrouve pour d'autres maladies(11).

Ces signes systémiques sont les suivants :

- Signes d'irritabilité de l'enfant
- Hypotonie
- Variations de la température corporelle
- Apnée
- Hypotension artérielle
- Bradycardie
- Episodes de décompensation en oxygène
- Signes d'inflammation : neutropénie et thrombocytopenie
- Acidose métabolique et respiratoire
- Troubles de la coagulation
- Hyponatrémie

Une étude de type cohorte a été menée sur 117 enfants malades afin de mettre en évidence les signes généraux développés par les enfants selon le stade de la maladie. Les résultats sont présentés dans la figure 5 ci-joint :

<b>Nurse-Sensitive Assessments (with definition)</b>	<b>All NEC patients (n=117)</b>	<b>Stage I (n=37)</b>	<b>Stage II (n=28)</b>	<b>Stage IIIA (n=15)</b>	<b>Stage IIIB (n=37)</b>
<b>Temperature Instability</b> Temp $\leq$ 96.8°F (36°C) and/or $\geq$ 100.4°F (38°C)	14.7%	16.2%	7.4%	20%	16.2%
<b>Bradycardia</b> HR < 100 beats/minute	54.3%	64.8%	66.7%	73.3%	27%
<b>Severe apnea, requiring increase in respiratory support</b> Greater ventilator support to maintain oxygenation (i.e. increase in rate, transition from CPAP to IMV)	49.6%	32.4%	46.4%	73.3%	59.5%
<b>Administration of respiratory medications initiated to support adequate oxygenation</b> Administration of caffeine, aminophylline or theophylline	63.2%	78.4%	78.6%	60%	37.8%
<b>Hypotension</b> Decrease in mean BP of more than 4 mm Hg	82.9%	73%	92.9%	86.7%	83.8%
<b>Severe hypotension, requiring vasopressor support</b> Administration of dopamine, dobutamine, or epinephrine	17.1%	8.1%	14.3%	20%	27%
<b>Respiratory acidosis</b> pH < 7.25 and CO <sub>2</sub> > 60	46.7%	20.6%	47.8%	64.35	64.7%
<b>Metabolic acidosis</b> TCO <sub>2</sub> $\leq$ 18	11.9%	9.7%	13.6%	28.6%	5.9%
<b>Thrombocytopenia</b> Platelets < 100,000	16.5%	15.6%	3.6%	14.3%	28.6%
<b>Neutropenia</b> Neutrophils (polys) < 1,000	6.1%	16.2%	0	6.7%	0

Figure 5 : La distribution des signes généraux selon le stade de l'entérocolite nécrosante(11)

## 2. Signes cliniques

Associés aux signes systémiques, les nouveau-nés atteints d'entérocolite nécrosante auront également des troubles cliniques exprimés surtout au niveau intestinal(1).

Ces signes intestinaux sont les suivants :

- Augmentation des résidus gastriques
- Distension abdominale
- Vomissements

- Selles sanglantes
- Abdomen brillant, érythémateux et distendu à l'auscultation visuelle (figure 6); voire même présence d'un abdomen bleu en conséquence de la perforation intestinale
- Sensibilité abdominale importante à la palpation
- Sons intestinaux absents
- A la palpation : abdomen tendu et ferme et présence d'une masse dans le cadran colique droit
- Erythème ou décoloration bleutée du scrotum



Figure 6 : L'abdomen (tendu et érythémateux) d'un enfant ayant une entérocolite nécrosante(1)

Comme pour les signes systémiques, l'étude de type cohorte a répertorié les différents signes intestinaux que présentaient les enfants selon le stade de la pathologie. Les résultats sont présentés ci-dessous dans la figure 7 :

Nurse-Sensitive Assessments (with definition)	All NEC patients (n=117)	Stage I (n=37)	Stage II (n=28)	Stage IIIA (n=15)	Stage IIIB (n=37)
<b>Increased pregavage residuals</b> Increase in prefeeding gastric residuals from baseline	72.4%	78.4%	81.5%	93.3%	51.4%
<b>Abdominal distention</b> Increase in abdominal girth measured as part of the abdominal exam	82.1%	81.1%	78.6%	100%	78.4%
<b>Emesis</b> Nurse assessment and documentation of emesis	38.5%	32.4%	42.9%	46.7%	37.8%
<b>Guaiaic-positive stool</b> Presence of fecal occult blood, as measured via Guaiaic test	34.5%	29.7%	63%	26.7%	21.6%
<b>Frank blood from rectum</b> Nurse assessment and documentation of frank blood from rectum	14.7%	10.8%	40.7%	0	5.4%
<b>Absent bowel sounds</b> Nurse assessment and documentation of absent bowel sounds	23.9%	13.5%	21.4%	40%	29.7%
<b>Abdominal tenderness</b> Nurse assessment and documentation of abdominal tenderness	10.3%	0	3.6%	33.3%	16.2%
<b>Right Lower Quadrant (RLQ) mass</b> Nurse assessment and documentation of abdominal mass, specifically in the right lower quadrant	0.9%	2.7%	0	0	0

Figure 7 : La distribution des signes généraux selon le stade de l'entérocolite nécrosante(11)

### 3. Signes radiologiques et échographiques

Afin de compléter le tableau clinique de l'entérocolite, il est nécessaire de réaliser des examens d'imagerie, et notamment une radiographie et une échographie de l'abdomen(1). Le plus souvent, c'est la radiographie abdominale qui est réalisée en première intention. Cependant l'échographie est essentielle au diagnostic lorsqu'on observe des signes radiologiques peu spécifiques ou quand on souhaite une confirmation.

Les signes radiologiques et échographiques sont :

- Paroi intestinale dilatée mais également inflammatoire, œdémateuse et hémorragique (étude de l'échogénicité et de l'épaisseur)
- Anses intestinales dilatées
- Pneumatose de forme linéaire
- Ascite
- Pneumopéritoine
- Perte de gaz intestinaux associée à une décompression abdominale (analyse du péristaltisme)
- Altération de la perfusion artérielle

La pneumatose correspond à la présence de gaz dans la paroi digestive. Elle se présente sous deux formes à savoir : la forme linéaire ou kystique. Dans le cadre de l'entérocolite nécrosante, ce sera la première forme qui sera retrouvée, aussi appelée « forme curviligne ». A la radiographie, on pourra observer des marqueurs de radio-transparence curvilignes ou linéaires ; et en échographie on voit les bulles de gaz sous la forme de foyers échogènes, brillants et ronds(12).

Les bulles de gaz sont d'origine bactérienne. Cela a fait l'objet de nombreuses recherches qui ont permis de conclure que les bactéries présentes dans les fèces des enfants malades étaient majoritairement les Protéobactéries, et notamment les *Clostridium*(13).

La pneumatose peut se compliquer en pneumopéritoine qui correspond à un épanchement de gaz dans le péritoine amenant au décollement du feuillet pariétal et viscéral(14). En radiographie, lorsque le pneumopéritoine est assez imposant, on

observe le « signe du football » (figures 8 et 9) qui correspond à une présence importante de gaz autour du ligament falciforme. En échographie, on observe une ligne de forte échogénéicité (figure 10).



Figure 8 : L'observation en radiographie d'un pneumopéritoine(14)



Figure 9 : Le "signe du football"(1)

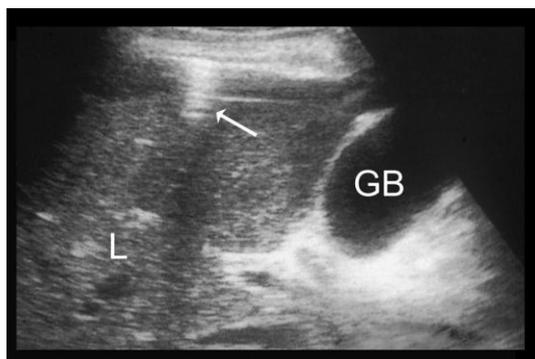


Figure 10 : Les bulles de gaz observées en échographie (14)

## 4. Classification

### a. Classification initiale de Bell

La première classification sur l'entérocolite nécrosante a été réalisée en 1978 par le Docteur Martin Bell(15). Pour cela il a étudié 97 patients soignés dans une unité de soins intensifs en néonatalogie entre les années 1968 et 1975, mais seuls 48 enfants ont pu être inclus dans l'étude. Cette classification a été instaurée dans le but d'améliorer la reconnaissance et le diagnostic, afin de proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

A partir de cela, trois stades ont été décrits pour l'entérocolite nécrosante (figure 11) :

**Stade 1 : « soupçonné »**

- Un ou plusieurs épisodes de stress périnatal
- Troubles systémiques : variations de température, léthargie, apnée et bradycardie
- Troubles gastro-intestinaux : résidus gastriques alimentaires, vomissements plus ou moins sanglants, distension abdominale et selles sanglantes
- Radiographie abdominale qui montre une distension au niveau de l'iléon

**Stade 2 : « défini »**

- Un ou plusieurs épisodes de stress périnatal
- Troubles gastro-intestinaux identiques au stade 1 mais plus marqués, notamment des saignements gastro-intestinaux et une distension abdominale plus importants
- Radiographie abdominale qui montre une distension franche de l'iléon ainsi qu'une séparation de l'intestin grêle, des anses intestinales rigides et une pneumatose

**Stade 3 : « avancé »**

- Un ou plusieurs épisodes de stress périnatal
- Signes et symptômes des stades précédents de manière majorée avec une altération majeure de l'état général, un sepsis et une hémorragie gastro-intestinale
- Radiographie qui montre les signes des stades 1 et 2 avec en plus la visualisation d'un pneumopéritoine

Figure 11 : La classification de l'entérocolite nécrosante selon des données historiques, cliniques et radiographiques(15)

➤ **Stade I :**

Les enfants ayant les critères de ce stade, à savoir des signes gastro-intestinaux et généraux (apnée, bradycardie, variations de température, ...) ainsi

qu'une distension abdominale et un ou plusieurs épisodes de stress périnatal, sont considérés comme ayant une entérocolite nécrosante « soupçonnée ».

Des examens complémentaires doivent être réalisés pour établir un diagnostic différentiel avec d'autres pathologies néonatales, à savoir des cultures bactériennes, une analyse des électrolytes et de la coagulation et une exploration du tractus gastro-intestinal.

➤ Stade II :

A ce stade, les enfants présentent toujours un ou plusieurs épisodes de stress périnatal, mais surtout des signes gastro-intestinaux plus présents avec des saignements et une distension abdominale significative et qui est observée en imagerie avec aussi une séparation de l'intestin grêle, une pneumatose intestinale et des anses intestinales rigides. On parle d'entérocolite nécrosante « définie ».

➤ Stade III :

Au stade 3, dit « stade avancé », les enfants ont une nécrose intestinale, une hémorragie gastro-intestinale, une péritonite voire même un choc septique. Et au niveau de la radiographie, on observe en plus de la distension abdominale très importante, un pneumopéritoine.

Il faut aussi faire attention car chez certains enfants, les signes cliniques sont peu prononcés et pourtant à l'exploration échographique, il y a bel et bien le pneumopéritoine.

A ce stade, il n'y a plus d'examens complémentaires à réaliser car le diagnostic d'entérocolite nécrosante est certain.

## **b. Autres classifications**

➤ Celle de Walsh et Kliegman

La classification initiale de Bell a été modifiée au fur et à mesure de l'acquisition des nouvelles connaissances sur la maladie. Les premières modifications ont été faites par Walsh et Kliegman afin de définir encore plus précisément la maladie et notamment au sein du même stade, d'où la création de sous-groupe pour les stades 2 et 3(16).

Dans cette nouvelle classification (figure 12), d'autres critères sont pris en compte tels que l'acidose, la thrombocytopénie, la neutropénie ou même l'ascite.

Stage	Systemic Signs	Intestinal Signs	Radiographic Signs
I: suspected NEC	Apnea, bradycardia, temperature instability	Increased gastric residuals, abdominal distention, occult blood in stool	Normal or mild ileus
IIA: mild NEC	Apnea, bradycardia, temperature instability	Abdominal distention ± tenderness, absent bowel sounds, grossly bloody stools	Ileus, dilated bowel loops with focal pneumatosis intestinalis
IIB: moderate NEC	Mild acidosis and thrombocytopenia	Abdominal wall edema and tenderness ± palpable mass	Extensive pneumatosis intestinalis, early ascites, ± portal venous gas
IIIA: advanced NEC	Respiratory and metabolic acidosis, mechanical ventilation, oliguria, disseminated vascular coagulation (DIC)	Worsening wall edema and erythema with induration	Prominent ascites, persistent bowel loop, no free air
IIIB: advanced NEC	Vital sign and laboratory evidence of deterioration, shock	Evidence of perforation	Pneumoperitoneum

Figure 12 : La classification de Bell modifiée par Walsh et Kliegman(16)

➤ Celle de Gordon

Des modifications ont été apportées à la classification initiale de Bell. En effet Gordon et son équipe ont établi un classement des maladies intestinales en prenant en compte le poids de l'enfant à sa naissance(11).

Ainsi on différencie les pathologies chez les enfants nés avec un poids inférieur à 1250 grammes et ceux avec un poids supérieur.

En voici la description :

- ❖ Enfants nés avec un poids inférieur à 1250 grammes
  - Groupe 1 : Intolérance alimentaire due à la prématurité
  - Groupe 2 : Maladies néonatales intestinales acquises (ANID= acquired neonate intestinal diseases)
    - Entérocolite nécrosante du prématuré
    - Entérite virale de l'enfant
  - Groupe 3 : Maladies néonatales intestinales chirurgicales
    - Perforation intestinale spontanée
- ❖ Enfants nés avec un poids supérieur à 1250 grammes
  - Groupe 1 : Entérocolite nécrosante ischémique
  - Groupe 2 : Entérite virale de l'enfant

- Groupe 3 : Allergie aux protéines du lait de vache
- Groupe 4 : Perforation intestinale spontanée

Il est essentiel de préciser que cette classification de Gordon n'est pas à ce jour utilisée de manière régulière en pratique, mais elle est utilisée comme une aide au diagnostic des maladies intestinales. La référence pour les cas d'entérocolite nécrosante reste la classification initiale de Bell.

## 5. Diagnostic

Le diagnostic est la pierre angulaire de l'entérocolite nécrosante car il détermine la prise en charge thérapeutique. En effet, selon le stade de la maladie, l'équipe soignante aura une conduite médicale qui sera différente, il est donc essentiel d'établir un diagnostic le plus précis et exact possible(17).

### a. **Signes systémiques, cliniques, et radiologiques**

Afin de poser le diagnostic de l'entérocolite nécrosante chez les enfants prématurés, un certain nombre de critères sont pris en compte. Cela se base sur les signes détaillés auparavant dans cette partie, c'est-à-dire les signes systémiques, cliniques et radiographiques.

Les premiers éléments pris en compte seront ceux cliniques et systémiques et notamment :

- L'âge gestationnel de l'enfant : en effet, plus un enfant est prématuré et plus il a de risque de développer la pathologie.
- Une intolérance alimentaire exprimée par des ballonnements, des vomissements, une distension abdominale et/ou des selles sanglantes.
- Les signes d'un choc septique, tels que des variations de température, une bradycardie, une hypotension artérielle ou encore des épisodes de décompensation en oxygène.

Pour compléter l'investigation, une radiographie abdominale, voire même une échographie, sera réalisée afin de rechercher des signes d'imagerie caractéristiques de la pathologie.

## **b. Marqueurs biologiques**

Ces signes ne sont pas forcément spécifiques de l'entérocolite nécrosante ou alors ils ne sont pas toujours présents de manière significative, ce qui amène à des difficultés pour poser le diagnostic.

Depuis quelques années, il a été découvert que des marqueurs biologiques spécifiques de l'entérocolite nécrosante existent. Dorénavant, on utilise de plus en plus ces bio-marqueurs en pratique(18).

Comme marqueurs biologiques, on retrouve :

- Des marqueurs non spécifiques de l'inflammation :
  - De la phase précoce de l'inflammation
    - La protéine C réactive (CRP)
    - L'amyloïde sérique de type A (SAA)
  - De la phase tardive de l'inflammation
    - Les cytokines pro-inflammatoires : IL-6 et TNF $\alpha$
    - Les chimiokines pro-inflammatoires : IL-8, IP10 et RANTES
  - Les antigènes de surface cellulaire : CD69, CD64 et CD11b

Les antigènes de surface apparaissent de manière rapide lors d'un contact avec un agent bactérien. Selon certaines études, l'antigène de surface CD64 aurait une meilleure sensibilité que la CRP.

- Des marqueurs « améliorés » non spécifiques de l'inflammation :

Ce sont des marqueurs non spécifiques de l'inflammation mais de part leur lieu de prélèvement, ils ont une sensibilité et spécificité supérieures dans l'entérocolite nécrosante. Ainsi pour cette pathologie, ces bio-marqueurs seront exprimés à partir de prélèvements de selles d'enfants malades.

- La calprotectine
  - C'est une protéine qui est contenue dans les polynucléaires neutrophiles et qui est libérée en cas d'inflammation dans le tube digestif et que l'on dose dans les selles. C'est donc un marqueur spécifique de l'inflammation intestinale(19).
- La calgranuline C
  - Elle est aussi connue sous le nom de S100A12.
  - Comme la calprotectine, c'est une protéine qui est libérée en cas d'inflammation du tractus gastro-intestinal. Cependant elle résiste à la dégradation bactérienne, donc c'est un témoin spécifique de la souffrance intestinale chez les enfants atteints d'entérocolite nécrosante.

➤ Des marqueurs intestinaux spécifiques :

Ces marqueurs spécifiques sont libérés en cas d'inflammation de la muqueuse intestinale.

Ils sont surtout utilisés pour détecter les cas sévères d'entérocolite nécrosante, et notamment ils conditionnent la prise en charge chirurgicale à réaliser.

- Protéine de liaison aux acides gras intestinaux : I-FABP
- Protéine de liaison aux acides gras du foie : L-FABP
- Claudine 3 et Facteur 3 : TFF-3

➤ De nouveaux bio-marqueurs spécifiques :

Les recherches dans le domaine de l'entérocolite nécrosante laissent apparaître de nouveaux marqueurs biologiques, comme :

- Micro ARN (miARN)
  - C'est un ARN non codant de 22 nucléotides qui permet de localiser précisément la région intestinale où a lieu l'inflammation.
  - Cela a été mis en évidence dans une étude qui avait pour but d'identifier les ARN responsables de sepsis et d'établir une corrélation entre le taux d'ARN et la gravité de la clinique. Les résultats ont permis de déduire que le micro ARN 150 était un

marqueur de sepsis : les taux de miARN 150 sont abaissés en cas de sepsis en comparaison aux patients ne développant pas de sepsis(20).

- Composés organiques volatils
  - Les composés organiques sont des gaz qui sont retrouvés dans les matières fécales de toute personne humaine à cause de la fermentation colique.
  - Il a été constaté qu'il y avait des différences de composition en composés organiques volatils selon la présence ou non de la pathologie. De même, cette modification de composition se met en place avant même que l'enfant développe les premiers signes cliniques, cela peut donc être utilisé comme un marqueur prédictif de l'entérocolite nécrosante.
  - Ces composés organiques volatils sont des acides gras à chaînes courtes, les plus fréquents sont l'acide acétique et l'acide butyrique(21).

## 6. Complications

Le taux de mortalité chez les enfants atteints d'entérocolite nécrosante est élevé, il varie entre 30 et 50%, voire même près de 100% pour les formes très sévères de la pathologie.

Les principales complications possibles après un épisode d'entérocolite sont présentées dans le tableau de la figure 13 ci-dessous(17).

Type of complication or outcome	Incidence	Associated factors
Recurrence	4–10% <sup>56,194,195</sup>	• Nonoperative management, congenital heart disease <sup>2,56</sup>
Mortality	15–63% <sup>3,196</sup>	• Main predictor is gestational age • Patients managed surgically have the highest mortality <sup>3</sup>
Intestinal strictures	12–35% <sup>197</sup>	• Most frequent in patients managed medically • Affects colon in up to 80% <sup>198</sup>
Stoma complications	50% <sup>199</sup>	• Most common include: prolapse, stricture and retraction • Proximal jejunostomies can cause substantial electrolyte and fluid losses, impaired weight gain and peristomal skin complications <sup>198</sup>
Short bowel syndrome	20–35% <sup>200</sup>	• Relative risk up to 85.9 (95% CI 45.8–160.9) <sup>201</sup> • Increased risk associated with a residual intestinal length <25% of predicted for gestational age <sup>200</sup>
Neurodevelopmental impairment	30–50% <sup>202,203</sup>	• NEC versus no NEC (OR: 1.82). Surgical NEC versus medical NEC (OR: 2.34) <sup>202-204</sup>
Growth delay	10% <sup>62,201</sup>	• Affected children fall below 50 <sup>th</sup> percentile for weight and height • Problem more severe in patients with short bowel syndrome after NEC compared with age-matched controls without NEC <sup>201</sup>

Figure 13 : Les complications chez les enfants atteints d'entérocolite nécrosante(17)

### III. Facteurs de risque

L'entérocolite nécrosante est une maladie multifactorielle dont on ne connaît pas encore parfaitement la pathogénèse dans l'état actuel des choses.

Trois facteurs de risque majeurs ont pu être mis en évidence à savoir :

- La prématurité
- Une colonisation bactérienne anormale
- L'alimentation artificielle

Cependant grâce aux nombreuses recherches menées sur cette pathologie, on peut en supposer d'autres tels que l'hypoxie, la consommation maternelle de drogues (cannabis et cocaïne notamment), l'existence d'une pathologie congénitale de l'enfant, ....

Afin de comprendre au mieux cette maladie et surtout de pouvoir agir de manière préventive, une distinction a été faite entre les différents facteurs de risque (figure 14)(22). Ainsi on parle de facteurs de risque précoces (« early risk factors for NEC »), c'est-à-dire acquis au tout début de la vie fœtale, et de facteurs de risque tardifs (« late risk factors for NEC »), qui eux sont acquis postérieurement à l'accouchement.

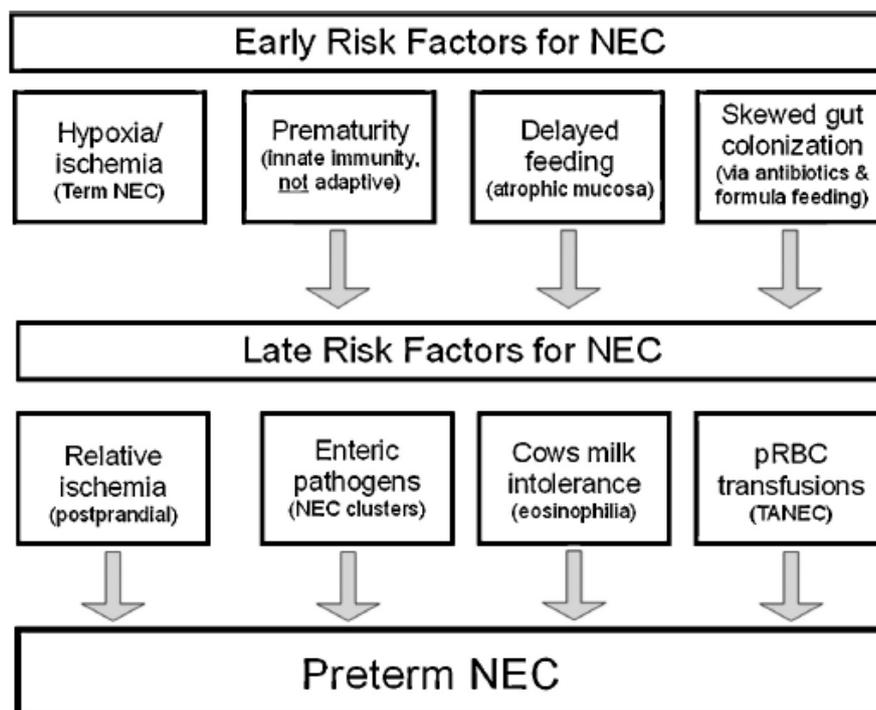


Figure 14 : Les facteurs de risque précoces et tardifs(22)

## 1. Etude de cas

Une équipe dirigée par Stout(23) a mené une étude afin de déterminer les facteurs de risque de l'entérocolite nécrosante du nouveau-né.

Cette étude fut réalisée au sein d'une unité de soins intensifs en néonatalogie située à l'Ouest des Etats Unis durant les années 2001 à 2006.

Les enfants ayant développé une entérocolite nécrosante ont été comparés à des enfants n'ayant pas eu cette pathologie mais pourtant qui avaient été accueillis dans le même hôpital et qui avaient exactement le même âge.

Vingt-huit cas d'enfants ayant eu une entérocolite nécrosante ont été répertoriés mais seuls vingt et un cas ont été considérés et diagnostiqués comme de réels cas. Ainsi l'étude a porté sur ces vingt et un enfants (n= 21) et cela a été mis en comparaison avec six mille cent enfants n'ayant pas développé de pathologie.

Un certain nombre de paramètres ont été pris en considération notamment la consommation maternelle de drogues, le mode d'alimentation de l'enfant (allaitement artificiel ou maternel), le score d'Apgar, le poids à la naissance, un syndrome de détresse respiratoire, ...

Les résultats ont été présentés sous la forme de tableaux comme ci-joint (figure 15):

<b>Features</b>	<b>Developed NEC in the first week (n=21)</b>	<b>Did not develop NEC (n=6100)</b>	<b>P-value</b>
Maternal illicit drugs (%) <sup>a</sup>	19 (4)	3 (213)	0.005
Early onset sepsis (with positive blood culture) (%)	10 (2)	1 (88)	0.034
Respiratory distress syndrome <sup>b</sup> (%)	71 (15)	50 (3047)	0.039
Congenital heart disease <sup>c</sup> (%)	5 (1)	0.4 (27)	0.088
Polycythemia <sup>d</sup> (%)	5 (1)	0.5 (31)	0.090
Maternal cigarette smoking <sup>e</sup> (%)	19 (4)	10 (620)	0.104
Race (% non-white)	24 (5)	16 (976)	0.138
Multiple birth (twin/triplet/quadruplet)	14 (3)	23 (1293)	0.174
Shock/hypotension/vasopressors (%)	14 (3)	12 (708)	0.226
Birth weight (g)	2257±627	2381±626	0.244
Apgar score @ 1 m	6.1±2.8	7.0±2.0	0.316
Gender (male) (%)	53 (11)	57 (3477)	0.415
C/S delivery (%)	53 (11)	48 (2925)	0.425
Gestational age (weeks)	34.4±3.1	34.6±2.0	>0.500
Apgar score @ 5 m	8.2±1.0	8.0±1.2	>0.500

Abbreviations: C/S; cesarean section; NEC, necrotizing enterocolitis.

Figure 15 : Les caractéristiques cliniques de 21 enfants avec une NEC durant leur première semaine de vie(23)

Ainsi il a été mis en évidence que l'exposition maternelle à des drogues, une septicémie et une détresse respiratoire étaient les trois principaux facteurs statistiquement significatifs pouvant expliquer l'apparition d'une entérocolite nécrosante.

	N	NPO	Human milk only	Formula only	Mixture of human milk and formula	Gavage feedings
Developed NEC	21	0	0	38% (8)	62% (13)	86% (18)
Did not develop NEC	215	1% (3)	25% (54)	17% (37)	56% (121)	86% (185)
P-value		0.755	0.003	0.019	0.399	0.588

Abbreviations: NEC, necrotizing enterocolitis; NPO, no enteral intake.

Figure 16 : Les pratiques alimentaires sont comparées entre deux groupes(23)

D'après ce tableau (figure 16), on peut constater que le type d'alimentation joue un rôle primordial dans l'apparition ou non de la pathologie. Ainsi les enfants non nourris exclusivement au sein ont plus de risque de développer la pathologie.

## 2. Facteurs de risque précoces

### a. Prématurité

Comme il a été prouvé la prématurité est un facteur de risque essentiel dans cette pathologie(24).

Il n'y a que 9% des cas d'entérocolite nécrosante qui apparaissent chez des enfants nés à terme, le reste touche des enfants nés avant terme et surtout ceux nés entre la vingt septième et la vingt neuvième semaine d'aménorrhée(1) : d'où le terme d'entérocolite nécrosante chez le prématuré (figure 17).

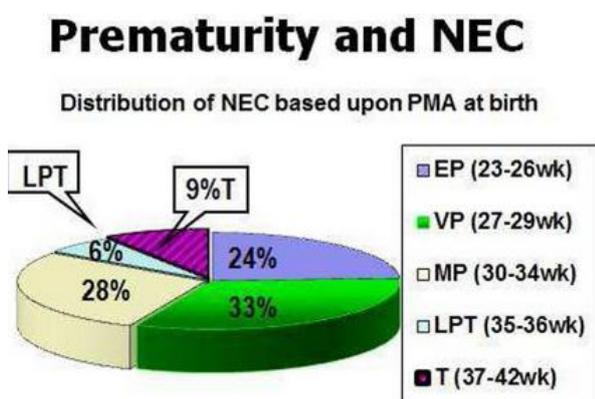


Figure 17 : La répartition des taux d'entérocolite selon l'âge gestationnel(1)

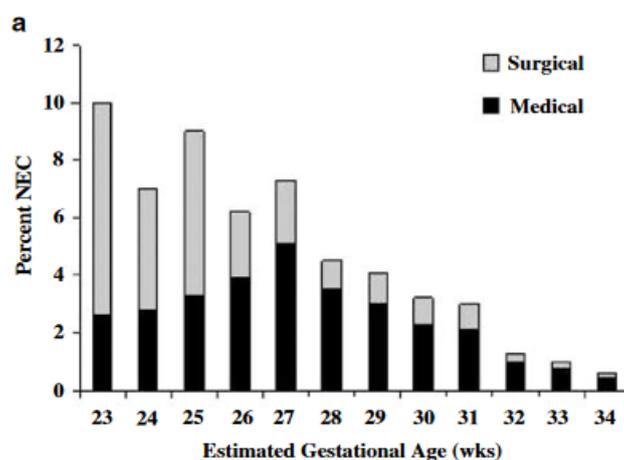


Figure 18 : L'incidence de l'entérocolite nécrosante selon l'âge gestationnel(24)

Il faut noter aussi que les enfants prématurés qui développent une entérocolite nécrosante ont le plus souvent des facteurs de risque associés comme un retard de croissance intra - utérin, une maman qui a eu un diabète gestationnel, une polyglobulie, ...

## **b. Pathologies de la mère**

L'entérocolite est déclenchée en partie par une inflammation qui est provoquée à la suite d'un problème de perfusion en oxygène notamment au niveau du placenta. Cela peut être expliqué par une pathologie que la maman a avant la grossesse ou qu'elle développe pendant(25).

### ➤ Hypertension artérielle

C'est le cas notamment de l'hypertension artérielle révélée pendant la grossesse. Une étude a été menée par Bashiri entre 1995 et 1998 afin de déterminer si l'hypertension artérielle maternelle était un facteur de risque pour l'entérocolite nécrosante chez des enfants nés prématurément. L'étude a mis en comparaison des enfants nés prématurément et ayant un poids inférieur à mille cinq cent grammes qui ont développé une entérocolite (n=17) et un autre groupe n'ayant pas développé la maladie (n=194)(26).

La prévalence de l'entérocolite nécrosante est de 8% dans cette étude. Il a été constaté que dans le groupe des enfants malades il y a une prévalence supérieure vis-à-vis du groupe contrôle pour les critères : pré éclampsie, éclampsie et hypertension artérielle chronique.

La conclusion de cette étude est la suivante : l'hypertension maternelle est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés pesant moins de mille cinq cent grammes ; mais qu'il faut prendre en compte les troubles vasculaires maternels (pré éclampsie et éclampsie par conséquence) qui eux peuvent jouer un rôle important dans la physiopathologie de cette maladie.

### ➤ Immunodéficiência humaine (VIH)

Il a également été démontré qu'une maman séropositive pour le VIH est un facteur de risque pour l'entérocolite nécrosante.

En effet selon une étude réalisée sur une période de huit ans et demi dans une unité de soins intensifs en néonatalogie, un enfant prématuré qui naît d'une mère séropositive pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a 6,6 fois plus de risque de développer une entérocolite nécrosante qu'un enfant prématuré dont la mère est séronégative(27).

➤ Autres causes maternelles

En plus des pathologies citées ci-dessus, il y a d'autres causes qui peuvent être associées à une augmentation de l'incidence de l'entérocolite nécrosante. Il a été cité dans les références qu'une infection maternelle contractée pendant la grossesse pouvait être suspectée comme facteur de risque mais également un prolapsus du cordon ombilical, une chorioamniotite ou un décollement du placenta(25).

➤ Consommation de drogues

La consommation maternelle de drogues pendant la grossesse est un élément qui est largement étudié pour comprendre la physiopathologie. Cependant les avis sur le sujet restent controversés. En effet selon certains auteurs l'exposition fœtale à des drogues, notamment à la cocaïne, est un facteur de risque certain. Alors que pour d'autres auteurs il n'y a pas d'impact sur l'incidence de développer une entérocolite nécrosante selon que la mère consomme ou non de la drogue(25).

Cela reste une piste de recherche qui doit être approfondie afin de pouvoir déterminer si la consommation de drogue demeure un facteur de risque majeur de l'entérocolite.

### **c. Hypoxie et ischémie**

Un autre facteur de risque majeur pour cette pathologie est l'apparition d'une hypoxie et d'une ischémie chez l'enfant(25).

Lors de la grossesse, le placenta joue un rôle primordial au bon développement de l'enfant. Ainsi s'il se produit un problème de perfusion au niveau de cette zone d'échange, il y a un défaut d'abord en nutrition du fœtus (qualité et quantité nutritionnelles affectées) entraînant une perturbation de la croissance staturo-pondérale mais aussi des perturbations métaboliques.

Afin de mettre en évidence ces problèmes de perfusion au niveau du placenta, l'imagerie échographique Doppler a été utilisée au niveau de l'artère ombilicale des nouveaux nés. D'après les mesures, il a été constaté que les enfants malades ont un indice Doppler au niveau de l'artère ombilicale plus élevé en comparaison à des nouveaux nés sains. Cependant cette étude souligne qu'il faut prendre en compte un autre facteur de risque majeur à savoir le poids de l'enfant à la naissance(28).

Il en a été conclu qu'une maladie du placenta (avec un défaut de perfusion) est une prédisposition au développement de la pathologie, et encore davantage si l'enfant présente un faible poids à la naissance.

#### **d. Maladies congénitales de l'enfant**

##### ➤ Maladie congénitale cardiaque

Les enfants atteints de cardiopathie congénitale grave, c'est-à-dire ayant une malformation du cœur qui a été acquise au cours de la vie embryonnaire et fœtale, et plus précisément ceux ayant un très faible poids à la naissance, présentent un risque accru de développer une entérocolite nécrosante.

Une étude américaine a été réalisée chez des enfants prématurés atteints d'une maladie congénitale cardiaque et pesant entre 401 grammes et 1500 grammes. La mortalité dans le groupe des patients non atteints d'entérocolite est de 35% mais il est de 55% dans l'autre groupe (celui des enfants ayant une entérocolite nécrosante). Cela nous montre clairement que les enfants prématurés et de faible poids ont plus de risque de faire une entérocolite nécrosante quand ils ont déjà une cardiopathie(29).

##### ➤ Persistance du canal artériel à la naissance

Lors de la vie fœtale, l'enfant possède un canal artériel ouvert qui doit se fermer de manière physiologique à la naissance. Mais chez certains enfants, il n'y a pas de fermeture physiologique de ce canal, on parle ainsi de « persistance du canal artériel » (patent ductus arteriosus en anglais)(figure 19)(30).

Cette anomalie conduit à la formation d'un shunt artério-veineux ce qui provoque un flux sanguin de la circulation centrale (aorte) vers la circulation pulmonaire (artère pulmonaire). Il y aura donc une accumulation de sang au niveau pulmonaire qui peut entraîner à terme une hypertension artérielle pulmonaire. Cliniquement, l'enfant présentera un souffle cardiaque. Cette non-fermeture du canal artériel peut avoir comme origine une anomalie du métabolisme des prostaglandines.

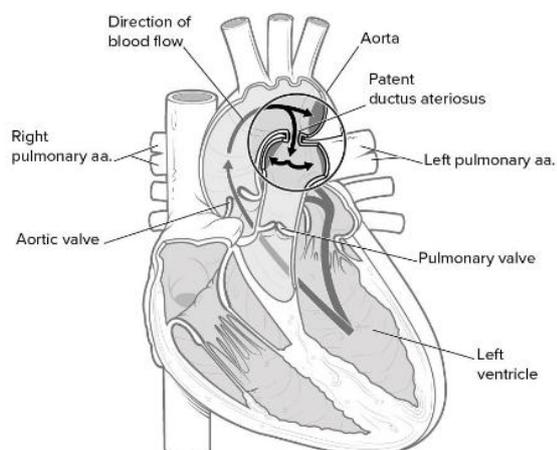


Figure 19 : Le schéma de la persistance du canal artériel (PDA) avec développement d'un shunt artério-veineux(30)

La persistance de ce canal artériel serait un facteur de risque pour l'entérocolite nécrosante chez les prématurés. En effet à cause de cette anomalie anatomique, il y a une baisse du débit artériel dans la circulation systémique ce qui favorise la formation de lésions ischémiques au niveau rénal et cérébral mais également ce qui nous intéresse ici au niveau digestif. De part ce shunt, il y a une diminution de la perfusion sanguine dans le tractus gastro intestinal et donc par conséquent un risque d'entérocolite nécrosante(31).

Il semblerait que le risque de faire une entérocolite nécrosante quand on a une persistance du canal artériel traitée par l'indométacine est de 35% (contre 13,7% quand l'enfant ne porte pas cette anomalie congénitale).

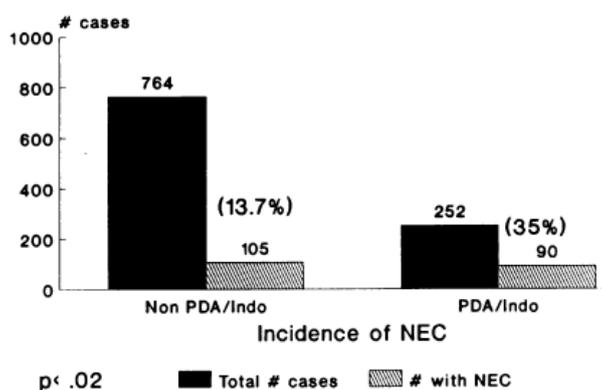


Figure 20: Un diagramme en barre qui montre l'augmentation de l'incidence du risque de l'entérocolite(31)

### ➤ Gastroschisis

Un gastroschisis est une hernie abdominale extériorisée localisée à proximité du cordon ombilical. Ce syndrome est lié à un défaut de la paroi abdominale. Le diagnostic est souvent posé lors du second trimestre de la grossesse par le biais d'une échographie(32).

Le gastroschisis est également une maladie congénitale de l'enfant qui est considéré comme un facteur de risque pour l'entérocolite nécrosante chez les prématurés.

## 3. Facteurs de risque tardifs

### a. Poids et score Apgar

Le poids de l'enfant à la naissance est un facteur prédictif pour l'entérocolite nécrosante(24).

En effet on a pu constater que la plus part des cas d'entérocolite nécrosante apparaissent chez des enfants ayant un faible poids. Notamment cette pathologie affecte les nouveau-nés pesant entre cinq cent et mille cinq cent grammes ; au-delà de mille cinq cent grammes l'incidence diminue réellement. Ainsi comme pour l'âge, il y a une relation inversement proportionnelle entre le poids de l'enfant à la naissance et le risque de développer la pathologie : plus l'enfant a un faible poids, et plus l'incidence est élevée.

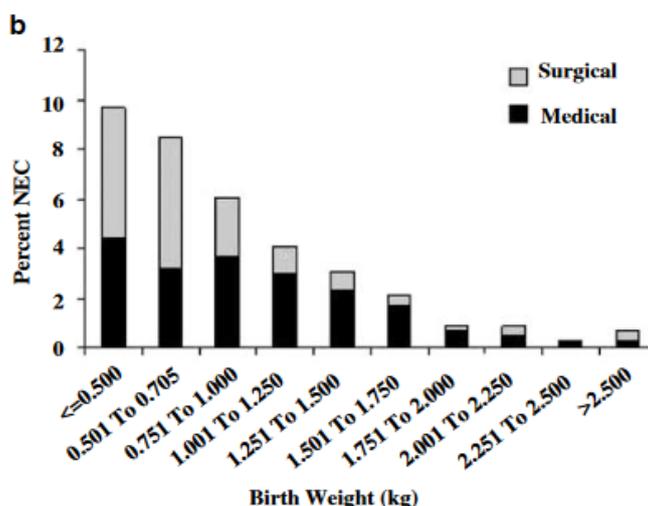


Figure 21: L'incidence de l'entérocolite nécrosante selon le poids à la naissance(24)

De même, le score d'Apgar mesuré à la naissance doit être pris en compte comme facteur de risque tardif de cette pathologie. Ainsi il a été constaté qu'un faible score d'Apgar (c'est-à-dire un score inférieur à 3) à une minute et surtout à cinq minutes est un facteur prédictif de la pathologie(24).

## b. Anémie et transfusion

De part la prématurité, les enfants nés avant terme développent une anémie physiologique dite « de prématurité ». Afin de compenser les pertes sanguines, les équipes médicales réalisent des transfusions de culots sanguins chez ces enfants nés prématurément.

Selon certains scientifiques, l'anémie physiologique qui apparaît à cause de la prématurité entraîne une perturbation du flux sanguin au niveau intestinal avec une diminution de la perfusion en oxygène des tissus et donc une ischémie. Il a donc été suspecté que l'anémie de prématurité pouvait être en cause dans le développement de l'entérocolite nécrosante.

Ainsi une étude de type rétrospective de cas contrôles a été réalisée entre les années 2000 et 2008, afin de déterminer si l'anémie et la transfusion de culots globulaires étaient des facteurs prédictifs de l'entérocolite nécrosante des enfants prématurés. Les enfants inclus dans l'étude étaient nés avant la vingt-deuxième semaine d'aménorrhée et étaient tous diagnostiqués en stade II selon la classification de Bell(33).

Différents paramètres ont été pris en compte dans cette étude.

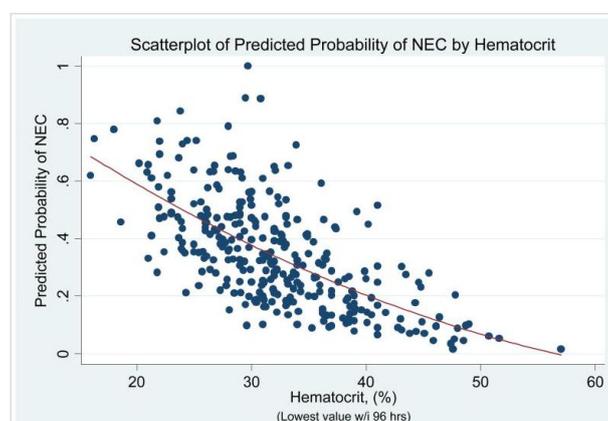


Figure 22: La relation entre l'hématocrite et la probabilité d'entérocolite(33)

Comme on peut le constater sur ce graphique (figure 22), chez les enfants ayant une anémie et notamment un faible taux d'hématocrite, la prévalence de l'entérocolite nécrosante est élevée. Ainsi plus le taux en hématocrite est faible et plus la probabilité de développer la pathologie est forte.

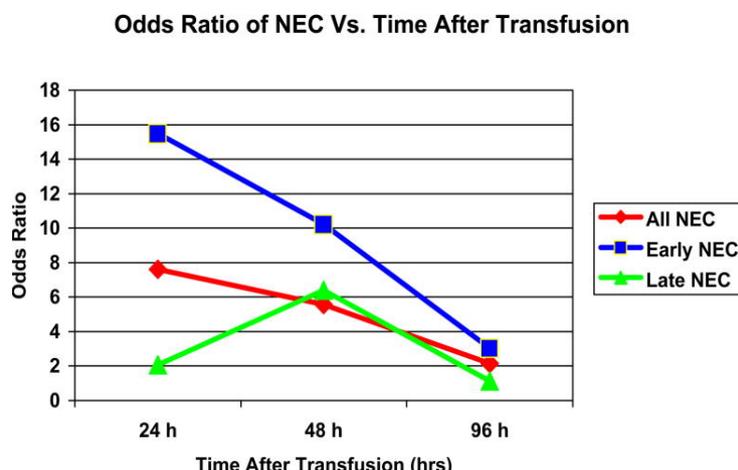


Figure 23 : Le risque relatif d'entérocolite en fonction du temps écoulé après la transfusion(33)

L'étude a également cherché à montrer le délai d'apparition de l'entérocolite suite à la transfusion (analyse 24 heures, 48 heures et 96 heures après la transfusion). On peut constater qu'il existe une relation temporelle entre la transfusion et l'apparition de l'entérocolite (figure 23).

Ainsi dans les 24 heures et même les 48 heures après la transfusion, le risque de développer une entérocolite nécrosante est très élevé ; en revanche cela n'est pas applicable 96 heures après la transfusion.

### c. Traitements

#### ➤ Traitement par l'indométacine

En cas de menace d'accouchement prématuré pendant la grossesse, il est nécessaire de réaliser une tocolyse afin de retarder l'accouchement au maximum afin que celui-ci se passe dans les meilleures conditions possibles et que l'enfant naisse à un terme et poids corrects et sans détresse respiratoire. L'indométacine est une molécule qui était administrée dans cette indication-là.

Cependant il semblerait que l'indométacine passerait à travers le placenta et serait associée à un sur risque d'entérocolite nécrosante(34).

En raison de la découverte des nombreuses conséquences (telles qu'une fermeture prématurée du canal artériel, une oligurie ou encore une insuffisance rénale) que pouvaient provoquer l'indométacine, cette molécule n'est plus recommandée pour réaliser une tocolyse.

➤ Traitement par les antagonistes des récepteurs de type H2

Les enfants prématurés ont une muqueuse gastrique qui n'est pas fonctionnelle lors de leur naissance. Afin de protéger ces enfants de l'acidité gastrique produite par leur estomac et donc d'éviter le développement d'un reflux oesophagien voire même d'une œsophagite, on leur administre des inhibiteurs des récepteurs histaminiques de type H2, autrement dit des médicaments antiH2. Les molécules concernées sont : cimétidine, ranitidine et famotidine.

Mais il a été suspecté que l'administration de ces médicaments antiH2 serait responsable d'une perturbation de la flore intestinale de l'enfant et même responsable du développement d'une entérocolite nécrosante.

Cette question a amené à faire des recherches afin d'établir ou non un lien entre l'incidence de l'entérocolite nécrosante et l'administration des médicaments antiH2 chez les prématurés(35).

Pour cela on a pris des enfants prématurés pesant entre quatre cent un et mille cinq cent grammes, on a déterminé s'ils avaient ou non une entérocolite et s'ils avaient reçu ou non un traitement par antiH2. Les résultats ont pu laisser paraître que l'administration de ce type de molécule augmente significativement l'incidence de l'entérocolite nécrosante.

➤ Traitement par les antibiotiques

Les enfants de très faible poids et donc les prématurés qui sont soignés dans les services de néonatalogie reçoivent un traitement antibiotique dit empirique pendant les premiers jours de leur vie. Cependant des recherches ont été menées et ont prouvé que l'emploi prolongé des antibiotiques chez ces enfants prématurés augmenterait l'incidence de l'entérocolite nécrosante et le taux de mortalité.

Une étude a été réalisée afin de mettre en évidence ou non l'augmentation de l'incidence de l'entérocolite nécrosante, de décès ou des deux notions associées, lorsqu'on prolonge la durée du traitement antibiotique (figure 24). Les conclusions tirées de cette expérience montrent que réellement si on poursuit la durée de l'antibiothérapie (notamment au-delà de sept jours en post natal), on a une hausse de l'incidence de l'entérocolite nécrosante chez les prématurés et de la mortalité aussi(36).

Outcome	Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment (Odds per Day)		Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
NEC or death (total, N= 2128; with outcome, n = 635)	1.04 (1.01–1.07)	.01	1.41 (1.14–1.75)	<.01
NEC (total, N= 2141; with outcome, n = 238)	1.09 (1.05–1.13)	<.001	1.50 (1.11–2.02)	<.01
Death (total, N= 2127; with outcome, n = 509)	1.13 (1.05–1.22)	<.01	1.42 (1.13–1.80)	<.01

Figure 24: L'analyse de l'impact de la durée d'antibiothérapie sur le risque d'entérocolite et de décès(36)

#### d. Alimentation

##### ➤ Maternelle ou artificielle

Comme autre facteur de risque tardif de l'entérocolite nécrosante, on peut citer le mode d'alimentation, et plus spécifiquement la quantité et l'origine c'est-à-dire si c'est du lait maternel ou si c'est du lait artificiel(37).

De nombreuses études ont été menées afin de déterminer l'impact que peut avoir l'alimentation sur l'incidence de la maladie et surtout pour mettre en place des mesures préventives et curatives chez ces enfants malades.

De manière générale, si l'on observe l'incidence de l'entérocolite nécrosante, c'est chez les enfants qui ont reçu une alimentation artificielle qu'elle est la plus élevée. Ainsi il est admis que l'alimentation maternelle, c'est-à-dire l'enfant nourri au sein de sa mère, permet de développer moins de pathologie infantile et d'avoir une meilleure tolérance digestive.

De nombreux travaux de recherche ont été réalisés et notamment la comparaison entre l'alimentation maternelle et celle artificielle. Pour cela une étude randomisée a

été faite afin de déterminer trois paramètres : la durée de l'alimentation parentérale, l'évolution du poids de l'enfant et la morbidité (avec le risque notamment de développer une entérocolite nécrosante). Une partie des enfants prématurés ont reçu le lait de leur mère et les autres ont eu du lait artificiel(38).

Les résultats sont les suivants : la durée de l'alimentation parentérale est réduite chez les enfants nourris au sein (27 jours contre 36 jours chez les enfants nourris au lait artificiel). Concernant l'incidence de l'entérocolite, elle est de 21% dans le groupe des enfants ayant reçu une alimentation artificielle, alors qu'elle est de 3% dans l'autre groupe.

Cela démontre clairement que chez les enfants prématurés l'alimentation à préconiser est celle maternelle.

Il faut préciser aussi qu'en cas de contre-indication à l'allaitement maternel (par exemple en cas de mère séropositive au VIH ou de tuberculose chez la mère) ou en cas d'insuffisance lactée par la mère, le recours au don de lait maternel est une option très adaptée. En effet même si le don de lait humain n'est pas aussi bénéfique que le lait issu de la propre mère de l'enfant, il l'est beaucoup plus que le lait artificiel.

Ainsi comme pour le lait maternel, il y a eu une comparaison qui a été faite entre le don de lait maternel et le lait artificiel. L'objectif était de savoir si l'alimentation parentérale avec du lait provenant d'un don maternel entraînait une diminution de l'incidence de l'entérocolite nécrosante par rapport à celle faite avec du lait artificiel(39).

Les résultats présentés ci-joint (figure 25) sont extraits d'une méta-analyse basée sur quatre essais indépendants. Il y a une diminution significative de l'incidence de l'entérocolite nécrosante chez les enfants ayant été nourris avec du lait de don maternel : ils ont trois fois moins de risque de développer la pathologie en comparaison aux enfants nourris au lait artificiel.

Il est donc nécessaire de penser à cette alternative en cas de non possibilité d'avoir recours à l'allaitement maternel.

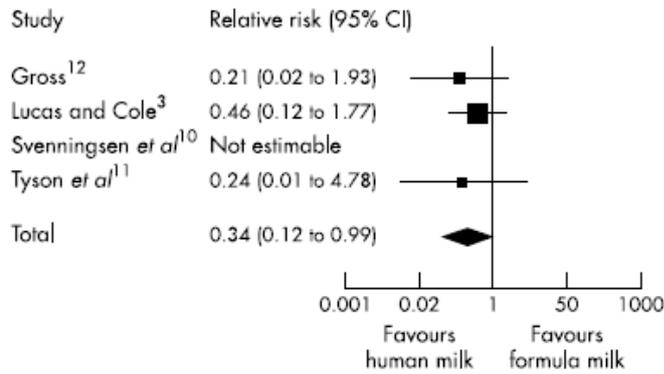


Figure 25 : Le risqué relative d'entérocolite chez les enfants en fonction de l'alimentation(39)

### ➤ Alimentation entérale

On sait d'après les études faites que l'alimentation entérale de l'enfant prématuré joue un rôle sur l'incidence de l'entérocolite nécrosante(11).

Ainsi quand on réalise une alimentation par voie entérale, à l'aide d'une sonde nasogastrique le plus classiquement, on provoque une perturbation de l'homéostasie intestinale. En effet il se produit une modification du flux sanguin, une altération de la muqueuse intestinale et un apport en bactéries qui peuvent amener à des troubles de la perfusion avec à terme un risque d'hypoxie voire même d'ischémie.

Les connaissances acquises sur ce domaine ont permis d'établir des modalités de prévention et de thérapeutique ciblées sur l'alimentation chez les enfants prématurés atteints d'entérocolite nécrosante.

Même si tout n'est pas parfaitement connu et que certains auteurs ont des avis divergents, il est admis que la réalisation d'une alimentation entérale avec du lait maternel (et non du lait artificiel) est bénéfique pour le nouveau-né prématuré. De plus, il a été démontré qu'une augmentation trop rapide du volume administré par voie entérale augmente fortement le risque de développer une entérocolite.

## IV. Physiopathologie

L'entérocolite nécrosante est une maladie dont l'incidence augmente depuis ces dernières années et dont le taux de mortalité est élevé. Cela a amené et amène toujours à faire des recherches afin de connaître au mieux cette pathologie et de pouvoir mener une prise en charge la plus adaptée possible.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques et médicales, la physiopathologie exacte et détaillée de l'entérocolite nécrosante n'est pas établie. Cependant on sait que c'est une maladie de causes multifactorielles dont notamment une prédisposition génétique, une immaturité de la barrière intestinale et du système immunitaire, une colonisation du microbiote intestinal spécifique, une perturbation du flux sanguin et une inflammation systémique.

### 1. Génétique

L'un des mécanismes physiopathologiques connus de l'entérocolite est la cascade inflammatoire.

Des polymorphismes génétiques codant pour les chimiokines et cytokines pro-inflammatoires ont été découverts et ont fait l'objet de recherches afin de déterminer s'ils étaient en lien ou non avec le développement de l'entérocolite nécrosante.

#### **a. IL1, récepteur d'IL4, IL6 et IL10**

Ainsi une étude a été menée, en Hongrie entre les années 1997 et 1999, sur les allèles des gènes codant pour IL1, le récepteur d'IL4, IL6 et IL10. Le but était d'évaluer l'association ou non entre le polymorphisme génétique et le risque de développer la pathologie et la sévérité de celle-ci(40).

Les résultats de cette étude ont permis de conclure qu'il n'y avait pas de différence pour les polymorphismes des gènes codant pour IL1, IL6 et IL10 entre le groupe des enfants malades et le groupe témoin. En revanche il a été observé une prévalence et un nombre de variants génétiques pour le récepteur de l'IL4 inférieurs dans le groupe

des enfants ayant développé une entérocolite nécrosante vis-à-vis du groupe contrôle (figure 26).

Cette différence significative est à prendre en compte d'autant que la cytokine IL4 est de type anti-inflammatoire. Cela met donc en évidence qu'en cas d'entérocolite nécrosante, il y a des polymorphismes génétiques qui prédisposent à un environnement pro-inflammatoire.

	Infants Without NEC WW/MM/MM Alleles (Prevalence of Mutant Allele)	Infants With NEC WW/MM/MM Alleles (Prevalence of Mutant Allele)
Number of infants	90	46
Interleukin-1 $\beta$	52/31/07 (0.25)	28/14/04 (0.239)
Interleukin-4 receptor $\alpha$ -chain	53/30/07 (0.244)	36/10/00 (0.108)*
Interleukin-6	48/38/04 (0.255)	19/24/03 (0.326)
Interleukin-10	22/50/18 (0.477)	07/24/15 (0.586)

Abbreviations: W, wild type allele; M, mutant allele.

\* Significantly different ( $P < .05$ ).

Figure 26 : La prévalence des variants génétiques codants pour IL1, IL4 récepteur, IL6 et IL10(40)

## b. NF $\kappa$ B1

De la même manière, des recherches ont été faites pour mettre en évidence ou non l'association entre le polymorphisme du gène codant pour NF $\kappa$ B1 et l'entérocolite nécrosante(41).

Ainsi une étude a été réalisée à Chicago entre les années 2006 et 2010. Les résultats de la figure 27 ont montré que tous les enfants atteints de la pathologie exprimaient le polymorphisme NF $\kappa$ B1 (g.-24519delATTG) alors que dans le groupe contrôle seuls 65% des enfants l'expriment. En revanche le polymorphisme NF $\kappa$ B1A (g.-1004A> G) est retrouvé de manière plus importante dans le groupe contrôle (51%) que dans le groupe malade (13,2%).

Gene	SNP accession number	Nucleotide change	Peptide change	Proportion of controls with variant allele %	Proportion of cases with variant allele %	$\alpha$
<i>TLR2</i>	rs5743708	2258G>A	Arg753Gln	2.3%	6.7%	NS
<i>TLR4</i>	rs4986790	8552A>G	Asp299Gly	13%	11.7%	NS
	rs4986791	8852C>T	Thr399Ile	8%	0%	NS
<i>TLR5</i>	rs5744168	1174C>T	Arg392stop	7.4 %	6.7 %	NS
<i>TLR9</i>	rs352140	2849G>A	No change	72%	80%	NS
<i>IRAK1</i>	rs1059703	6435T>C	Leu532Ser	33%	40%	NS
<i>TIRAP</i>	rs8177374	2054C>T	Ser180Leu	16.3%	20%	NS
<i>NFKB1</i>	rs28362491	-24519delATTG	No change	65%	100%	0.003
<i>NFKBIA</i>	rs3138053	-1004A>G	No change	51%	13.2%	0.007

Figure 27 : L'annotation des variantes génétiques étudiées (41)

Cela permet d'en tirer deux éléments : le polymorphisme génétique NFKB1 (g.-24519delATTG) est prédictif de l'entérocolite nécrosante, alors que celui NFKBIA (g.-1004A> G) est protecteur.

### c. CPS1

Un autre polymorphisme génétique a été associé à un sur-risque d'entérocolite nécrosante. Cela correspond à une transversion nucléotidique du gène codant pour la carbamoyl phosphate synthétase 1 (CPS1)(42).

L'enzyme CPS1 participe à la première étape de l'uréogénèse amenant à la production de l'arginine. Celle-ci est ensuite convertie en citrulline par la NO synthase pour donner à terme de l'oxyde nitrique.

On sait que des taux faibles en arginine prédisposent à l'entérocolite nécrosante, comme il a été constaté qu'une supplémentation en arginine permettrait de réduire la clinique des enfants malades.

Des recherches ont montré qu'il existait des polymorphismes génétiques de CPS1 associés à une diminution de la concentration en arginine. Cela correspond au polymorphisme T1405N pour lequel le génotype CC est associé à risque accru de développer la pathologie vis-à-vis des autres génotypes (AA et AC) (figure 28).

Population	No. of infants	CC	AC	AA
Summar <i>et al.</i> (15)	—	— (42)	— (46)	— (12)
Term control group	25	11 (44.0)	12 (48.0)	2 (8.0)
Preterm control group	34	14 (41.2)	12 (35.3)	8 (23.5)
NEC group	17	12 (70.6)	4 (23.5)	1 (5.9)

Figure 28 : La distribution des génotypes de CSP1 pour les polymorphismes à la position 1405(42)

## 2. Microbiote intestinal et colonisation bactérienne

### a. Généralités sur le microbiote intestinal

Concernant le microbiote intestinal dans l'entérocolite nécrosante, il y a trois notions essentielles à retenir(43):

- une faible diversité : en effet il y a un nombre restreint d'espèces bactériennes présentes dans l'intestin des enfants prématurés (trois de manière générale)
- une grande variabilité : ainsi les souches bactériennes différentes sont très nombreuses. On peut retrouver des bactéries de la flore commensale intestinale (staphylocoques, entérocoques, streptocoques) également et c'est cela qui est surprenant des bactéries non commensales comme *Enterobacter asburiae*, *Cronobacter sakazakii* ou *Corynebacterium*.
- une évolution temporelle : la flore bactérienne évolue au fil des jours pour atteindre à l'âge de un an la composition fixe qui sera gardée tout au long de la vie de la personne. Cette évolution est modulée par l'exposition environnementale.

## b. Colonisation bactérienne

La colonisation intestinale est une notion qui a fait l'objet de nombreuses études de part sa complexité et son importance physiopathologique chez l'homme(44).

L'état actuel des connaissances permet de dire que la colonisation de l'épithélium intestinal débute au moment de l'accouchement. A cette étape de la vie, il y a un contact qui se fait entre le fœtus et les bactéries vaginales et fécales maternelles. On retrouve essentiellement des bactéries comme *Escherichia coli*, *Klebsiella*, des streptocoques et des staphylocoques. Après quelques jours de vie, il y a une diminution du potentiel rédox permettant la colonisation par d'autres bactéries telles que *Clostridium*, *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* qui sont des anaérobies.

L'implantation du microbiote intestinal se poursuit mais cela est influencé par des facteurs externes et internes, comme le présente la figure 29.

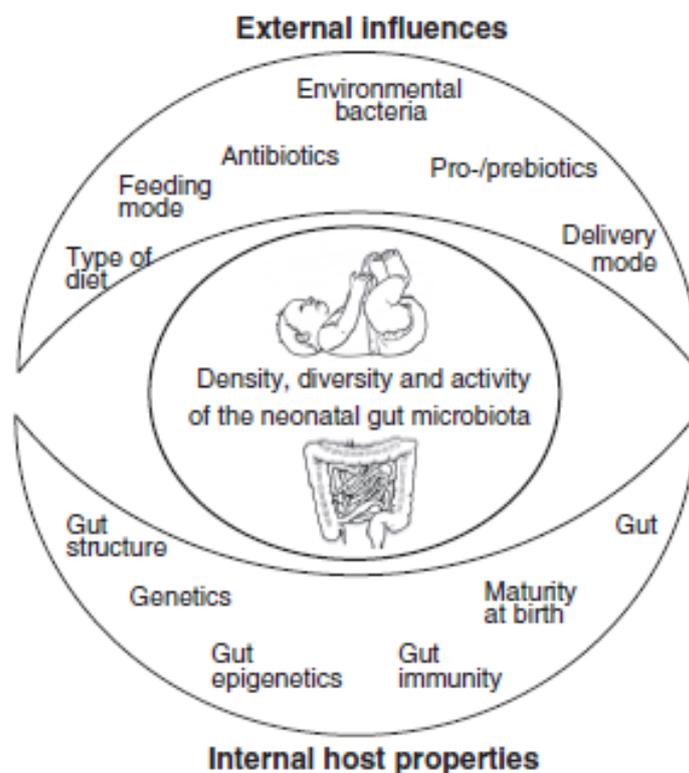


Figure 29 : Les facteurs influençant la colonisation bactérienne intestinale(44)

Ainsi comme facteurs principaux influençant la colonisation bactérienne, on peut citer le type d'allaitement, le mode d'accouchement et le terme de la naissance.

➤ Allaitement

Pour alimenter un enfant qui vient de naître, deux solutions existent : le lait maternel humain ou le lait artificiel.

La flore bactérienne chez des enfants nourris au sein a été comparée à celle des enfants nourris de manière artificielle. La colonisation est toujours faite de manière progressive quelque soit le groupe étudié, en revanche la composition varie.

En effet chez les enfants nourris au sein, on retrouve des bactéries de type bifidobactéries essentiellement. En revanche le taux de bifidobactéries en cas d'allaitement artificiel est plus bas, et en parallèle on y trouve des staphylocoques, *Escherichia coli* et des clostridies(45).

➤ Mode d'accouchement

Il a été observé une différence dans la colonisation bactérienne de l'intestin selon le mode d'accouchement de l'enfant, à savoir par voie basse ou par césarienne. Les enfants nés par voie basse porteraient davantage de souches de bifidobactéries et d'*Escherichia coli* mais moins de *Clostridium difficile*. En revanche les enfants nés par césarienne auraient une flore intestinale essentiellement colonisée par des souches qui ont un pouvoir pathogène élevé comme *Pseudomonas* et *Acinetobacter*(44).

➤ Terme de la naissance

Il semblerait que l'âge de l'enfant à la naissance et notamment le fait qu'il soit ou non prématuré soit un facteur variable sur la colonisation bactérienne de l'intestin de cet enfant. Ainsi un enfant prématuré a une flore composée par *Escherichia coli*, *Klebsiella*, et *Enterobacter*; contrairement aux enfants nés à terme qui eux ont principalement des bifidobactéries et des lactobacilles.

Cette modification de la colonisation en fonction de l'âge peut s'expliquer par l'utilisation d'antibiotiques chez ces enfants prématurés ou encore le recours à la nutrition entérale dès les premiers jours de vie(44).

➤ Inter-individualité

Comme il a été précisé dans le paragraphe précédent, le microbiote intestinal est différent s'il on compare des enfants nés prématurés et des enfants nés à terme. Cependant il existe aussi une diversité de la composition parmi les enfants prématurés.

Ainsi une expérience a été faite chez des rats nés avant terme et nourris au lait artificiel. S'il on analyse la composition et la charge bactérienne, on s'aperçoit que celle-ci est unique pour chaque animal (figure 30)(46).

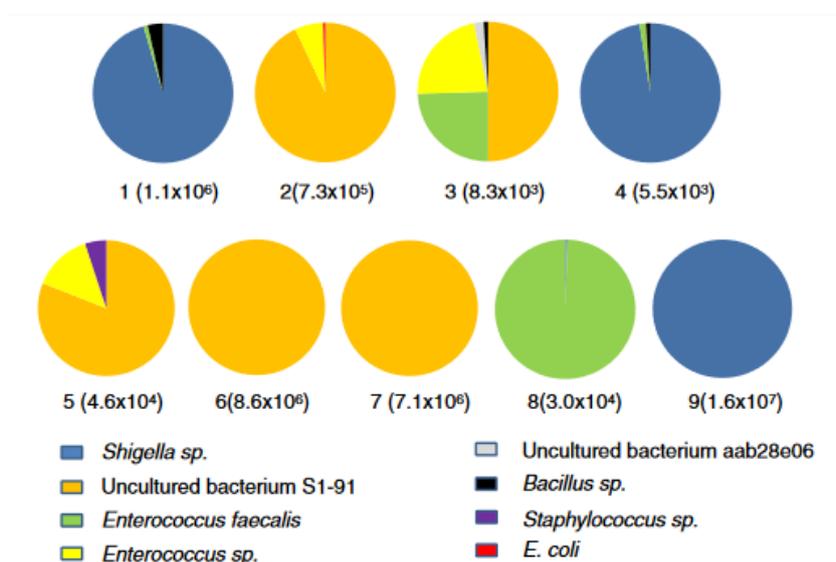


Figure 30 : Un exemple de diversité du microbiote intestinal chez 9 rats(46)

**c. Etudes du microbiote intestinal en cas d'entérocolite nécrosante**

➤ Etude de la composition qualitative et quantitative

Une étude a été menée sur vingt-quatre enfants afin d'étudier la composition bactérienne qualitative et quantitative de l'intestin d'enfants atteints de la pathologie. Les prélèvements étaient des extraits de tissus intestinaux obtenus par chirurgie(47).

L'étude qualitative de la composition bactérienne a été menée de manière plus spécifique en ne prenant en compte les prélèvements réalisés que sur huit enfants. Les résultats ont été présentés sur le diagramme ci-dessous (figure 31).

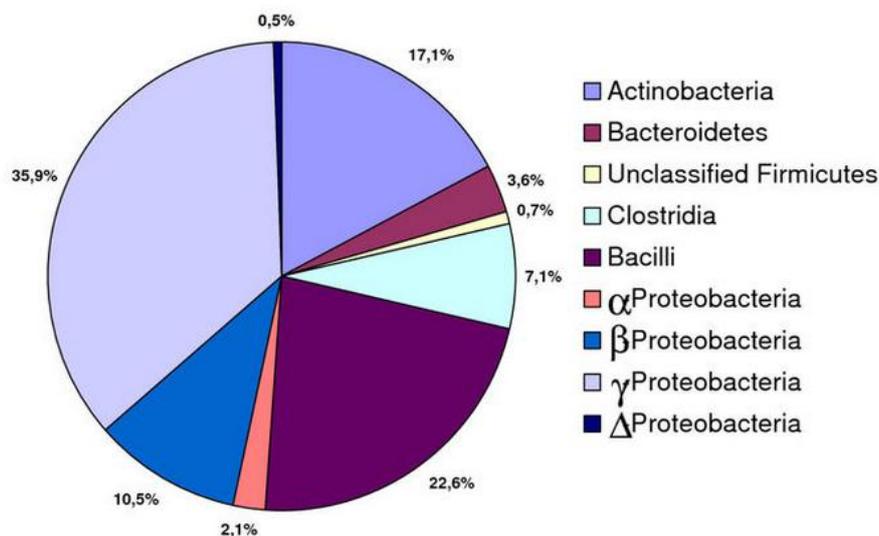


Figure 31 : La composition bactérienne intestinale à partir de 8 échantillons(47)

Les quatre principaux phyla observés sont :

- Protéobactéries (49%) : bactéries Gram négatif
- Firmicutes (30,4%) : bactéries Gram positif
- Acinetobactéries (17%) : bactéries Gram positif
- Bacteroidetes (3,6%) : bactéries Gram négatif

La technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH) a également été utilisée pour analyser la composition du microbiote intestinal des enfants prématurés atteints d'entérocolite nécrosante. L'étude inclut des enfants diagnostiqués au moins au stade 2 de la pathologie et qui avaient besoin d'une intervention chirurgicale.

Les principales bactéries détectées sont les Entérobactéries dans les deux groupes d'analyse. Cependant plus le stade d'entérocolite nécrosante est avancé et plus il y a d'entérobactéries : 73% en cas d'entérocolite nécrosante sévère contre 35% dans le groupe contrôle. De plus dans le groupe « entérocolite » il a été mis en évidence des souches de *Clostridium* (12%) et de *Lactobacilles* (4,7%), alors que dans le groupe témoin ces souches ont été détectées qu'à l'état de traces donc non significatives (figure 32)(48).

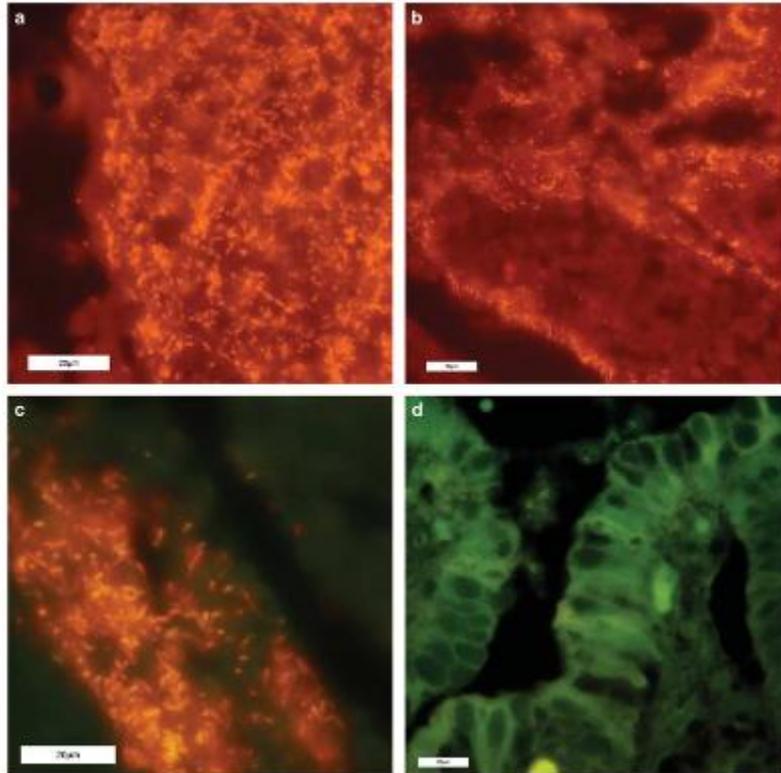


Figure 32 : La technique FISH a) colonisation bactérienne dans un échantillon de paroi intestinale d'un cas de NEC ; b) Entérobactéries dans un échantillon de NEC ; c) Clostridium dans un échantillon de NEC ; d) Echantillon sans colonisation bactérien d'un cas témoin(48)

➤ Méta-analyse

Une étude a été réalisée à partir de quatorze études afin de décrire la dysbiose microbienne et explorer l'hétérogénéité en cas d'entérocolite nécrosante. Pour chaque étude, il y avait une comparaison entre un groupe d'enfants prématurés qui étaient atteints de la pathologie et un groupe d'enfants sains (groupe dit « contrôle »)(49).

Les résultats montrent que dans le groupe des enfants malades, il y a une augmentation de la colonisation par les Protéobactéries mais une diminution des Firmicutes et Bacteroidetes au fur et à mesure du temps. En revanche pour le groupe contrôle, on a tout à fait le contraire (figure 33).

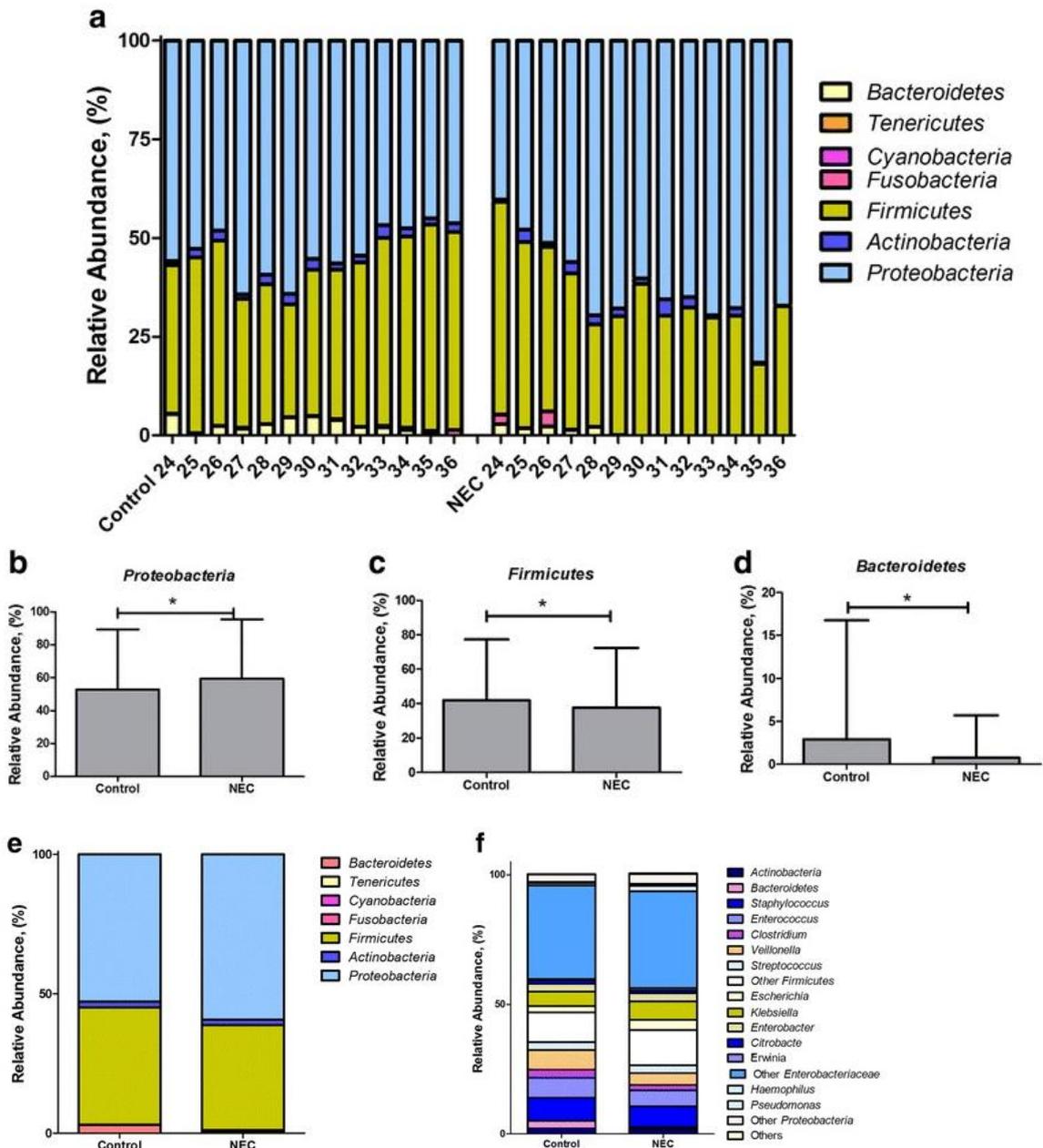


Figure 33 : La comparaison de la composition bactérienne entre le groupe des enfants malades et celui des sains(49)

#### d. Deux exemples de pathogènes

##### ➤ *Cronobacter sakazakii*

Cette bactérie fait partie du grand phylum des Protéobactéries et plus précisément de la classe  $\gamma$ -Protéobactéries. C'est un bacille Gram négatif, anaérobie facultative. Il a été prouvé que c'est un agent pathogène retrouvé dans les cas d'entérocolite nécrosante, et notamment *Cronobacter sakazakii*(50).

Des recherches ont été menées afin de connaître le mécanisme d'action de cette bactérie dans cette pathologie. Ainsi il a été découvert qu'il y aurait une entérotoxine

bactérienne qui permettrait d'augmenter la virulence et la translocation à travers l'intestin. Ainsi la bactérie *Cronobacter* adhère aux cellules épithéliales de l'intestin provoquant la destruction de la barrière intestinale, ce qui déclenche une réponse inflammatoire avec la production de cytokines. De plus la dégradation de la barrière permet le passage de la bactérie et son expansion dans la circulation sanguine amenant à terme à une septicémie (figure 34). Egalement on sait que *Cronobacter sakazakii* active la production d'oxyde nitrique et d'IL6(51).

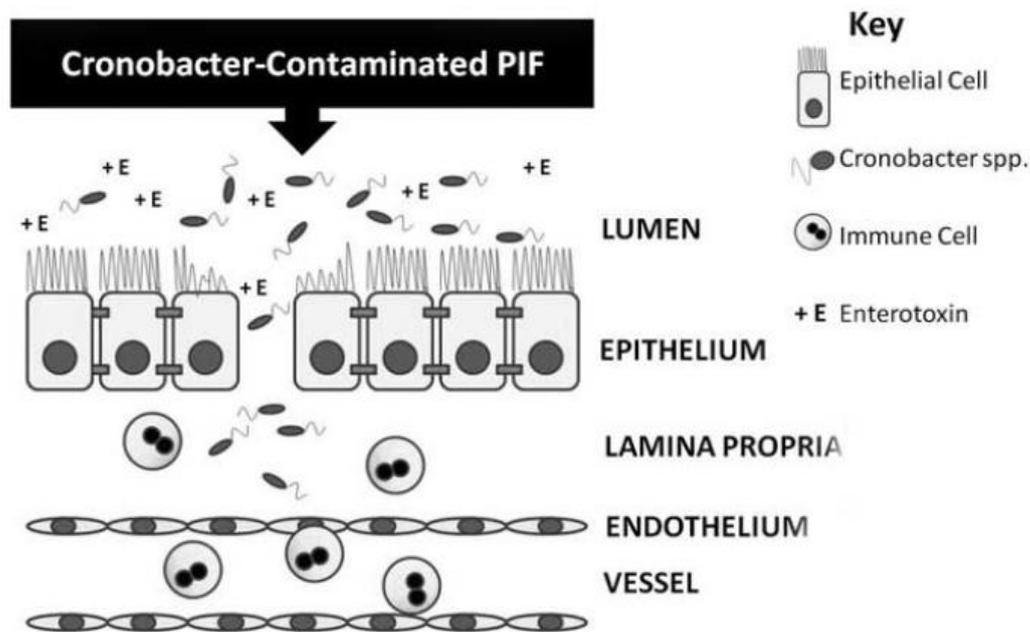


Figure 34 : Le mécanisme d'infection par *Cronobacter*(50)

➤ *Clostridium butyricum*

La bactérie anaérobie Gram positif *Clostridium butyricum* présente de nombreuses souches différentes. Certaines d'entre elles se retrouvent dans l'intestin humain d'hôte sain mais d'autres souches sont la cause de pathologies notamment de l'entéocolite nécrosante. En effet si l'on analyse les selles d'enfants prématurés déclarant la maladie, on met en évidence une lignée clonale de souches de cette bactérie. Afin de connaître au mieux la physiopathologie de cette maladie, la technique MSLT a été utilisée afin de déterminer le plus précisément possible les souches pathogènes. MSLT est une méthode de typage de séquence multi-locus in-silico.

L'expérience a été menée à partir de quinze isolats issus de cas d'entérocolite nécrosante recueillis dans quatre centres de soins intensifs en néonatalogie dans le sud de la France (Marseille, Montpellier et Nice). Ainsi treize génomes de *Clostridium butyricum* ont pu être téléchargés et analysés.

Les résultats ont été présentés sous la forme d'un arbre phylogénétique comme ci-joint (figure 35). Les souches analysées se répartissent en trois clades distincts avec un regroupement géographique. Ainsi le clone A comprend principalement des souches isolées chez les patients hospitalisés à Marseille, le clone B des souches isolées de patients à Nice, et le clone C comprend surtout des souches isolées à partir d'échantillons de patients à Marseille et à Montpellier.

Il est important de préciser que les souches isolées chez les nouveaux nés atteints de la maladie sont génétiquement différentes des souches commensales humaines et de celles environnementales.

Cette étude confirme donc le rôle de *Clostridium butyricum* dans la pathogénèse de l'entérocolite nécrosante. De plus cette répartition géographique des souches met en évidence la présence d'un clone pathogène spécifique au sein de chaque centre de soins intensifs néonataux(52).

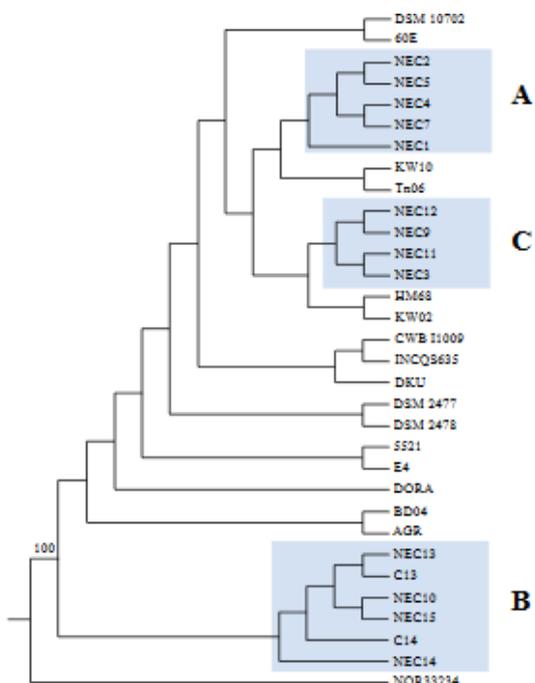


Figure 35 : L'arbre phylogénétique obtenu par la technique MSLT(52)

### 3. Inflammation : rôle de l'oxyde nitrique, des cytokines et chimiokines, de PAF

Un des facteurs expliquant la physiopathologie de l'entérocolite intestinale est l'inflammation, et notamment la production de cytokines, de chimiokines, d'oxyde nitrique (NO) et de facteur activateur plaquettaire (PAF).

Ces molécules pro-inflammatoires provoquent des lésions (apoptose des entérocytes et/ou nécrose) et des perturbations (vis-à-vis des jonctions) au niveau de la barrière intestinale de ces enfants prématurés, celle-ci devient ainsi non fonctionnelle et permet le développement de pathologie, telle que l'entérocolite nécrosante.

#### **a. Initiation de l'inflammation**

La cascade inflammatoire retrouvée dans la physiopathologie de l'entérocolite nécrosante chez les prématurés est initiée par la présence des bactéries dans le milieu intestinal et notamment le lipopolysaccharide (LPS).

Le lipopolysaccharide est un composant essentiel des bactéries Gram négatif. Il se situe à la face externe de la membrane externe. Il représente l'endotoxine bactérienne, signe de toxicité. Il se compose de trois parties : un lipide A (qui est la structure toxique), un oligosaccharide et un antigène O (qui donne la spécificité antigénique)(figure 36)(53).

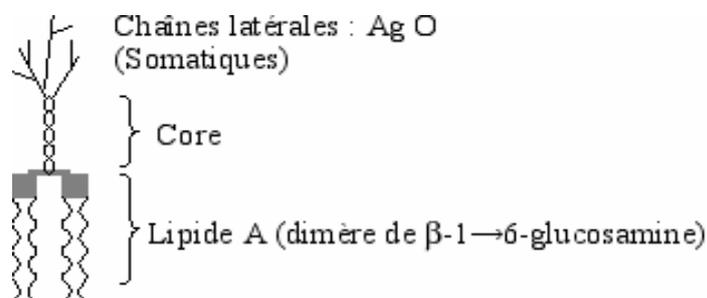


Figure 36: La structure du lipopolysaccharide(53)

Des études ont été menées afin de connaître le rôle exact du lipopolysaccharide dans l'entérocolite nécrosante. Ainsi il a été constaté que le taux plasmatique de LPS est supérieur chez les enfants atteints de cette maladie (taux variant entre 0,8 et

6,6 EU/mL) en comparaison avec ceux non atteints (taux variant entre 0 et 1,01 EU/mL) et ceux développant un sepsis (taux variant entre 0 et 3,56 EU/mL) (figure 37)(54).

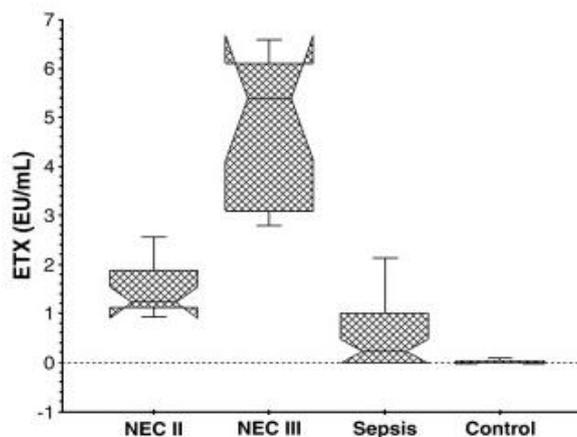


Figure 37 : Le taux d'endotoxine (ETX) chez les enfants ayant une NEC, un sepsis et non malades(54)

Le lipopolysaccharide bactérien serait donc un élément déclencheur de l'inflammation car il active la production de médiateurs inflammatoires tels que les chimiokines ou les cytokines. Cela est possible via l'interaction entre le LPS et les récepteurs Toll-Like (TLR) qui sont exprimés à la surface des cellules de l'épithélium intestinal et qui interagissent avec le motif LPS des bactéries. Dans l'entérocolite nécrosante, le principal TLR impliqué dans la physiopathologie pro-inflammatoire est le sous type 4 (TLR4)(55).

Des recherches ont été faites afin de connaître le rôle précis de TLR4 dans l'entérocolite nécrosante. Ce dernier est capable :

- d'induire l'apoptose des entérocytes par induction de la NO inducible et par activation du facteur p53
- de diminuer la migration et la prolifération cellulaire par inhibition de la voie de la  $\beta$ -caténine
- de limiter la réparation de l'épithélium intestinal par induction de la NO inducible(56)

Il a été constaté une surexpression de TLR4 en cas de développement de l'entérocolite nécrosante. Des échantillons de la muqueuse intestinale de prématurés ayant une entérocolite sévère ont été étudiés en comparaison avec des échantillons

d'enfants sains. On constate un taux de protéine TLR4 très supérieur chez les enfants malades vis-à-vis de l'autre groupe, environ trois fois plus (figure 38)(57).

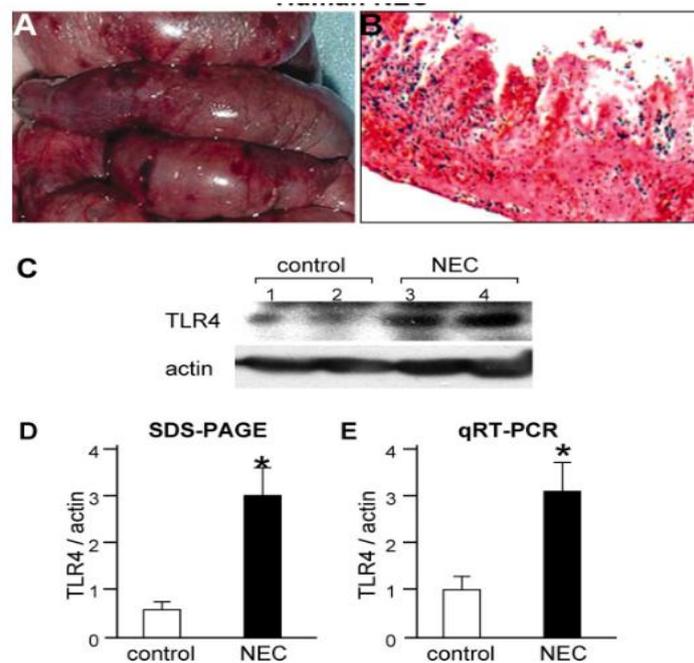


Figure 38: L'expression de TLR4 dans la muqueuse intestinale humaine(57)

## b. Oxyde nitrique (NO) et son dérivé

L'oxyde nitrique est une molécule pro-inflammatoire bien connu comme agent impliqué dans la physiopathologie de l'entérocolite nécrosante.

### ➤ Formation de l'oxyde nitrique

L'oxyde nitrique est le produit issu de la transformation de l'arginine en présence d'oxygène (figure 39) c'est donc un dérivé d'oxydation. L'enzyme catalysant cette réaction est la NO synthase. Il existe trois iso-formes pour cette enzyme : NO neuronale (nNO), NO inductible (iNO) et NO endothéliale (eNO)(58).

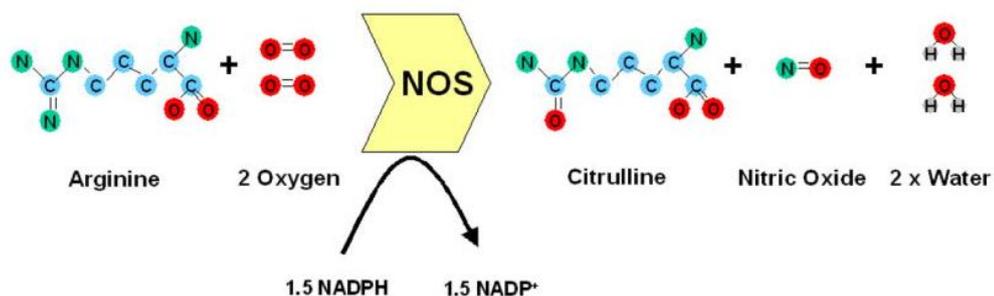


Figure 39 : La synthèse d'oxyde nitrique(58)

De manière physiologique, il y a une production à taux faible d'oxyde nitrique par la NO endothéliale et neuronale. Au niveau du tractus gastro-intestinal, on retrouve essentiellement de l'oxyde nitrique produit par eNO. Cela est tout à fait physiologique et essentiel au bon équilibre et fonctionnement de l'intestin. En effet, selon des études, il semblerait que cet oxyde nitrique jouerait un rôle pour le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale, pour la régulation du flux sanguin tissulaire et la microcirculation vasculaire, pour l'élimination des radicaux d'oxygène et pour le recrutement des leucocytes (figure 40)(46).

En revanche, l'isoforme inducible ne se met à produire de l'oxyde nitrique qu'en cas de forte inflammation. La production de cet oxyde nitrique fait suite à l'induction des Récepteurs Toll-Like (TLR) via le lipopolysaccharide des bactéries. Les taux élevés d'oxyde nitrique provoquent des effets néfastes (figure 40)(46).

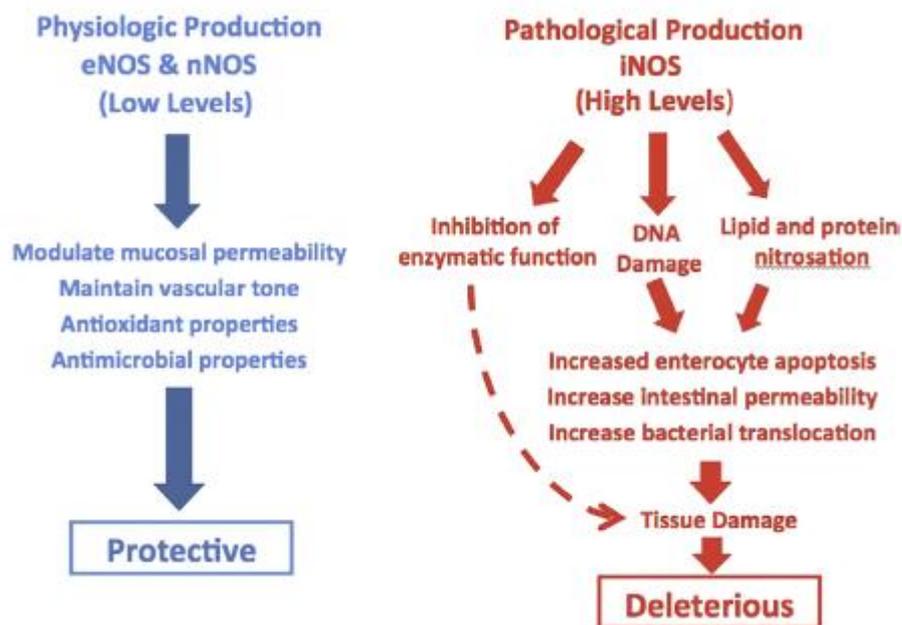


Figure 40 : Le rôle de l'oxyde nitrique(55)

➤ Effets néfastes de l'oxyde nitrique

Il se comporte comme un radical libre. De ce fait il interagit avec des oxydants présents dans l'environnement, et c'est le cas notamment avec un anion superoxyde amenant à la production de peroxy-nitrite. Ce dérivé est encore plus toxique et nocif que l'oxyde nitrique lui-même.

L'oxyde nitrique comme le superoxyde sont des molécules qui diffusent très facilement et rapidement dans les cellules.

Ainsi l'oxyde et son dérivé provoquent des lésions au niveau de la barrière intestinale, à savoir :

- une apoptose des entérocytes via l'activation de la caspase 3 ou de kinases à réponse extra-cellulaire (ERK)
- une diminution de la différenciation et du renouvellement cellulaire par inhibition du facteur de croissance épidermique (EGF)
- des dysfonctions immunitaires

Tout cela aboutit à terme à une augmentation du passage des bactéries à travers la barrière, une diminution du recrutement leucocytaire et à des troubles du fonctionnement mitochondrial et du renouvellement de l'épithélium intestinal (figure 41)(58).

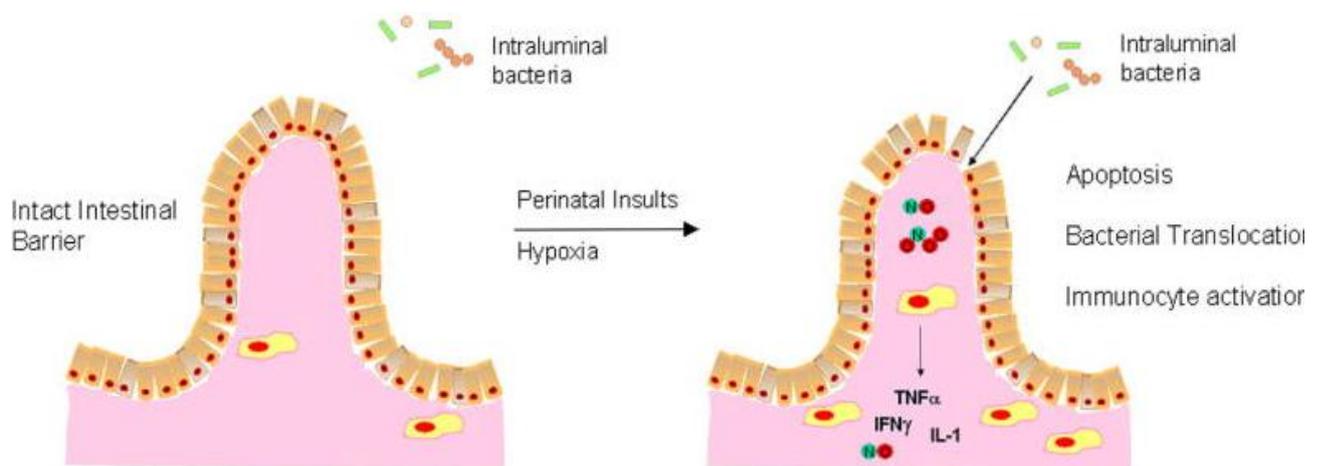


Figure 41 : Les effets de l'oxyde nitrique sur la barrière intestinale(58)

### c. Chimiokines et cytokines

Lors de l'entérocolite nécrosante, il y a une inflammation qui est régit par des cytokines et chimiokines. Les plus étudiées et retrouvées sont NFκB, IFNγ, TNFα, IL6, IL8, IL10, IL11, IL12 et IL18. Leur rôle et leur niveau d'expression sont variables(55).

Une étude a pris en considération des enfants prématurés ayant un poids de naissance variant de 401 à 1000 grammes, avec ou non la pathologie (deux groupes ont donc été établis) afin d'étudier la concentration en cytokines et chimiokines. Les résultats ont montré une augmentation du taux d'IL8 et CXCL8 chez les enfants

atteints de la maladie en comparaison aux autres enfants, mais une baisse du taux de TGFβ et d'IL2 (59).

➤ NFκB

NFκB est un facteur de transcription qui permet l'activation de nombreuses cytokines et chimiokines. Celui-ci est activé par le TLR, ce qui phosphoryle IκB et libère NFκB lui permettant de réguler la transcription génétique des médiateurs inflammatoires (figure 42)(55).

De manière physiologique, l'expression de NFκB est faible, mais elle augmente en cas de réaction inflammatoire, comme c'est le cas dans l'entérocolite nécrosante.

Il a été démontré également que le lait maternel et les antibiotiques diminueraient l'expression de NFκB, cela pourrait donc être une solution thérapeutique chez les enfants développant la pathologie.

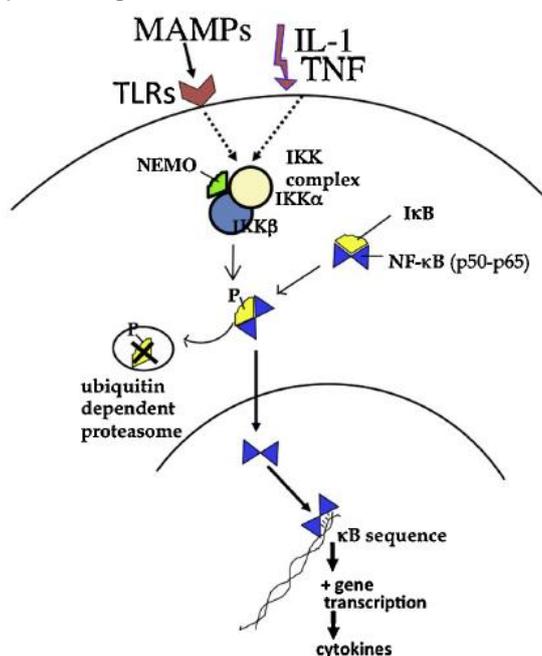


Figure 42 : La cascade de signalisation par NFκB (55)

➤ Cytokines pro-inflammatoires

- IL6

IL6 est produite en cas d'inflammation suite à la cascade de signalisation de NFκB. Il induit la prolifération des lymphocytes B, la production des médiateurs précoces de l'inflammation et des anticorps(55).

Une étude a montré que les taux d'IL6 étaient 10 fois supérieurs chez les enfants atteints d'entérocolite nécrosante sévère (c'est-à-dire avec une septicémie) vis-à-vis des enfants développant une septicémie bactérienne non liée à une entérocolite nécrosante ou encore vis-à-vis des enfants sains de toute pathologie (figure 43)(60).

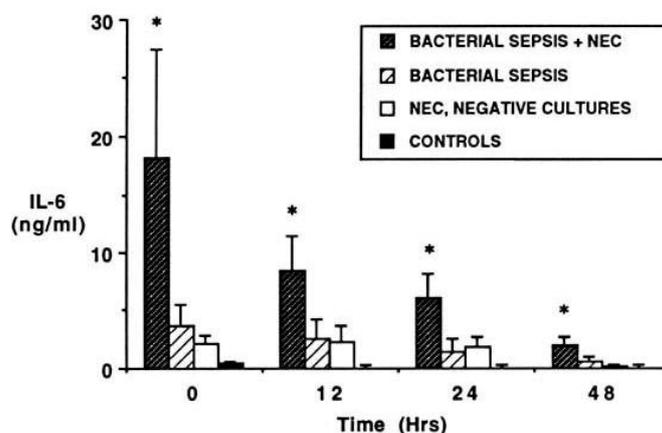


Figure 43 : Le niveau plasmatique d'IL6(60)

- IL8

IL8 induit la migration et la différenciation cellulaire. Comme pour IL6, les enfants ayant une entérocolite nécrosante, expriment de forts taux d'IL8 dans leur plasma. Il semblerait même que le taux serait corrélé avec le stade de gravité de la pathologie(55).

- IL18

IL18 est produite par les macrophages en cas de réponse inflammatoire. Il induit la production d'autres cytokines et chimiokines, tels que IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL8 et TNF $\alpha$ . Comme pour IL8, le taux d'IL18 est augmenté chez les enfants présentant une entérocolite nécrosante(55).

- TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  est augmenté dans le plasma des tissus ayant subi une hypoxie ou hypo-perfusion sanguine. Ainsi chez les enfants ayant une entérocolite nécrosante, le taux sera augmenté spécifiquement au niveau des cellules de l'épithélium intestinal. Cette cytokine provoque une apoptose des cellules intestinales par production d'espèces réactives de l'oxygène et par activation de la voie de signalisation JNK (Jun N-terminal kinase). Le rôle exact du TNF $\alpha$  dans la pathogénèse de cette pathologie reste à ce jour encore indéterminé(55).

- IFN $\gamma$

Lors d'une inflammation, IFN $\gamma$  est produit par les macrophages par stimulation via IL12 et IL18. Il régule la perméabilité intestinale, l'apoptose, la prolifération et la migration cellulaire par activation de différentes voies de signalisation telles que la voie des MAP kinases, STAT1 ou encore PI3 kinase (phosphoinositide 3-kinase).

Des études ont été menées afin de déterminer le rôle exact d'IFN $\gamma$  dans cette pathologie(61).

La migration des entérocytes est possible grâce aux jonctions de communication qui existent entre les cellules. Ces jonctions sont formées de connexine et notamment de la protéine C $\times$ 43. En cas d'entérocolite nécrosante, on observe une diminution de l'expression de cette protéine C $\times$ 43 (figure 44).

De plus il a été constaté une augmentation du taux d'IFN $\gamma$  dans la muqueuse intestinale chez les enfants malades vis-à-vis d'enfants sains (figure 45).

Ainsi il a été mis en évidence que l'IFN $\gamma$  produit en grande quantité en cas de déclenchement de la pathologie provoque une diminution d'expression de la protéine Cx43 entraînant une rupture de communication entre les jonctions inter-cellulaires et donc une diminution de la migration cellulaire.

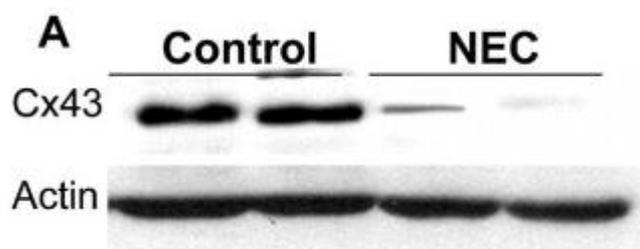


Figure 44: Le taux d'expression de C $\times$ 43 (61)

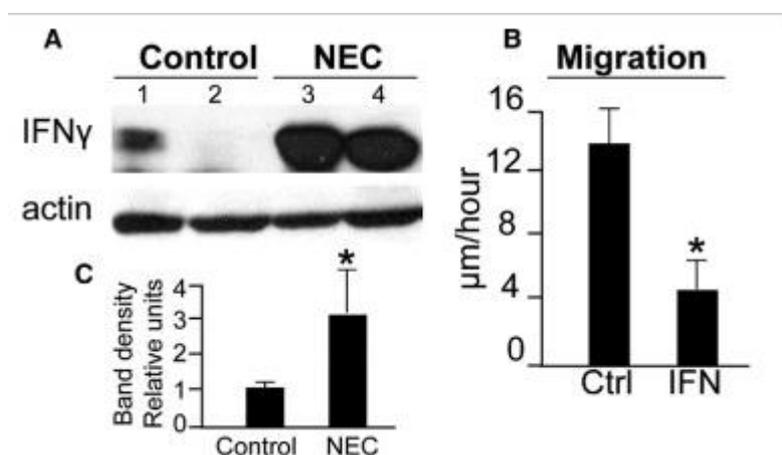


Figure 45 : Le taux d'expression d'IFN $\gamma$ (61)

➤ Cytokines anti-inflammatoires

○ IL10

IL10 est une cytokine anti-inflammatoire qui réduit la production des cytokines pro-inflammatoires. Dans l'entérocolite nécrosante, on observe une surexpression de cette interleukine. D'après les recherches, cela serait un mécanisme de défense que développerait l'organisme pour contrer le processus inflammatoire(55).

○ IL11

Comme IL10, IL11 est une cytokine anti-inflammatoire qui réduit la production d'IL'12 et d'IFN $\gamma$ . De plus cette interleukine protège contre l'atrophie des muqueuses et favorise la production des mégacaryocytes et l'absorption intestinale au niveau de l'intestin grêle(55).

**d. Facteur activateur des plaquettes (PAF)**

Le facteur d'activation plaquettaire est un médiateur endogène produit par de nombreuses cellules (macrophages, neutrophiles et thrombocytes), mais également par des bactéries telles qu'*Escherichia coli* ou *Helicobacter pylori*.

L'activation du récepteur de PAF (PAF-R) entraîne la stimulation de différentes voies de signalisation notamment celles de NF $\kappa$ B, PI3 kinase et la production de PAF et d'espèces réactives de l'oxygène.

De part les effets provoqués par le PAF (hypo-perfusion tissulaire, hypotension et perméabilité accrue), il est utilisé en expérimentation afin de reproduire une entérocolite nécrosante, et plus précisément une nécrose intestinale(55).

**4. Immunité cellulaire et immaturité de la barrière intestinale**

**a. Composition de la barrière intestinale**

La barrière intestinale est une structure du corps humain majeure et complexe, et qui fait intervenir un certain nombre de cellules essentielles au maintien de l'intégrité de cette barrière et au bon fonctionnement de l'immunité (figure 46).

Il y a des échanges permanents qui se font entre le microbiote intestinal décrit ci-dessus et l'épithélium intestinal. Ces interactions permettent de maintenir l'homéostasie intestinale et jouent un rôle dans le processus immunitaire.

L'épithélium intestinal a un rôle de barrière vis-à-vis des éléments extérieurs et pathogènes afin de protéger l'intestin. Classiquement, on distingue trois niveaux de barrière physique du système immunitaire dans la muqueuse intestinale, à savoir :

➤ La couche de mucus

Le mucus est produit par les cellules de Paneth et les cellules caliciformes situées à la base des cryptes de l'épithélium intestinal. Ces cellules produisent des peptides antimicrobiens (AMP) suite à l'activation par des agents pathogènes ou des bactéries. Ces peptides antimicrobiens ont un effet bactéricide et antimicrobien vis-à-vis des bactéries.

De plus les cellules caliciformes produisent de la mucine et notamment Muc2. Il a été découvert que le taux de Muc2 est plus bas chez les enfants atteints d'entérocolite nécrosante vis-à-vis des enfants sains.

Cette production de mucus contribue à la défense intestinale de l'immunité innée(62).

➤ Les cellules épithéliales

Ces cellules participent directement à l'immunité. En effet elles agissent directement sur l'agent pathogène mais également de manière indirecte par la production de cytokines et chimiokines.

Parmi ces cellules, on y trouve les cellules lymphoïdes innées qui agissent via la production de chimiokines pro ou anti-inflammatoires selon le contexte.

Il y a aussi les lymphocytes intra-épithéliaux qui ont un rôle de défense et de pathogénèse en cas d'inflammation.

Egalement on peut citer les cellules dendritiques qui jouent un rôle dans la tolérance immunitaire en favorisant le développement des lymphocytes T CD4+ vers le profil lymphocyte T régulateur (LTreg).

Enfin comme cellules épithéliales, il y a les lymphocytes T activés pro-inflammatoires qui ont un rôle dans l'auto-immunité en cas d'agression par un agent pathogène. De

plus ils sont capables de produire une réaction inflammatoire au niveau des tissus avec création de lésions(63).

➤ La lamina propria

La lamina propria est composée de cellules lymphoïdes de type B et de cellules lymphoïdes de type T.

Les lymphocytes T sont capables de déclencher une réponse pro ou anti-inflammatoire suite à l'activation par un agent pathogène dans la muqueuse intestinale. On a une évolution des LT CD8+ vers un profil LT CD4+.

Les lymphocytes B sont maturés au niveau des plaques de Peyer. Ce sont des cellules qui jouent un rôle majeur dans le maintien de l'immunité intestinale car ce sont des cellules dites présentatrices d'antigènes. De plus elles produisent des immunoglobulines de type A (IgA) qui ont un effet protecteur par neutralisation des bactéries(63).

Il a été constaté un taux élevé d'IgA dans le lait maternel, et un taux plus faible d'IgA chez les enfants nés prématurés en comparaison avec les enfants nés à terme. Il en a donc été conclu que pour maintenir l'homéostasie intestinale, il était essentiel de privilégier l'allaitement maternel et d'autant plus chez les enfants nés prématurément(62).

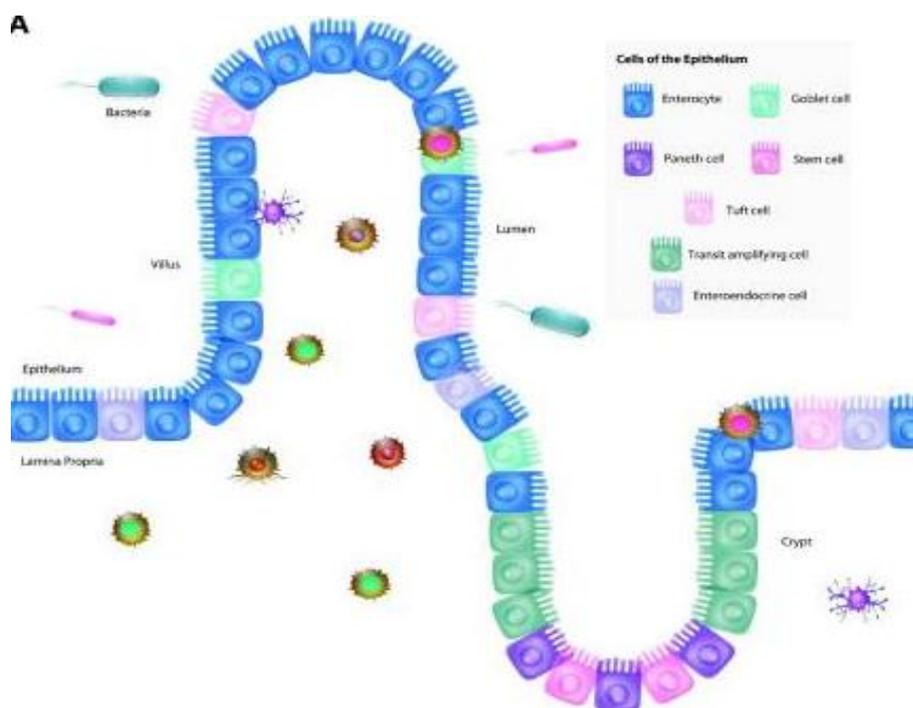


Figure 46 : Le système immunitaire de la barrière intestinale(62)

## **b. Dysfonction immunitaire**

La muqueuse intestinale des enfants prématurés est en permanence agressée par des facteurs comme l'hypoxie ou l'alimentation artificielle. Pour maintenir l'homéostasie intestinale, il y a mise en place de phénomènes de réparation.

D'après les recherches faites dans ce domaine, il semblerait qu'il y aurait une apoptose accrue des cellules épithéliales entraînant une diminution des villosités et une nécrose intestinale. Il a été découvert que cette apoptose accrue serait provoquée par TLR4 suite à l'interaction entre le lipopolysaccharide bactérien et TLR.

On peut constater chez les enfants prématurés de forts taux de TLR4 en comparaison avec les enfants nés prématurés. De plus TLR4 est très actif donc il active rapidement une cascade inflammatoire.

Comme il a été détaillé dans le paragraphe précédent, TLR4 joue un rôle pro-inflammatoire mais il agit aussi sur le système immunitaire. Ainsi TLR4 est capable d'activer l'apoptose des entérocytes et de limiter leur prolifération, d'empêcher les jonctions intercellulaires par production de cytokines pro-inflammatoires, d'inhiber la voie de réparation des lésions par inhibition de la voie de signalisation de la  $\beta$ -caténine et enfin d'inhiber les cellules souches intestinales par activation du facteur p53 de l'apoptose.

Tout cela amène à une interruption de la fonction de barrière et donc ça permet une translocation facilitée des agents pathogènes et une réaction inflammatoire systémique(64).

La figure 47 explique comment la forte présence de TLR4 permet le développement de l'entérococolite nécrosante. Ainsi comme il a été expliqué ci-dessus, la colonisation de l'intestin conduit à l'activation de TLR4 ce qui entraîne une apoptose des entérocytes, une réduction de la restitution et une prolifération réduite, ainsi que l'apoptose des cellules souches, entraînant une translocation bactérienne, une septicémie systémique et le développement de la pathologie.

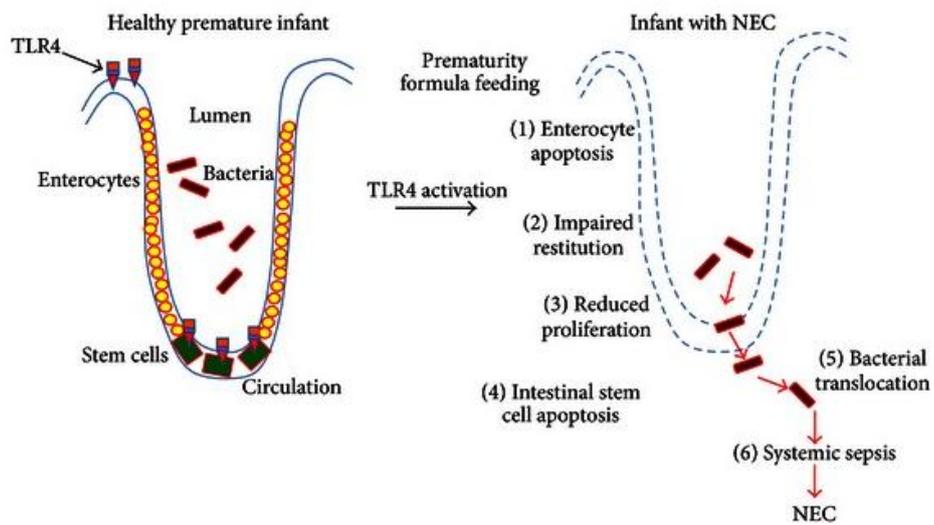


Figure 47 : Le mécanisme expliquant comment le taux de TLR4 peut déclencher l'entérocolite(64)

La figure 48 met en évidence le dysfonctionnement immunitaire en cas d'entérocolite nécrosante.

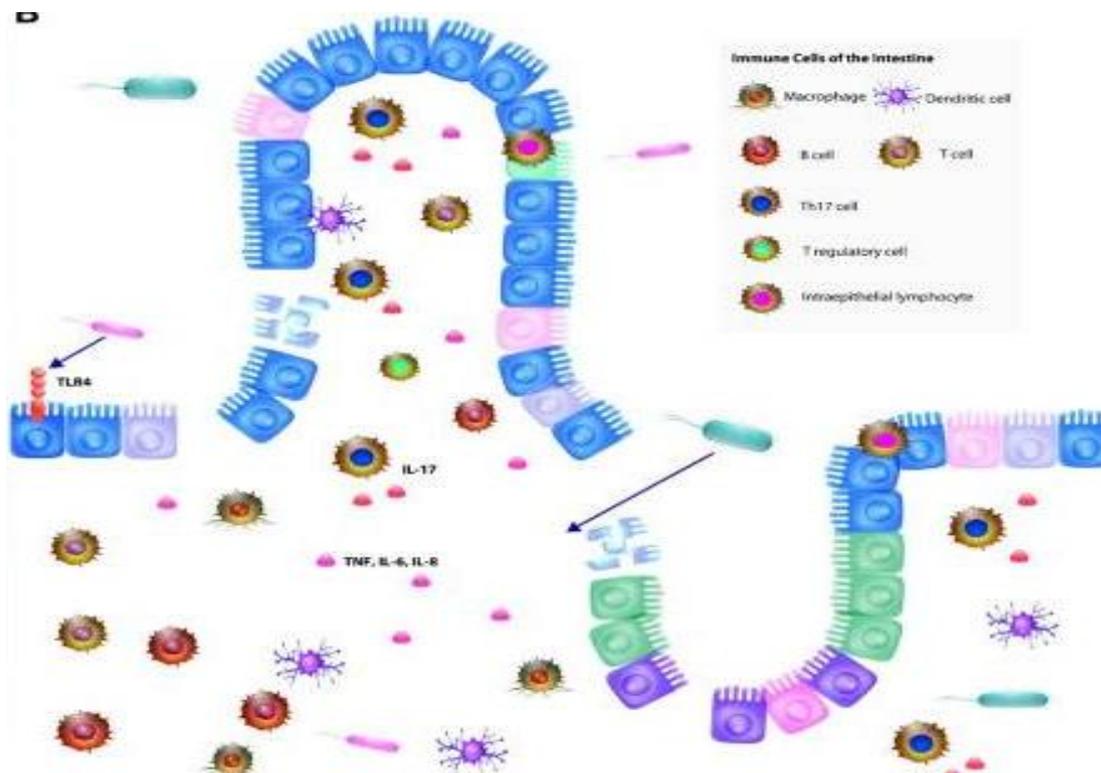


Figure 48 : Le dysfonctionnement immunitaire en cas d'entérocolite nécrosante(62)

## V. Traitements et chirurgie

La prise en charge médicale et chirurgicale de l'entérocolite nécrosante sera définie en fonction des signes cliniques que présente l'enfant et la gravité de ces derniers (figure 49)(65).

Diagnosis and Signs and Symptoms	Treatment Strategy
<b>Suspected necrotizing enterocolitis</b>	
Abdominal distention without radiographic evidence of pneumatosis intestinalis, portal venous gas, or free intraperitoneal air	Close clinical observation for increased abdominal distention and feeding intolerance
Unexpected onset of feeding intolerance	Consideration of bowel decompression and brief discontinuation of feeding (e.g., 24 hr); abdominal radiograph (anteroposterior and left lateral decubitus); monitoring of white-cell, differential, and platelet counts (sudden decreases suggest progression of disease); consideration of blood cultures and short course of intravenous antibiotics
<b>Definitive medical necrotizing enterocolitis</b>	
Abdominal distention with pneumatosis intestinalis, portal venous gas, or both	Bowel decompression and discontinuation of enteral feedings for approximately 7–10 days
Other radiographic signs such as fixed, dilated loops of intestine and ileus patterns are not pathognomonic but should be treated as such	Close monitoring of white-cell, differential, and platelet counts (sudden decreases suggest progression of disease); blood culture and intravenous antibiotics for 7–10 days; close monitoring of abdominal radiographs (anteroposterior and left lateral decubitus); notification of surgical team
<b>Surgical necrotizing enterocolitis</b>	
Free intraperitoneal air on abdominal radiograph after initial medical signs and symptoms	Exploratory laparotomy with resection if necessary
Persistent ileus pattern, abdominal distention, and radiographs that show an absence of bowel gas, coupled with deteriorating clinical and laboratory values (e.g., decreasing neutrophil and platelet counts)	Placement of drain

Figure 49 : Les critères pour le diagnostic et le traitement de l'entérocolite nécrosante en fonction du stade(65)

### 1. Médication

Lorsqu'un enfant prématuré présente des signes cliniques d'entérocolite nécrosante, il est nécessaire de réaliser une prise en charge médicale le plus rapidement possible et la mieux adaptée.

La première chose à mettre en place c'est un contrôle de la douleur. En effet les signes cliniques de l'entérocolite nécrosante entraînent de fortes douleurs. Il convient d'évaluer au plus juste le niveau de douleur de l'enfant et de la traiter en conséquence.

Egalement un autre point essentiel à mettre en place immédiatement c'est la mise au repos complète de l'intestin de l'enfant. Ainsi il ne faut plus administrer ni d'aliments ni de médicaments par voie entérale. Il faudra donc prendre le relais avec une alimentation parentérale pendant une durée de une à trois semaines selon le stade de gravité de la pathologie.

De plus, comme il a été signalé dans la partie « Symptomatologie-Signes cliniques », les enfants atteints d'entérocolite nécrosante présentent une distension abdominale qui leur est néfaste. L'équipe médicale doit donc faire une décompression abdominale. Pour cela il faut placer un tube gastrique dans la paroi du tractus gastro-intestinal pour aspirer cet air emprisonné et irriguer. En effet on remplace l'air aspiré par une solution de Ringer lactate. Si malgré la décompression abdominale, la distension perdure et la circonférence abdominale continue d'augmenter une radiographie est nécessaire afin de s'assurer de l'absence de pneumopéritoine.

Il faut aussi surveiller les troubles hémodynamiques que l'enfant peut présenter. Ainsi il faut suivre en continu la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Un ionogramme et une numération formule sanguine doivent être réalisés régulièrement et des corrections doivent être réalisées si nécessaire, notamment en cas d'acidose métabolique, de thrombopénie, de neutropénie, de déshydratation ou encore de troubles de la coagulation.

En parallèle de cela, une antibiothérapie large spectre doit être mise en place rapidement afin d'avoir une protection antibactérienne chez l'enfant malade. Pour cela des prélèvements urinaires et sanguins devront être faits pour connaître la sensibilité aux germes éventuels. De manière générale, le traitement repose sur une céphalosporine ou une pénicilline couplée à un aminoside (la gentamicine le plus souvent). S'il y a des germes anaérobies, une trithérapie sera donnée avec du métronidazole en plus. La durée du traitement est en général de sept à quinze jours(1).

Les recommandations actuelles précisent que les enfants prématurés développant une entérocolite nécrosante doivent être transférés le plus rapidement possible dans une unité de soins intensifs néonataux de stade 3 afin d'avoir une prise en charge chirurgicale si cela s'avère être nécessaire(25).

## 2. Chirurgie

La chirurgie est absolument nécessaire lorsqu'on observe à la radiographie que l'enfant a une perforation intestinale qui se complique en pneumopéritoine (figure 50)(66). Tout enfant qui présente une entérocolite nécrosante a une surveillance radiographique et physique (mesure de la masse abdominale et érythème de la paroi abdominale)(67).



Figure 50 : Un pneumopéritoine chez un enfant en stade terminal d'entérocolite(66)

Cependant lorsque l'enfant présente une altération prononcée de son état général la prise en charge chirurgicale est nécessaire. Les soigneurs ont mis au point une liste d'éléments cliniques, métaboliques et radiologiques permettant d'établir la notion « d'enfant à risque » et donc la nécessité de l'opérer afin de réduire l'évolution de l'entérocolite chez ce dernier. Ces critères sont présentés dans la figure 51 ci-dessous(66):

Clinical	Metabolic	Radiological
Abdominal wall erythema	Thrombocytopaenia	Fixed loop of bowel
Palpable abdominal mass	Metabolic acidosis	Profound pneumatosis
Hypotension	Hyponatraemia	Portal venous gas
	Elevated C-reactive protein (CRP)	Pneumoperitoneum

Figure 51 : Les caractéristiques cliniques, métaboliques et radiologiques d'un nourrisson "à risque"(66)

L'intervention chirurgicale utilisée en cas d'entérocolite nécrosante cherche à répondre à trois objectifs principaux à savoir :

- Supprimer la partie de l'intestin malade afin de limiter la septicémie
- Réduire le risque de contamination bactérienne
- Conserver la plus grande surface fonctionnelle d'intestin (66)

En cas d'entérocolite nécrosante sévère, il y aura essentiellement deux techniques chirurgicales qui pourront être utilisées, à savoir : le drainage péritonéal et la laparotomie.

- Le drainage péritonéal consiste en la pose d'un drain dans la cavité abdominale sous anesthésie locale (figure 52)(68).

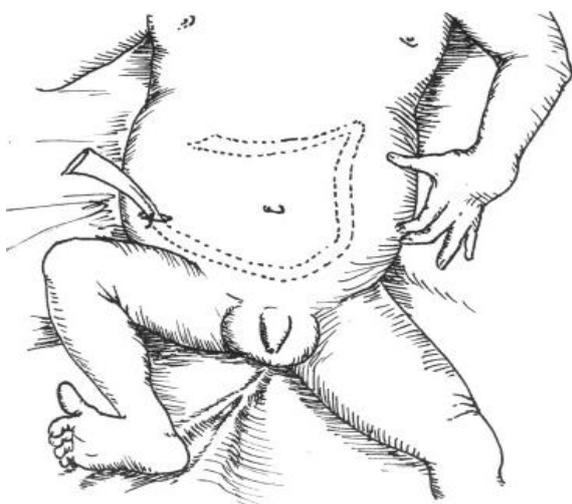


Figure 52 : La technique du drainage péritonéal(68)

- La laparotomie est une technique chirurgicale qui permet de réaliser une ouverture de l'abdomen. Dans certaines situations, il y a, en plus de la laparotomie, une résection intestinale, une anastomose digestive ou encore la mise en place d'une stomie afin de supprimer la partie de l'intestin grêle malade (figure 53)(69).

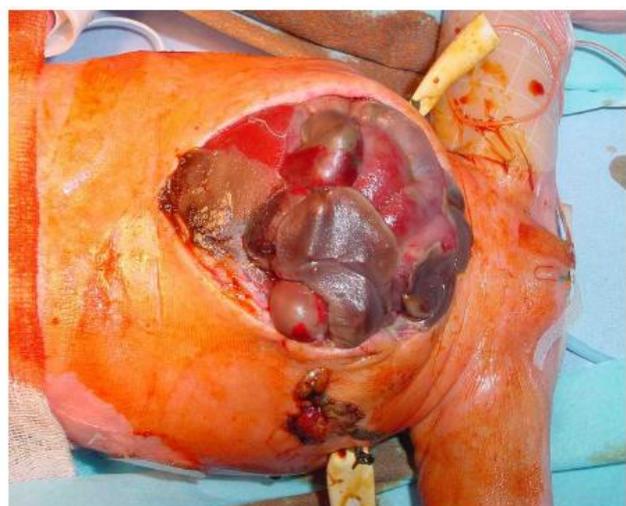


Figure 53 : La technique de laparotomie(69)

De manière générale, il est recommandé de réaliser une laparotomie chez les enfants nés prématurément et qui déclenchent une entérocolite nécrosante. En revanche le drainage péritonéal est très efficace en cas de détresse respiratoire à cause d'une distension abdominale, car il permet une décompression rapide de l'abdomen.

Dans certain cas l'enfant prématuré est trop instable et trop faible pour subir une laparotomie, les chirurgiens réalisent donc une jéjunostomie de déviation proximale afin de maintenir l'état de l'enfant.

Pour les enfants présentant une entérocolite nécrosante très évoluée, la technique des « clips » est employée par les chirurgiens pédiatres. Elle consiste à réaliser une suture métallique qui agit par pression sur le vaisseau hémorragique. Cela est utilisé pour permettre une résection et une fermeture des perforations intestinales et donc limiter la septicémie intestinale et éviter une résection extensive.

Une étude a été menée entre janvier 2005 et décembre 2011 afin d'évaluer l'impact de la chirurgie sur la mortalité des enfants prématurés. Pour cela cinquante enfants atteints d'entérocolite nécrosante ont été inclus. Ils étaient tous diagnostiqués pour la pathologie à un stade 2 ou 3. Deux principales techniques chirurgicales ont été réalisées, à savoir un drainage percutané (PPD) et une laparotomie.

Les résultats stipulent que les enfants ayant subi une intervention chirurgicale ont un risque de mortalité supérieur à ceux n'ayant pas été opérés (risque qui est 5,37 fois plus important) (figure 54)(70).

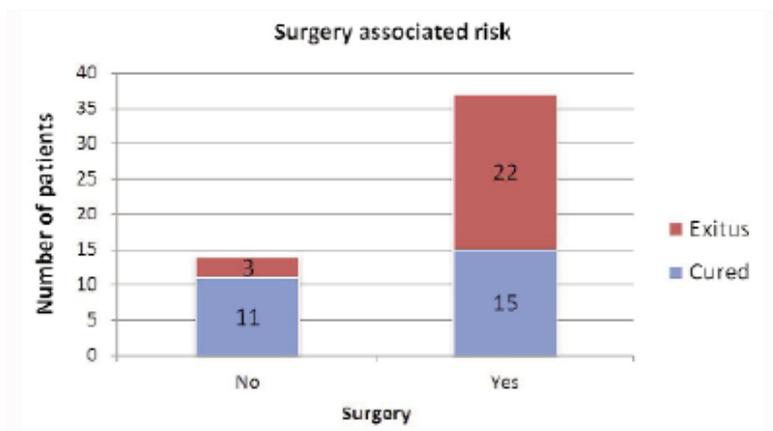


Figure 54 : Le risque associé à la chirurgie(70)

De plus de manière générale, il en a été conclu que les enfants ayant subi une laparotomie ont un taux de survie supérieur à ceux ayant eu un drainage. En effet le taux de mortalité est de 53,12% pour le groupe « laparotomie » mais de 100% pour le groupe « drainage »(70).

Après la chirurgie réalisée, il y a une réponse inflammatoire qui se met en place chez le nouveau-né, et davantage chez l'enfant prématuré. En effet on a une augmentation du métabolisme de base qui augmente afin de permettre une cicatrisation rapide. Cela implique la production de catécholamines et une consommation en oxygène majorée. De même on a une activation du système inflammatoire afin d'éviter une infection post opératoire éventuelle et d'activer la guérison. On a donc la production de cytokines pro-inflammatoires (comme IL1, IL6 et TNF $\alpha$ ) mais aussi anti-inflammatoires (comme IL10). On aura aussi une hyperglycémie qui sera observée après l'opération. Tous ces changements doivent être surveillés régulièrement et pendant un certain temps après l'acte chirurgical mené(68).

## VI. Prévention

### 1. Moyens de prévention spécifiques à l'entérocolite nécrosante

#### a. **Alimentation maternelle**

Comme il a déjà été indiqué plus haut, l'alimentation de l'enfant prématuré joue un rôle majeur dans cette pathologie.

De nombreuses études ont été menées pour comparer l'incidence et la gravité de l'entérocolite nécrosante chez les enfants allaités au lait maternel et ceux au lait artificiel.

Il est clairement établi que le lait maternel est meilleur pour l'enfant prématuré que l'alimentation artificielle. Il semblerait que les enfants nourris au sein ont 6 à 10 fois moins de risque de développer l'entérocolite nécrosante vis-à-vis de ceux nourris au biberon. Cette constatation est expliquée par la différence de composition entre les deux types de lait(25).

Ainsi le lait maternel est composé d'éléments qui jouent un rôle protecteur et qui sont essentiels pour le bon développement et équilibre intestinal de l'enfant prématuré. Ces composants bénéfiques du lait maternel sont les suivants :

- Nitrates et nitrites
  - Le lait maternel est riche en nitrate de sodium, qui est réduit en nitrite par les bactéries commensales.
  - Cependant chez les enfants prématurés, cette transformation est moindre en comparaison aux enfants nés à terme. Il est donc nécessaire d'apporter du nitrate de sodium à ces enfants et cela passe par leur alimentation.
  - La supplémentation en nitrates de sodium et de nitrites via l'administration de lait maternel permet une meilleure perfusion tissulaire et donc un moindre risque de nécrose, et permet aussi une diminution de la production de cytokines impliquées dans le processus inflammatoire et donc une incidence d'entérocolite nécrosante abaissée(37).



- Glutamine
  - C'est un acide aminé qui joue un rôle essentiel dans la différenciation et la prolifération cellulaire.
  - Il a été constaté une diminution du taux de glutamine chez les enfants environ deux semaines avant le développement de la pathologie, d'où l'intérêt de sa supplémentation pour éviter l'épisode d'entérocolite nécrosante(37).
  
- Lactoferrine
  - C'est une glycoprotéine ayant des effets antimicrobiens et anti-inflammatoires par diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires. De plus elle stimule la prolifération des cellules intestinales ce qui est nécessaire au maintien de l'intégrité de la muqueuse.
  - Une étude a été menée pour comparer l'intérêt d'ajouter de la lactoferrine seule ou en association avec un probiotique *Lactobacillus rhamnosus* en prévention de la septicémie dans un contexte d'entérocolite nécrosante. Il a été démontré que l'incidence de la pathologie et sa gravité sont diminuées dans le groupe lactoferrine et probiotique vis-à-vis du groupe lactoferrine seule (voir la figure 57).
  - Cette découverte est à prendre en compte lors de la prise en charge d'un enfant prématuré malade(72).

	No./Total (%)			P Value <sup>a</sup>	
	BLF	BLF + LGG	Control	BLF vs Control	BLF + LGG vs Control
Threshold ROP requiring surgery <sup>b</sup>	6/153 (3.9)	13/151 (8.6)	19/168 (11.3)	.02	.46
Severe (grade 3-4) IVH <sup>c</sup>	6/153 (3.9)	4/151 (2.7)	2/168 (1.2)	.16	.43
Bronchopulmonary dysplasia <sup>d</sup>	4/153 (2.6)	4/151 (2.7)	6/168 (3.6)	.75	.75
Infants undergoing major surgery, including ligation of PDA	5/153 (3.3)	2/151 (1.3)	3/168 (1.8)	.49	.99
Death prior to hospital discharge, all causes	4/153 (2.6)	6/151 (4.0)	12/168 (7.1)	.08	.24
NEC ≥stage 2	3/153 (1.9)	0/151 (0)	10/168 (6.0)	.09	.002
Death or NEC ≥stage 2	7/153 (4.6)	7/151 (4.6)	18/168 (10.7)	.06	.06
Urinary tract infections	4/153 (2.6)	6/151 (4.0)	10/168 (6.0)	.18	.45

Figure 57 : L'intérêt de la lactoferrine sur la septicémie (72)

BLF = Lactoferrine bovin ; LGG = *Lactobacillus rhamnosus*

## - Facteurs de croissance

- Le lait maternel est composé d'un certain nombre de facteurs de croissance qui ont un rôle bénéfique sur la migration, la prolifération et la maturation de la muqueuse épithéliale intestinale. Deux principaux facteurs de croissance sont utiles dans la prévention de l'entérocolite nécrosante.
- Ainsi le premier facteur de croissance qui a été étudié et qui a montré un réel intérêt dans le lait maternel, c'est le facteur de croissance épidermique (EGF). Ce facteur est responsable de la bonne intégrité de la barrière intestinale en renforçant les jonctions épithéliales, en inhibant l'apoptose cellulaire et en accélérant les processus de cicatrisation et de réparation. Les enfants prématurés et davantage ceux développant une entérocolite nécrosante présentent de manière significative des taux d'EGF inférieurs vis-à-vis des enfants nés à terme. Cela est donc la preuve que ce facteur est protecteur pour le développement de la pathologie et qu'il est un moyen préventif et/ou curatif(73).
- Pour les deux facteurs de croissance, leur action est médiée par l'interaction avec le récepteur du facteur de croissance épidermique qui est EGF-R.

## **b. Suppléments alimentaires**

### ➤ Probiotiques

Chez les enfants prématurés atteints d'entérocolite nécrosante, il y a un déséquilibre de la flore intestinale, qui est responsable de la physiopathologie de la maladie. Il est donc nécessaire de restaurer cette flore afin de réduire la clinique chez ces patients. Ainsi les probiotiques sont connus depuis longtemps comme efficaces pour réduire la symptomatologie et l'incidence de l'entérocolite nécrosante chez les enfants prématurés en améliorant la flore intestinale.

Les probiotiques sont définis par l'OMS comme « des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels habituels » (figure 58)(74).

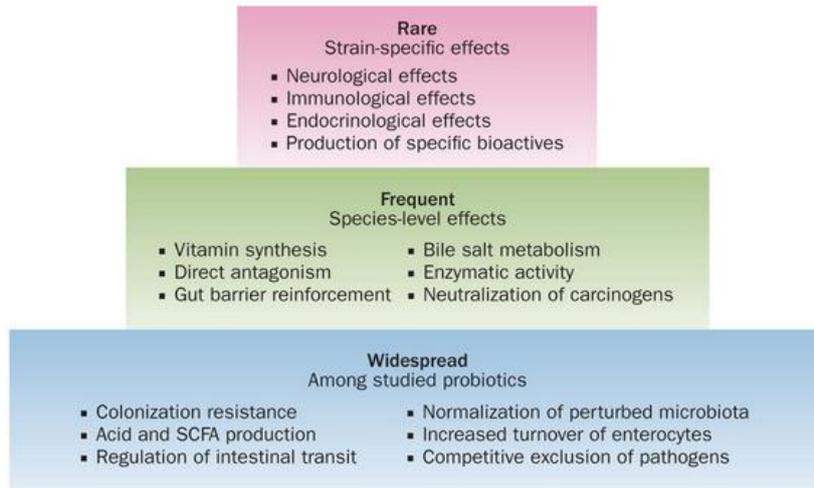


Figure 58 : Les effets des probiotiques(74)

Il existe de nombreuses espèces de probiotiques, mais dans le cadre de la prévention de l'entérocolite nécrosante, ce seront principalement les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* qui seront utilisés.

Les premières études réalisées pour mettre en évidence une diminution de l'incidence de l'entérocolite nécrosante chez les enfants prématurés par des probiotiques datent d'il y a une vingtaine d'années en Colombie. Celles-ci consistaient à administrer des probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium infantis*) de manière préventive à des enfants nés en unité de soins intensifs en néonatalogie et de comparer l'évolution clinique de ces enfants à un groupe d'enfants nés aussi en unité de soins mais qui n'avaient pas eu de probiotiques. Les résultats obtenus au bout d'un an ont montré une nette diminution de l'incidence de l'entérocolite dans le groupe des enfants ayant bénéficié de probiotiques : 34 cas de NEC contre 85 dans le groupe témoin, et une diminution de la mortalité : 35 cas dans le groupe témoin contre 14 dans l'autre groupe(75).

Il y a donc eu de nombreuses autres recherches qui ont été menées afin d'approfondir les connaissances sur les probiotiques et de comprendre parfaitement leur mode d'action afin de les utiliser en thérapeutique(76).

Le mécanisme d'action est propre et spécifique à chaque probiotique.

Les *Bifidobacterium* ont la capacité de coloniser et donc de modifier la flore intestinale de l'hôte après son ingestion. Cela est possible par l'utilisation comme source d'énergie des oligosaccharides présents dans le lait maternel. Ainsi

*Bifidobacterium infantis* possède toutes les enzymes nécessaires pour dégrader ces oligosaccharides et donc les utiliser comme nutriment. *Bifidobacterium infantis* est capable de sécréter une bactériocine qui agit contre certaines souches bactériennes telles que staphylocoque, streptocoque ou *Escherichia coli*; et de produire des molécules anti-inflammatoires permettant de diminuer le taux d'IL6, IL8, IL23 et TNF $\alpha$ . *Bifidobacterium bifidum* sécrète deux bactériocines, produit davantage d'acides gras à chaînes courtes, produit des molécules anti-inflammatoires et diminue l'apoptose(76).

Quant aux *Lactobacillus*, ils permettent l'activation des cellules dendritiques au niveau intestinal. *Lactobacillus acidophilus* produit de nombreuses bactériocines qui sont antimicrobiennes, produit des acides à chaînes courtes et sécrète des médiateurs anti-inflammatoires afin de réduire la réaction inflammatoire qui est présente en cas d'entérocolite nécrosante. *Lactobacillus reuteri* produit une bactériocine et un antibiotique, supprime totalement l'expression du TNF $\alpha$  et régule le péristaltisme intestinal(76).

Les scientifiques ont essayé d'autre part de mettre en évidence les souches les plus efficaces de probiotiques et la manière de les utiliser (souche unique ou combinaison de différentes souches). Pour cela une méta-analyse a été faite en prenant en considération toutes les données disponibles dans la littérature récente (janvier 2001 à juin 2016). Les résultats ont permis de mettre en évidence différentes notions. Les enfants ayant reçu une combinaison de souches (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces*) ont moins de risque de développer une entérocolite nécrosante : l'incidence d'entérocolite nécrosante est de 3,9% contre 6,9% dans le groupe placebo. Concernant l'administration de souche unique de probiotiques : pour *Lactobacillus* l'incidence est de 3% contre 5% dans le groupe placebo.

Cette méta-analyse (figure 59) permet de conclure que l'administration de souches de probiotiques est bénéfique sur l'incidence de l'entérocolite nécrosante (odd ratio de 0,36). La prise de souches multiples est plus favorable que celle de souche unique. Enfin la souche *Lactobacillus* semblerait la souche la plus efficace pour réduire l'incidence de l'entérocolite nécrosante vis-à-vis de *Bifidobacterium* et de *Saccharomyces*. Cependant il existe différentes souches de *Lactobacillus*, de *Bifidobacterium* et de *Saccharomyces* ; il semblerait que *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium infantis* soient les souches les plus efficaces et les plus utilisées dans la prévention de l'entérocolite nécrosante(77).

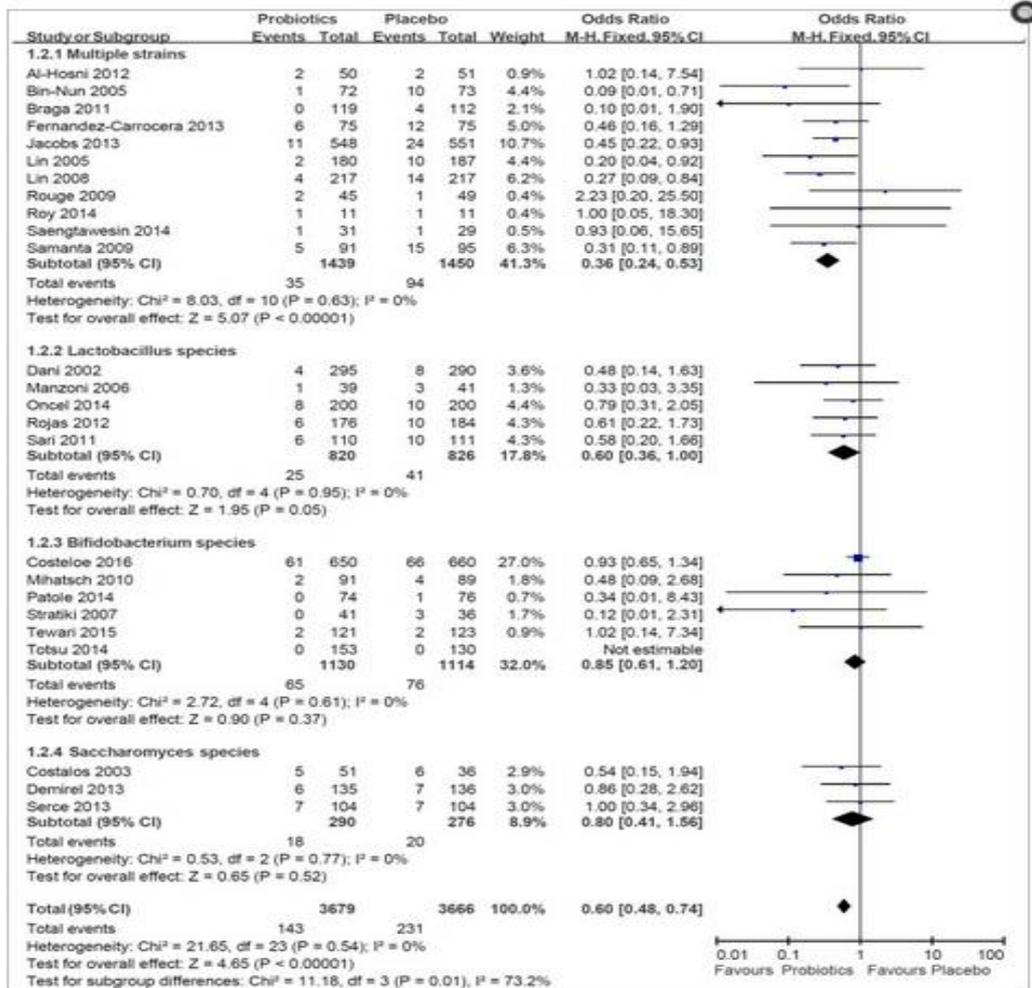


Figure 59 : Une méta-analyse de l'efficacité des probiotiques chez les enfants prématurés (77)

## ➤ Prébiotiques

Ainsi le lait humain est riche en oligosaccharides ayant la fonction de prébiotiques. Nous ne possédons pas dans notre intestin des enzymes capables d'hydrolyser les liaisons glycosidiques, de ce fait les oligosaccharides ne sont pas dégradés. Ils jouent donc le rôle de prébiotique en favorisant la croissance des bifidobactéries et lactobacilles.

Les oligosaccharides du lait maternel sont capables de limiter la migration et le recrutement des leucocytes et donc la réaction pro-inflammatoire. De plus ils inhibent l'adhésion des pathogènes à la paroi de la muqueuse intestinale en mimant le site de fixation de la bactérie pathogène ou en augmentant la production de mucine ce qui va renforcer la barrière intestinale. Tout cela permet de limiter la colonisation bactérienne nocive.

Même si le niveau de preuve est plus récent et inférieur à celui concernant les probiotiques, les prébiotiques ont une place à jouer dans la prévention de l'entérocolite nécrosante chez les prématurés.

Les prébiotiques sont des sucres de type oligosaccharide ou même polysaccharide qui ne sont pas dégradés par les mécanismes enzymatiques situés dans le tractus gastro-intestinal. Cependant ils subissent une hydrolyse et une fermentation par les bactéries commensales. Ils deviennent alors substrat pour les souches bactériennes bénéfiques du colon, tels que les bifidobactéries et les lactobacilles le plus souvent, permettant ainsi de favoriser la croissance de ces dernières(78).

Ainsi les prébiotiques sont capables après leur ingestion de moduler la composition de la flore intestinale de l'hôte en supprimant les souches bactériennes pathogènes, en favorisant la croissance des bifidobactéries et des lactobacilles. De plus ils réduisent la durée du transit intestinal, augmentent le volume des selles et améliorent la tolérance alimentaire. Ils sont donc une alternative ou même un traitement adjuvant aux thérapies actuelles de l'entérocolite nécrosante chez les enfants prématurés.

Cette notion de « prébiotique » est apparue dans les années 1995. Gibson a travaillé sur cette thématique et a défini un « bon prébiotique » quand il répond à trois critères à savoir :

- Résistance à l'acidité gastrique, à l'hydrolyse et à l'absorption gastro-intestinale
- Fermentation par la microflore intestinale
- Stimulation de la croissance et/ou de l'activité des bactéries intestinales bénéfiques

Comme exemple de prébiotiques, on peut citer l'inuline ou le lactose. On peut aussi trouver des prébiotiques dans les aliments tels que la banane, l'endive, le poireau et le blé.

En parallèle de cela, les oligosaccharides sont fermentés par les bactéries coliques pour former des acides gras à chaînes courtes (SCFA) comme l'acétate, le butyrate et le propionate. Il a été découvert que ces acides gras à chaînes courtes inhibent la croissance des agents non commensaux et inhibent le facteur de virulence de ces

agents pathogènes. Tout cela est en faveur d'un effet protecteur de l'emploi des probiotiques dans le cadre de l'entérocolite nécrosante(79).

➤ Supplémentation en arginine

Un autre moyen de prévention qui est utilisé pour l'entérocolite nécrosante c'est la supplémentation en arginine.

Comme il a été décrit dans la partie « Physiopathologie », l'oxyde nitrique (NO) est une molécule pro inflammatoire bien connue comme agent responsable de la pathogénèse de l'entérocolite nécrosante. Ce dernier est le produit issu de la transformation de l'arginine en présence d'oxygène par une enzyme qui est la NO synthase.

Des recherches ont été faites afin de savoir si l'emploi de la L-arginine en préventif pourrait avoir un intérêt clinique. Ainsi une méta-analyse a été réalisée afin de comparer un groupe d'enfants prématurés recevant une supplémentation préventive de L-arginine vis-à-vis d'un groupe placebo. Les enfants pesaient moins de 1500 grammes et étaient tous nés avant la 34<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'incidence de l'entérocolite nécrosante a diminué de 59% pour les stades 2 et 3 dans le groupe des enfants supplémentés en comparaison au groupe placebo (voir la figure 60). La supplémentation de L-arginine est donc un moyen thérapeutique efficace chez ces enfants prématurés(80).

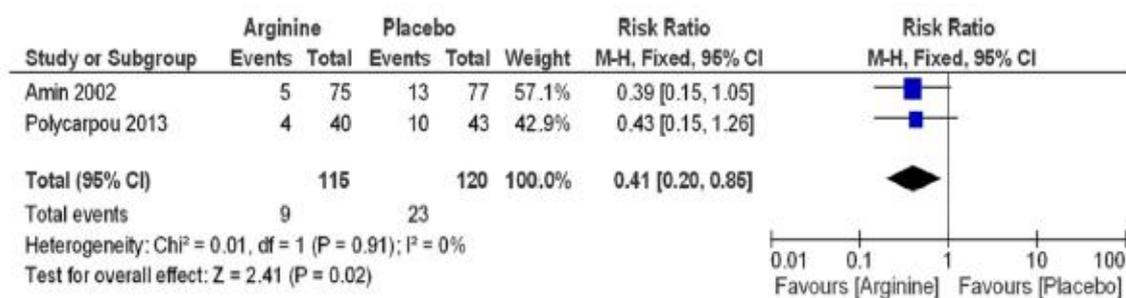


Figure 60 : L'intérêt de la supplémentation en L-arginine sur l'incidence de l'entérocolite ncérosante(80)

### c. Médication

➤ Antibiotiques

Les enfants prématurés qui naissent en unité néonatale de soins intensifs sont fragiles et sensibles et donc ils risquent de développer une infection et notamment

une septicémie. Ainsi ils reçoivent une cure d'antibiotiques dès leurs premiers jours de vie afin de prévenir cela. Les praticiens mettent en place une antibiothérapie dite probabiliste qui couvre les principaux germes susceptibles d'entraîner une infection. Classiquement une bithérapie avec ampicilline et gentamicine est administrée. Il est possible également d'utiliser une céphalosporine ou un macrolide. Cela est variable entre chaque centre hospitalier (figure 61)(81).

	<i>NEC</i>	<i>Control</i>
<b>Ampicillin</b>	15/18 (83.3)	31/35 (88.6)
<b>Azithromycin</b>	1/18 (5.6)	4/35 (11.4)
<b>Cefazolin</b>	1/18 (5.6)	0/35
<b>Cefotaxime</b>	0/18 (0)	4/35 (11.4)
<b>Ceftazidime</b>	0/18 (0)	1/35 (2.9)
<b>Clindamycin</b>	1/18 (5.6)	0/35 (0)
<b>Fluconazole</b>	0/18 (0)	1/35 (2.9)
<b>Gentamicin</b>	15/18 (83.3)	30/35 (85.7)
<b>Oxacillin</b>	2/18 (11.1)	1/35 (2.9)
<b>Piperacillin/tazobactam</b>	2/18 (11.1)	2/35 (5.7)
<b>Vancomycin</b>	3/18 (16.7)	2/35 (5.7)

Figure 61 : Les antibiotiques utilisés de façon empirique(81)

Cependant cette cure d'antibiotique doit être la plus courte possible car il a été démontré qu'une durée trop longue était un facteur de risque pour développer l'entérocolite nécrosante. Cela entraînerait également une diminution de la diversité bactérienne dans l'intestin et une colonisation accrue par *Enterobacter*. Il convient donc aux professionnels de santé de trouver un juste équilibre entre la prévention d'une infection et le caractère préjudiciable d'un emploi prolongé(82).

➤ Stéroïdes prénataux

Quand il existe une menace d'accouchement prématuré, les praticiens administrent des corticoïdes à la maman afin d'éviter une détresse respiratoire chez le nouveau-né. Cependant cette pratique a été remise en cause car il semblerait que l'emploi des stéroïdes pourrait entraîner un sur-risque d'entérocolite nécrosante. Mais c'est à nuancer car cela concerne uniquement les cures répétées de corticoïdes. A l'inverse une cure unique est un facteur protecteur contre l'entérocolite nécrosante(25).

Une méta-analyse a été faite à partir de vingt et une études. Celle-ci met en évidence que l'administration unique de stéroïdes prénataux chez ces enfants prématurés diminue la mortalité globale ainsi que l'incidence de l'entérocolite nécrosante avec un risque relatif de 0,46(83).

#### d. Environnement

Comme il a été décrit dans la partie "Physiopathologie-Microbiote intestinal et colonisation bactérienne" il existe des cas d'entérocolite nécrosante qui sont épidémiques. Dans ce cadre, la contamination est faite par l'environnement dans lequel l'enfant se trouve.

Ainsi des chercheurs ont essayé de mettre en évidence un lien entre le nombre d'infections nosocomiales et le développement d'entérocolite nécrosante. Cette étude menée à Sarajevo a mis en évidence que le nombre croissant d'infections nosocomiales est corrélé avec le développement de l'entérocolite nécrosante(84).

Il est important également de préciser qu'il existe une variation de la flore intestinale entre les différents hôpitaux. Ainsi une étude prospective sur deux ans a comparé le microbiote intestinal chez des enfants séjournant dans deux hôpitaux différents. Les résultats montrent que la flore intestinale évolue différemment selon le lieu de séjour des patients (figure 62), il existe donc une pression environnementale dans la colonisation intestinale(85).

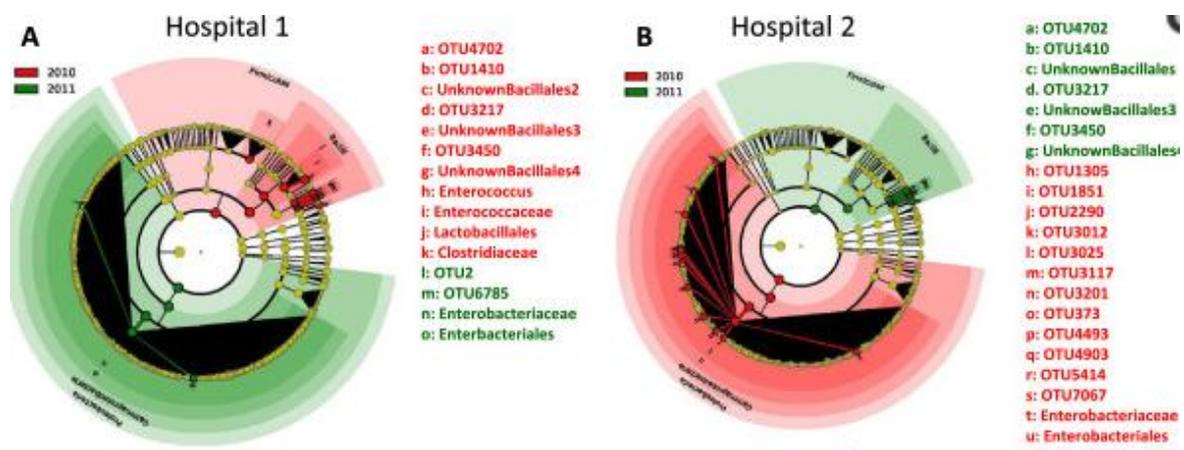


Figure 62 : Les différences de colonisation bactérienne selon l'hôpital(85)

Il est donc nécessaire de mettre en place des moyens de prévention afin de limiter le développement d'infection nosocomiale. Ces recommandations sont mises en place par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), en voici les principales(86) :

- Un lavage des mains efficace et adapté à la pratique
- Des mesures d'isolement d'un patient atteint d'une maladie infectieuse contagieuse
- Une bonne hygiène de l'environnement hospitalier : stérilisation, désinfection, tenue vestimentaire du personnel et contrôles de qualité
- Le bon emploi des antibiotiques afin de limiter le développement des résistances

Il existe aussi des mesures de prévention spécifiques pour prévenir les infections nosocomiales en pédiatrie, à savoir :

- La conception des chambres doit être réfléchie : éviter la promiscuité, avoir la possibilité qu'un parent reste avec son enfant pendant la durée d'hospitalisation et avoir tout le matériel nécessaire pour la toilette et les soins
- Une conservation adaptée du lait : mode de conservation du lait maternel et biberons au réfrigérateur
- Une hygiène particulière : port d'une sur-blouse pour les soins, lavage des mains avant et après avoir touché l'enfant et port d'un tablier pour le change du bébé
- Le respect des règles en cas d'isolement de l'enfant

## **2. Le rôle du pharmacien d'officine pour le conseil de soin des enfants prématurés**

### **a. Surveillance clinique**

Le premier rôle du pharmacien est de rappeler aux parents la symptomatologie de l'entérocolite nécrosante. Ces derniers sont :

- Signes généraux(11)
  - o Variation de la température
  - o Irritabilité de l'enfant

- Hypotonie
- Signes cliniques(1)
  - Ballonnements voire même distension abdominale
  - Selles sanglantes
  - Vomissements
  - Abdomen tendu et ferme au toucher

De plus il faut insister sur le fait qu'en cas d'altération de l'état général de l'enfant, ou encore d'apparition de signes de gravité (vomissements de sang, forte fièvre, gonflement de l'abdomen, hypotonie, ...), les parents doivent consulter le plus rapidement leur médecin traitant voire même se diriger vers les urgences hospitalières afin de prendre en charge l'enfant le plus rapidement possible.

## **b. Allaitement**

### ➤ Allaitement maternel

De manière générale c'est-à-dire pour tout nouveau-né mais encore plus chez les enfants prématurés, l'allaitement maternel est recommandé.

Ainsi l'OMS prône ce mode d'allaitement comme l'un des moyens les plus efficaces pour assurer la survie de l'enfant et préserver sa santé.

Ainsi selon les recommandations, l'allaitement maternel doit être réalisé de manière exclusive pendant une durée minimale de six mois. Il est important de le démarrer dans l'heure qui suit la naissance de l'enfant(87).

Ainsi l'allaitement maternel présente un certain nombre d'avantages qui ne sont pas négligeables à savoir :

- Protection contre les maladies infantiles
- Effets positifs pour la maman : mode de contraception, diminution du risque de cancer de l'ovaire et du sein, diminution du risque de dépression post partum et retour au poids avant la grossesse plus rapidement
- Protection contre des maladies qui pourraient se développer à l'âge adulte : moins de risque de développer une hypertension artérielle ou un diabète de type 2

- Composition idéale et adaptée aux besoins physiologiques du nouveau né
- Aliment toujours disponible

L'allaitement maternel même s'il est bénéfique, doit être choisi librement par les parents.

De plus il est important d'accompagner la mère dans sa démarche d'allaitement afin de la réussir au mieux. Il faut donc lui donner toutes les techniques afin d'y parvenir : le bon positionnement, le rythme des tétées, la prévention des petits maux (crevasses, engorgement, insuffisance ou au contraire hypergalactie), le suivi du poids, le choix du tire-lait et de ses accessoires, le mode et la durée de conservation du lait, le recours au lactarium, la contraception pendant l'allaitement, .... Souvent cela est réalisé par les sages-femmes à la maternité, mais cela peut être fait aussi par une sage-femme installée en ville, des ateliers encadrés ou encore par le Service de la Protection Maternelle et Infantile (PMI). Le pharmacien d'officine doit s'inclure dans la boucle d'accompagnement de l'allaitement maternel. En effet c'est lui qui va délivrer l'ordonnance de sortie de maternité mais aussi établir la location du tire-lait. De plus en tant que professionnel de santé de proximité, la jeune maman pourra le solliciter pour apaiser ses angoisses, répondre à ces questions ou encore pour soulager ces maux éventuels liés à l'allaitement.

Il peut être utile et nécessaire de conseiller à la jeune maman lors de sa première visite à la pharmacie le « Guide de l'allaitement maternel » réalisé par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES)(88).

#### ➤ Allaitement artificiel

Le recours à l'allaitement dit « artificiel » peut avoir lieu dans deux situations : le refus par les parents et la contre-indication de l'allaitement maternel. Même si elles sont rares il existe quelques contre-indications à l'allaitement maternel à savoir, la présence d'une maladie infectieuse chez la mère (VIH, hépatite B ou tuberculose), la consommation de drogues par la mère, la chimiothérapie réalisée chez la maman et la galactosémie et la phénylcétonurie du nouveau-né.

L'allaitement artificiel consiste à administrer des « Préparations pour nourrissons » qui sont destinées aux enfants de la naissance à 4-6 mois, elles sont appelées « Lait 1<sup>er</sup> âge ». Ces laits sont élaborés pour répondre aux besoins des enfants.

L'entérocolite nécrosante est plus prépondérante chez les enfants prématurés. Ces derniers ont comme il a été dit précédemment un retard de croissance (poids à la naissance inférieur). Ils ont donc besoin d'un lait spécial appelé « Lait pour prématuré ». Ces laits « Pré- » ont une composition qui diffère des « Laits 1<sup>er</sup> âge », ainsi ils contiennent plus de protéines avec un rapport caséine/ protéines solubles proche de celui du lait maternel, sont plus riches en taurine, en carnitine, en sodium, en triglycérides à chaînes moyennes et en acides gras à longues chaînes.

Comme pour l'allaitement maternel, l'allaitement artificiel demande un apprentissage des parents par un professionnel de santé. Cela concerne :

- L'hygiène pour la reconstitution : se laver les mains avant, se mettre sur un plan de travail propre et rangé, rincer et sécher la dosette fournie avant et après chaque utilisation
- Le type d'eau à utiliser : utiliser de préférence l'eau embouteillée portant sur l'étiquette la mention « destinée à l'alimentation des nourrissons », à défaut utiliser de l'eau de robinet (ne pas prendre les premiers jets), il faut une eau faiblement minéralisée et non gazeuse
- Le mode de reconstitution : mettre d'abord l'eau puis la poudre dans un second temps et mélanger ; 1 dosette de poudre de lait pour 30 mL d'eau
- Le réchauffage : cette étape n'est pas indispensable, si cela est nécessaire faire réchauffer le lait au bain marie ou un chauffe biberon mais surtout pas au micro-ondes
- La durée de conservation : faire la reconstitution de manière extemporanée, conservation possible maximum une heure à température ambiante mais maximum trente minutes si le biberon a été réchauffé
- Le nettoyage : nettoyer avec de l'eau chaude et du liquide vaisselle puis rincer soigneusement et laisser sécher à l'air libre(89).

### **c. Environnement**

Un enfant prématuré est un enfant fragile, il convient donc d'être vigilant et d'adapter l'environnement du nouveau-né.

Tout d'abord il convient de limiter au maximum le bruit autour du bébé afin de favoriser son sommeil et d'éviter de le perturber. Cela peut être appliqué au quotidien en ne parlant pas trop fort, en évitant de claquer les portes, en diminuant les stimuli sonores, ... (90).

Ensuite il convient d'expliquer aux parents les modalités de couchage de l'enfant. Il faut utiliser des matières douces, un couchage adapté à la taille de l'enfant pour éviter tout risque d'étouffement. La position recommandée est d'installer l'enfant sur le dos. Il ne faut pas non plus trop couvrir l'enfant pendant son sommeil (pas de drap ni de couette mais une simple gigoteuse) et mettre une température de 18-19°C dans sa chambre (91).

Pour le bain, il convient de s'assurer que l'enfant soit bien éveillé et il doit toujours être sous surveillance des parents. Le nouveau-né ne sait pas tenir assis il faut donc utiliser une baignoire pour bébé qui est adaptée à la petite taille des nourrissons. La salle de bain doit être à la température de 22-25°C. Dans la baignoire il faut qu'il y ait environ 10 cm d'eau à 36-37°C. Il est impératif de contrôler la température de l'eau avant d'y placer l'enfant (92).

#### **d. Recommandations vaccinales**

##### ➤ Pour le nouveau-né

Comme pour tout nouveau-né et encore davantage chez les enfants prématurés, il est recommandé de suivre les recommandations vaccinales en cours.

Ainsi l'enfant prématuré s'avère être d'autant plus vulnérable aux infections que les enfants nés à terme à cause essentiellement d'un faible taux d'anticorps à la naissance provoquant un défaut d'immunité. Il est particulièrement sensible à la coqueluche et aux infections provoquées par *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis* et le pneumocoque.

Des études ont été menées afin de savoir si le système immunitaire de l'enfant prématuré était capable d'apporter une réponse et une protection efficace contre les infections suite à la vaccination. Il en a été conclu qu'en suivant les mêmes recommandations que pour les enfants nés à terme, les enfants prématurés obtenaient une protection suffisante sans besoin d'administrer une injection

supplémentaire. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCPS) a donc décidé qu'il fallait suivre le calendrier vaccinal en vigueur(93) (figure 63) pour les enfants nés à terme comme pour ceux nés prématurément(94).

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16-18 ans
<b>Recommandations générales</b>											
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP		DTCaP			DTCaP			
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)		Hib	Hib		Hib						
Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B						
Pneumocoque (PnC) <sup>1</sup>		PnC	PnC		PnC						
Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)				MnC		MnC					
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2				
diphthérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) <sup>2</sup>									dTcaP		
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									2 doses (0, 6 mois) : vaccin quadrivalent ou vaccin bivalent ou vaccin neufvalent (11/14 ans)		
<b>Rattrapage</b>											
Hépatite B							3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois <sup>3</sup>				
Méningocoque C (vaccin conjugué)							1 dose jusqu'à 24 ans <sup>4</sup>				
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes filles de 14 ou 15 à 19 ans révolus) selon le vaccin utilisé		
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)									2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure		

Figure 63 : Les recommandations vaccinales de 2017 pour l'enfant (93)

### ➤ Pour l'entourage

L'entourage proche de l'enfant prématuré doit également suivre les recommandations vaccinales. Il faudra donc insister auprès des parents mais aussi des grands parents et des personnes à qui la garde de l'enfant est confiée de se mettre à jour dans les vaccinations. Cela entre dans la démarche de « cocooning » et concerne la coqueluche et la grippe saisonnière.

Pour la coqueluche, cette stratégie concerne les parents ayant un projet parental (c'est-à-dire de se faire vacciner avant la conception de l'enfant), au cours de la grossesse l'entourage proche du futur nouveau-né excepté la mère enceinte (père, frères, sœurs, grands-parents,...) et après l'accouchement la mère si elle n'avait pas été vaccinée avant de tomber enceinte. Les personnes concernées devront recevoir une dose de DTcaP(95).

Pour la grippe saisonnière, cette stratégie s'applique comme pour la coqueluche pour les personnes de l'entourage du nouveau-né prématuré. Ces dernières devront recevoir une dose de vaccin protégeant contre la grippe saisonnière et cela jusqu'aux deux ans de l'enfant. Il faut souligner que la femme enceinte peut être vaccinée à n'importe quel trimestre de grossesse contre la grippe saisonnière.

## Conclusion

L'entérocolite nécrosante est l'urgence gastro-intestinale la plus fréquente et la plus mortelle actuellement dans les services de pédiatrie. La prématurité et le faible poids à la naissance sont les principaux facteurs de risque de la pathologie, d'où le terme « d'entérocolite nécrosante chez le prématuré ».

L'incidence de l'entérocolite nécrosante est en augmentation permanente depuis ces dernières années. La mortalité varie entre 15 et 30%. Malgré les progrès médicaux, cette mortalité globale reste inchangée car il y a peu d'avancées dans la prise en charge thérapeutique.

La symptomatologie de l'entérocolite nécrosante a une intensité et un délai d'apparition variables selon les cas. En effet les enfants peuvent présenter des signes généraux, intestinaux mais aussi radiologiques et échographiques. Il est donc nécessaire et indispensable de réaliser un diagnostic différentiel. Une classification a été établie en fonction de la gravité des signes exprimés chez le nouveau-né malade.

L'entérocolite nécrosante est une maladie multifactorielle dont on ne connaît pas encore parfaitement la pathogénèse. Cependant dans l'état actuel des choses, il y a trois facteurs de risque majeurs qui ont été mis en évidence à savoir : la prématurité, une colonisation bactérienne anormale et l'allaitement artificiel.

Malgré les recherches, les études et les expériences scientifiques réalisées, on ne connaît pas encore de manière détaillée et précise la physiopathologie de l'entérocolite nécrosante. Néanmoins on sait que c'est une maladie de causes diverses dont notamment une prédisposition génétique, une immaturité de la barrière intestinale et du système immunitaire, une colonisation du microbiote intestinal spécifique, une perturbation du flux sanguin et une inflammation systémique.

Une meilleure connaissance de la pathologie permettrait également une prévention plus adaptée. En effet il existe un certain nombre d'actions qui peuvent être menées en amont chez les enfants prématurés afin de réduire l'incidence de l'entérocolite nécrosante ou alors d'en réduire sa gravité. Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, a tout à fait un rôle à jouer dans la prévention de cette pathologie chez les enfants prématurés.

## Bibliographie

1. Sharma R, Hudak ML. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. *Clin Perinatol*. mars 2013;40(1):27-51.
2. OMS | Naissances prématurées [Internet]. WHO. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>
3. Billard C (Charles). De la membrane muqueuse gastro-intestinale, dans l'état sain et dans l'état inflammatoire, ou, Recherches d'anatomie pathologique sur les divers aspects sains et morbides que peuvent présenter l'estomac et les intestins [Internet]. Paris : Gabon; 1825 [cité 22 juin 2017]. 594 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/delamembranemuqu00bill>
4. Buonocore G, Bracci R, Weindling M. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Springer Science & Business Media; 2011. 1377 p.
5. Sodhi C, Richardson W, Gribar S, Hackam DJ. The development of animal models for the study of necrotizing enterocolitis. *Dis Model Mech*. 2008;1(2-3):94-8.
6. Palmer SR, Biffin A, Gamsu HR. Outcome of neonatal necrotising enterocolitis: results of the BAPM/CDSC surveillance study, 1981-84. *Arch Dis Child*. mars 1989;64(3):388-94.
7. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health*. déc 1997;87(12):2026-31.
8. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and Trends of Necrotizing Enterocolitis in Sweden: 1987–2009. *Pediatrics*. 1 août 2013;132(2):e443-51.
9. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics*. 1 févr 2012;129(2):e298-304.
10. Wilson R, Kanto WP, McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, et al. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am J Epidemiol*. déc 1981;114(6):880-7.
11. Gregory KE, DeForge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing Enterocolitis in the Premature Infant. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. juin 2011;11(3):155-66.
12. Pneumatosis Intestinalis Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography. 9 mars 2017 [cité 4 juill 2017]; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/371955-overview>
13. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2011;6(6):e20647.

14. Pneumoperitoneum Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography. 9 mars 2017 [cité 4 juill 2017]; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/372053-overview>
15. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* janv 1978;187(1):1-7.
16. Liacouras CA, Piccoli DA. *Pediatric Gastroenterology.* Elsevier Health Sciences; 2008. 376 p.
17. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2016;13(10):590-600.
18. Ng PC. Biomarkers of necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 1 févr 2014;19(1):33-8.
19. DS19-INTFR-Calprotectine (jan 2016)\_298x210 - DS19-INTFR-Calprotectine.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.biomnis.com/wp-content/uploads/2016/04/DS19-INTFR-Calprotectine.pdf>
20. Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, Tudor S, Veronese A, Ferracin M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. *PloS One.* 12 oct 2009;4(10):e7405.
21. Nafday SM, Chen W, Peng L, Babyatsky MW, Holzman IR, Lin J. Short-Chain Fatty Acids Induce Colonic Mucosal Injury in Rats with Various Postnatal Ages. *Pediatr Res.* févr 2005;57(2):201-4.
22. Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol.* févr 2014;21(1):13-9.
23. Stout G, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol.* 27 mars 2008;28(8):556-60.
24. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing Enterocolitis Among Neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23(4):278-85.
25. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* avr 2012;12(2):77-87; quiz 88-89.
26. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther.* déc 2003;18(6):404-7.
27. Desfrere L, Oliveira I de, Goffinet F, Ayoubi M el, Firtion G, Bavoux F, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers. *Aids.* 23 sept 2005;19(14):1487-93.

28. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2008;198(6):638.e1-5.
29. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, Khan FA, Archer JM, Kenny M, et al. Serious Congenital Heart Disease and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates. *J Am Coll Surg.* 1 juin 2015;220(6):1018-1026.e14.
30. Patent Ductus Arteriosus (PDA): Background, Anatomy, Pathophysiology. 26 déc 2016 [cité 28 juin 2017]; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>
31. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg.* sept 1996;224(3):350-7.
32. Pediatric Omphalocele and Gastroschisis: Background, Pathophysiology, Etiology. 2 mai 2017 [cité 28 juin 2017]; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/975583-overview>
33. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mars 2011;31(3):176-82.
34. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellogg H, Salari V, et al. The Risk of Necrotizing Enterocolitis After Indomethacin Tocolysis. *Pediatrics.* 1 juill 2011;128(1):e54-62.
35. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-Blocker Therapy and Higher Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1 févr 2006;117(2):e137-42.
36. 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.* janv 2009;123(1):58-66.
37. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ. Evidence based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Clin Immunol.* juill 2014;10(7):875-84.
38. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Randomized Trial of Exclusive Human Milk versus Preterm Formula Diets in Extremely Premature Infants. *J Pediatr.* 1 déc 2013;163(6):1592-1595.e1.
39. McGuire W, Anthony M. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2003;88(1):F11-4.
40. Treszl A, Héninger E, Kálmán A, Schuler A, Tulassay T, Vásárhelyi B. Lower prevalence of IL-4 receptor  $\alpha$ -chain gene 1902G variant in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1 sept 2003;38(9):1374-8.

41. Sampath V, Le M, Lane L, Patel AL, Cohen JD, Simpson PM, et al. The NFKB1 (g.-24519delATTG) Variant is Associated with Necrotizing Enterocolitis (NEC) in Premature Infants. *J Surg Res.* 1 juill 2011;169(1):e51-7.
42. Moonen RMJ, Paulussen ADC, Souren NYP, Kessels AGH, Rubio-Gozalbo ME, Villamor E. Carbamoyl Phosphate Synthetase Polymorphisms as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Res.* août 2007;62(2):188-90.
43. Grishin A, Papillon S, Bell B, Wang J, Ford HR. The Role of the Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* mai 2013;22(2):69.
44. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/gate2.inist.fr/science/article/pii/S0378378211003975?via%3Dihub>
45. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2000;30(1):61-7.
46. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [Internet]. [cité 17 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894644/>
47. Smith B, Bodé S, Petersen BL, Jensen TK, Pipper C, Kloppenborg J, et al. Community analysis of bacteria colonizing intestinal tissue of neonates with necrotizing enterocolitis. *BMC Microbiol.* 12 avr 2011;11:73.
48. Heida FH, Harmsen HJM, Timmer A, Kooi EMW, Bos AF, Hulscher JBF. Identification of bacterial invasion in necrotizing enterocolitis specimens using fluorescent in situ hybridization. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* janv 2017;37(1):67-72.
49. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* [Internet]. 9 mars 2017 [cité 20 juill 2017];5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343300/>
50. Hunter CJ, Bean JF. Cronobacter: an emerging opportunistic pathogen associated with neonatal meningitis, sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* août 2013;33(8):581-5.
51. Recruitment of Dendritic Cells Is Responsible for Intestinal Epithelial Damage in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis by Cronobacter sakazakii | The Journal of Immunology [Internet]. [cité 28 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.jimmunol.org/content/186/12/7067.long>
52. Benamar S, Cassir N, Merhej V, Jardot P, Robert C, Raoult D, et al. Multi-spacer typing as an effective method to distinguish the clonal lineage of Clostridium butyricum strains isolated from stool samples during a series of necrotizing enterocolitis cases. *J Hosp Infect.* 1 mars 2017;95(3):300-5.

53. Lipopolysaccharide. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lipopolysaccharide&oldid=138240891>
54. Sharma R, Tepas JJ, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng R-J, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1 mars 2007;42(3):454-61.
55. Inflammatory signaling in NEC: role of NFkB and cytokines [Internet]. [cité 17 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354685/>
56. Lu P, Hackam DJ. Toll-like Receptor Regulation of Intestinal Development and Inflammation in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol ISP*. févr 2014;21(1):81-93.
57. A Critical Role for TLR4 in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis by Modulating Intestinal Injury and Repair | *The Journal of Immunology* [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.jimmunol.org/content/179/7/4808.long>
58. Chokshi NK, Hunter CJ, Guner YS, Grishin A, Ford HR. The role of Nitric Oxide in Intestinal Epithelial Injury and Restitution in Neonatal NEC. *Semin Perinatol*. avr 2008;32(2):92.
59. Maheshwari A, Schelonka RL, Dimmitt RA, Carlo WA, Munoz-Hernandez B, Das A, et al. Cytokines Associated with Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res*. juill 2014;76(1):100.
60. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1 janv 1994;124(1):105-11.
61. Leaphart CL, Qureshi F, Cetin S, Li J, Dubowski T, Batey C, et al. Interferon- $\gamma$  Inhibits Intestinal Restitution by Preventing Gap Junction Communication Between Enterocytes. *Gastroenterology*. 1 juin 2007;132(7):2395-411.
62. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The Role of Mucosal Immunity in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 [cité 4 août 2017];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC5334327/>
63. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* [Internet]. 27 avr 2017 [cité 4 août 2017];4. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408367/>
64. Hackam DJ, Afrazi A, Good M, Sodhi CP. Innate Immune Signaling in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013 [cité 4 août 2017];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3677005/>
65. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med*. 20 janv 2011;364(3):255-64.

66. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev.* 1 juin 2016;97:25-8.
67. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp J-H, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 1 févr 2017;41(1):70-9.
68. Raval MV, Moss RL. Current concepts in the surgical approach to necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 1 févr 2014;21(1):105-10.
69. Présentation PowerPoint - Grêle - Entérococolite Ulcéro-Nécrosante : Volvulus - Auber - 10-03-2015.pdf [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: [http://www.college-chirped.fr/College\\_National\\_Hospitalier\\_et\\_Universitaire\\_de\\_Chirurgie\\_Pediatrique/Cours\\_Themes\\_\\_\\_Uro-Viscerale\\_files/Gre%CC%82le%20-%20Ente%CC%81rocolite%20Ulce%CC%81ro-Ne%CC%81crosante%20%3A%20Volvulus%20-%20Auber%20-%2010-03-2015.pdf](http://www.college-chirped.fr/College_National_Hospitalier_et_Universitaire_de_Chirurgie_Pediatrique/Cours_Themes___Uro-Viscerale_files/Gre%CC%82le%20-%20Ente%CC%81rocolite%20Ulce%CC%81ro-Ne%CC%81crosante%20%3A%20Volvulus%20-%20Auber%20-%2010-03-2015.pdf)
70. C2 taa\_c 4'2006 a.qxd - 2013-2-184.pdf [Internet]. [cité 11 août 2017]. Disponible sur: <http://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2013-2-184.pdf>
71. Jantscher-Krenn E, Zharebtsov M, Nissan C, Goth K, Guner YS, Naidu N, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut.* oct 2012;61(10):1417-25.
72. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugini L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates: A Randomized Trial. *JAMA.* 7 oct 2009;302(13):1421-8.
73. Dvorak B. Milk Epidermal Growth Factor and Gut Protection. *J Pediatr.* févr 2010;156(2 Suppl):S31-5.
74. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic : *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* : *Nature Research* [Internet]. [cité 28 août 2017]. Disponible sur: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v11/n8/full/nrgastro.2014.66.html?foxtrotcallback=true>
75. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1 juin 1999;3(4):197-202.
76. Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 1 févr 2017;41(1):41-51.
77. Chang H-Y, Chen J-H, Chang J-H, Lin H-C, Lin C-Y, Peng C-C. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [cité 30 août 2017];12(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm-nih.gov.gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC5300201/>
78. Prébiotique — Wikipédia [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%A9biotique>

79. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS. Physiological effects of prebiotics and its role in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 17 mai 2017;0(0):1-8.
80. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166475/>
81. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, et al. Intestinal Microbial Ecology and Environmental Factors Affecting Necrotizing Enterocolitis. *PLoS ONE* [Internet]. 30 déc 2013 [cité 29 août 2017];8(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875440/>
82. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter* [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074569/>
83. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD004454.
84. Relationship of Nosocomial Infections with the Development of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990399/>
85. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Yu Z, Newburg DS, Ward DV, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome.* 1 oct 2014;2:36.
86. [file:///D:/Sites Internet/Internet santé.gouv.fr/htm/dossiers/nosoco/rapports\\_guides/guide\\_reco/txt01.html - 100\\_recommandations.pdf](file:///D:/Sites%20Internet/Internet%20sant%C3%A9.gouv.fr/htm/dossiers/nosoco/rapports_guides/guide_reco/txt01.html-100_recommandations.pdf) [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/100\\_recommandations.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf)
87. OMS | 10 faits sur l'allaitement maternel [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/fr/>
88. Le guide de l'allaitement maternel - Brochure - Guide\_allaitement\_web.pdf [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: [http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/pdf/0910\\_allaitement/Guide\\_allaitement\\_web.pdf](http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/pdf/0910_allaitement/Guide_allaitement_web.pdf)
89. Biberon : comment le préparer et le conserver ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/biberon-comment-le-pr%C3%A9parer-et-le-conserver>
90. Soins de développement en néonatalogie - NIDCAP - bébé prématuré - nidcap\_chu\_MPL.pdf [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: [https://www.perinat-france.org/UPLOADS/pdfs/nidcap\\_chu\\_MPL.pdf](https://www.perinat-france.org/UPLOADS/pdfs/nidcap_chu_MPL.pdf)
91. Comment bien coucher un bébé ? [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/bebe/coucher-bebe>

92. Comment bien donner le bain à un bébé ? | ameli.fr [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/bebe/donner-bain-bebe>
93. 1175.pdf [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/textes/1175.pdf>
94. HCSP. Recommandations vaccinales pour les enfants nés prématurés [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 mai [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.Cgi/avisrapportsdomaine?clefr=507>
95. La vaccination contre la coqueluche - 1715.pdf [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1715.pdf>

**Nom : Broquet**  
**Prénom : Mathilde**

**Titre de la thèse : L'entérocolite nécrosante du prématuré**

**Mots-clés :**  
**Prématurité-Colonisation bactérienne anormale-Flore intestinale-  
Allaitement-Inflammation-Immaturité-Prévention**

---

**Résumé :**

L'entérocolite nécrosante est une maladie gastro-intestinale qui touche principalement des enfants prématurés et de faible poids. Elle se caractérise par une inflammation intestinale aiguë et chronique qui peut amener à terme à une perforation intestinale ou même à une ischémie avec un risque de décès. La symptomatologie est très variable selon les cas cliniques. Les enfants malades peuvent développer des signes généraux, intestinaux, radiologiques ou même échographiques. C'est une maladie multifactorielle dont on ne connaît pas encore parfaitement la physiopathologie. Cependant l'état actuel des connaissances permet d'affirmer que la prématurité, la colonisation bactérienne anormale et l'allaitement artificiel sont trois facteurs de risque majeurs. La prise en charge de l'entérocolite nécrosante repose sur des traitements médicamenteux et des techniques chirurgicales en unité de soins intensifs. La prévention est un moyen essentiel pour réduire la gravité et l'incidence de cette pathologie qui est en augmentation permanente actuellement. Il est donc indispensable d'agir en amont chez les enfants prématurés et le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, a un rôle important à jouer.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Carnoy, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie à Lille

**Assesseur :** Madame Neut, Maître de Conférences en Bactériologie-Virologie, Faculté de Pharmacie à Lille

**Membre extérieur :** Madame Graff, Docteur en Pharmacie à Saint Omer