

PROTOCOLE : ENTEROCOLITE ULCERO NECROSANTE DU PREMATURE.

Validation : Bureau ATMN Juin 2024

I. PREAMBULE :

- L'entérocólite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une atteinte multifocale extensive du grêle et ou du colon, caractérisée par des plages de nécrose ischémique et ou hémorragique à point de départ muqueux (ulcérations, perforations) [1].
- Pathologie du prématuré et du faible poids de naissance (AG < 32 SA et/ou PN < 1500g)
- Age de survenue moyen inversement proportionnel à l'AG (J3-J5 pour le nouveau-né proche du terme et à J21 voire +tard chez les moins de 30SA)
- Urgence médico-chirurgicale digestive la plus fréquente à la période néonatale, avec une fréquence de 7 à 13%.
- Morbidités élevées essentiellement des séquelles neuro-développementales
- Mortalité environ de 30%

II. FACTEURS DE RISQUE : [2,3]

- Les plus importants : **la colonisation bactérienne inappropriée** de l'intestin (dysbiose : déséquilibre entre les bactéries commensales protectrices et les bactéries opportunistes nocives), **immaturité et fragilité** du tube digestif, la formule de **la nutrition entérale, la prématurité et le très faible poids de naissance**.
- Autres :
 - Hypoxie périnatale : l'asphyxie périnatale, l'hémorragie maternelle en per-partum, la prééclampsie.
 - Anamnèse infectieuse positive : chorioamniotite, la rupture de la poche des eaux > 36 heures.
 - Hypoxie prolongée : la cardiopathie congénitale cyanogène, pathologies pulmonaires (MMH+++ , malformations congénitales), l'hypotension artérielle, le canal artériel persistant.
 - L'hypothermie, l'infection néonatale non maîtrisée, alimentation hyper-osmolaire, alimentation entérale mal conduite (retardée ou une augmentation trop rapide des rations alimentaires), le cathéter ombilical, la polyglobulie, les transfusions sanguines, l'utilisation de l'indométacine/ibuprofène, antibiothérapie à large spectre, la toxicomanie maternelle.

III. DIAGNOSTIC DE L'ECUN :[4, 5]

Le diagnostic de l'ECUN repose sur une suspicion clinique accrue, étayée par des preuves radiologiques et biologiques (tableau I).

1. Présentation clinique : non spécifique

Des signes gastro-intestinaux : intolérance digestive, augmentation des résidus gastriques (RG), distension abdominale, vomissements bilieux, selles glaireuses ou glairo-sanglantes afécales.

Des signes généraux systémiques: irrégularités respiratoires dont les apnées, bradycardie, cyanose, instabilité thermique, léthargie.

Formes évoluées de l'ECUN: sensibilité abdominale, aspect bleuté tendu luisant de la paroi abdominale (péritonite ou perforation intestinale), des anses intestinales palpables, rectorragies manifestes ou occultes, augmentation des besoins ventilatoires, mauvaise circulation périphérique, hypotension artérielle voir même un état de choc.

2. Examens complémentaires :

2.1. Données biologiques

CRP/PCT : élevées

NFS : hyperleucocytose, leucopénie, neutropénie, thrombopénie

GDS : acidose métabolique, lactates élevés

Glycémie : hypo ou hyperglycémie

Ionogramme sanguin + fonction rénale : troubles électrolytiques, insuffisance rénale

Bilan infectieux complet : hémoculture+++, ECBU, PL, coproculture

Bilan d'hémostase (formes évoluées)

2.2. Preuves radiologiques : (voir figures)

Les clichés à demander :

- **Abdomen sans préparation (ASP) de face**
- **ASP de profil avec des rayons horizontaux ou décubitus latéral gauche**

- Stade initial : dilatation manifeste des anses intestinales (aéro-grêlie et aérocolie), épaissement des espaces inter-anses (œdème au niveau de la paroi intestinale) (figure 1a), aspect d'anses figées du fait d'un iléus paralytique réactionnel (la même place sur différents clichés) (Figure 1b).

- Pneumatose intestinale pathognomonique : infiltration gazeuse sous muqueuse et ou sous séreuse donnant un aspect dédoublé ou grignoté de la paroi intestinale (Figure 2).



- Pneumatose portale (Aéroportie) pathognomonique : Infiltration gazeuse des vaisseaux portes (Figure 3).
- Pneumopéritoine : croissant gazeux sous diaphragmatique (Figure 4b ASP de face en position proclive) ou grisaille plus évident en regard de l'aire hépatique (Figure 4a : ASP en position couchée), plus visible sur le cliché de profil avec rayons horizontaux (Figure 4c).
- Un abdomen opaque sans gaz.



Figure 1a : ASP : aéro-grêle, aérocolie et épaissement des espaces inter-anses.



Figure 1b : ASP : image d'anses figées

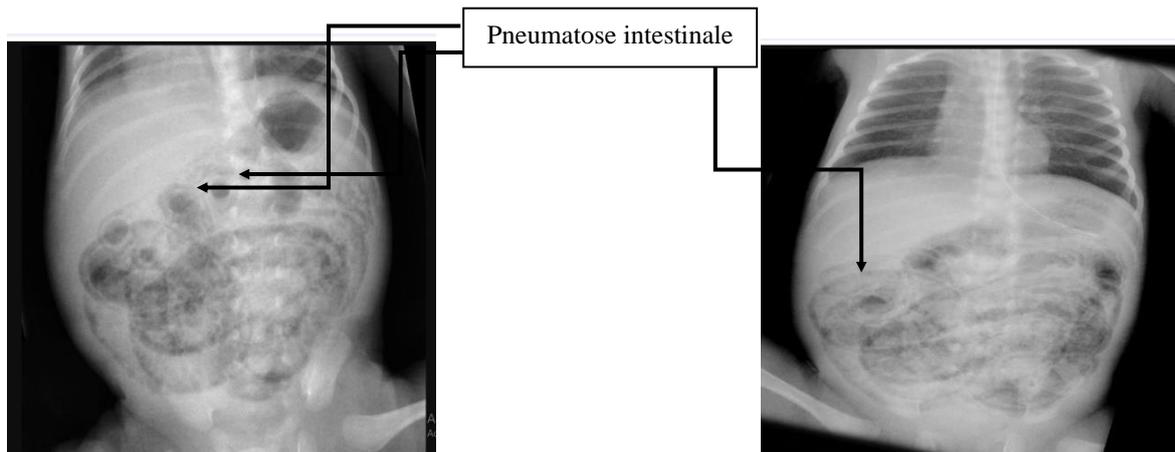


Figure 2: ASP - pneumatose intestinale.

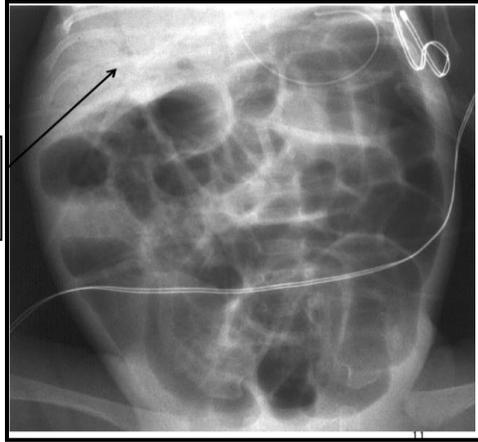


Figure 3 : ASP - pneumatose portale.

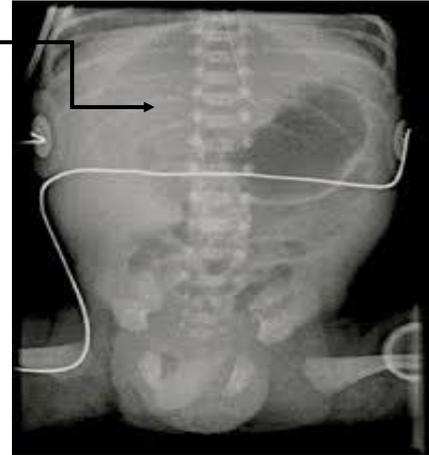


Figure 4a : ASP face : pneumopéritoine : grisaille en regard de l'air hépatique.



Figure 4b : ASP de face proclive : pneumopéritoine : croissant gazeux sous diaphragmatique.

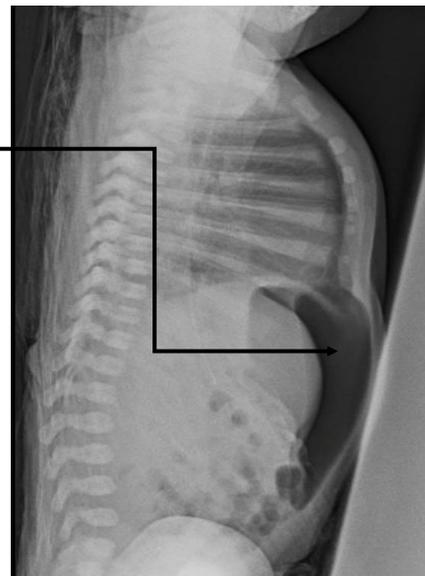


Figure 4c : ASP de profil ou rayons horizontaux : pneumopéritoine.

➤ **Apport de l'échographie doppler abdominale :**

- Augmenter la sensibilité de l'ASP à la phase initiale (Pneumatose pariétale)
- Evaluer la perfusion intestinale, l'épaississement de la paroi, présence d'un épanchement péritonéal ou d'une collection liquidienne localisée, la présence d'un péristaltisme, présence d'air dans le système porte.



IV. EVALUATION DE LA GRAVITE [2,3] :

Les critères de stadification de Bell modifiés (tableau I) sont utilisés pour classer la gravité de la maladie, ces critères définissent également les objectifs du traitement médical et chirurgical.

Tableau I : critères de Bell modifiés pour l'ECUN.

Stade	Signes systémiques	Signes abdominaux	Signes radiographiques
IA : suspectée	Instabilité thermique, apnée, bradycardie, léthargie	Résidus gastriques, ballonnement abdominal, vomissement, hémochésies.	Intestin normal ou dilaté, iléus léger
IB : suspectée	Idem	Idem, rectorragies	Idem
II A : confirmée (légère)	Idem	Idem, silence abdominal avec ou sans sensibilité abdominale.	Dilatation intestinale, iléus, pneumatose intestinale.
II B : confirmée (modérée)	Idem, acidose métabolique légère, thrombopénie.	Idem, avec ou sans cellulite abdominale ou masse au niveau de la fosse iliaque droite	Idem, avec ascite et aéroportie présente ou non.
III A : avancée	Idem, hypotension, bradycardie, apnées, acidose mixte, CIVD, neutropénie.	Idem, avec signes de péritonite, sensibilité abdominale marquée et ballonnement.	Idem
III B : avancée (perforation intestinale)	Idem	Idem	Idem avec un pneumopéritoine.

V. PRISE EN CHARGE : 3 volets (en fonction de la sévérité de la maladie)

1. **Traitement médical** : initial, dès la suspicion diagnostique. Rétablir les fonctions vitales et prévention de la progression de la maladie.

- **Mise en repos du tube digestif** : RPO + aspiration digestive douce (décompression intestinale)
- **Si présence d'un KTVO à enlever**
- **Alimentation parentérale exclusive sur KTC**
- **Correction des troubles métaboliques et électrolytiques**
- **Traitement antalgique I.V systématique**
- **Intubation et assistance respiratoire** : détresse respiratoire avec signes de gravité, instabilité hémodynamique, distension abdominale manifeste.
- **Traitement d'un état de choc**
 - Remplissage vasculaire par du sérum physiologique (10 à 20cc/kg) sur 30 à 60 minutes.
 - Drogues vaso-actives : privilégier la Dopamine en premier (vasodilatation mésentérique).
 - Correction des troubles de l'hémostase (Vitamine K, Transfusion de plaquettes, de PFC, de sang en fonction du taux d'hémoglobine et de l'état clinique).



- **Traitement antibiotique à large spectre:** selon l'écologie du service et adapté selon les résultats du bilan infectieux : elle couvre les **BGN,BGP** et les **anaérobies**.
 - **ECUN précoce dans le cadre d'une infection néonatale bactérienne précoce :** Céfotaxime, Ampicillin (Si état de choc ou hépatosplénomégalie ou acidose métabolique persistante), Gentamycine, Métronidazole (flagyl) dans les formes évoluées.
 - **ECUN tardive dans le cadre d'une infection associée aux soins :**
Imipenem (tienam), Amikacine, Metronidazole (flagyl) dans les formes évoluées
Ajout de la vancomycine en cas de suspicion d'une infection à StaphMéti-R.
- **Une surveillance à la fois clinique**(monitorage cardio-respiratoire et examen abdominal)**et radiologique doit être étroite et rapprochée pour détecter la progression de la maladie et éventuellement une perforation intestinale :** ASP de face : toutes les 6 à 8 h les premières 72h après le début de l'ECUN puis toutes les 12 à 24 h selon l'évolution clinique et tous les 2jours cliché en décubitus latéral gauche.
- **Réintroduction du régime** (Préférer le lait maternel +++) après normalisation de la radiographie abdominale dans les cas non chirurgicaux :
 - En cas de stade I de Bell : RPO et ATB pendant 3 jours
 - En cas de stade II de Bell : RPO et ATB pendant 7 à 10 jours.

2. Traitement chirurgical : [6, 7]

Nécessité de communication entre équipe de néonatalogie et de chirurgie pédiatrique avec évaluation du nouveau-né par le chirurgien. Une stabilisation du nouveau-né est obligatoire avant l'acte chirurgical.

2.1.Indications :

- **Indication absolue :** la perforation intestinale avec pneumopéritoine à l'ASP
- **Indications relatives :**
 - Signes cliniques indiquant une gangrène ou une nécrose intestinale : sensibilité abdominale, ecchymose, empatement, détérioration rapide de l'état clinique (surtout hémodynamique) malgré un traitement médical optimal.
 - L'anse figée sur l'ASP
 - Masse abdominale palpable
 - Erythème de la paroi abdominale
 - Aéroportie
- **A distance de la phase aigue :**
 - Un délai de 6 à 8 semaines
 - les sténoses intestinales, fermeture d'une stomie

2.2.Gestes :

Drainage péritonéal initial seul par une lame ondulée, pouvant être uni ou bilatéral (patient instable)

Laparotomie avec résection intestinale et anastomose ou entérostomie.



2.3. Durée du Repos digestif :

Dans les cas d'ECUN opérés, l'alimentation entérale est réintroduite au bout de 10 à 14 jours en moyenne de façon prudente et progressive et une opacification digestive est parfois utile.

VI. COMPLICATIONS DE L'ECUN :

1. **A court terme** : les infections de la plaie ou la déhiscence de la plaie, l'abcès intra-abdominal (hépatique+++) et la septicémie.

2. **A long terme** :

➤ **L'alimentation parentérale prolongée** : une cholestase + les infections associées aux soins.

➤ **Les sténoses intestinales séquellaires [7]**: 10 à 35% des ECUN sévères, plus ou moins étendues, l'intestin grêle et/ou le colon, apparaissent généralement entre 3 semaines à 3 mois qui suivent la résolution de l'épisode aigu de l'ECUN.

La symptomatologie évocatrice de sténose : vomissement +++, troubles du transit, distension abdominale.

➤ **Indications d'un lavement opaque aux hydrosolubles (4- 6 semaines)** :

-Cas avec prise en charge chirurgicale et surtout avant de rétablir une stomie

-Cas sévères pris en charge médicalement

➤ **Le syndrome du grêle court** : résection extensive aboutissant à moins de 40 cm d'intestin grêle, 25% des cas opérés, provoque des pathologies de malabsorption et des problèmes de motilité.

➤ **Les séquelles neuro-développementales** : La perméabilité augmentée de la barrière hémato-encéphalique aux cytokines pro-inflammatoires circulantes à cet âge peut engendrer la destruction de la substance blanche cérébrale de ces prématurés. Ces lésions sont plus fréquentes dans les formes graves de l'ECUN (au-delà du stade II de Bell), nécessitant un suivi prolongé (voir guide du parcours du suivi du nouveau-né prématuré)

A court terme : leucomalacie péri ventriculaire (LMPV)

A moyen et long terme : Retard du développement psychomoteur, infirmité motrice cérébrale, surdité, cécité.

➤ **Complications des entérostomies.**

➤ **Retard de croissance staturo-pondéral.**

VII. PREVENTION : [8, 9, 10, 11] ;

1. **En anténatal** :

- Prévenir si possible la prématurité (facteur de risque essentiel+++)
- Corticothérapie anténatale

2. **A la naissance** :

- Retard du clampage du cordon (prévenir l'anémie)
- Assurer une bonne thermorégulation, Eviter l'hypothermie+++

3. **En post natal** :

- Utilisation de protocoles d'alimentation entérale standardisés ont permis de réduire l'incidence et la morbi-mortalité liées à l'ECUN.



Protocole : Entérocólite ulcéro-nécrosante du prématuré.

- Effets bénéfiques d'une exposition précoce au colostrum et au lait maternel+++ , grâce à leur richesse en facteurs immuno-modulateurs (immunoglobulines : IgA sécrétoires, cytokines, facteurs de croissance et acides gras, mais aussi des souches bactériennes protectrices, des facteurs antioxydants, L-arginine, oligosaccharides (HMO), prébiotiques, lactoferrine).
- Alimentation trophique précoce dans les 48 h chez les nouveau-nés stabilisés : 20ml/kg/j de lait maternel.
- Eviter l'utilisation inappropriée d'antibiotiques et réduire leur durée si possible (perturbation de la flore bactérienne intestinale et augmentation de la virulence des bactéries opportunistes).
- Eviter les antihistaminiques et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Les bactéries opportunistes se développent dans les environnements non acides induits par ces médicaments.
- Indication standardisée des transfusions de concentrés de GR.
- Favoriser un environnement sain et protecteur.
- Réduire les nuisances sonores et lumineuses.
- Privilégier le contact peau à peau mère enfant (réduction des formes sévères et de la mortalité liées à l'ECUN).
- **Asepsie rigoureuse** : lavage hygiénique des mains+++.
- Supplémentation en probiotiques, prébiotiques (barrière intestinale protectrice et lutte contre la translocation de bactéries nocives à travers la muqueuse gastro-intestinale, bonne tolérance digestive du régime, réduction de la durée de séjour en réanimation, réduction des formes sévères d'ECUN et de la mortalité).
 - ✓ **En cours d'étude et d'expérimentation :**
 - Immunoglobulines par voie orale (IgG et IgA).
 - Supplémentation en L-arginine.
 - Acides gras polyinsaturés.
 - Acidification du lait artificiel.
 - Erythropoïétine et facteurs de croissance.



VIII. REFERENCE :

1. Ravi Mangal Patel, MD, MSc¹, Joanne Ferguson, BSc², Steven J. McElroy, MD³, Minesh Khashu, MBBS, FRCPCH, MD^{4,5}, Michael S. Caplan, MD; Defining Necrotizing Enterocolitis: Current Difficulties and Future Opportunities; *Pediatr Res.* 2020 August ; 88(Suppl 1): 10–15. doi:10.1038/s41390-020-1074-4.
2. Shuliang Zhao, Huimin Jiang, Yiqun Miao, Wenwen Liu, Yanan Li, Hui Liu, Aihua Wang et al. Factors influencing necrotizing enterocolitis in premature infants in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2024 Feb 29;24(1):148.
3. Alissa L Meister, Kim K Doheny and R Alberto Travagli. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Experimental Biology and Medicine* 2020; 245: 85–95.
4. Valpacosa M, Arnib D, Keir A, Aspirot A, Wilde J CH, Beasley S et al. Diagnosis and Management of Necrotizing Enterocolitis: An International Survey of Neonatologists and Pediatric Surgeons. *Neonatology* 2018;113:170–176.
5. Alysia Agnoni, Christine Lazaros Amendola. Necrotizing enterocolitis: Current concepts in practice. *JAAPA : Journal of American Academy of Physician Assistants.* 2017 Aug;30(8):16-21.
6. Sofia elManouniel Hassani^{1,2}, Hendrik J. Niemarkt³, Joep P. M. Derikx⁴, Daniel J. C. Berkhout^{1,2}, Andrea E. Ballón², Margot de Graaf² et al ; Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study; *European Journal of Pediatrics* (2021) 180:617–625; <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03892-1> /
7. Burnand KM, Indre Zaparackaite I, Lahiri RP, Parsons G, Farrugia MK et al. The value of contrast studies in the evaluation of bowel strictures after necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* (2016) 32:465–470.
8. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;9:CD003248.
9. Sharif S, Meader N, Oddie SJ et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;10: CD005496
10. Huo M, Liu C, Mei H et al. Intervention effect of oropharyngeal administration of colostrum in preterm infants: a meta-analysis. *Front Pediatr*, 2022; 10:895375.
11. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2020;12:1322.