



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 371

L'ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE NEONATALE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2018

PAR

Madame Hasna OUIRAR

Née le 15 Janvier 1992 à Bénimellal

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Entérocolite ulcéro-nécrosante; Nouveau-né ; Microbiote intestinal;
Stratégie thérapeutique; Prévention

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yessine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la
reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette thèse*

...



A l'Éternel, mon Dieu,

*Le Tout puissant de m'avoir aidé à arriver au bout de mes études
de médecine, lui qui m'a accompagné dès le début
jusqu'à la fin, il est mon ombre à ma main droite !*



A MA TRES CHERE MERE
MADAME FATIMA ISDAOUNE

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.
prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma
vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande
affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir,
ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant,
te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.*

Je t'aime maman.



A MON TRES CHER PERE
MONSIEUR MOSTAFA OUIRAR

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.



A MON FRERE ABDELGHANI

Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour Toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble Intelligent que tu es, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur.

A MA GRANDE SŒUR NOURA

Tu as été à mes cotés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissante. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à ton égard. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu te protéger, garder et renforcer notre fraternité.



A MA PETITE SŒUR AMINA

*Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs,
Puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité.
Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

A MA GRANDE MERE CHERIE

ZAHRA DAHMANI

*Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter
longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.*

LA MEMOIRE DE MES GRAND-PERES

ET MA GRANDE MERE

HADDA AFIFI, MOHAMED OUIRAR

ET MOHAMED ISDAOUNE.

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents.
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.*



***À MES CHERS ONCLES, TANTES,
LEURS EPOUX ET EPOUSES A MES
CHERS COUSINS COUSINES***

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*



**À MES AMIS DE TOUJOURS : MERIAM, KHADIJA, AMAL,
FATIMA, IMANE, LAMIAE, YOUSSEF, HICHAM.**

*... En souvenir de notre sincère et profonde amitié
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A Tous mes chers amis et mes collègues de l'Université
de Médecine de Rabat ;*

Et à tous ce qui ont enseigné moi au long de ma vie scolaire ;

**À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI
OMIS DE CITER**





Remerciements

*Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement
au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements
et du soutien de plusieurs personnes, à qui je tiens
à dire profondément et sincèrement merci.*

*Mes sentiments de reconnaissance vont en premier lieu
à l'endroit de mes promoteurs,*



A notre maitre et président de thèse
Monsieur le Professeur ZOUHDI MIMOUN
Professeur de microbiologie

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant
de présider le jury de notre thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et
notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et
humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre
profonde gratitude*



***A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Sekhsokh Yassine
Professeur de microbiologie***

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre encadrement,
et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu
en toute Circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance malgré
vos obligations professionnelles.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture
dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, Monsieur le Professeur, de trouver
dans ce modeste travail l'expression
de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance,
gratitude et de notre Profond respect.*



***A notre maitre et juge de thèse
Madame le Professeur Tellal Saida
Professeur de biochimie***

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.

*Nous vous sommes très reconnaissant de la spontanéité et de
L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande
Reconnaissance et de notre profond respect.*



A notre maitre et juge de thèse
Madame le Professeur NAZIH MOUNA
Agrégé en Hématologie

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre
charisme et vos qualités humaines font de vous une grande professeure
et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Permettez nous, Chère Maître de vous exprimer notre profond respect et
notre sincère gratitude.*



A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le Professeur
Abilkasem Rachid
Professeur Agrégé en pédiatrie

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous
nous faites En siégeant dans ce jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissant de la spontanéité et de
L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, chère Maître, à l'assurance de notre respect et de
Notre reconnaissance.*



***A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat***

*Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études
et je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble
de mes professeurs et maîtres et tous ceux qui ont contribué
un jour à notre éducation et formation de médecin.*





Abréviations

ABREVIATIONS

7-AAD: 7-amino-actinomycine D

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Age gestationnel

AGN : Age gestationnel à la naissance.

AMP : Peptide Antimicrobien.

APM : Age post-menstruel

APN : Age post-natal.

ARN : L'acide ribonucléique.

ARNr 16S: 16S ribosomal RNA subunit.

CaCo-2 : cellules épithéliales colorectales.

BOS : Broadland optical spectrometry.

CD : Cellule dendritique.

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CPS1 : carbamoyl-phosphate synthétase 1.

CRP : Protéine C réactive.

CS : Cronobacter sakazakii.

CSI : cellule souche intestinale.

DAPI : 4,6-diamidino-2-phenylindole.

DP : Drainage péritonéal

DPP : Drainage percutané péritonéal.

DTcaP : Vaccins combinés tétravalents

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante.

EGF : Epidermal growth factor

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay.

eNO : NO synthase endothéliale.

FOB : faecal occult blood.

H₂S : l'Hydrogène sulfuré

HTA : l'hypertension artérielle.

IC : Intervalle de confiance.

I-FABI : Intestinal fatty-acid binding protein

IgA : Immunoglobuline A

IκB : inihibitor factor-kappa B

IL : Interleukin

IM : intra-musculaire

INOS : Inductible NO synthétase

IV : intra-veineux

JNK: Jun N-terminal kinase

L-FABP: Liver-type fatty acid binding protein

LPS : lipopolysaccharide.

LTreg : Lymphocyte T régulateur.

miARN: micro-ARN.

NEC : Necrotizing enterocolitis.

NFKB: Nuclear factor-kappa B

NFKBIA: Nuclear factor-kappa B inhibitor alpha.

NMR: nuclear magnetic resonance

nNO : NO synthase neuronale.

NO : Oxide nitrique.

NOD : Nucleotide oligomerization domain

OmpA : protéine membranaire externe A

OMS : l'Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio.

PAF : Facteur d'Activation Plaquettaire.

PCA : Persistence du canal artériel.

PCR : Polymerase chain reaction.

PCT : Procalcitonine.

PN : Poids de naissance.

RCIU : Retard de croissance intra-utérin.

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SA : Semaine d'aménorrhée

SAA : Amyloïde sérique de type A

SCFA : Short-chain fatty acid

SCN : staphylocoque à coagulase négative

SPIR : Spectroscopie par proche infrarouge

TFF-3 : Trefoil factor.

UKNC-NEC: the UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis

USIN : Unité de soins intensifs néonataux.

VIH: Virus d'immunodéficience humaine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d'une villosité intestinale	10
Figure 2 : Structure représentant une jonction étanche et vue microscopique de celle-ci.	11
Figure 3 : Les « plis » intestinaux augmentant les surfaces.....	12
Figure 4 : Schéma montrant les différents segments de l'intestin grêle.....	13
Figure 5 : Schéma anatomique du côlon.....	17
Figure 6 : Age d'apparition de l'entérocolite est inversement lié à l'âge gestationnel à la naissance.....	22
Figure 7 : Schéma de la persistance du canal artériel (PCA) avec développement d'un shunt artério-veineux.....	26
Figure 8 : Pneumatose intestinal dans la région anale (pneumatose anale).....	27
Figure 9 : Risque relatif d'entérocolite en fonction du temps écoulé après la transfusion.....	31
Figure 10 : Prévalence et pourcentage de mortalité chez les nouveau-nés présentant une entérocolite ulcéro-nécrosante	35
Figure 11 : Incidence de l'entérocolite nécrosante sévère chez les bébés nés avant l'âge gestationnel de 32 semaines.....	37
Figure 12 : Système immunitaire intestinal : les cellules intervenant dans la composante adaptative de l'immunité au sein des plaques de Peyer	42
Figure 13 : Rôle de TLR4 dans la pathogénèse de l'ECUN	45
Figure 14 : Cinétique de la colonisation par les groupes bactériens recherchés par qPCR.....	49
Figure 15 : Analyse de la composition des communautés microbiennes associées à la muqueuse dans des échantillons (ECUN) et non (ECUN).	52

Figure 16 : Augmentation de l'apoptose chez cellules épithéliales colorectales (CaCo-2) prétraitées à l'OmpA +C. sakazakii / surnageant de cellules dendritiques (CD).....	54
Figure 17 : Abdomen (tendu et érythémateux) d'un enfant ayant une entérocolite nécrosante	64
Figure 18 : Chronologie de la libération de biomarqueurs sélectifs.....	66
Figure 19 : Surveillance de la calprotectine chez les nourrissons atteints de l'ECUN confirmée. Patient A, ECUN chirurgical stade IIIb ; Patient B, ECUN médicale étape Iia.....	67
Figure 20 : Bulles de gaz observées en échographie.	71
Figure 21 : Pneumopéritoine observé en radiographie	71
Figure 22 : Clichés d'abdomen sans préparation : aéroportie massive intra-hépatique (flèches).	71
Figure 23 : Algorithmes montrant Classification des formes d'onde spectrales documentant une altération progressive de la réflectance tissulaire et pourrait différencier de façon fiable la présence de la maladie au jour 9 de la maladie par et son absence au jour 1.....	74
Figure 24 : Médicaments les plus utilisés dans les schémas préopératoires et postopératoires.	81
Figure 25 : Effets du gingembre sur les villosités intestinales.....	87
Figure 26 : Risque associé à la chirurgie	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Agents causant une (ECUN).	19
Tableau II : Taux de maladie et de mortalité en fonction des catégories de PN en cas d'ECUN	29
Tableau III : Prévalence des variants génétiques codants pour IL1,IL4 récepteur, IL6 et IL10.....	44
Tableau IV : Flore fécale de nouveau-nés nés à terme non traités (n= 7) et traités par antibiotiques (n= 7).....	51
Tableau V : Classification de l'entérocolite ulcéro-nécrosante selon des données historiques, cliniques et radiographiques	72
Tableau V : Classification de Bell modifiée par Walsh et Kliegman.	73
Tableau VI : Complications chez les enfants atteints d'entérocolite ulcéro-nécrosante	77
Tableau VIII : Thérapie antimicrobienne intraveineuse pour le traitement de l'ECUN.....	82
Tableau IX : Caractéristiques cliniques, radiologiques d'un nourrisson " à risque"	88
Tableau X : Critères pour le diagnostic et le traitement de l'entérocolite ulcéro-nécrosante en fonction du stade	91
Tableau XI : Antibiotiques utilisés de façon empirique.....	101



Sommaire

Introduction	1
I. Historique	4
II. Rappel anatomique	6
1. Intestin grêle.....	6
1.1 Anatomie macroscopique.....	6
1.2 Anatomie microscopique	7
1.3 Moyens fixité.....	7
1.4 Rapports de jéjunum et de l'iléon	8
1.5 Anatomie topographique.....	9
1.6 Anatomie fonctionnelle.....	9
1.6.1 Anses grêles.....	9
1.6.2 Jonctions étanches.....	10
1.7 Vascularisation de jéjunum et de l'iléon	12
1.8 Innervation du jéjunum et de l'iléon	13
2. Colon.....	14
2.1 Anatomie macroscopique.....	14
2.2 Anatomie microscopique	15
2.3 Moyens de fixité du côlon.....	15
2.4 Anatomie topographique du côlon	16
2.5 Anatomie fonctionnelle du côlon	16
2.6 Vascularisation du côlon.....	17
2.7 Innervation	17
III. Epidémiologie	19
1. Agents pathogènes	19
2. Facteurs de risque	20
2.1. Facteurs de risque précoce	20

2.1.1. Prématuration	20
2.1.2. Pathologies de la mère	22
2.1.3. Hypoxie et ischémie	24
2.1.4. Maladies congénitales de l'enfant	25
2.2 Facteurs de risque tardifs	28
2.2.1 Poids de naissance	28
2.2.2 Anémie et transfusion	29
2.2.3 Alimentation	31
3. Distribution géographiques	33
3.1 Aux Etats Unis	34
3.2 Au Royaume uni	35
3.3 En Suisse	37
3.4 Au Canada	38
IV. Physiopathologie	40
1. Immunité cellulaire et immaturité de la barrière intestinale	40
1.1 Composition de la barrière intestinale	40
1.1.2 Couche de mucus	40
1.1.3 Cellules épithéliales	41
1.1.4 Lamina propria	41
1.2 Dysfonction immunitaire	42
2. Génétique	43
2.1. Interleukin1, récepteur d'interleukin4, interleukin 6 et interleukin10	43
2.2. Récepteur Toll-like (TLR)	45
2.3. Nuclear factor-kappa B (NFkB)	46
2.4. Carbamoyl Phosphate Synthétase Polymorphisme (CPS)	47
2.5. Tumor necrosis factor α	47

3. Microbiote intestinal et colonisation bactérienne	47
3.1. Colonisation bactérienne.....	48
3.2. Facteurs influençant le microbiote intestinal.....	49
3.2.1. Allaitement	49
3.2.2. Mode d'accouchement	50
3.2.3. Age gestationnel	50
3.2.4. Environnement	50
3.3. Microbiote intestinal en cas d'entérocolite nécrosante	52
3.3.1. Bactéries	53
3.3.2. Virus	58
4. Inflammation	60
V. Diagnostic.....	63
1. Diagnostic clinique	63
1.1 Signes généraux.....	63
1.2 Signes digestifs	63
2. Diagnostic biologique.....	65
2.1 Marqueurs biologiques non spécifiques de l'inflammation	65
2.2 Marqueurs « améliorés » non spécifiques de l'inflammation	66
2.2.1 Calprotectine fécale	66
2.2.2 Calgranuline C.....	68
2.2.3 Recherche des germes	68
2.3 Marqueurs intestinaux spécifiques	68
2.4 Nouveaux biomarqueurs spécifiques.....	69
3. Diagnostic radiologique.....	70
3.1 Abdomen sans préparation et échographie	70
3.2. Autres modalités radiologique	73

3.2.1. Spectroscopie par proche infrarouge (SPIR)	73
3.2.2. Spectroscopie optique à large bande (BOS)	74
VI. Complications	76
VII. Traitement	79
1. Modalités de traitement	79
1.1. Médication.....	79
1.1.1. Mise au repos complète de l'intestin et surveillance de l'état hémodynamique	79
1.1.2. Antibiotiques	79
1.1.3. Décompression abdominale	83
1.1.4. Greffe des cellules souches (SC)	83
1.1.5. Gingembre	85
1.2. Chirurgie	87
1.2.1. Drainage péritonéal (DP)	88
1.2.2. Laparotomie.....	89
2. Indications thérapeutiques	91
VIII. Prévention	93
1. Allaitement maternel	93
1.1. Oligosaccharides.....	93
1.2. Nitrates et nitrites	94
1.3. Lactoferrine	94
1.4. Glutamine	94
1.5. Facteurs de croissance	95
2. Suppléments alimentaires	95
2.1. Probiotiques.....	95
2.2. Prébiotiques.....	97
2.3. Supplémentation en arginine.....	99

3. Administration de l'Hydrogène sulfuré (H ₂ S)	100
4. Médication	100
4.1. Antibiotiques	100
4.2. Stéroïdes prénataux	101
5. Environnement	102
6. Recommandations vaccinales	103
Conclusion	105
Resumés	107
Bibliographie et Webographie	111



Introduction

L'entérocolite ulcéro- nécrosante (ECUN) est la maladie digestive la plus grave du nouveau-né prématuré et représente la 1ère cause d'urgence médico-chirurgicale en néonatalogie. C'est une maladie gastro-intestinale qui touche principalement des enfants nés prématurément et avec un faible poids avec une prévalence qui peut atteindre jusqu'à 12% [1]. Elle se caractérise par une inflammation intestinale aigüe 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.

Ainsi la mortalité pour cette maladie varie entre 20 et 50% selon les études [2], 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 actuellement en augmentation, 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.

A travers cette thèse, nous aborderons tout d'abord des généralités sur cette pathologie, puis la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. La dernière partie sera consacrée à la prévention.



I. Historique

En 1823, cette pathologie fut évoquée pour la première fois 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].

En 1850, la deuxième évocation ce fut 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.

En 1952, 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.

Dans les années 1970, les premières opérations chirurgicales ont été menées par Touloukian et Santulli.

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



II. Rappel anatomique :

1. Intestin grêle :

L'intestin grêle est constitué d'un tube allant du pylore (partie inférieure de l'estomac) situé juste au-dessus du nombril, jusqu'à la valve iléo-caecale qui se situe dans la région iliaque droite où il rejoint le gros intestin. L'intestin grêle est constitué de trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon [5,6]. Ces segments intestinaux ne possèdent pas tous la même structure au niveau de leur muqueuse.

Le duodénum (dont le nom provient d'un terme signifiant « d'une longueur de 12 doigts »), mesure 25 cm à peu près et se caractérise par la présence d'un petit bulbe appelé ampoule hépatopancréatique ou ampoule de Water. Cette ampoule s'ouvre à l'intérieur de la lumière duodénale (l'intérieur du duodénum) par l'intermédiaire de la papille duodénale majeure (appelée également grande caroncule). L'écoulement de la bile et du suc provenant du tissu pancréatique s'effectue par l'intermédiaire de cette grande caroncule et le débit du liquide est réglé par un muscle de forme circulaire : le muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique, appelé également sphincter d'Oddi [7].

Le Jéjunum et l'iléon : deuxième partie de l'intestin grêle, mobile, est constituée par le jéjunum et l'iléon (anses grêles).

1.1 Anatomie macroscopique

Les anses grêles ont l'aspect d'un tube cylindrique, décrivant une série de flexuosités, depuis l'angle duodéno-jéjunal jusqu'à l'angle iléo-cæcal. Elles mesurent environ 5 à 6,5 m de long et 3 cm de diamètre. Leur lumière s'ouvre

dans le cæcum par un orifice muni d'un repli muqueux (valvule de Bauhin). Les anses ont en commun :

- 2 faces convexes en contact avec les anses voisines ;
- Un bord libre convexe ;
- Un bord adhérent concave, en regard du quel le péritoine se continue par les feuillets du mésentère.
- Des villosités intestinales et des valvules conniventes, nombreuses sur le jéjunum mais absentes sur l'iléum terminal.

1.2 Anatomie microscopique

Les parois des anses grêles sont constituées de 4 tuniques superposées de dehors en dedans :

- Une séreuse péritonéale.
- Une couche musculaire longitudinale superficielle, puis circulaire profonde.
- La sous – muqueuse faite d'un tissu cellulaire lâche, permettant le glissement des couches adjacentes.
- La muqueuse, porte des amas de follicules lymphoïdes ou plaques de Peyer, siégeant surtout sur l'iléon terminal.

1.3 Moyens fixité

Le jéjunum et l'iléon sont des anses très mobiles, fixés seulement par :

- les extrémités (angle duodéno-jéjunal et angle iléo-cæcal),
- et un long méso : le mésentère.

1.4 Rapports de jéjunum et de l'iléon :

➤ Rapports péritonéaux :

Se font avec le mésentère ; c'est un méso qui relie les anses grêles et la paroi postérieure et véhicule leurs vaisseaux et nerfs.

➤ Rapports avec les organes voisins :

Les anses grêles entrent en rapport avec :

- En arrière : la paroi abdominale postérieure (la colonne lombaire sur la ligne médiane), dont elles sont séparées par les organes rétro-péritonéaux :
 - + Médiaux : gros vaisseaux pré vertébraux, aorte et veine cave inférieure ;
 - + Latéraux : reins, uretères, partie sous-mésocolique du duodénum et côlon, caeco-côlon ascendant à droite, côlon descendant à gauche ;
- En avant : la paroi abdominale antérieure dont elles sont séparées par le grand épiploon ;
- En haut : les organes sus-mésocolique : (foie, estomac, rate, pancréas) dont elles sont séparées par le colon et le méso-côlon transverse ;
- En bas : le côlon sigmoïde, et les organes du petit bassin : rectum, vessie, ligaments larges et utérus chez la femme ;
- A droite : le côlon ascendant ;
- A gauche : le côlon descendant.

1.5 Anatomie topographique

Les anses grêles occupent l'étage sous-mésocolique de l'abdomen. Il existe environ 16 anses grêles, en forme de U avec 2 branches presque parallèles (branche afférente et branche efférente).

- les anses proximales (2/5), constituent le jéjunum sont empilées de façon horizontale ; elles occupent la partie supérieure gauche de l'étage sous mésocolique de l'abdomen ;
- les anses distales (3/5), constituent l'iléum sont juxtaposées de façon verticale ; elles occupent la partie inférieure droite de l'étage sous mésocolique.

1.6 Anatomie fonctionnelle

1.6.1 Anses grêles :

- par leur motricité, provoquent l'évacuation du bol alimentaire dans le côlon ;
- assurent la dégradation des ingestions en bol alimentaires et sécrètent certaines enzymes catabolisantes ;
- absorbent : l'eau, le chlore, du sodium, du potassium des glucides à 99% dont l'absorption maximale a lieu au niveau du jéjunum ;
- et les lipides, les protides à 95%, l'absorption maximale a lieu au niveau de l'iléon terminal.

1.6.2 Jonctions étanches

L'ensemble de l'intestin grêle est donc couvert de villosités a raison de 20 a 40 par millimètre carre. Elles sont composées notamment d'une couche épithéliale unique de cellules cylindriques. Ces cellules sont liées les unes aux autres par des jonctions étanches (ou tight-junctions) [5,6].

Les villosités mesurent dans les 0,5mm de haut et possèdent en leur sein, en plus d'un réseau lymphatique, un réseau veineux et artériel. Par ailleurs, les villosités sont capables de mouvements et le font de manière régulière et coordonnée de manière à limiter la stagnation de l'eau à sa surface.

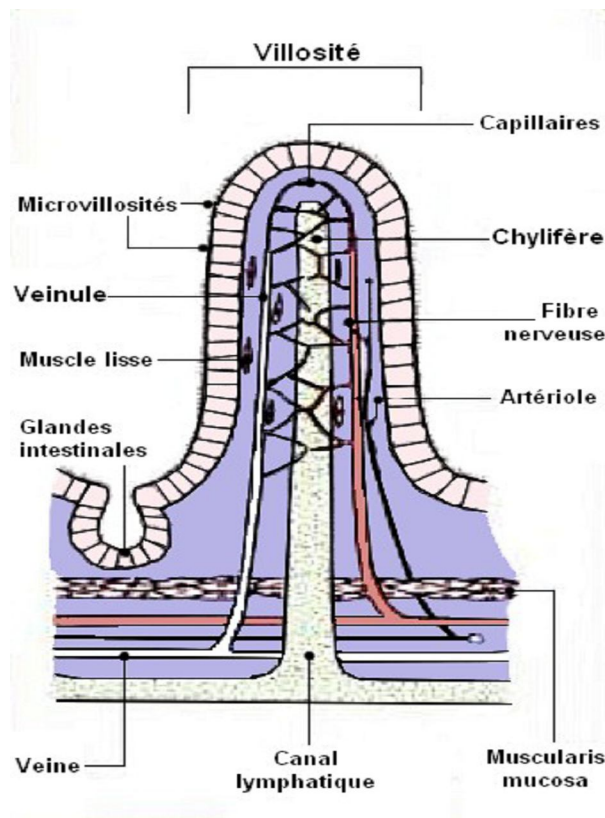


Figure 1 : Structure d'une villosité intestinale [8].

Les villosités sont composées d'entérocytes liées par des jonctions étanches.

Les jonctions étanches sont généralement situées au dessous de la surface apicale des cellules de l'intestin grêle. Elles ont pour rôle d'empêcher la diffusion de macromolécules mais aussi de limiter le passage de certaines molécules plus petites au niveau des espaces intercellulaires. Elles ont également d'autres rôles comme le maintien de la polarité des cellules. Elles sont composées de protéines qui encerclent la totalité de la cellule et entrent en contact avec ces mêmes protéines présentes sur les cellules adjacentes. Les principales protéines retrouvées sont l'occludine et la Claudine possédant chacune quatre hélices alpha transmembranaires [9].

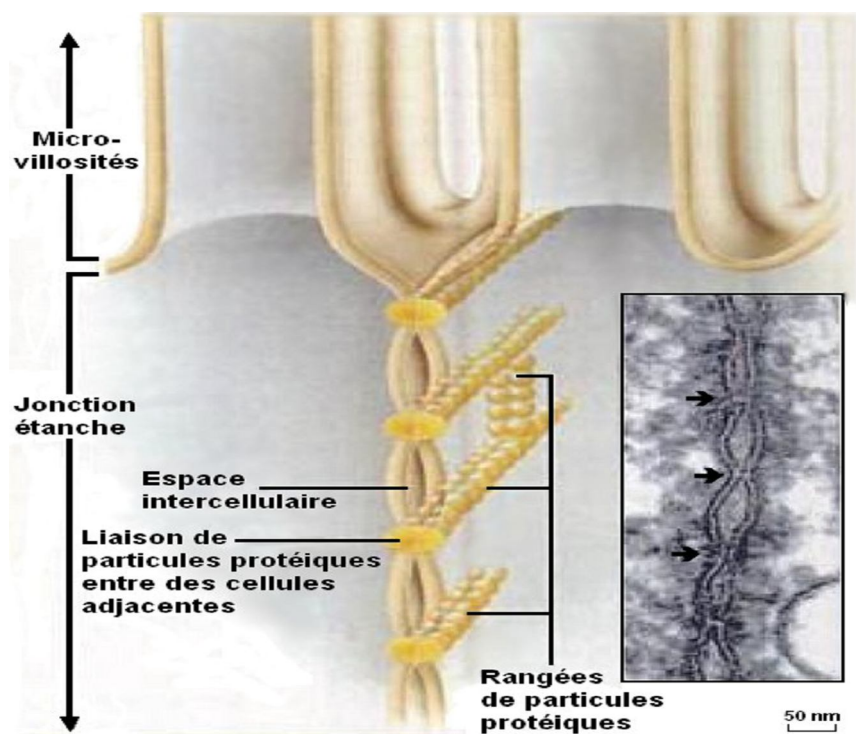


Figure 2 : Structure représentant une jonction étanche et vue microscopique de celle-ci [9].

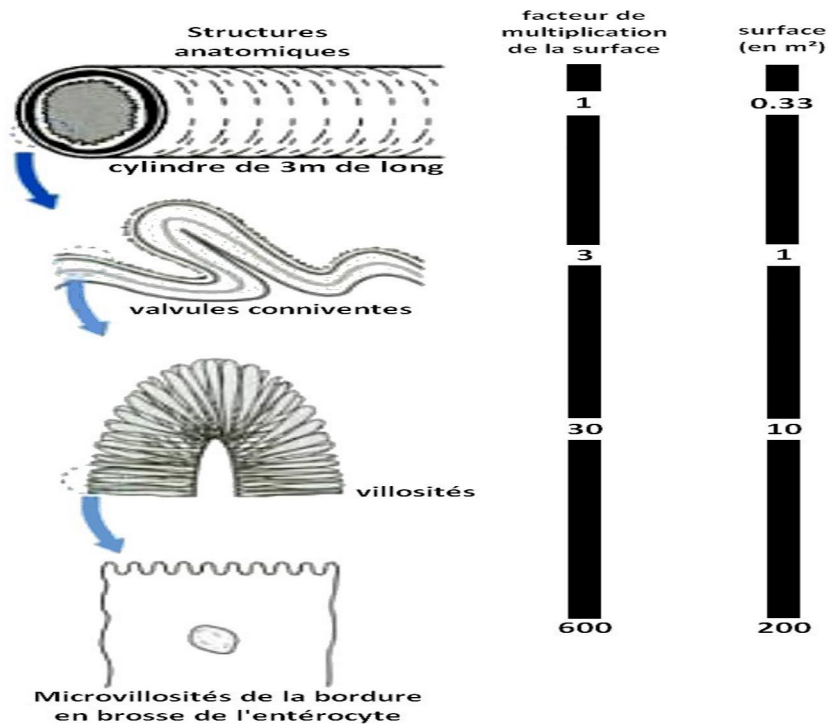


Figure 3 : Les « plis » intestinaux augmentant les surfaces [7].

En prenant comme référence l'intestin dans sa globalité, avec un facteur de multiplication de la surface de 1, on obtient grâce aux différentes ramifications une surface qui est multipliée par un facteur 600. Cette dernière passe en effet d'environ $0,33\text{m}^2$ à 200m^2 lorsque l'ensemble des sinuosités est prise en compte. Grâce à cette forme, la capacité d'absorption de l'intestin est fortement augmentée.

1.7 Vascularisation de jéjunum et de l'iléon

La vascularisation artérielle est assurée par les branches gauches (intestinales) de l'artère mésentérique supérieure.

Les veines, grossièrement satellites des artères, se drainent dans des troncs tributaires de la veine mésentérique supérieure et par là même du système porte.

Les lymphatiques comprennent trois réseaux anastomosés : un réseau muqueux un réseau sous muqueux et un réseau sous séreux qui se réunissent pour donner des collecteurs, très nombreux, arrêtés par 3 relais ganglionnaires : périphérique, intermédiaire et central. Ensuite le tronc iléal, véhicule la lymphe vers le tronc lombaire, gauche, puis vers l'origine du canal thoracique.

1.8 Innervation du jéjunum et de l'iléon :

La double innervation sympathique et parasympathique des anses grêles provient du plexus mésentérique supérieur.

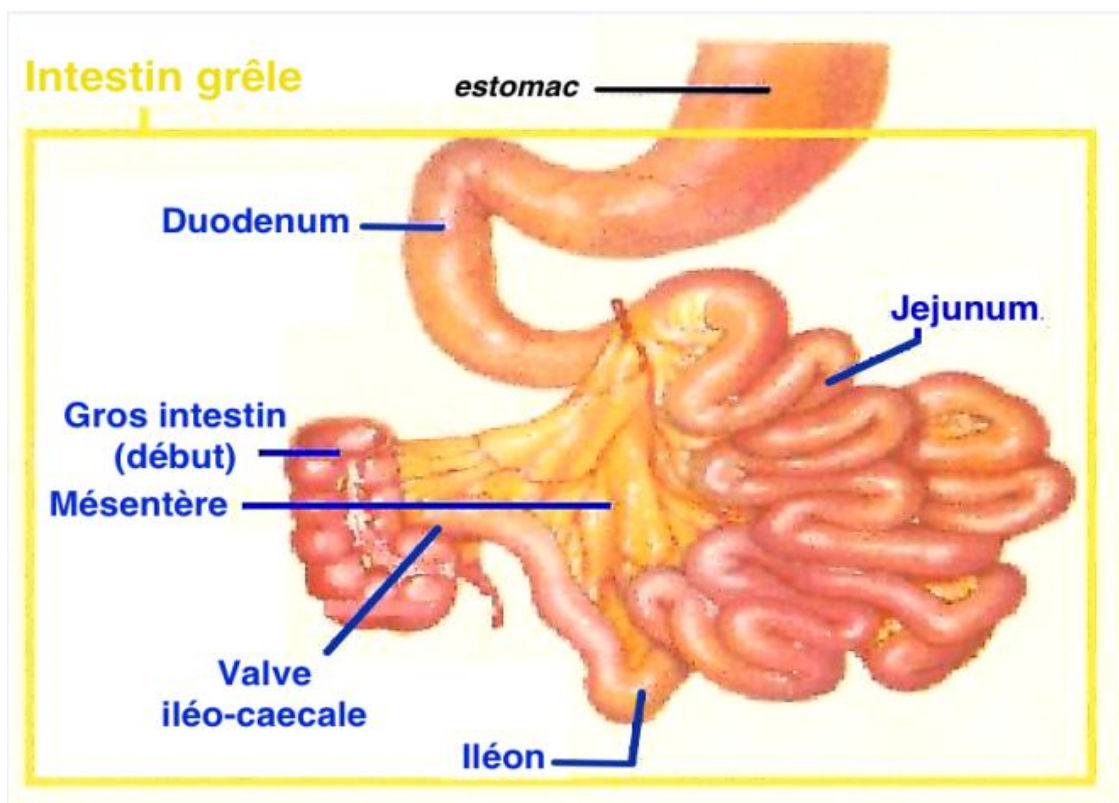


Figure 4 : Schéma montrant les différents segments de l'intestin grêle [10].

2. Colon :

2.1 Anatomie macroscopique

Le côlon est la partie du gros intestin comprise entre l'angle iléo-caecal et la jonction recto-sigmoïdienne. C'est un organe creux, dynamique, qui mesure environ 1,50m à 1,60m de long, son calibre diminue progressivement de 25-30cm au niveau du caecum à 12-15cm au niveau du colon sigmoïde. Il comprend 7 segments :

- Le cæcum est situé dans la fosse iliaque droite, auquel est appendu un diverticule : l'appendice vermiforme .Il constitue une assez volumineuse poche aveugle qui s'étend vers le bas, au-dessous d'un plan horizontal passant par la valvule iléo-cæcale. Il est libre dans la cavité abdominale et recouvert de péritoine sur ses deux faces dans son extrémité inférieure ; dans un petit nombre de cas sa face postérieure peut être rattachée au fascia postérieur du muscle iliaque par du tissu conjonctif. La valvule iléo-cæcale se situe à la jonction des faces postérieure et médiale de la partie supérieure du caecum. Elle comprend deux lèvres qui font protrusion dans la lumière colique et ont une forme semi-lunaire. La base de la valvule s'étend assez peu vers le versant grêlique, prenant là le nom de frein. C'est une structure totalement rétro péritonéale, en situation centrale et postérieure dans le pelvis, suivant de façon rigoureuse la concavité sacrée. Le rectum ne présente pas de structure haustrale mais développe des replis internes semi-lunaires (les valvules de Houston, deux sur la face latérale gauche, une seule à droite).

Le péritoine recouvre les faces antéro-latérales

- Le côlon ascendant, fixe verticalement ascendant dans la région lombaire droite ;

- L'angle droit, qui est infra-hépatique ;
- Le côlon transverse, oblique en haut et à gauche ;
- L'angle gauche, infra-splénique,
- Le côlon descendant, fixe, comportant 3 segments : i) lombaire, quasiment vertical, ii) iliaque, traversant obliquement la fosse iliaque gauche et iii) le côlon sigmoïde, décrivant une boucle de morphologie variable dans la cavité pelvienne.

2.2 Anatomie microscopique :

La paroi colique comporte 4 tuniques, superposées de dehors en dedans :

- la séreuse, constituée par le péritoine viscéral,
- la couche musculaire, formée de la superposition de 2 couches : une externe, longitudinale incomplète, épaisse, l'autre interne, circulaire ;
- la sous-muqueuse, lâche, plan de glissement entre les 2 couches adjacentes ;
- la muqueuse, dépourvue de valvules conniventes et de villosités contrairement à l'intestin grêle

2.3 Moyens de fixité du côlon :

Le côlon droit est fixé à la paroi abdominale postérieure par le fascia de TOLDT droit, le côlon transverse est relié à la paroi postérieure de l'abdomen par le méso-côlon, et le ligament gastro-colique le relie à la grande courbure de l'estomac, l'angle colique gauche est fixé par le ligament phrénico-colique gauche. Le côlon descendant est fixé à la paroi abdominale postérieure par le fascia de TOLDT gauche. Le côlon sigmoïde est fixé par un méso triangulaire reliant le colon pelvien à la paroi postérieure sur laquelle il s'insère par deux racines.

2.4 Anatomie topographique du côlon :

Le côlon est périphérique, dessinant un cadre colique. Son trajet est successivement ascendant dans la région ilio-lombaire droite (segment caeco-ascendant), transversal depuis l'angle hépatique jusqu'à l'angle splénique (anse transverse), descendant enfin dans la région lombo-iliaque et pelvienne gauches (segments descendant et ilio-pelvien). Les réalités embryologiques, pathologiques et chirurgicales incitent à ne considérer que deux segments coliques :

- d'une part, le côlon droit, entre la valvule iléo-caecale et le tiers moyen de l'anse transverse ;
- d'autre part, le côlon gauche, entre le tiers moyen de l'anse transverse et la jonction sigmoïdo-rectale.

2.5 Anatomie fonctionnelle du côlon :

Le côlon élabore et véhicule les matières fécales. Il y parvient par :

- la sécrétion d'un mucus qui protège et lubrifie sa muqueuse ;
- un phénomène d'absorption : de l'eau, et des chlorures de sodium essentiellement, mais aussi de certains glucides (lactose-saccharose). Une flore bactérienne qui assure la digestion et élabore des gaz. Ce rôle de déshydratation du bol fécal est dévolu au colon droit ;
- une fonction de motricité : par la succession d'ondes rythmiques péristaltiques et antipéristaltiques (stockage et brassage) du bol fécal. Les ondes propulsives provoquent l'évacuation des selles qui est assurée par le côlon gauche.

2.6 Vascularisation du côlon :

En fait, il convient d'opposer 2 portions de vascularisations différentes :

- le côlon droit, vascularisé par les branches de l'artère mésentérique supérieure,
- le côlon gauche, vascularisé par des branches de l'artère mésentérique inférieure.

Les veines suivent les artères du même nom. Les lymphatiques comportent plusieurs groupes ganglionnaires collecteurs : ganglions épi coliques, para coliques et intermédiaires.

La lymphe gagne les principaux amas ganglionnaires, rétro-pancréatiques, à l'origine des artères mésentériques concernées.

2.7 Innervation :

L'innervation du côlon est sous la dépendance des nerfs sympathiques et parasympathiques.

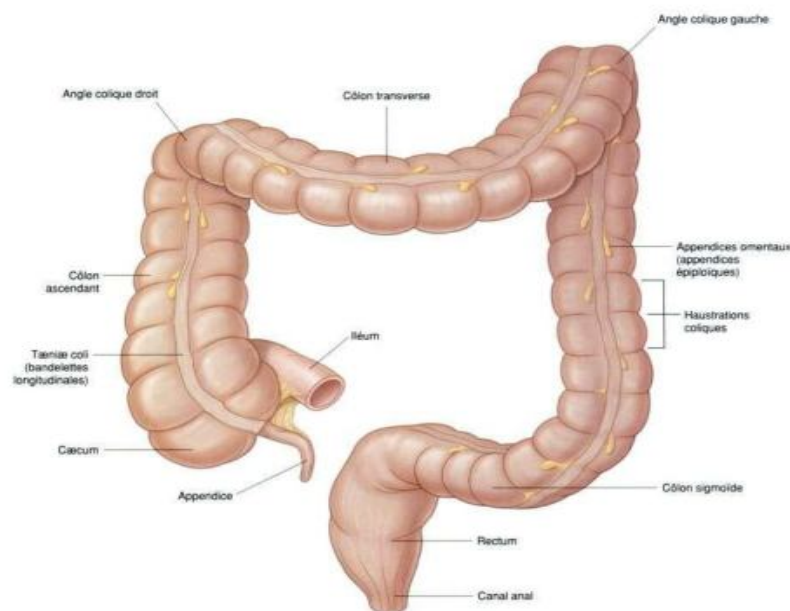


Figure 5 : Schéma anatomique du côlon [11].



Epidémiologie

III. Epidémiologie :

1. Agents pathogènes :

Tableau 1 : Agents causant une (ECUN) [12].

Groupes	Espèces
Gram-négatif	<i>Cronobacter sakazakii</i> <i>Klebsiella sp</i> <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gram-positif	<i>Staphylococcus epidermalis</i> <i>Clostridia species</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium butyricum</i> Staphylocoques à coagulase négative <i>Streptococcus</i>
Bactéries atypiques	<i>Ureaplasma</i>
Champignons	<i>Candida spp.</i>
Virus	<i>Rotavirus</i> <i>Norovirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Coronavirus (Torovirus)</i> <i>Entérovirus</i> <i>Astrovirus</i> <i>VIH</i>

2. Facteurs de risque :

Malgré la pertinence clinique de l'ECUN, il reste difficile de prédire les nouveau-nés prématurés qui sont plus susceptibles de développer une (ECUN), conduisant à un taux de morbidité et mortalité considérables. Par conséquent, il est important d'identifier les différents facteurs de risques de cette pathologie multifactorielle dont on ne connaît pas encore parfaitement la pathogénèse dans l'état actuel des choses. Cependant on distingue deux types de facteurs de risques précoces et tardifs.

2.1. Facteurs de risque précoce :

2.1.1. Prématurité :

Définition de la prématurité selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [13] :

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

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.

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, principalement l'entéocolite ulcéro-nécrosante.

Il n'y a que 9% des cas d'entéocolite 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.

Il a été établi une relation entre le terme de l'accouchement (exprimé en semaines d'aménorrhée) et le risque de développer une entéocolite nécrosante (figure 6) : plus l'enfant est né avant terme et plus il a de risque de développer cette pathologie [14].

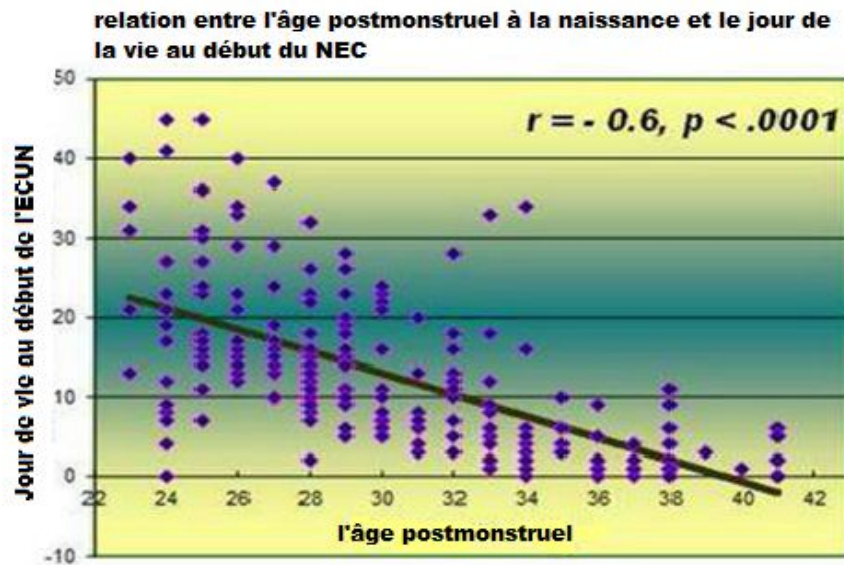


Figure 6 : Age d'apparition de l'entérocolite est inversement lié à l'âge gestationnel à la naissance [14].

2.1.2. Pathologies de la mère

2.1.2.1. Hypertension artérielle (HTA) :

C'est le cas notamment de l'hypertension artérielle révélée pendant la grossesse, susceptible d'affecter environ 5% à 8% des femmes enceintes, est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles, fœtales ou néonatale. Elle est classé dans les 3 catégories suivantes : l'hypertension gestationnelle (qui apparait après les 20 semaines d'aménorrhée), pré éclampsie (maladie multi viscérales caractérisée par une HTA et une protéinurie après 20 SA), et l'éclampsie qui se manifeste par des convulsions [15].

L'HTA maternelle réduit la perfusion placentaire, ce qui peut causer une hypoxie foeto-placentaire. L'hypoxie foetale pourrait entraîner à son tour un état hypoxique-ischémique dans l'intestin ou dans sa muqueuse dans la période

prénatale qui par conséquent associée à l'apparition de l'entérocolite ulcéro-nécrosante néonatale.

Une étude cohorte rétrospective a été menée en Taiwan entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2013 afin de déterminer si l'hypertension artérielle maternelle était un facteur de risque pour l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez les nouveau-nés.

L'étude a mis en comparaison 29013 patientes avec une HTA induite par la grossesse (7573 pour l'HTA gestationnelle, 20527 pour le pré éclampsie et 913 pour l'éclampsie) et 116052 patientes témoins [15].

Pour l'analyse multi variée, l'HTA maternelle était associée à un risque accru de développement de l'ECUN néonatale subséquente (Odds ratio [OR] 1,86, intervalle de confiance à 95% [IC] 1,08–3,21, P = 0,026). En outre, parité simple (OR 2,06, IC 95%: 1,12–3,77, P = 0,019), naissance avant terme (OR 5,97, IC 95%: 3,49–10,20, P <0,001), gestations multiples (OR 2,25, IC 95% 1,22 –4,14, p = 0,010) et le retard de croissance intra-utérine (RCIU) (OR 3,59, IC 95% 2,06–6,24, p <0,001) étaient des facteurs de risque indépendants pour le développement de la l'ECUN néonatale ultérieure.

2.1.2.2. Immunodéficience 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 [16].

2.1.2.3. 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 [17].

L'usage de certains médicaments (corticoïdes et antibiotiques) , l'accouchement par voie haute (césarienne) sont aussi incriminé d'après certaines études [18].

2.1.3. Hypoxie et ischémie :

Le prématuré est exposé à de nombreux stress périnataux tels que l'hypotension, l'hypoxie, l'hypothermie, l'alimentation, l'anémie, et cathétérisme des vaisseaux ombilicaux. Tous ces facteurs ont été postulés en tant que facteurs de risque de lésion ischémique de l'intestin néonatal.

Il est tentant de penser que certains de ces facteurs pourraient potentiellement entraîner le développement de l'ECUN via le réflexe du sceaue de plongée. (Réflexe avec dérivation circulatoire pour perfuser sélectivement le cerveau, le cœur et les reins au détriment des autres organes «non vitales»), dont on soupçonnait classiquement le principal mécanisme responsable des lésions ischémiques et de la nécrose intestinale néonatale. Un autre facteur qui soutient le rôle de l'ischémie dans la pathogenèse de l'ECUN est la découverte histopathologique fréquente de la nécrose de la coagulation. Le rôle de la microvascularisation et de l'hémodynamique dans la pathogenèse de l'ECUN, ainsi que de l'ischémie / reperfusion a été mis en évidence par Crissinger. Les modèles de bébés de rongeurs développés par Pitt et al. Utilisent également

l'asphyxie pour provoquer des lésions intestinales. Cependant, l'asphyxie seule ne suffit pas à déclencher l'ECUN dans ces modèles animaux : des stimuli supplémentaires sont nécessaires pour provoquer des lésions intestinales. On a déjà exprimé la crainte que de tels modèles ne soient pas représentatifs du type de l'ECUN le plus souvent observé chez les prématurés [19].

2.1.4. Maladies congénitales de l'enfant

2.1.4.1. Maladie congénitale cardiaque :

L'entérocolite ulcéro-nécrosante est pensé surgir dans le cadre d'un immature tractus gastro-intestinal avec une barrière muqueuse vulnérable qui est percée par une bactérie après une lésion initiale, provoquant une cascade inflammatoire qui aboutit à l'autoperpétuation des dommages tissulaires [20,21]. Les perturbations dans le flux sanguin splanchnique entraînant une mauvaise perfusion tissulaire et une hypoxémie contribuent probablement à l'agression initiale [22,23]. Les prématurés présentant une anomalie cardiovasculaire peuvent donc présenter un risque particulièrement élevé de développer une ECUN.

Une étude américaine a été réalisée chez des enfants prématurés atteints d'une maladie congénitale cardiaque et pesants 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 ulcéro-nécrosante). Cela nous montre clairement que les enfants prématurés et de faible poids ont plus de risque de faire une (ECUN) quand ils ont déjà une cardiopathie [24].

La persistance de ce canal artériel serait un facteur de risque pour l'entérocolite ulcéro-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 ulcéro-nécrosante [25].

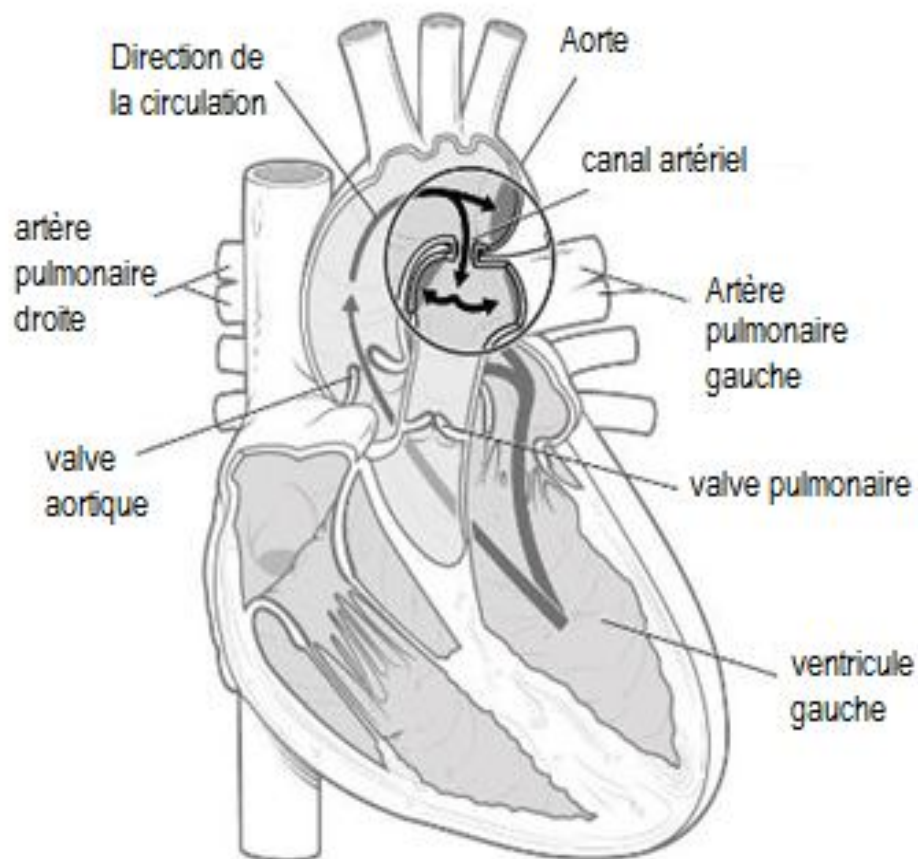


Figure 7 : Schéma de la persistance du canal artériel (PCA) avec développement d'un shunt artério-veineux [26].

2.1.4.2. Laparoschisis :

Un laparoschisis est une malformation congénitale de la paroi abdominale avec un défaut pariétal latéro-ombilical droit à l'origine de l'extériorisation des anses intestinales, le diagnostic est souvent posé lors du second trimestre de la grossesse par le biais d'une échographie [27]

L'ECUN après la réparation d'un laparoschisis est probablement multifactorielle. Il survient plus souvent chez les enfants présentant un dysfonctionnement intestinal plus grave, et chez les enfants retardant l'alimentation, ainsi que le faible poids à la naissance et les nourrissons qui ont eu un stress périnatal.

L'intime relation entre le laparoschisis et l'ECUN ne devrait jamais être oubliée et des mesures préventives doivent être effectuées. A notre connaissance, la pneumatose anale n'a jamais été décrit comme le signe clinique initial de l'ECUN. Même quand cette pneumatose anale est une découverte clinique si rare, la région anale devrait toujours être examinée chez les patients chez qui l'ECUN est suspecté [28].



Figure 8 : Pneumatose intestinal dans la région anale (pneumatose anale) [28].

2.2 Facteurs de risque tardifs :

2.2.1 Poids de naissance :

Bien que les soins néonataux des nourrissons ayant un faible poids à la naissance ont considérablement augmenté ces dernières années, L'entérocolite ulcéro-nécrosante (l'ECUN) reste l'une des principales causes de décès. Les progrès récents de la gestion néonatale ont inclus l'utilisation accrue de stéroïdes prénataux et horaires d'alimentation standard, facteurs pouvant influencer l'évolution de l'ECUN. Malgré la prévalence de cette maladie, il existe peu de données quantitatives sur le risque de l'ECUN et son taux de mortalité par rapport au poids à la naissance. On a cherché à utiliser des données de grandes base recueillies prospectivement auprès du Vermont Oxford Network afin de développer un système simple de catégorisation du poids à la naissance pouvant être utilisé pour prédire l'incidence de l'ECUN et la mortalité associée chez les nourrissons de faible poids à la naissance[29].

Un tel système de catégorisation basé sur le poids à la naissance pourrait aider à évaluer les résultats de l'ECUN d'un centre et faciliter les comparaisons entre les centres.

La mortalité hospitalière des patients ayant une ECUN (Tableau II) a également diminué de 42% dans la catégorie 1 à 15,9% dans la catégorie 4. Les catégories de poids à la naissance étaient les prédictifs les plus significatifs de la mortalité associée à l'ECUN ($P < 0.001$).

L'OR de mortalité associé à l'ECUN a augmenté significativement ($P < 0.001$) avec une catégorie de poids de naissance plus élevée. Le ratio des cotes de mortalité à la catégorie 1 n'était que de 1,2 (mortalité de base de 34% et mortalité avec l'ECUN de 42%) et a augmenté régulièrement jusqu'à 6,7 (mortalité de base de 2,6% et mortalité de 15,9%) dans la catégorie 4 [29].

Tableau II : Taux de maladie et de mortalité en fonction des catégories de PN en cas d'ECUN [29].

Catégories de poids de naissance	Poids de naissance (g)	ECUN	N°	Risque de l'ECUN (%)	Mortalité (%)	OR ajusté (95% CI)
1	501-750	Non	11,482	12.0	34.0	1.6 (1.4-1.8)
		Oui	1568		42.0	
2	751-1000	Non	15,424	9.2	10.7	3.6 (3.1-4.2)
		Oui	1569		29.4	
3	1001-1250	Non	17,731	5.7	4.1	7.5 (6.2-9.1)
		Oui	1063		21.3	
4	1251-1500	Non	22,212	3.3	2.6	9.9 (7.3-13.4)
		Oui	758		15.9	

2.2.2 Anémie et transfusion :

L'entérocolite nécrosante est une cause de décès parmi les prématurés, ces nourrissons constituent également une population extrêmement transfusée. Ces dernières années, un intérêt renouvelé pour les effets indésirables potentiels postérieurs à l'administration de produits sanguins, en particulier dans le contexte de l'association signalée entre la transfusion des culots globulaires et

entérocolite ulcéro-nécrosante (l'ECUN). Au cours des 15 dernières années, plusieurs études de cas et études rétrospectives montrent que jusqu'à un tiers des nourrissons ayant un faible poids qui développent une ECUN ont peut-être reçu une ou plus de transfusions de globules rouges dans les 24–72 heures précédant l'apparition de l'ECUN. Une recherche documentaire a été réalisée à l'aide des bases de données PubMed, EMBASE et Scopus. Pour éviter les biais dans l'identification des études existantes, des mots-clés ont été utilisés soigneusement sélectionnés avant la recherche actuelle de l'expérience anecdotique et de la rubrique Matière médicale de PubMed (MeSH) thésaurus.

Il y a augmentation d'évidences supportant l'association, bien que la question de la causalité reste toujours non résolue. McGrady et al étaient les premiers à remarquer l'association temporelle entre les transfusions des (CG) et l'ECUN. Ils ont enquêté sur 33 cas d'entérocolite ulcéro nécrosante dans leur unité de soins intensifs néonatales (USIN) en 1987 et ont retrouvé une augmentation de risque de l'ECUN après une transfusion [Odds ratio (OR) $\frac{1}{4}$ 15.1, 95% d'intervalle de confiance (IC) : 2.59–92.51].

Dans les années suivantes, une association temporelle a été notée dans un nouveau rapport de cas, Bednarek et al, ont également trouvé une preuve soutenant ; en comparant les pratiques transfusionnelles dans 6 (USIN), ils ont noté que les (USIN) avec moins de transfusions avaient une incidence plus faible d'ECUN que les (USIN) qui ont transfusé les prématurés plus fréquemment [30]

Ainsi une étude de type rétrospective de cas contrôles a été réalisée entre les années 2000 et 2008, afin de déterminer le délai d'apparition de l'entérocolite suite à la transfusion (analyse 24 heures, 48 heures et 96 heures après la

transfusion) [31]. On peut constater qu'il existe une relation temporelle entre la transfusion et l'apparition de l'entérocolite (figure 9).

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.

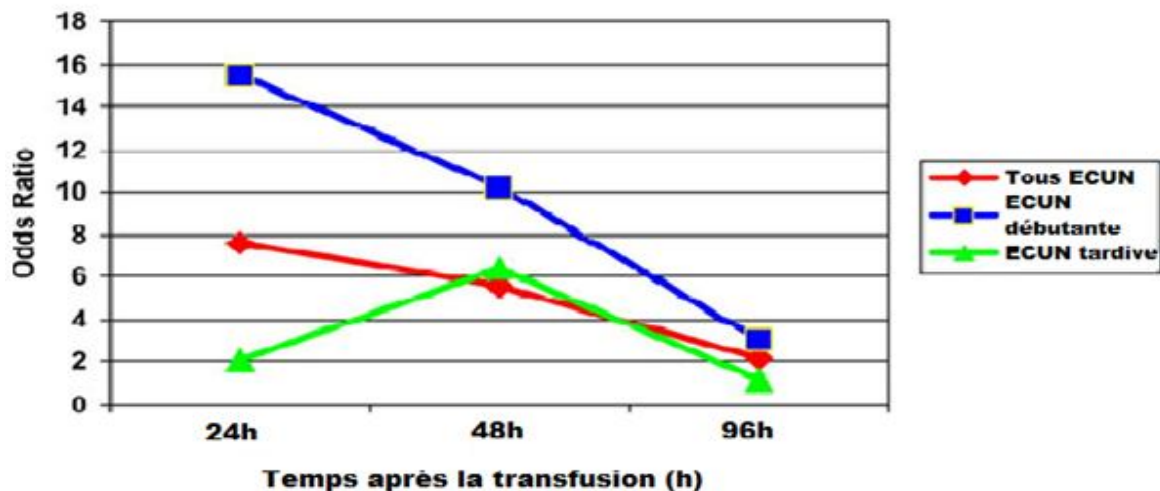


Figure 9 : Risque relatif d'entérocolite en fonction du temps écoulé après la transfusion [31].

2.2.3 Alimentation :

Comme autre facteur de risque tardif de l'entérocolite ulcéro-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.

2.2.3.1 Lait artificiel :

Les triglycérides sont le principal composant gras des préparations pour nourrissons, et leur digestion nécessite des lipases pancréatiques, qui peuvent être naturellement déficientes chez les nouveau-nés prématurés. Une hypothèse a considéré que l'ECUN se développe en partie à partir de l'accumulation des

triglycérides contenant d'acides gras insaturés à chaîne longue et partiellement digérés au sein des cellules épithéliales de l'intestin, ce qui entraîne un stress oxydatif et des lésions entérocytaires. On émet en outre l'hypothèse que l'administration d'une formule contenant des triglycérides réduits («graisses prédigérées») ne nécessitant pas d'action de la lipase pourrait réduire la gravité de l'ECUN. Pour tester ces hypothèses, une étude américaine a été faite dont le but d'induire l'ECUN chez des souris néonatales en utilisant trois formulations de graisse différentes, à savoir «graisse standard», «graisse prédigérée» ou «très faible teneur en graisse», et qui a déterminé que les souris nourries à la «graisse standard» avaient développé une (ECUN) sévère, qui était significativement réduite chez les souris nourries avec de la graisse «prédigérée» ou «très faible en gras». Le niveau d'expression de l'enzyme carboxyl-ester lipase, un enzyme critique pour la digestion des graisses, était significativement inférieur chez le nouveau-né par rapport aux chiots plus âgés, entraînant une digestion altérée des graisses [32].

2.2.3.2 Alimentation entérale :

D'après les études faites on sait que l'alimentation entérale de l'enfant prématuré joue un rôle sur l'incidence de l'entéocolite ulcéro-nécrosante [33]. 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 ciblée sur l'alimentation chez les enfants prématurés atteints d'entéocolite 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 [34].

3. Distribution géographiques :

L'incidence de l'entérocolite nécrosante est actuellement en augmentation. Cela s'explique par les progrès réalisés par les équipes soignantes en termes de soins chez les prématurés. 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.

La présence actuelle de l'ECUN est en fait une manifestation du formidable succès obtenu par les néonatalogistes dans leur capacité à maintenir en vie les prématurés à des âges gestationnels plus précoces. On estime actuellement à 15 millions le nombre de bébés nés prématurément chaque année, soit 11 % de naissances vivantes dans le monde.

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.

3.1 Aux Etats Unis :

Aux États-Unis seulement, le taux de prématurité correspond à environ 10% de toutes les naissances, avec des taux pouvant atteindre 13,23% chez les personnes noires d'origine non hispanique.

De vastes études multicentriques en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande, ont déterminé que l'incidence de l'ECUN pouvait atteindre jusqu'à 13% chez les nourrissons âgés de moins de 33 (SA) ou dont le poids à la naissance est $\leq 2,500$ g.

Fait intéressant, l'incidence de l'ECUN parmi les nouveau-nés extrêmement prématurés dans les centres universitaires américains a connu une stabilisation ou même une baisse d'environ 9% au cours des cinq dernières années, une tendance qui pourrait refléter une vigilance accrue et la mise en œuvre de stratégies d'alimentation normalisées. En dépit du fait qu'aucune prédilection pour le sexe, la race ou l'ethnie n'a été établie de manière concluante pour l'ECUN, on observe une incidence plus élevée de la maladie chez les bébés de sexe masculin de race afro-américaine que chez tout autre groupe démographique, ce qui pourrait être lié à une incidence plus élevée de prématurité chez cette population que dans la population américaine en général. L'incidence étant la plus élevée (13%) chez les nourrissons dont le poids à la naissance est $< 1\ 000$ g et un AG entre 27 et 34 (SA). En outre, la survie globale n'a pas changé au cours des cinq dernières décennies et la mortalité moyenne par l'ECUN est comprise entre 20 et 30%, la mortalité pouvant atteindre 50% chez les nourrissons nécessitant une prise en charge chirurgicale. Bien que la majorité des cas de l'ECUN surviennent chez les prématurés, un petit sous-groupe de bébés nés à terme ou peu de temps avant (c'est-à-dire ≥ 35 SA) développent des

signes et symptômes gastro-intestinaux de type ECUN, fréquemment en association avec d'autres conditions [35].

Une autre étude cohorte américaine a été réalisée pour estimer la prévalence de mortalité chez les nourrissons ayant une ECUN avec un PN>2500g et AG entre 36 et 39 SA, a démontré que parmi 1629 nouveau-nés près de la moitié des nourrissons présentent des anomalies congénitales majeures, cardiaques chromosomiques et autres, ainsi que des complications chirurgicales et un taux de mortalité de 11% [36].

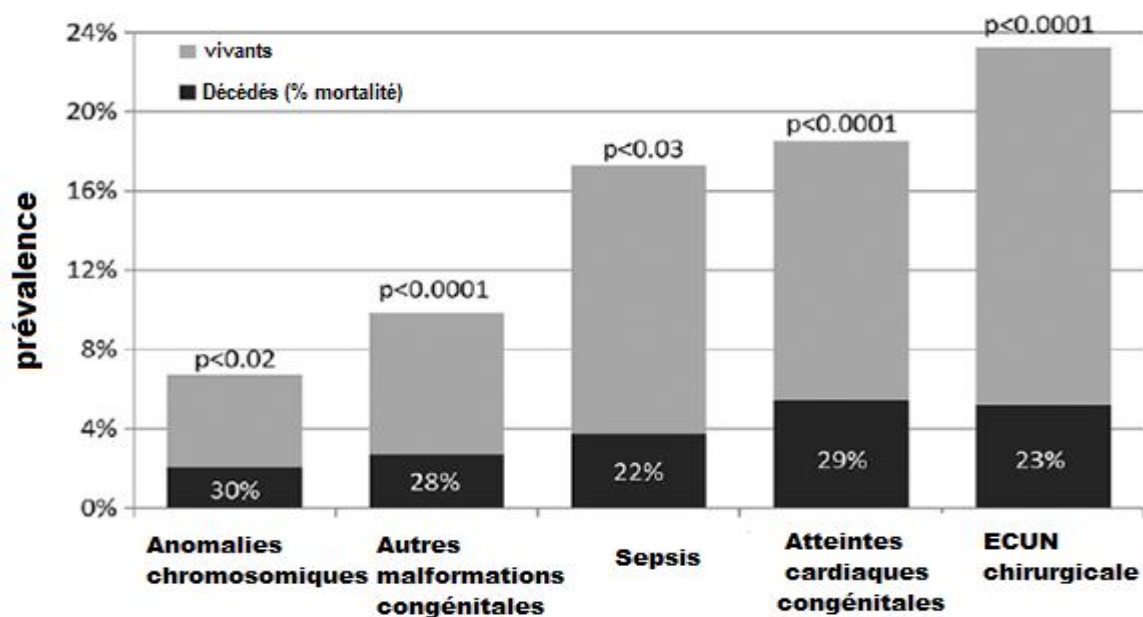


Figure 10 : Prévalence et pourcentage de mortalité chez les nouveau-nés présentant une entérocolite ulcéro-nécrosante [36].

3.2 Au Royaume uni :

Une étude de surveillance nationale de deux ans a été entreprise (étude britannique sur l'entérocolite nécrosante collaborative néonatale [UKNC-NEC]) chez des bébés nés en Angleterre afin de quantifier l'entérocolite ulcéro-nécrosante grave ou fatale confirmée par laparotomie, entraînant la mort, ou les

deux. Les données sur tous les bébés nés vivants admis dans les unités de soins néonataux entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2013 ont été obtenues à partir de la base de données nationale sur la recherche néonatale [37].

Dans le sous-groupe des bébés nés avant 32 semaines d'aménorrhée, on a effectué une analyse du score de propension de l'effet de l'alimentation avec du lait de leurs mères dans les premiers quatorze jours postnatals, avec ou sans lait de donneur humain et en écartant du lait maternisé d'origine bovine ou du lait fortifiant pour éviter le risque de développer d'une (ECUN).

Au cours de la période de l'étude, 118 073 bébés ont été admis dans 163 unités néonatales réparties dans 23 réseaux, dont 14 678 sont nés avant 32 semaines d'AG. Dans l'ensemble, 531 (0,4%) bébés ont développé une (ECUN) sévère, dont 247 (46,5%) sont décédés (139 après laparotomie). 462 (3,2%) des 14 678 bébés nés avant 32 (SA) ont développé une (ECUN) sévère, dont 222 (48,1%) sont décédés. Parmi les bébés nés avant 32 SA, l'incidence ajustée sur le réseau d'entérococolite ulcéro-nécrosante variait de 2,51% (IC 95% 1,13–3,60) à 3,85% (2,37–5,33), sans variation inhabituelle de l'incidence nationale ajustée de 3,13% (2,85–3,42), malgré des différences dans les pratiques d'alimentation. La différence de risque absolue pour les bébés nés avant 32 (SA) ayant reçu le lait de leur propre mère dans les 7 jours suivant la naissance était de -0,88% (IC à 95% de -1,15 à 0,61 ; risque relatif, 0,96, IC 95%, 0,060 à 0,78 ; Le nombre nécessaire à traiter pour prévenir un cas d'ECUN 114, IC 95%, 87 à 136). Pour les bébés n'ayant reçu aucun produit d'origine bovine dans les 14 jours suivant leur naissance, la différence absolue du risque était de -0,65% (-1,01 à -0,29 ; le risque relatif était de 0,61, 0,39 à 0,80 ; le nombre nécessaire pour traiter 154, 99 à 345). On n'a pas pu évaluer l'effet du lait de donneur humain car l'utilisation était faible.

L'incidence nationale d'ECUN sévère chez les bébés nés avant l'âge de gestation de 32 semaines était de 3,15% (IC 95% 2,87–3,43), et après ajustement en fonction de l'âge gestationnel, du score Z du poids à la naissance et de l'utilisation de corticostéroïdes prénatals, le taux de était de 3,13% (2,85–3,42). L'incidence a diminué avec l'âge gestationnel à la naissance, passant de 24 à 29 semaines, mais a peu changé par la suite (figure 11) [37].

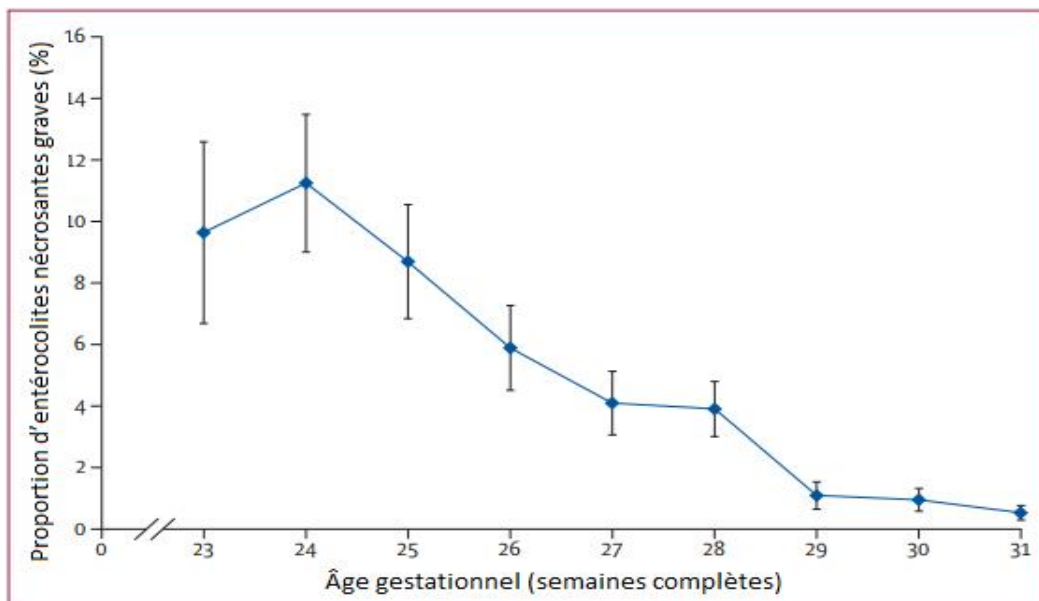


Figure 11 : Incidence de l'entérococolite nécrosante sévère chez les bébés nés avant l'âge gestationnel de 32 semaines [37].

3.3 En Suisse :

L'incidence générale était dans cette étude de 3,4 cas pour 10 000 naissances [38].

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.

On a observé 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.

3.4 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% [39]. La tendance de ces dernières années est une augmentation du nombre de cas d'entérocolite nécrosante chez les prématurés au Canada.



Physiopathologie

IV. Physiopathologie :

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques et médicales, la physiopathologie exacte et détaillée de l'entérocolite ulcéro-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. Immunité cellulaire et immaturité de la barrière intestinale :

1.1 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 9).

Il y a des échanges permanents qui se font entre le microbiote intestinal décrit ci-dessous 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 :

1.1.2 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, cette production de mucus contribue à la défense intestinale de l'immunité innée [40].

1.1.3 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.

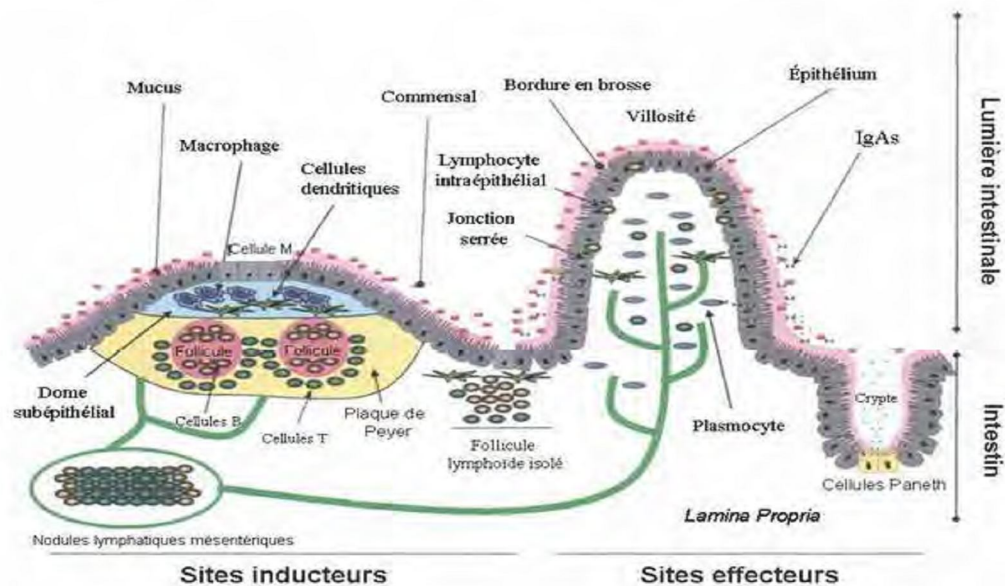
1.1.4 Lamina propria :

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 [41].

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 [34].



Fi

Figure 12 : Système immunitaire intestinal : les cellules intervenant dans la composante adaptative de l'immunité au sein des plaques de Peyer [42]

1.2 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, permet de déclencher une cascade inflammatoire, 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 β -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 [43].

2. Génétique :

Une prédisposition génétique sous-jacente à l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est de plus en plus reconnue.

Cependant, la majorité de ces études n'ont pas donné de résultats définitifs en raison des échantillons limités et de manque de validation. Malgré ces défis, il est important de comprendre la contribution de la variation génétique à l'ECUN afin de fournir de nouvelles informations concernant sa pathogénèse et permettant des soins ciblés chez les nourrissons présentant une susceptibilité inhérente.

2.1. Interleukin1, récepteur d'interleukin4, interleukin6 et interleukin10 :

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 [44].

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 (tableau III).

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.

Tableau III : Prévalence des variants génétiques codants pour IL1,IL4 récepteur, IL6 et IL10 [44]

	Enfants sans ECUN SS/SM/MM Allèles (Prévalence d'allèle mutant)	Enfants avec ECUN SS/SM/MM Allèles (Prévalence d'allèle mutant)
Nombre d'enfants	90	46
Interleukin-1 β	52/31/07 (0.25)	28/14/04 (0.239)
chaîne α du récepteur de l'interleukine 4	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)

Abréviations : S : Allèle de type sauvage
M : Allèle mutant

* P < 0.05

2.2. Récepteur Toll-like (TLR) :

Les (TLR) sont des récepteurs immunitaires innés qui contribuent à la défense de l'hôte en initiant une réponse inflammatoire à modèles microbiens conservés qui sont à la fois agents pathogènes envahissants et micro-organismes commensaux. Le tube digestif prématuré du nourrisson est caractérisé par une expression élevée de TLR4 sur l'épithélium intestinal.

L'activation de (TLR4) par des microbes dans la lumière intestinale entraîne des lésions de la barrière et une altération de la réparation, causant une translocation des bactéries luminales, qui interagissent ensuite avec (TLR4) sur la muqueuse des vaisseaux sanguins mésentériques, résultant à la vasoconstriction et à l'ischémie intestinale et par conséquent l'ECUN [45].

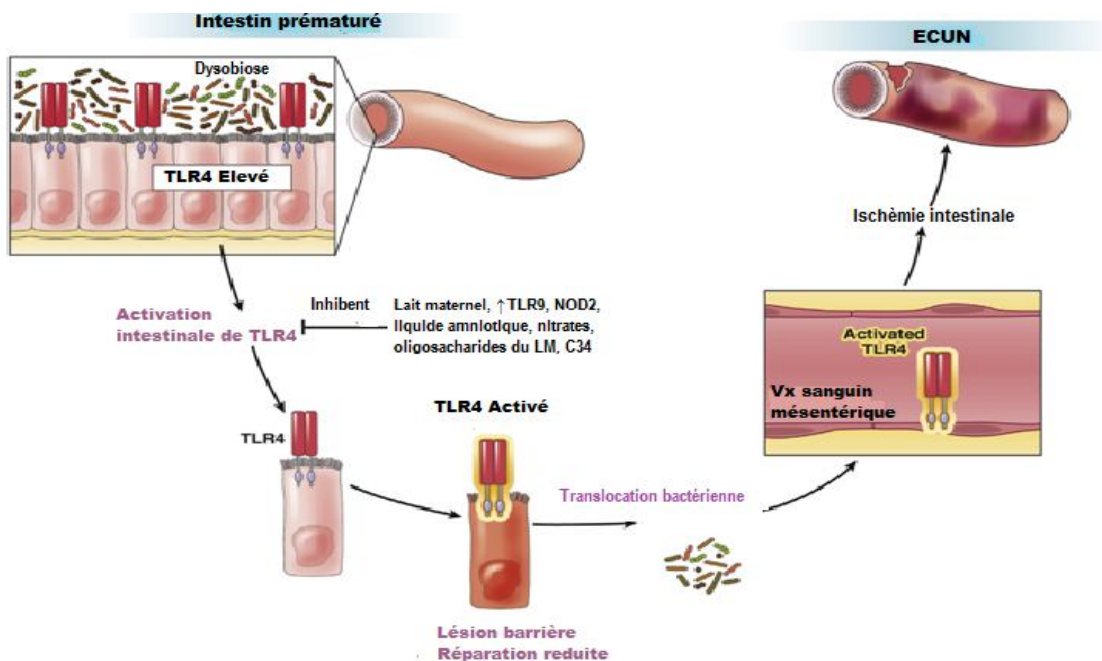


Figure 13 : Rôle de TLR4 dans la pathogénèse de l'ECUN [45]

2.3. Nuclear factor-kappa B (NFkB) :

NFkB est un facteur de transcription majeur qui régule l'expression de plusieurs gènes inflammatoires en réponse à l'activation des voies (TLR), (NOD) (Nucleotide oligomerization domain) et les interleukines. La (NFkB) est régulée en partie par une protéine inhibitrice appelée IκB qui se lie et séquestre (NFkB) dans le cytoplasme, empêchant sa translocation dans le noyau pour induire l'expression de divers gènes inflammatoires.

Les cellules épithéliales intestinales immatures ont des niveaux plus bas d'IκB, entraînant une diminution de l'inhibition de (NFkB) et un état pro-inflammatoire inhérent aux taux de NFkB dans le tube digestif avant terme. Ces cellules sont également significativement élevées dans la muqueuse intestinale des rats atteints de l'ECUN par rapport au groupe contrôles.

Sampath et al, ont observé des différences négligeables dans la fréquence des polymorphismes NFkB et NFkBIA chez les nourrissons avec et sans (ECUN). Plus précisément, ils ont constaté que le polymorphisme NFkB1 (g.Γ24519delATTG), qui code pour NFkB, était présent dans tous les 15 nourrissons avec l'ECUN contre seulement 166 sur 256 sans (ECUN) (100% vs. 65%; OU 1/1 ; IC à 95%: 2,1–1; p ¼ 0,003). À l'inverse, le polymorphisme NFkBIA (g.1004A4G), qui code pour l'inhibiteur la protéine IκB, était moins fréquente chez les nourrissons atteints de l'ECUN par rapport aux nourrissons sans ECUN (13,3% contre 49%; OR 0,16 ; ¼ IC : 0,04– 0,60 ; p ¼ 0,007). Ces résultats suggèrent que le polymorphisme NFkB1 (g.Γ24519delATTG) peut être nécessaire, mais pas suffisant pour le développement de l'ECUN, tandis que NFkBIA (g.1004A4G) peut-être protectrice pour l'ECUN [46].

2.4. Carbamoyl Phosphate Synthétase Polymorphisme (CPS) :

Comme les concentrations plasmatiques de L-arginine sont diminuées chez les prématurés atteints d'entérocolite nécrosante (ECUN).

Des recherches ont montré une transversion de nucléotide C-to-A (T1405N) dans le gène qui code pour la carbamoyl-phosphate synthétase 1 (CPS1) est corrélée avec les faibles concentrations plasmatiques en L-arginine chez les nouveau-nés.

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) [47].

2.5. Tumor necrosis factor α (TNF α) :

Le (TNF α) est augmenté dans le plasma des tissus ayant subi une hypoxie ou hypo-perfusion sanguine. Ainsi chez les enfants ayant une entérocolite ulcéro-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 α dans la pathogénèse de cette pathologie reste à ce jour encore indéterminé [46].

3. Microbiote intestinal et colonisation bactérienne :

Le microbiote aussi appelé flore commensale est l'ensemble des bactéries qui vivent au contact du revêtement cutanéomuqueux d'un hôte sans entraîner de désordre. Ces bactéries ne peuvent survivre qu'en présence de cellules humaines ou animales, car elles utilisent les produits du métabolisme de celles-ci pour se développer. On appelle ce type de survie : le commensalisme. La flore commensale se développe au contact de toutes les muqueuses de notre

organisme, chez tout individu, mais chaque muqueuse est colonisée par des bactéries de qualité et quantité différentes.

Concernant le microbiote intestinal dans l'entérocolite nécrosante, il y a trois notions essentielles à retenir [48] :

- 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.

3.1. Colonisation bactérienne :

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 redox 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.

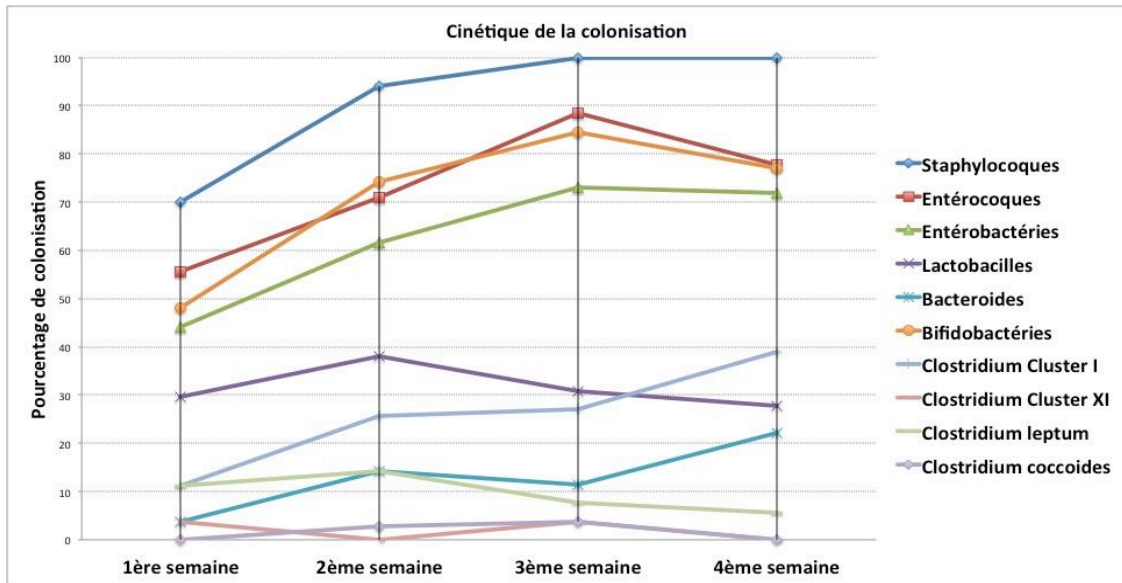


Figure 14 : Cinétique de la colonisation par les groupes bactériens recherchés par qPCR [49].

3.2. Facteurs influençant le microbiote intestinal :

3.2.1. Allaitement :

Les enfants nourris au sein présentent un microbiote riche en Bifidobactéries et Lactobacilles et une proportion moindre d'*E coli* et de *Clostridium difficile*. Les enfants nourris au lait infantile ont un microbiote plus complexe, les Bifidobactéries sont toujours très présentes mais en plus faible proportion que chez les enfants allaités et on retrouve une abondance importante de *Bacteroides*, *Clostridium* et *Staphylococcus* [50].

Le lait maternel, contrairement au lait de vache, est très riche en lactose. Le lactose entraîne une forte production d'acide lactique grâce au métabolisme microbien, ce milieu acide va favoriser la croissance des *Bifidobactérium* et *Lactobacillus*. Les oligosaccharides (Prébiotiques) du lait maternel sont également Bifidogènes [51]. Le lait maternel est de plus naturellement riche en bactéries commensales telles que des Staphylocoques, Streptocoques et Bifidobactéries.

3.2.2. Mode d'accouchement :

Les chercheurs ont identifiés des différences de composition du microbiote intestinal chez les nourrissons selon qu'ils soient nés par césarienne ou par voie naturelle. En effet, les enfants nés par voie vaginale présentent un microbiote proche du microbiote vaginal et fécal de leur mère tandis que ceux nés par césarienne sont exposés aux germes hospitaliers [52,53].

Ces études ont montré que les enfants nés par voie basse ont une forte proportion de *Lactobacillus* et de *Prevotella*. Les enfants nés par césarienne présentaient une plus faible proportion de *Bifidobactéries* et *Bacteroides fragilis* comparé aux autres et étaient par contre d'avantage colonisés par *Clostridium difficile*.

3.2.3. Age gestationnel :

Le terme de la grossesse semble également jouer un rôle dans la mise en place du microbiote intestinal. Les enfants nés prématurément ont un microbiote moins diversifié et les espèces anaérobies strictes semblent s'implanter plus tardivement que chez les nourrissons nés à terme. Toutefois, cela pourrait être du au fait que les prématurés naissent souvent par césarienne et reste hospitalisés plus longtemps avec souvent un traitement antibiotique [52,53].

3.2.4. Environnement :

L'environnement de l'enfant joue un rôle dans le développement de son microbiote, en effet il détermine l'exposition aux bactéries. Les procédures d'hygiène strictes dans les maternités pourraient être à l'origine d'une exposition diminuée de l'enfant aux microorganismes et entrainerait une colonisation retardée par les *Bacteroidetes* et *Bifiobacterium* [54]

Une étude a également mis en évidence qu'un nouveau-né ayant des frères et sœurs plus âgés présentait une abondance de *Bifidobactéries* plus élevée que les enfants uniques [52].

Une enfance dans un environnement de type ferme, avec présence d'animaux permettrait d'enrichir le microbiote et favoriserait la diversité [52].

3.2.5. Exposition aux antibiotiques :

L'antibiothérapie a pour effet délétère d'altérer considérablement le microbiote intestinal. Une étude réalisée par Penders et al [52] a montré que l'administration d'antibiotiques chez l'enfant durant le premier mois de vie entraîne une diminution de l'abondance de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides fragilis*. De plus, cette altération du microbiote peut favoriser par la suite la colonisation par des espèces pathogènes opportunistes résistante aux antibiotiques.

Tableau IV : Flore fécale de nouveau-nés nés à terme non traités (n= 7) et traités par antibiotiques (n= 7) [54].

	Enfants traités ^a			Enfants non traités		
	Nb enfants colonisés	Enfants colonisés		Nb enfants colonisés	Enfants colonisés	
		Médiane	Valeurs extrêmes		Médiane	Valeurs extrêmes
Flore aérobie						
Staphylocoque	6	7,3 ^{b,c}	5,4-8,8	4	7,5	7,1-8,0
Entérocoque	7	8,4	4,1-10,4	1 ^c	4,1 ^{c,d}	
Entérobactéries	6	9,8	6,3-10,8	5	11,1	7,2-12,5
<i>Lactobacillus</i>	0	nd ^b	nd	0	nd	nd
Flore anaérobie						
<i>Bacteroides</i>	2	8,1	7,0-9,1	3	8,1	8,1-10,2
<i>Clostridium</i>	1	7,2 ^c	nd	0	nd	nd
<i>Bifidobacterium</i>	3	9,0	6,2-10,4	0	nd ^d	nd

3.3. Microbiote intestinal en cas d'entérocolite nécrosante :

Une étude a été menée sur vingt-six enfants afin d'étudier la composition bactérienne quantitative de l'intestin d'enfants atteints de la pathologie.

Les 26 échantillons intestinaux ont été réévalués chez 19 nourrissons, dont 16 échantillons d'ECUN et 10 échantillons non (ECUN). Les séquences de gènes d'ARNr 16S bactériennes ont été amplifiées et séquencées. L'analyse a permis l'identification taxonomique et la PCR quantitative a été utilisée pour quantifier la charge bactérienne dans les échantillons [55].

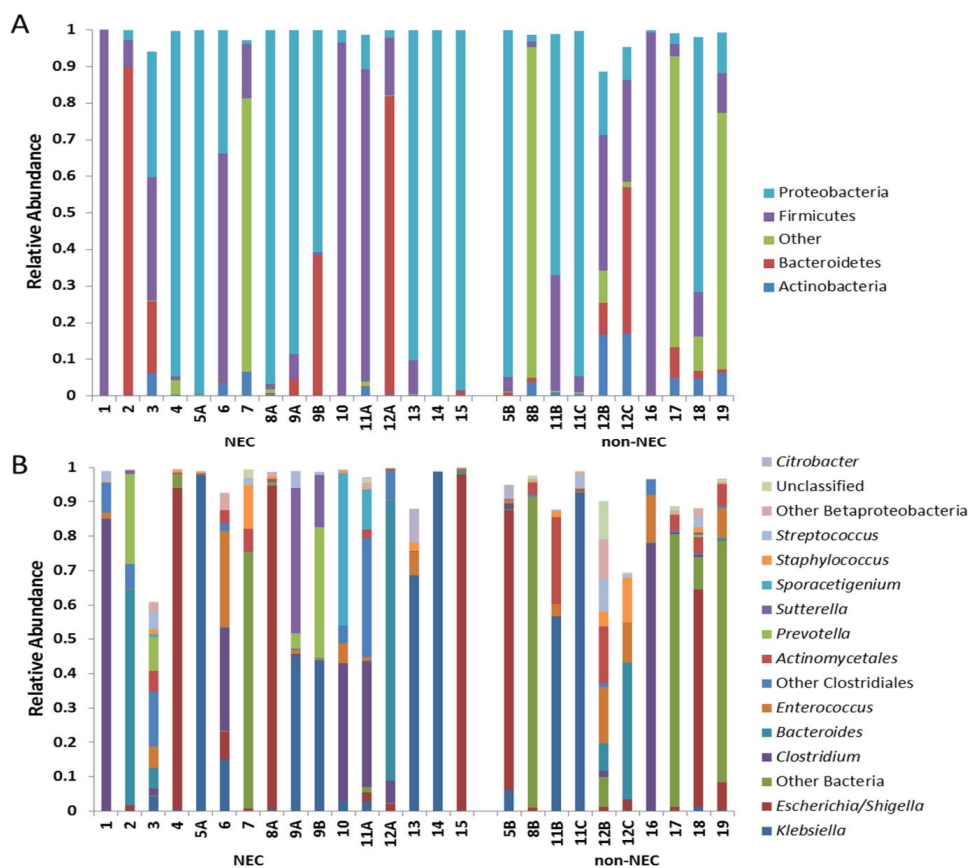


Figure 15 : Analyse de la composition des communautés microbiennes associées à la muqueuse dans des échantillons (ECUN) et non (ECUN) [55].

Affectations taxonomiques au niveau phylum et genre pour toutes les séquences sont illustrées à la figure 15. Comme indiqué, 82,7% des séquences ont été attribués aux trois phylums Protéobactéries bactériennes (45,5%), Firmicutes (25,7%) et Bacteroïdetes (11,5%). Un montant supplémentaire de 2,9% des séquences ont été attribuées à Actinobacteria, généralement de taxons que l'on trouve couramment sur la peau (par exemple, *Propionibacterium* et *Corynebacterium*). Au total, 11,8% ont été affectés au règne bactérien mais n'ont pas pu être affectés à un phylum. En général, la composition et la diversité des communautés microbiennes associées aux muqueuses observées dans cette étude, en particulier l'abondance relative phylum Firmicutes et Proteobacteria, étaient similaires aux communautés microbiennes fécales rapportées dans des études récentes sur les prématurés [55].

3.3.1. Bactéries :

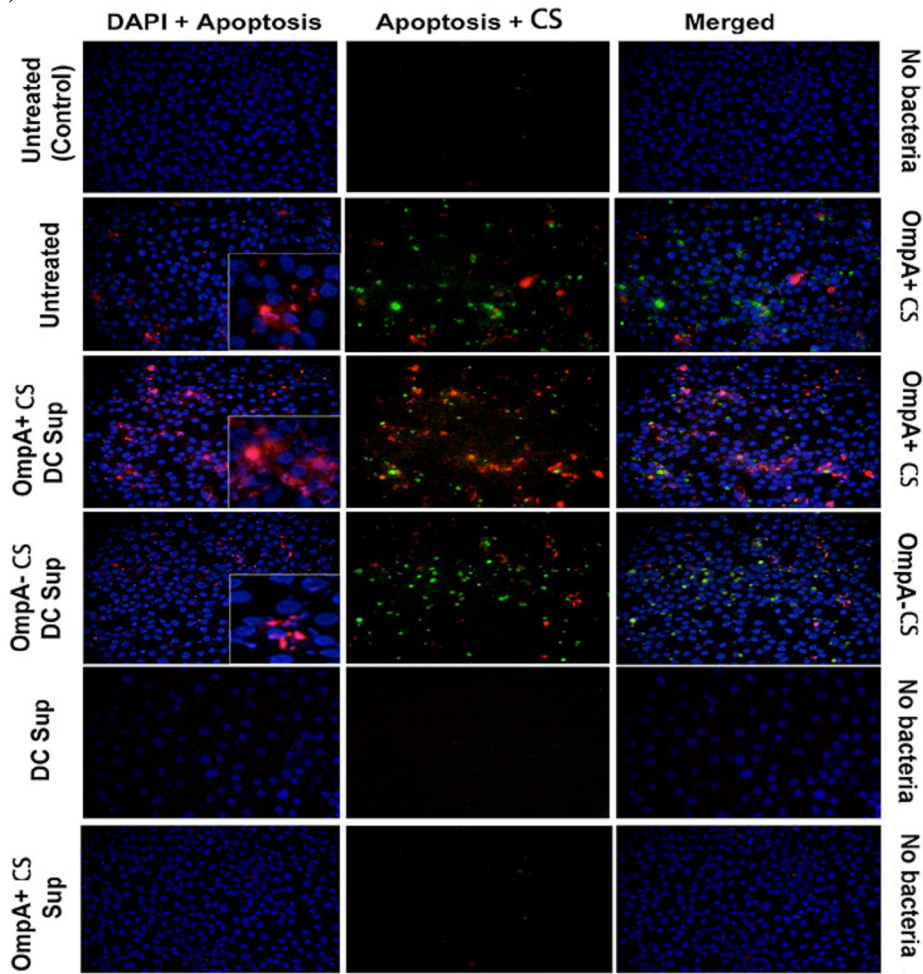
3.3.1.1. *Cronobacter sakazakii* :

Cette bactérie fait partie du grand phylum des Protéobactéries et plus précisément de la classe γ -Protéobactéries. C'est un bacille à Gram négatif, anaérobie facultatif. Il a été prouvé que c'est un agent pathogène retrouvé dans les cas d'entérococolite ulcéro-nécrosante, et notamment *Cronobacter sakazakii* [40].

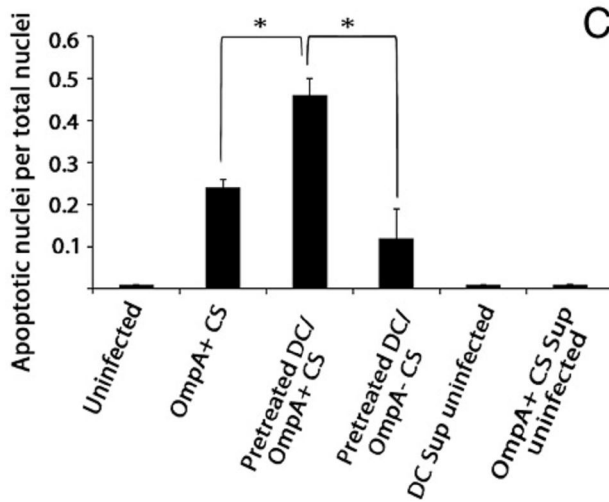
C. sakazakii se lie aux villosités de l'intestin grêle distal et peut induire l'ECUN par un effet toxique direct sur l'épithélium intestinal dans le modèle de rat. Le facteur de virulence le mieux caractérisé de *C. sakazakii*, est la protéine membranaire externe A (OmpA), qui se lie aux cellules épithéliales humaines et aux cellules endothéliales cérébrales et envahit celle-ci, tandis que son entérotoxine fonctionne de manière similaire au LPS et module l'activation du récepteur de type Toll 4. OmpA intervient également au recrutement de cellules dendritiques aux dépens des neutrophiles et des macrophages [40] conduisant à une lésion épithéliale par la production d'TGF β et l'activation d'inductible NO synthétase

(INOS).

A



B



C

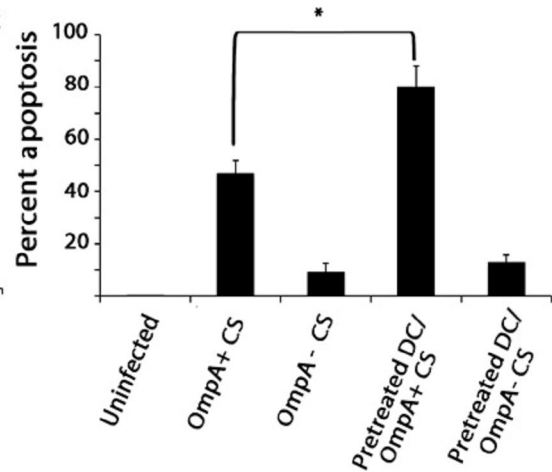


Figure 16 : Augmentation de l'apoptose chez cellules épithéliales colorectales (CaCo-2) prétraitées à l'OmpA +*C. sakazakii* / surnageant de cellules dendritiques (CD) [40].

Les cellules ont été déterminées par coloration TUNEL ainsi que par la méthode annexine-V / 7-amino-actinomycine D (7-AAD). Un prétraitement avec OmpA + *C. sakazakii* / surnageant de CD pendant 24 h avant l'incubation avec OmpA + *C. sakazakii* a significativement accru l'apoptose des entérocytes par rapport au prétraitement avec OmpA2 *C. sakazakii* / surnageant de CD ou cellules non traitées ($p < 0,001$ par le test ANOVA) (figure 16A). De plus, le prétraitement avec les surnageants seuls n'a pas induit l'apoptose dans les cellules CaCo2. La détermination quantitative des cellules apoptotiques a révélé que le prétraitement des cellules CaCo-2 avec le surnageant de OmpA + *C. sakazakii* / CD augmentait de 4 fois l'apoptose par rapport à OmpA2 *C. sakazakii* / le surnageant de CD, et par 2 fois comparé à OmpA + *C. sakazakii* seul (16B). Des résultats similaires ont été obtenus avec l'annexine-V / 7-AAD et la coloration à l'iodure de propidium (figure 16C et données non présentées). L'hypothèse est que la rupture de jonction étroite se produit en premier, suivie de l'apoptose des cellules en réponse à l'infection à *C. sakazakii* [40].

3.3.1.2. *Escherichia coli*

Bacille à Gram négatif, aéro-anaérobie facultatif, oxydase négative, mesurant de 2 à 4 μm de long et d'un diamètre d'environ 0,6 μm , c'est une bactérie normalement présente parmi la microflore digestive de l'Homme et des animaux à sang chaud.

E. coli est un organisme similaire, présent dans la flore intestinale normale ; chez les nourrissons atteints de l'ECUN, il a été isolé dans le sang dans jusqu'à un tiers des cas. Dans une étude, parmi les 27 enfants qui ont développé une (ECUN), 13 avaient *E. coli* à plus de 1% d'abondance relative dans au moins un échantillon prélevé dans 3-22 jours de vie ; 10 des 13 nourrissons sont décédés. La prochaine espèce la plus abondante, transportée chez 12 nourrissons (4 décès), était *Klebsiella spp* ; 2 cas de l'ECUN portaient à la fois *E. coli* et *Klebsiella spp* [56].

3.3.1.3. *Clostridium perfringens* :

Clostridium perfringens (anciennement connu sous le nom de *Bacillus aérogenes capsulatus*, *Bacillus welchii* ou *Clostridium welchii*) est une bactérie à Gram positif, formant des spores, anaérobie et en forme de bâtonnet [57].

C. perfringens colonise fréquemment l'intestin des prématurés au cours des deux premières semaines suivant l'accouchement. Les types A-E de *C. perfringens* forment 12 toxines différentes : toxines «majeures» (par exemple, α -toxine = phospholipase C), collagénase, protéase, hyaluronidase, désoxyribonucléase, entérotoxine et neuraminidase. L' α -toxine de *C. perfringens* augmente la perméabilité capillaire, induit l'agrégation plaquettaire, l'hémolyse, la myonécrose, diminue la contractilité cardiaque et est mortelle. *C. perfringens* a été identifié comme agent causal de l'ECUN dans 22% des cas dans une étude [12]. Comparativement au groupe témoin (n = 32), la maladie a débuté plus tôt dans la vie, le gaz veineux porte était plus commun (77%), l'évolution clinique plus sévère et le taux de mortalité deux fois plus élevé (44%). *C. perfringens* a été déclaré comme facteur de risque possible de l'ECUN car il a été reconnu par des techniques moléculaires au cours des deux premières semaines suivant l'accouchement chez 3 nourrissons qui ont développé ultérieurement la maladie.

3.4.1.3. *Clostridium difficile* :

C. difficile fait partie de la flore intestinale commensale chez l'homme mais a récemment attiré l'attention des chercheurs en raison de son rôle comme la cause la plus courante de diarrhée sévère et réfractaire associée aux soins de santé. Les deux toxines principales de *C. difficile*, TcdA et TcdB, perturbent le fonctionnement des cellules hôtes en inactivant les petites GTPases qui régulent le cytosquelette d'actine. Pendant la petite enfance, la colonisation asymptomatique par *C. difficile*, producteur de toxines, est courante et a été

associée à des modifications de la composition du microbiote intestinal. L'administration ou l'exposition à la flore humaine n'a aucun effet sur la colonisation et *C. difficile* provient de l'environnement de l'USIN plutôt que de la transmission par la mère. L'implication de *C. difficile* dans l'ECUN est controversée car les souches productrices de toxines de cette bactérie ne sont pas plus fréquemment retrouvées dans l'ECUN. Cependant, des cas d'association ont été décrits au cours d'une épidémie de *C. difficile* [12].

3.3.1.4. . *Clostridium butyricum* :

C. butyricum produit de l'acide butyrique par fermentation et une souche spécifique (MIYAIRI) est largement utilisée comme probiotique en Asie. Il peut être isolé du sol, des selles d'enfants et d'adultes en bonne santé, ainsi que du lait fermenté et des fromages. Le type E peut produire une neurotoxine et a été impliqué dans des cas de botulisme. Plusieurs rapports indiquent l'isolement de *C. butyricum* producteur de toxines à partir du liquide péritonéal, du sang et du liquide céphalo-rachidien de patients atteints de l'ECUN [58].

3.3.1.5. *Clostridium neonatale* et *Clostridia* species :

C. neonatale est une nouvelle espèce identifiée lors d'une atteinte d'ECUN flambée épidémique impliquant six nouveau-nés sur une période de deux mois dans une unité canadienne de soins intensifs néonataux. Ces souches étaient similaires en utilisant l'électrophorèse sur gel en champ pulsé. Semblable à *C. butyricum*, *C. neonatale* était significativement surreprésenté parmi les échantillons de muqueuse colique de porcelets prématurés avec (ECUN) [59].

Le séquençage du génome entier a identifié les mêmes quatre hémolysines gènes comme ceux décrits précédemment dans *C. butyricum*, ce qui suggère un mécanisme toxicogénique similaire [59].

Les *Clostridia* sont des bâtonnets à Gram positif mobiles anaérobies qui forment des spores. Ils peuvent être trouvés dans le sol et dans le tractus gastro-intestinal humain et peuvent être considérés comme faisant partie de la flore intestinale normale chez les nouveau-nés, en particulier les prématurés exposés à l'environnement de l'unité de soins intensifs néonataux (USIN) et les nourrissons nourris avec une préparation. Par conséquent, lorsqu'il est isolé pendant une maladie, il est difficile de déterminer s'il s'agit d'agents pathogènes ou d'une flore normale. Cependant, les patients ayant une ECUN avec des cultures positives pour *Clostridia sp*, ont une pneumatose intestinale plus étendue, une incidence plus élevée de gaz veineux porte, une progression plus rapide vers une nécrose plus grave et une perforation de l'intestin avec une mortalité plus élevée [12].

3.3.2. Virus :

3.3.2.1. Rotavirus :

Les rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae*, le virus a été identifié en 1973 par *Ruth Bishop*. Ce sont des virus non enveloppés de structure icosaédrique et à ARN double brin. En microscopie électronique, les virions de 60 à 80 nm de diamètre ont l'aspect d'une roue, d'où leur nom. Leur capsid est formée de trois couches de protéines.

Leur génome est constitué de onze segments codant douze protéines, sept groupes antigéniques ont été identifiés. La protéine VP6 de la couche intermédiaire de la capsid détermine les sérogroupes (A à G). Trois d'entre eux (A, B et C) infectent les humains, majoritairement le groupe A. Les protéines de la couche externe, VP4 et VP7, induisent quant à elles, la production d'anticorps neutralisants. La couche interne est formée par VP2, et les protéines VP1 et VP3 sont associées au génome.

Le rotavirus provoque une maladie gastro-intestinale en envahissant les entérocytes et en perturbant leurs activités d'absorption et de digestion. Les infections à rotavirus ont tendance à atteindre leur maximum vers la fin de l'hiver ou au début du printemps, bien que l'introduction d'un vaccin chez les jeunes enfants ait interrompu cette saisonnalité. Plusieurs épidémies de l'ECUN ont été associées à une infection à rotavirus avec isolement du virus dans les selles ou à un diagnostic sérologique et à des signes concomitants d'infection chez une partie importante des membres du personnel de l'USIN [12].

Une étude faite en Afrique du sud a démontré que l'infection néonatale à rotavirus était rarement asymptomatique dans la population néonatale ; plus souvent, des signes généraux et des symptômes évocateurs d'une septicémie étaient présents pour alerter une suspicion d'infection. Les signes et les symptômes gastro-intestinaux étaient les plus bien observés au cours de l'infection à rotavirus, C'est une condition dangereuse qui peut causer la mort, il est associé à, et probablement une cause de l'ECUN [60].

3.3.2.2. *Norovirus* :

Norovirus (virus de Norwalk), un virus à ARN simple brin de sens positif non enveloppé, est la principale cause d'épidémies de gastro-entérite d'origine alimentaire et la deuxième cause (après le rotavirus) de gastro-entérite chez les jeunes enfants. Les infections individuelles et les épidémies se produisent le plus souvent en hiver. Dix-sept pour cent des 75 bébés prématurés de moins de 32 semaines de gestation ont excrété le virus dans leurs selles au cours des 4 premières semaines suivant leur admission dans une (USIN) à Sydney.

Une controverse existe concernant les meilleures méthodes d'identification virale avec un rapport notant plusieurs cas positifs au norovirus par ELISA qui n'ont pas été corroborés par RT-PCR ou microscopie électronique. La spécificité

de chacune des méthodes susmentionnées serait supérieure à 90% et la positivité dans deux des trois tests confirme l'infection à *norovirus* [12].

Une étude australienne a démontré que chez 40% (4/10) des nourrissons atteints d'une (ECUN), ont détecté l'ARN de norovirus, comparativement à 9% (4/45) des nourrissons non atteints d'une (ECUN). Cela renforce encore le cas pour un rôle étiologique de norovirus dans la pathogénèse de l'ECUN [61].

4. Inflammation :

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) (qui est 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) [62], 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 ulcéro-nécrosante.

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 ulcéro-nécrosante, le principal TLR impliqué dans la physiopathologie pro-inflammatoire est le sous type 4 (TLR4) [46].

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 β -caténine.
- De limiter la réparation de l'épithélium intestinal par induction de la NO inducible [63].



V. Diagnostic :

Le diagnostic est la pierre angulaire de l'entérocolite ulcéro-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.

1. Diagnostic clinique :

1.1 Signes généraux :

Les signes généraux que développent les enfants atteints d'entérocolite ulcéro-nécrosante sont tout à fait non spécifiques de cette pathologie [33].

- Signes d'irritabilité de l'enfant.
- Hypotonie.
- Variations de la température corporelle.
- Apnée.
- Hypotension artérielle.
- Bradycardie.
- Episodes de décompensation en oxygène.

1.2 Signes digestifs :

Associés aux signes systémiques, les nouveau-nés atteints d'entérocolite nécrosante auront également des troubles cliniques exprimés surtout au niveau intestinal [33].

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 17) ; voire même présence d'un abdomen bleu en conséquence de la perforation intestinale.
- Sensibilité abdominale importante à la palpation.
- - Sons intestinaux absents à l'auscultation.
- A la palpation : abdomen tendu et ferme et présence d'une masse dans le cadran colique droit
- Erythème ou décoloration bleutée du scrotum.



Figure 17 : Abdomen (tendu et érythémateux) d'un enfant ayant une entérocolite nécrosante [14].

2. Diagnostic biologique :

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 ulcéro-nécrosante existent. Dorénavant, on utilise de plus en plus ces biomarqueurs en pratique [64].

Comme marqueurs biologiques, on retrouve :

2.1 Marqueurs biologiques non spécifiques de l'inflammation :

➤ De la phase précoce de l'inflammation :

- NFS : Hyperleucocytose, neutropénie et thrombocytopénie.
- Troubles de la coagulation.
- Protéine C réactive (CRP) augmentée.
- Amyloïde sérique de type A (SAA) ↑
- Procalcitonine ↑.
- Acidose métabolique et respiratoire.
- Hyponatrémie

➤ De la phase tardive de l'inflammation

- Cytokines pro-inflammatoires : ↑IL-6 et TNF α
- Chimioquinas pro-inflammatoires : IL-8, IP10 et RANTES

- Antigènes de surface cellulaire : \uparrow CD69, \uparrow CD64 et \uparrow 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.

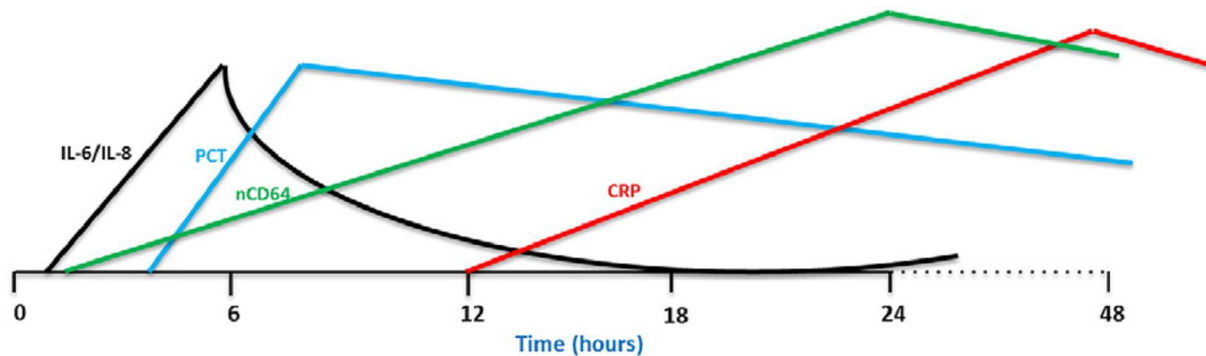


Figure 18 : Chronologie de la libération de biomarqueurs sélectifs [65].

2.2 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 biomarqueurs seront exprimés à partir de prélèvements de selles d'enfants malades.

2.2.1 Calprotectine fécale :

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 [66].

Une étude cohorte prospective d'observation a été menée chez des nourrissons pesant <1500 g à la naissance sans affection intestinale dans une unité de soins intensifs néonataux de niveau IV d'octobre 2015 à septembre 2016. Les selles ont

été collectées une fois par jour pendant 30 jours ou jusqu'à 32 semaines l'âge post-menstruel et traitées à l'aide de l'essai Calprotectine fécale High Range Quantitative Quantum Blue

On a observé que chez 64 nouveau-nés prématurés, au cours de la première semaine après la naissance, 62% des nourrissons avaient un échantillon initial de selles avec des taux de calprotectine de base élevés (≤ 200 g / g). Lors de l'évaluation des facteurs de risque maternels et néonataux, l'étiologie maternelle de la prématurité (c'est-à-dire l'éclampsie ou le pré éclampsie) était le seul facteur significatif associé à un taux de calprotectine élevé au départ. Deux patients de la cohorte ont développé une (ECUN). Les taux de calprotectine pour toute la cohorte ont fluctué au cours de la période observée mais ont généralement augmenté les troisième et quatrième semaines après la naissance.

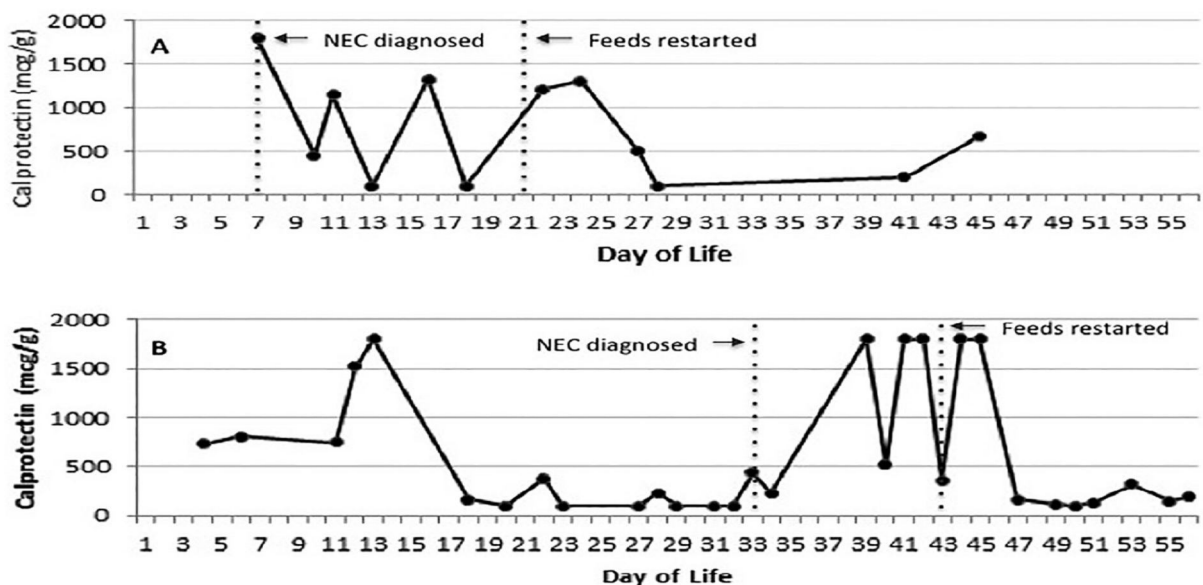


Figure 19 : Surveillance de la calprotectine chez les nourrissons atteints de l'ECUN confirmée. Patient A, ECUN chirurgical stade IIIb ; Patient B, ECUN médicale étape Iia [66].

2.2.2 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'entérococolite ulcéro-nécrosante [65].

2.2.3 Recherche des germes :

La coproculture pour la recherche du *Clostridium* et de l'ARN du *Rotavirus* par.

ELISA pour Ag du *Rotavirus*.

Hémoculture aérobie et anaérobie.

2.3 Marqueurs intestinaux spécifiques :

Ces marqueurs spécifiques sont libérés en cas d'inflammation de la muqueuse intestinale, et sont notamment recherchés dans le plasma et les urines.

Ils sont surtout utilisés pour détecter les cas sévères d'entérococolite ulcéro-nécrosante, et ils conditionnent la prise en charge chirurgicale à réaliser [67].

- **Protéine de liaison aux acides gras intestinaux (I-FABP)** : est une protéine intracellulaire spécifiquement et abondamment exprimée dans les cellules épithéliales de la couche muqueuse du tissu de l'intestin grêle et du gros intestin. La localisation de (I-FABP) dans l'épithélium mature des villosités facilite sa pénétration dans la circulation par les entérocytes lorsque des lésions de la muqueuse intestinale se produisent [68].

- **Protéine de liaison aux acides gras du foie (L-FABP)** : est une petite protéine cytosolique présente dans divers tissus, notamment le foie, l'intestin grêle et les reins. On pense qu'elle joue un rôle crucial dans le trafic et le métabolisme intracellulaires des acides gras [69].

- **Claudine 3** : protéine de jonction serrée

- **Facteur 3(TFF-3)** : est une petite peptide portant plusieurs motifs structurels à trois boucles dictés par des liaisons de cystéine et d'autres acides aminés conservés rappelant la feuille de trèfle (également appelés «domaines P»). Il présente un schéma de localisation distinct dans le tractus gastro-intestinal normal, liés aux sites de renouvellement épithélial [70].

2.4 Nouveaux biomarqueurs spécifiques :

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

2.4.1 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 [71].

2.4.2 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 [72].

3. Diagnostic radiologique :

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 [14]. 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.

3.1 Abdomen sans préparation et échographie :

- 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
- Aéroportie
- Perte de gaz intestinaux associée à une décompression abdominale (analyse du péristaltisme)
- Altération de la perfusion artérielle.



Figure 20: Bulles de gaz observées en échographie [73].



Figure 21: Pneumopéritoine observé en radiographie [73].



Figure 22 : Clichés d'abdomen sans préparation :
aéroportie massive intra-hépatique (flèches) [74].

Classification initiale de Bell

Tableau V : Classification de l'entérocolite ulcéro-nécrosante selon des données historiques, cliniques et radiographiques [75].

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

Tableau V : Classification de Bell modifiée par Walsh et Kliegman [76].

Classification de Bell modifiée			
	Stades	Clinique et biologie	Radio
ECUN suspectée	I A	Instabilité thermique, apnées, bradycardie, distension modérée, résidus gastriques, vomissements bilieux, sang occulte dans les selles	Dilatation modérée, iléus
	I B	Idem IA + selles sanglantes	Idem IA
ECUN avérée	II A	Idem IB + abdomen tendu et douloureux	Pneumatose intestinale
	II B	Idem II A + placard abdominal, acidose métabolique, thrombocytopénie	Idem II A + aéroportie
ECUN sévère	III A	Idem II B + hypotension, bradycardie, apnées, défense abdominale, acidose respiratoire et métabolique, neutropénie, CVD	Idem II B + ascite
	III B	Idem III A	Pneumopéritoine

Stade III B → indication chirurgicale

3.2. Autres modalités radiologique :

Le diagnostic définitif d'entérocolite ulcéro-nécrosante (EUCN) est généralement établi à un stade avancé, indiquant le besoin de modalités de diagnostic sensibles et non invasives.

3.2.1. Spectroscopie par proche infrarouge (SPIR) :

La SPIR a été utilisée pour mesurer de manière non invasive l'oxygénation des tissus intra-abdominaux et pour diagnostiquer l'ECUN, mais la spécificité fait défaut, en partie parce que les capteurs sont limités à une bande étroite du spectre électromagnétique. La SPIR fournit également des informations utiles pour guider la chirurgie (manipulation de l'intestin, réduction des viscères) et peut constituer un avertissement précoce pour l'identification des patients nécessitant une réanimation. La surveillance pendant la chirurgie et dans les 6 premières heures suivant la chirurgie est essentielle, cette période étant la plus à risque de défaillance systémique d'un organe [77].

3.2.2. Spectroscopie optique à large bande (BOS) :

Une méthode non invasive pour caractériser l'ECUN ; Un algorithme d'extraction de caractéristiques a été développé à partir des formes d'onde spectrales de souris avec (ECUN), lorsqu'il a été testé sur des cohortes de souris malades et de souris témoins par un examinateur en aveugle (figure 23).

Le BOS non invasif était capable de détecter une maladie avec une spécificité et une sensibilité de 100% [78].

On a révélé que l'utilisation de BOS est capable de discriminer de manière précise et non invasive la présence de l'ECUN dans un modèle murin, introduisant ainsi une modalité de diagnostic précoce non invasive pour cette maladie dévastatrice.

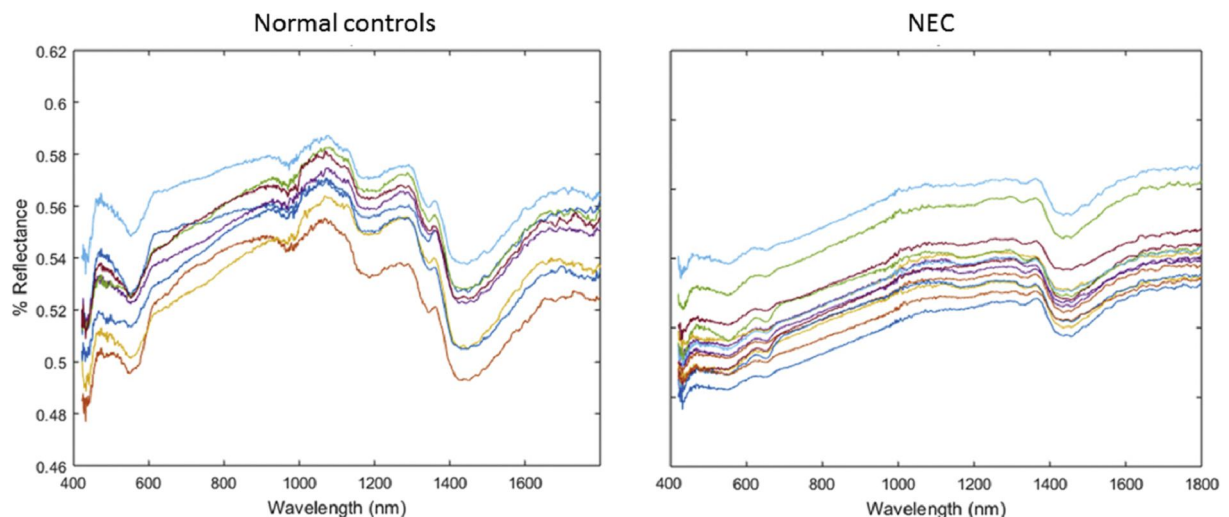


Figure 23 : Algorithmes montrant Classification des formes d'onde spectrales documentant une altération progressive de la réflectance tissulaire et pourrait différencier de façon fiable la présence de la maladie au jour 9 de la maladie par et son absence au jour 1



Complications

VI. Complications :

Les survivants d'entérocolite ulcéro-nécrosante ayant un poids de naissance extrêmement faible, ont un risque de ($p < 0,001$) neurodéveloppement grave, invalidité, chirurgie post-décharge et alimentation par sonde à 18-24 mois âge corrigé. Notamment, dans une étude cohorte [79], 38% des survivants ayant des antécédents de chirurgie d'entérocolite ulcéro-nécrosante a démontré un développement neurologique grave invalidité, 48% ont subi des opérations post-décharge, plus de la moitié requise une réhospitalisation pour raisons médicales, et un quart requis alimentation par sonde à la maison. Les déterminants sociaux de la santé sont intrinsèques à la compréhension et l'optimisation des résultats pour ces enfants.

Nous espérons que ces données pourront aider à éclairer le pronostic des nourrissons atteints d'ECUN médicale et chirurgicale, conduire des interventions pour améliorer la qualité de la survie, et éclairer les discussions sur utilisation des soins de santé pour ces nourrissons.

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

Tableau VI : Complications chez les enfants atteints d'entérocolite ulcéro-nécrosante [71] .

Type de complication/issue	Incidence	Facteurs associés
Récurrence	4-10%	Gestion non opératoire, maladie cardiaque congénitale.
Mortalité	15-63%	-le prédicteur principal est l'âge gestationnel. -les patients traités chirurgicalement ont la mortalité la plus élevée.
Sténoses intestinales	12-35%	-le plus souvent chez les patients traités médicalement. -Affecte le colon jusqu'à 80%.
Complications de la Stomie	50%	-les plus courants incluent : prolapsus, rétrécissement et rétraction. -Les jéjunostomies proximales peuvent entraîner des pertes substantielles en électrolytes et en liquides, une perte de poids, des complications cutanées péristomales.
Syndrome du grêle court	20-35%	-Risque relatif jusqu'à 85,9 (95% CI : 45.8- 160.9) -Risque accru associé à une longueur intestinale résiduelle < 25% prévue pour l'âge gestationnel
Altération du développement neurologique	30-50%	ECUN vs non ECUN (OR : 1.82), ECUN chirurgicale vs ECUN médicale (OR : 2.34).
Retard de croissance	10%	-les enfants affectés tombent au-dessous du 50 ^{ème} percentile pour le poids et la taille. -problème plus grave chez les patients atteints du syndrome du grêle court après ECUN par rapport aux témoins du même âge sans ECUN.



VII. Traitement :

1. Modalités de traitement :

1.1. Médication :

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

1.1.1. Mise au repos complète de l'intestin et surveillance de l'état hémodynamique :

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.

Aussi, un monitoring cardio-vasculaire et de la température est impératif.

1.1.2. Antibiotiques :

Les antibiotiques sont le pilier du traitement conservateur de l'ECUN, le type d'agent utilisé varie selon les unités de soins néonataux, avec peu de preuves soutenir un régime par rapport à un autre. Une analyse Cochrane en 2014 a révélé seuls deux petits essais datant des années 1980 comparant différents régimes incluant l'ampicilline, la gentamicine et la clindamycine. Une association entre la clindamycine et le risque accru de rétrécissement post-ECUN a été trouvée et la clindamycine n'est pas recommandée. Récemment une étude cohorte a révélé que l'ajout de métronidazole à des antibiotiques à large spectre n'a pas empêché la détérioration de l'ECUN établie [81]. Une autre revue rétrospective monocentrique de tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale par laparotomie pour l'ECUN a été réalisée du 1^{er}

août 2005 au 1^{er} août 2015, les données pertinentes ont été extraites, notamment l'âge gestationnel, l'âge au diagnostic, le sexe et le placement préopératoire d'un drain abdominal , traitement antibiotique préopératoire, traitement antibiotique postopératoire et développement de sténose et mortalité, ces patients ont été suivis jusqu'à leur sortie initiale de l'hôpital.

Au total, 90 patients répondant aux critères d'inclusion ont été identifiés ; Il y avait 56 patients masculins et 34 patients féminins, l'âge gestationnel moyen était de 30 à 5/7 semaines et l'âge moyen du diagnostic était de 16,7 jours, avec un total de 22 régimes antibiotiques préopératoires différents ont été identifiés avec une durée moyenne de 10,6 jours : L'ampicilline, la gentamicine, métronidazole et céfotaxime ont été les traitements préopératoires les plus courants pendant 14 jours. En postopératoire, 15 régimes antibiotiques différents ont été identifiés avec une durée moyenne de 6,6 jours : L'ampicilline, la gentamicine et le métronidazole ont été le traitement postopératoire le plus courant pendant deux jours. Par ailleurs, il y avait 26 sténoses et 15 décès [82].

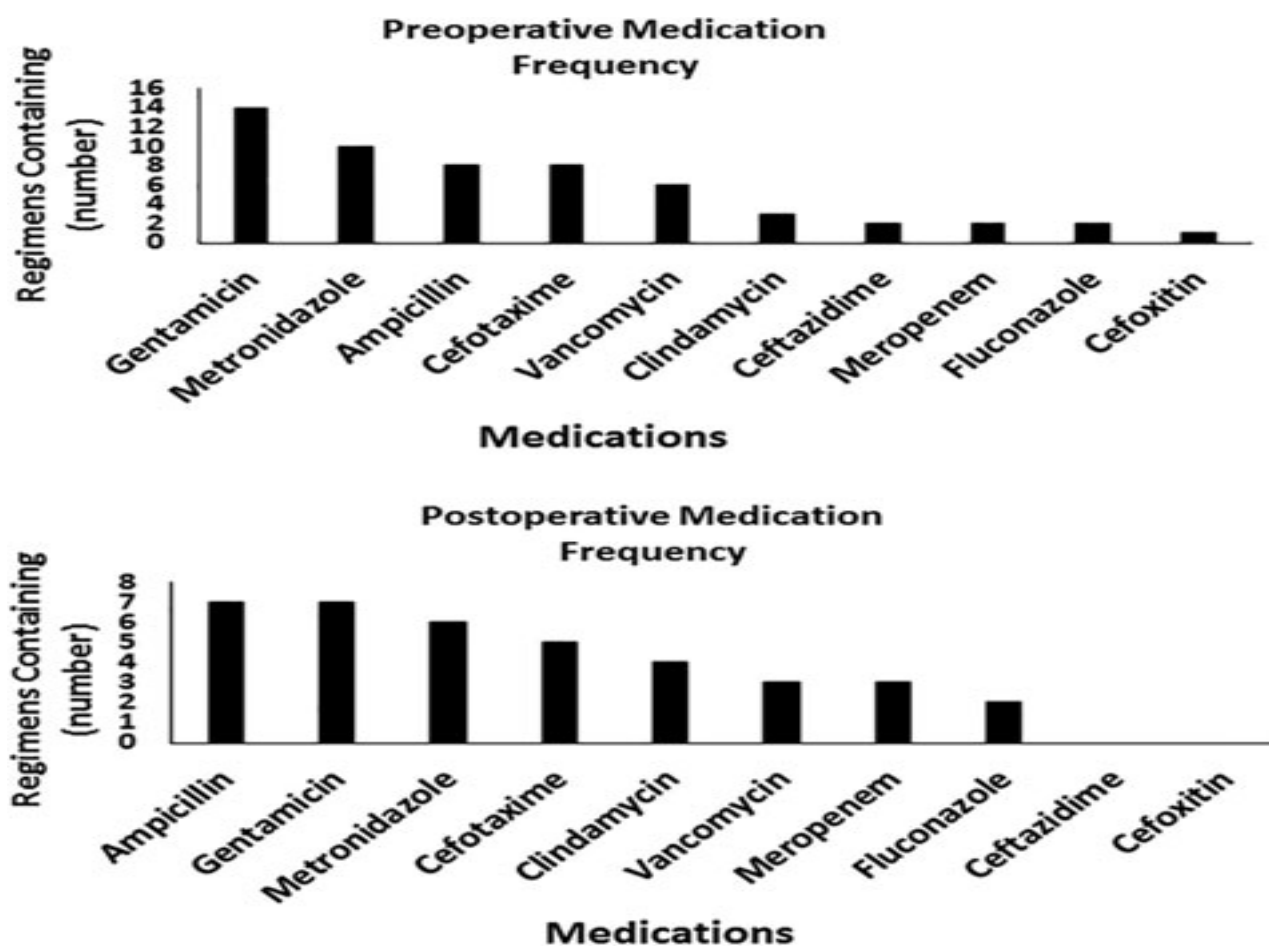


Figure 24 : Médicaments les plus utilisés dans les schémas préopératoires et postopératoires [82].

Tableau VIII : Thérapie antimicrobienne intraveineuse pour le traitement de l'ECUN [83].

Antibiotiques	Dosage			
Ampicilline (IV / IM)	AG à la naissance ≤ 34 SA			AGN >34 SA et
	APN < 7 jrs	APN ≥ 8 jrs ≤ 28 jrs		APN ≤ 28 jrs
	50mg/kg/12h	75mg/kg/12h		50mg/kg/8h
Clindamycine (IV)	APM ≤ 32 semaines	APM >32 et ≤ 40 semaines		APM >40 et ≤ 60 semaines
	5mg/kg/8h	7mg/kg/8h		9mg/kg/8h
Pipéracilline - Tazobactam (IV)	APM ≤ 30 S	APM 30-35 semaines		APM 35-49 S
	100mg/kg/8h	80mg/kg/6h		80mg/kg/4h
Méropénem (IV)	AGN < 32 SA		AGN ≥ 32 SA	
	APN < 14 jrs	APN ≥ 14 jrs	APN < 14 jrs	APN ≥ 14 jrs
	20mg/kg/12h	20mg/kg/8h	20mg/kg/8h	30mg/kg/8h
Métronidazole (IV)		APM < 34 S	34-40 S	APM > 40 S
	dose de charge	Dose d'entretien		
	15mg/kg	7.5mg/kg/12h	7.5mg/kg/8h	7.5mg/kg/6h
Céfotaxime (IV/IM)	Poids ≤ 2kg		Poids ≥ 2kg	
	≤ 7 jrs de vie	≥ 7 jrs de vie	≤ 7 jrs de vie	≥ 7 jrs de vie
	50mg/kg/12h	50mg/kg/8-12h	50mg/kg/12h	50mg/kg/8h
Gentamycine ou Tobramycine (IV/IM)	Poids ≤ 2kg		Poids ≥ 2kg	
	≤ 7 jrs de vie	≥ 7 jrs de vie	≤ 7 jrs de vie	≥ 7 jrs de vie
	5mg/kg/48h	4-5mg/kg/24-48h	4mg/kg/24h	4mg/kg/12-24h
Antifongiques	Dosage			
Fluconazole (IV)	12mg/kg/24h considérer la dose de charge 25mg/kg			

1.1.3. Décompression abdominale :

Elle est réalisée chez les patients atteints d'entérocolite nécrosante présentent une distension abdominale qui leur est néfaste. 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.

1.1.4. Greffe des cellules souches (SC) :

La capacité du SC à se répliquer, à se différencier, à prévenir l'apoptose et réduire l'inflammation, a suscité un intérêt pour la valeur thérapeutique potentielle de ces cellules dans l'ECUN [84].

1.1.4.1. Types de cellules souches :

Cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse (BM-MSc)

Cellules souches dérivées du liquide amniotique

Autres cellules souches mésenchymateuses associées à la naissance (U-MSc, P-MSc)

Cellules souches neurales dérivées du liquide amniotique (AF-NSC)

Cellules souches neurales entériques (E-NSC)

1.1.4.2. Effets bénéfiques des cellules souches :

➤ Préservation de la fonction de la barrière intestinale :

Bien que les mécanismes soient encore indéterminés, les cellules souches fournissent des avantages significatifs à l'intestin dans l'ECUN.

Les nouveau-nés prématurés ont un déficit intestinal immunitaire, entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant aux agents

pathogènes de migrer de la lumière intestinale et de déclencher la réponse inflammatoire exubérante qui caractérise l'ECUN. Ce qui explique que l'un des effets bénéfiques potentiels de l'administration de cellules souches est le rétablissement de l'intégrité épithéliale intestinale.

➤ **Atténuation de l'inflammation**

L'inflammation est un facteur important dans la pathogenèse de l'ECUN, (TLR4) dans l'intestin est nécessaire pour maintenir l'homéostasie intestinale et déclenche une réponse immunitaire à une translocation bactérienne à Gram négatif. Les cellules (AFS) et (CSM) ont montré qu'ils réduisaient l'inflammation intestinale au cours de l'ECUN, cependant, le mécanisme de cette action n'est pas entièrement compris.

➤ **Promotion de la régénération intestinale**

Pour maintenir l'intégrité et la viabilité de la couche épithéliale, les cellules épithéliales intestinales sont en renouvellement constant et sont reconstituées en cellules souches intestinales (CSI). Ces cellules, situées dans cryptes intestinales, prolifèrent rapidement et sont cruciales pour la régénération épithéliale intestinale consécutive à une blessure. Cette population (CSI) est épuisée en cas d'ECUN proportionnellement à la gravité de dommages intestinaux, indiquant le rôle crucial de ces cellules dans la réparation des troubles intestinaux. Alors que les cellules (AFS) augmentent la prolifération des entérocytes et améliorent la régénération épithéliale, indiquant une diapophonie entre les (CSI) exogènes et les (CSI) endogènes [84].

1.1.5. Gingembre :

Le gingembre est un membre de la famille des Zingiberaceae et est utilisé comme épice commune dans de nombreuses régions du monde. Depuis sa découverte, le gingembre est utilisé en médecine traditionnelle depuis des siècles pour ses propriétés médicinales dans diverses cultures en raison de ses nombreux avantages médicaux. Il s'est avéré très utile aux cultures traditionnelles asiatiques (indiennes et chinoises) et arabes. Dans certaines études, une bonne relation a été identifiée entre les propriétés anticancéreuses, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anti-oxydantes du gingembre. Il est utilisé depuis longtemps pour améliorer les affections du système gastro-intestinal telles que les nausées, les vomissements, l'indigestion, la diarrhée, les coliques et dans le cadre de stratégies de guérison pour le traitement de différents types de maladies, notamment les cancers humains impliquant différents tissus ainsi que les maladies gastro-intestinales. Il contient des graisses, des glucides, des protéines, des fibres, de l'eau et de l'huile volatile, ainsi que divers minéraux, vitamines et enzymes comme la zingibaine (une enzyme protéolytique).

Par conséquent, une étude visait à évaluer les effets bénéfiques du gingembre sur les dommages intestinaux dans un modèle expérimental de l'ECUN chez le rat a été faite [85].

Trente rats nouveau-nés Wistar ont été divisés en trois groupes : ECUN, ECUN + gingembre et contrôle dans cette étude expérimentale. ECUN a été provoqué par une injection intra-péritonéale de lipopolysaccharide, l'alimentation avec des préparations entérales, l'hypoxie-hyperoxie et l'exposition au stress froid. Les

chiots du groupe ECUN + gingembre ont reçu du gingembre par voie orale à une dose de 1 000 mg / kg / jour. Le côlon proximal et l'iléon ont été excisés.

Comparativement au groupe ECUN, les rats du groupe ECUN + gingembre présentaient de meilleurs scores cliniques de maladie et un meilleur gain de poids ($p < 0,05$). L'évaluation macroscopique, l'évaluation histo-pathologique et l'apoptose (TUNEL, caspase 3 et 8) a révélé que la gravité des lésions intestinales était significativement moins élevée dans le groupe ECUN + gingembre ($p < 0,05$). Les taux de TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans le groupe traité au gingembre étaient significativement réduits ($p < 0,05$). Les taux de glutathion peroxydase (GSH-Px) et de superoxyde dismutase (SOD) du groupe traité au gingembre étaient significativement préservés dans le groupe ECUN + gingembre ($p < 0,05$). Les taux de xanthine oxydase (XO) tissulaire, de malonaldéhyde (MDA) et de myéloperoxydase (MPO) du groupe ECUN + gingembre étaient significativement inférieurs à ceux du groupe ECUN ($p < 0,05$).

Ces résultats affirment que le traitement au gingembre atténue efficacement la gravité des lésions intestinales et peut constituer une option thérapeutique prometteuse [85].

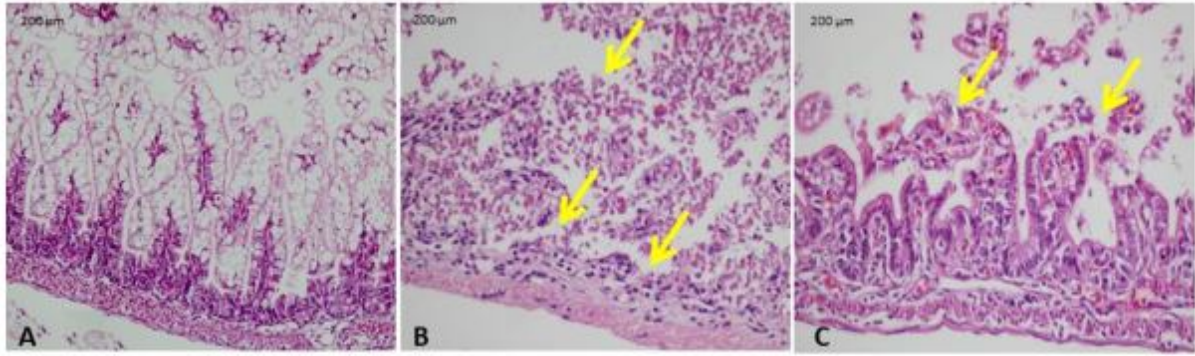


Figure 25 : Effets du gingembre sur les villosités intestinales [85].

1.2. Chirurgie :

La chirurgie est absolument nécessaire lorsqu'on observe à la radiographie que l'enfant a une perforation intestinale qui se complique en pneumopéritoine [86]. Tout enfant qui présente une entérocolite nécrosante a une surveillance radiographique et physique (mesure de la masse abdominale et érythème de la paroi abdominale) [87].

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 le (tableau VII) ci-dessous [86] :

Tableau IX : Caractéristiques cliniques, radiologiques d'un nourrisson " à risque"[86].

Clinique	Métabolique	Radiologique
Erythème abdominal	Thrombocytopénie	Boucle fixe de l'intestin
Masse abdominale palpable	Acidose métabolique	Pneumatose profonde
Hypotension	Hyponatrémie	Aéroportie
	CRP élevée	Pneumopéritoine

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 [86]

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.

1.2.1. Drainage péritonéal (DP) :

Il consiste en la pose d'un drain dans la cavité abdominale sous anesthésie locale, il est indiqué chez les nourrissons avec un faible poids à la naissance (<1000g), une instabilité hémodynamique et sous ventilateur empêchant le transport au bloc opératoire à subir la laparotomie avec résection. Dans ce contexte, certains préconisent la utilisation du (DP) comme mesure temporalisant en préparation de laparotomie, alors que d'autres doutent de son efficacité dans ce rôle [88].

En outre, le rôle du DP en tant que thérapie définitive est hautement controversé pour les cas compliqués de l'ECUN et a été fortement critiqué.

1.2.2. Laparotomie :

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 [89].

De manière générale, il est recommandé de réaliser une laparotomie chez les enfants nés prématurément et qui déclenchent une entérocolite ulcéro-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 (ECUN) 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 (DPP) 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 26) [90].

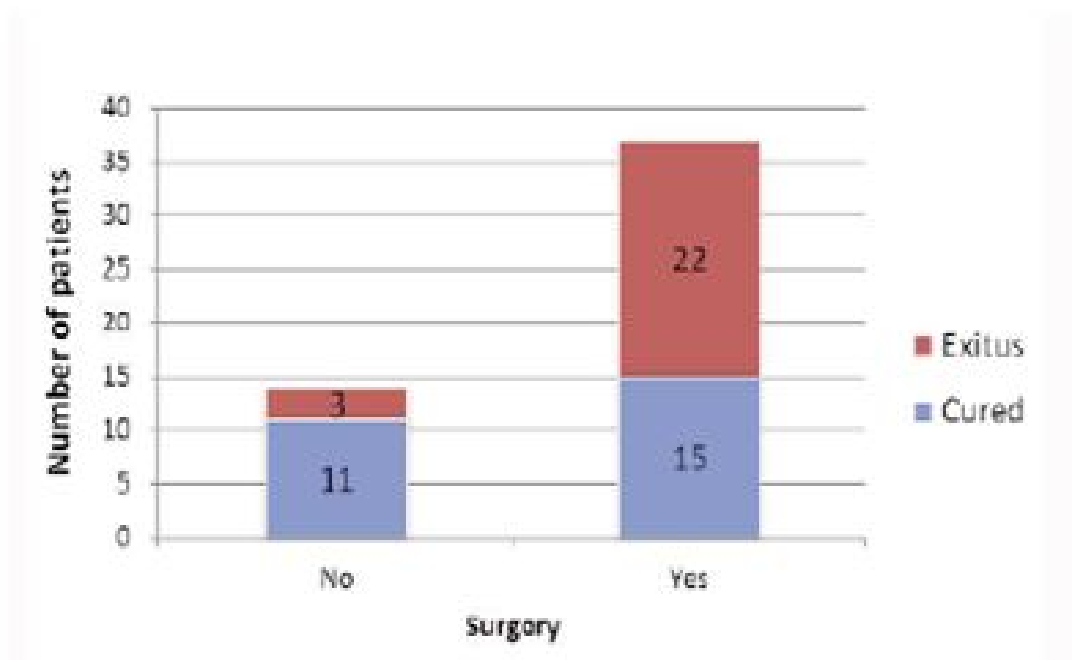


Figure 26 : Risque associé à la chirurgie [90].

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 » [90].

Après la chirurgie réalisée, des cas d'inflammation et d'hyperglycémie ont été observés, ce qui nécessite une surveillance post chirurgicale régulière [91].

2. Indications thérapeutiques :

Tableau X : Critères pour le diagnostic et le traitement de l'entérocolite ulcéro-nécrosante en fonction du stade [92] stade[92]

Diagnostique, signes et symptômes	Stratégie de traitement
Entérocolite ulcéro-nécrosante suspectée	
Distension abdominale sans preuve radiologique de pneumatose intestinale, d'aéroportie ou d'air intrapéritonéal libre	Observation clinique étroite pour une augmentation de la distension abdominale et une intolérance alimentaire
Début inattendu d'intolérance alimentaire	Prise en compte de la décompression intestinale et de l'interruption brève de l'alimentation (par exemple 24h) ; de la radiographie abdominale (décubitus antéropostérieur et latéral gauche), de la surveillance du nombre de globules blancs, de la différenciation et du nombre de plaquettes (des diminutions soudaines suggèrent une maladie) ; de l'hémoculture et du traitement d'antibiotique par voie intraveineuse de courte durée.
Entérocolite ulcéro-nécrosante médicale définitive	
Distension abdominale avec pneumatose intestinale, aéroportie ou les deux.	Décompression intestinale avec discontinuation de l'alimentation entérale pour 7-10 jrs approximativement.
Autres signes radiographiques, tels que les boucles fixes et dilatées des motifs d'intestin et d'iléus, ne sont pas pathognomoniques, mais doivent être traités comme tels.	Surveillance étroite de globules blancs, de la différenciation et du nombre de plaquettes (des diminutions soudaines suggèrent une maladie) ; de l'hémoculture et du traitement d'antibiotique avec/non couverture anaérobique par voie intraveineuse d'une durée de 7 à 10jrs. Surveillance radiologique étroite (décubitus antéropostérieur et latéral gauche).notification de l'équipe chirurgicale
Entérocolite nécrosante chirurgicale	
Air intrapéritonéal libre sur la radiographie abdominale après les premiers signes et symptômes médicaux.	Couverture anaérobique par voie intraveineuse. Laparotomie exploratrice avec résection si nécessaire.
Motifs iléaux persistants, distension abdominale et radiographies qui montrent une absence de gaz intestinaux, associées à une détérioration des valeurs cliniques et de laboratoire (par exemple, nombre de neutrophiles et de plaquettes en décroissance).	placement de drain



VIII. Prévention :

1. Allaitement maternel :

Le tractus intestinal d'un prématuré est particulièrement vulnérable aux blessures et à l'inflammation due à des facteurs liés à l'immaturité

La nutrition entérale est un facteur clé dans le développement de l'ECUN, car il survient rarement chez les nouveau-nés prématurés avant l'introduction des aliments entéraux. De plus, 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 aux rations lactées. Des études sur l'homme et l'animal ont démontré que la préparation à base de bovin augmente la perméabilité intestinale, élimine le stress oxydatif et est directement toxique pour l'épithélium intestinal. 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 [93].

Ces composants bénéfiques du lait maternel sont les suivants

1.1. Oligosaccharides :

Ce sont des prébiotiques et antimicrobiens qui sont les composants principaux du lait maternel et leur rôle protecteur pour l'entérocolite nécrosante est majeur.

Les oligosaccharides influencent l'activité des neutrophiles donc ils ont une action sur le processus inflammatoire. De plus ils sont des substrats pour les bactéries commensales du tractus gastro-intestinal.

1.2. 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 [94]

1.3. 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 [93].

1.4. 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 ulcéro-nécrosante [94].

1.5. 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'entéocolite ulcéro-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 [94].

2. Suppléments alimentaires :

2.1. Probiotiques :

Les probiotiques sont connus depuis longtemps comme efficaces pour réduire la symptomatologie et l'incidence de l'entéocolite 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 » [95].

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

Il y a 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 [97].

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 α . *Bifidobacterium bifidum* sécrète deux bactériocines, produit davantage d'acides gras à chaînes courtes, produit des molécules anti-inflammatoires et diminue l'apoptose.

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 α) et régule le péristaltisme intestinal [97].

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 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 ulcéro-nécrosante [98].

2.2. 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 des prébiotiques 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.

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 [99].

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.

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 prébiotiques dans le cadre de l'entérocolite ulcéro-nécrosante [100].

2.3. 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 34ème 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.

La supplémentation de L-arginine est donc un moyen thérapeutique efficace chez ces enfants prématurés [101].

3. Administration de l'Hydrogène sulfuré (H₂S) :

L'H₂S a été récemment apprécié dans les lésions tissulaires ischémiques, il a été prouvé qu'il a des propriétés anti-apoptotiques, anti-oxydantes, anti-inflammatoires et vasodilatatrices.

L'administration intra-péritonéale de (H₂S) protège contre le développement de l'ECUN en améliorant le métabolisme perfusion, en limitant les lésions muqueuses et en modifiant la réponse inflammatoire des tissus [102].

4. Médication

4.1. 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 (Tableau XI) [103].

Tableau XI : Antibiotiques utilisés de façon empirique[103]

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

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*.

4.2. 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 ulcéro-nécrosante [17].

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 [104].

5. Environnement :

Il est 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 [105] :

- 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.

6. Recommandations vaccinales

6.1. 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 meningitis* 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.

6.2. 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 du vaccin combiné tétravalent (DTcaP) [106].

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.

L'incidence de l'entérocolite nécrosante est en augmentation permanente depuis ces dernières années.

La symptomatologie de l'entérocolite ulcéro-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. 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. 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.

Les études et recherches scientifiques continues, améliorent de jours en jours la prise en charge et le pronostic.

La prévention est ainsi primordiale, pour diminuer le risque d'incidence de cette pathologie, essentiellement par la promotion de l'allaitement maternel.



Resumé

Titre : L'entérocolite ulcéro-nécrosante néonatale

Rapporteur : Pr Sekhsokh Yassine

Auteur : Ouirar Hasna

Mots clés : Entérocolite ulcéro-nécrosante, nouveau-né, microbiote intestinal, stratégie thérapeutique, prévention.

L'entérocolite ulcéro-nécrosante est l'urgence gastro-intestinale, la plus grave à laquelle le nouveau-né soit confronté.

Plusieurs facteurs de risque ont toutefois été mis en évidence dans la littérature, dont les principaux sont la prématurité, le faible poids de naissance, le mode d'alimentation du nouveau-né et l'hypo perfusion prolongée pouvant induire l'entérocolite ulcéro-nécrosante.

Sa physiopathologie reste mal comprise. Cependant, il est présumé que l'immaturité intestinale, la colonisation microbienne anormale du microbiote intestinal et la prédisposition génétique, sont incriminées.

Le diagnostic positif repose sur la clinique et la radiologie, cependant l'étude microbiologique du microbiote intestinal, ainsi que des biomarqueurs intestinaux spécifiques ont beaucoup amélioré les capacités de diagnostic permettant ainsi une prise en charge rapide et adéquate.

L'antibiothérapie et la chirurgie reste le traitement le plus utilisé, cependant le progrès scientifique affirme la place prometteuse de la greffe des cellules souches dans la prise en charge médicale.

L'élaboration de stratégies de prévention nutritionnelles et pharmacologiques spécifiques constitue un progrès majeur dans la réduction de la morbidité et de mortalité associées à cette pathologie.

Abstract

Title: The neonatal ulcerative necrotizing enterocolitis

Rapporteur: Pr Sekhsokh Yassine

Author: Ouirar Hasna

Key words : Ulcerative necrotizing enterocolitis, neonate, intestinal microbiota, therapeutic strategy, prevention.

Ulcerative necrotizing enterocolitis is a the most serious gastrointestinal emergency to which the newborn is confronted.

However, several risk factors have been identified in the literature, the most important of which are prematurity, low birth weight, newborn feeding, and prolonged hypoperfusion that may induce ulcerative necrotizing enterocolitis.

Its pathophysiology remains misunderstood. However, intestinal immaturity, abnormal microbial colonization of the intestinal microbiota and genetic predisposition are presumed to be incriminated.

Positive diagnosis is clinical and radiological, but the microbiological study of the gut microbiota and specific intestinal biomarkers has greatly improved the diagnostic capabilities, thus enabling rapid and adequate management.

Antibiotic therapy and surgery remain the most widely used treatment; however scientific progress confirms the promising role of stem cell transplantation in the management medical of the disease.

The development of specific nutritional and pharmacological prevention strategies provides major advances in reducing morbidity and mortality of this pathology.

ملخص

العنوان: التهاب الأمعاء و القولون التقرحي الناخر للوليد

منقل : استاذ سخصوس ياسين

مؤلف : ويرار حسناء

الكلمات المفتاحية: التهاب الأمعاء و القولون التقرحي الناخر للوليد ، الوليد ، الجراثيم المعوية ، الإستراتيجية العلاجية ، الوقاية.

التهاب الأمعاء والقولون الناخر التقرحي هو أكثر حالات الطوارئ المعدية المعوية التي يواجهها الطفل الوليد خطورة.

ومع ذلك ، فقد تم تحديد العديد من عوامل الخطر في الأدبيات ، أهمها الخداج ، وانخفاض الوزن عند الولادة ، وتغذية الأطفال حديثي الولادة ، ونقص انسياب الدم لفترات طويلة والتي تحفز ظهور التهاب الأمعاء و القولون التقرحي الناخر.

لا تزال الفسيولوجيا المرضية لهذا المرض غير مفهومة بشكل جيد. ومع ذلك، فمن المفترض أن عدم النضج المعوي ، والاستعمار الميكروبي غير الطبيعي للجراثيم المعوية والقابلية الوراثية تعتبر من المسببات.

يستند التشخيص الإيجابي على السريرية والأشعة، ومع ذلك ، فإن الدراسة الميكروبيولوجية لجراثيم الأمعاء ، وكذلك المؤشرات الحيوية المعوية المحددة قد حسنت بشكل كبير قدرات التشخيص مما سمح بإدارة سريعة وملائمة.

لا يزال العلاج بالجراحة والمضادات الحيوية هو العلاج الأكثر استخدامًا، إلا أن التقدم العلمي يؤكد الدور الواعد لعمليات زرع الخلايا الجذعية في الرعاية الطبية.

إن تطوير استراتيجيات الوقاية الغذائية والدوائية الخاصة يشكل خطوة كبيرة إلى الأمام في الحد من معدلات الإعتلال والوفيات المرتبطة بهذا المرض.



***Bibliographie
et webographie :***

- [1] **Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ.** Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. Clin Ther 2016 ; 3838(4) : 706–15.
- [2] **Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al.** Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. J Pediatr Surg 2009;44(6):1072–6.
- [3] **Billard C.** 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] **Gosling J. A , P. F. Harris, I. Whitmore, and P. L. T. Willan.** Anatomie humaine:Atlas en couleurs. De Boeck Supérieur, 2003.
- [6] **W. Ganong.** Physiologie médicale. De Boeck Supérieur, 2005.
- [7] **Guénard H.** Physiologie humaine. 3ème éd France : Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer France, 2001
- [8] **Ngyen SH, Bourouina R.** Manuel d'anatomie et de physiologie. 7th edition Wolters Kluwer France ,2008.
- [9] **Lodish SH, Berk MA, Matsudaira P.** Biologie moléculaire de la cellule. 3^{ème} édition : De Boeck Supérieur, 2005.

- [10] **Jerome, Etudiant en Médecine à l'Université Libre de Bruxelles et actuellement collaborateur à l'Université de Mons, Letizia, Etudiante en Médecine à l'Université de Mons (UMons).** L'intestin grêle.
- Disponible sur :
- [https://medecin.skyrock.com/551489591-L-intestin-grele.html`](https://medecin.skyrock.com/551489591-L-intestin-grele.html)
- [11] **Drake LR, Vogl W, Mitchell AWM.** Grey's anatomy for students. 1st edition. England : Churchill livingstone, 2004.
- [12] **Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH.** Infectious causes of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2015 March ; 42(1) : 133–154.
- [13] OMS | Naissances prématurées [Internet]. WHO. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>.
- [14] **Sharma R, Hudak ML.** A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. Clin Perinatol. mars 2013;40(1):27-51.
- [15] **Yang CC, Tang PL, Liu PY.** Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk. Medicine 2018 ; 97:31.
- [16] **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 Hivpositive mothers. Aids. 23 sept 2005;19(14):1487-93.

- [17] **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.
- [18] **Lee J, Park KH, Kim A.** Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatrics and Neonatology* 2017 ; 58 : 57-62.
- [19] **Yong CM, Kingma SDK, Neu J.** Ischemia-Reperfusion and Neonatal Intestinal Injury. *The journal Of Pediatrics* Février 2011; 158 (2) : 25-28.
- [20] **Feng J, El-Assal ON, Besner GE.** Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor reduces intestinal apoptosis in neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41: 742-747.
- [21] **Neu J, Chen M, Beierle E.** Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005 ; 14 : 137-144.
- [22] **Hebra A, Brown MF, Hirschl RB, et al.** Mesenteric ischemia in hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr Surg* 1993 ; 28 : 606-611.
- [23] **Stapleton GE, Eble BK, Dickerson HA, et al.** Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Tex Heart Inst J* 2007;34:442-444
- [24] **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.

- [25] **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.
- [26] Patent Ductus Arteriosus (PDA): Background, Anatomy, Pathophysiology 20 Octobre 2018 ; Disponible sur : <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>.
- [27] Pediatric Omphalocele and Gastroschisis: Background, Pathophysiology, Etiology 20 Octobre 2018 ; Disponible sur : <http://emedicine.medscape.com/article/975583-overview>.
- [28] **Asz-Sigall J, Ramirez-Resendiz A.** Necrotizing enterocolitis manifesting with pneumatosis ani in a patient with gastroschisis. *J Ped Surg* 2015 ; 3(6) : 237-238.
- [29] **Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D.** Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of Pediatric Surgery* 2009 ; 44(6) : 1072–1076.
- [30] **Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD.** Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018 ; 27(1) : 47–51.
- [31] **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.

- [32] **Sodhi CP, Fulton WB, Good M.** Fat composition in infant formula contributes to the severity of necrotizing enterocolitis. *Br J Nutr* Septembre 2018 ; 120(6): 665–680.
- [33] **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.
- [34] **Konnikova Y, Zaman MM, Makda M.** Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0132924.
- [35] **Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ.** Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016 ; 13(10): 590–600.
- [36] **Velazco CS, Fullerton BS, Hong C R.** Morbidity and mortality among “big” babies who develop necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter cohort analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 2018 ; 53 : 108–112.
- [37] **Battersby C, Longford N, Mandalia S.** Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012–13: a whole-population surveillance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 2 : 43–51.
- [38] **Ahle M, Drott P, Andersson RE.** Epidemiology and Trends of Necrotizing Enterocolitis in Sweden: 1987–2009. *Pediatrics*. 1 août 2013 ; 132(2) : 443-51.

- [39] **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) : 298-304.
- [40] **Emami CN, Mittal R, Wang L.** Recruitment of Dendritic Cells Is Responsible for Intestinal Epithelial Damage in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis by *Cronobacter sakazakii*. *The Journal of Immunology* 2011 ; 186 : 7067-79.
- [41] **Shi N, Li N, Duan X, Niu H.** Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017 ; 4(14) : 1-7.
- [42] **Magalhaes JG , Tattoli I, Girardin SE.** The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Seminars in Immunology* 2007 ; 19(2) : 106-115.
- [43] **Hackam DJ, Afrazi A, Good M.** Innate Immune Signaling in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Dev Immunol* 2013.
- [44] **Treszl A, Héninger E, Kálmán A, Schuler A.** Lower prevalence of IL-4 receptor α -chain gene 1902G variant in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2003 ; 38 (9) : 1374-8.
- [45] **Hackam DJ, Sodhi CP.** Toll-Like Receptor–Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2018 ; 6(2) : 229-238.
- [46] **Cuna A, Sampath V.** Genetic alterations in necrotizing enterocolitis. *Seminars in Perinatology* 2017 ; 41(1) : 61-69.

- [47] **Moonen RMJ, Paulussen ADC, Souren SYP.** Carbamoyl Phosphate Synthetase Polymorphisms as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Research* 2007 ; 62(2) : 188–190 .
- [48] **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.
- [49] **Itani T, Melki I, Karam sarkis D.** Étude du microbiote intestinal du nouveau-né prématuré dans un centre hospitalier universitaire libanais. Disponible sur : <https://www.researchgate.net>. 27 November 2016.
- [50] **Cibik R, Marcille F, Corthier G.** Bacterial intestinal flora: development, characteristics and influence of the type of feeding *Arch. Pédiatrie* 2004 ; 11(6) : 573–575.
- [51] A la découverte des cellules du lait maternel. Agence Science Presse [internet] Mardi 15 janvier 2013; Disponible sur <http://www.sciencepresse.qc.ca/>.
- [52] **Penders J., THIJIS C. et al.** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Maastricht : American Academy of Pediatrics 2006.
- [53] **Biasucci G1, Rubini M, Riboni S, Morelli L.** Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010 Jul ; 86(1) :13-5.

- [54] **Campeotto, F., A. J. Waligora-Dupriet, F. Doucet-Populaire.** Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 533-42.
- [55] **Brower-Shinning R, Zhong D, Good M.** Mucosa-Associated Bacterial Diversity in Necrotizing Enterocolitis. *Plos One* 2014 ; 9(9) : e105046.
- [56] **Ward DV, Scholz M, Zolfo M.** Metagenomic Sequencing with Strain-Level Resolution Implicates Uropathogenic *E. coli* in Necrotizing Enterocolitis and Mortality in Preterm Infants. *Cell Reports* 2016 ; 14(12) : 2912-2924.
- [57] **Kiu R and Hal LJ,** An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerging Microbes & Infections* 2018 ; 7(141) : 1-15.
- [58] **Cassir N, Benamar S, Khalil JB.** *Clostridium butyricum* Strains and Dysbiosis Linked to Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Clinical Infectious Diseases* 2015 ; 61(7) : 1107–1115.
- [59] **Hosny M, Cassir N, La Scola B.** Updating on gut microbiota and its relationship with the occurrence of necrotizing enterocolitis. *Human Microbiome Journal* 2017 ; 4 : 14–19.
- [60] **De Villiers VPR, Driessen M.** The clinical appearance of neonatal rotavirus infection : Association with necrotising enterocolitis. **SAMJ** 2012 ; 102(7) : 620-24.
- [61] **Stuart RL, Tan K, Mahar JE.** An Outbreak of Necrotizing Enterocolitis Associated With Norovirus Genotype GII.3. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010 ; 29(7) : 644-47.

- [62] **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) : 92-99.
- [63] **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* Février 2014 ; 21 (1) : 81-93.
- [64] **Ng PC.** Biomarkers of necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 1févr 2014 ; 19(1) : 33-8.
- [65] **Gilfillan M, Bhandari V.** Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development* 2017; 105 : 25-33.
- [66] **Nakayuenyongsuk W, Christofferson M, Stevenson DK.** Point-of-Care Fecal Calprotectin Monitoring in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of pediatrics* 2018 ; 196 : 98-103.
- [67] **D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L.** Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Italian Journal of Pediatrics* 2018 ; 44:84 .
- [68] **Lau E, Marques C, Pestana D.** The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbia changes in obesity. *Nutrition and Metabolism* 2016 ; 16(31).
- [69] **Her GM, Chiang CC, Chen WY.** In vivo studies of liver type-fatty-acid-binding protein (L-FABP) gene expression liver of transgenic zebrafish (*Danio rerio*). *FEBS Letter* 2003 ; 538 : 125-133.

- [70] **Poulsom R, Hanby AM, Lalani E.** Intestinal trefoil factor (TFF3) and PS2 (TFF1), but not spasmolytic polypeptide (TFF2) mRNAs are co-expressed in normal, hyperplastic, and neoplastic human breast epithelium. *The Journal of Pathology* 1997 ; 183(1) : 30-38.
- [71] **Ng PC.** An update on biomarkers of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* August 2018.
- [72] **Nafday SM, Chen W, Peng L, Babyatsky MW.** Short-Chain Fatty Acids Induce Colonic Mucosal Injury in Rats with Various Postnatal Ages. *Pediatr Res* févr 2005 ; 57(2) : 201-4.
- [73] **Khan AN.** Pneumoperitoneum Imaging : Overview, Radiography, Computed Tomography. updated 6 March 2016; Disponible sur : <http://emedicine.medscape.com/article/372053-overview>.
- [74] **Chirica M, Scatton O.** L'aéroportie, de la sémiologie radiologique au traitement étiologique. *Journal de Chirurgie* June 2006 ; 143 (3) : 141-147.
- [75] **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.
- [76] **Liacouras CA, Piccoli DA.** *Pediatric Gastroenterology*. Elsevier Health Sciences; 2008. 376 p.
- [77] **Beck J, Loron G, Masson C.** Monitoring cerebral and renal oxygenation status during neonatal digestive surgeries using near infrared spectroscopy. *Frontiers in Pediatrics* 2017 ; 5 (140).

- [78] **Goldstein SD, Beaulieu RJ, Niño DF.** Early Detection of Necrotizing Enterocolitis Using Broadband Optical Spectroscopy. *Jped Surg* 2018 ; 53(6) : 1192-96.
- [79] **Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS.** Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. *Journal of Pediatric Surgery* 2018 ; 53 : 101–107.
- [80] **Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ.** Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* oct 2016 ; 13(10) : 590-600.
- [81] **Eaton S, Rees CM, Hall NJ.** Current research in necrotizing enterocolitis. *Early Human Development* 2016 ; 97 : 33-39.
- [82] **Blackwood BP, Hunter CJ, Grabowski J.** Variability in Antibiotic Regimens for Surgical Necrotizing Enterocolitis Highlights the Need for New Guidelines. *SURGICAL INFECTIONS* 2017 ; 18(2) : 215-19.
- [83] **Rochon ME, Moussa A, Autmizguine J.** Antibiotic Considerations for Necrotizing Enterocolitis. *Infectious Disease and Pharmacology* 2019; Chapitre 13: 155-166.
- [84] **Drucker NA, McCulloh CJ, Li B.** Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis : Current state and future directions. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018 ; 27 : 57–64.
- [85] **Cakir U, Tayman C, Serkant S.** *Ginger (Zingiber officinale Roscoe)* for the treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Journal of Ethnopharmacology* 28 October 2018 ; 225 : 297-308.

- [86] **Thakkar HS, Lakhoo K.** The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev* 1 juin 2016 ; 97 : 25-8.
- [87] **Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp J-H.** Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 1 feb 2017; 41 (1) : 70-9.
- [88] **Tashiro J, Wagenaar AE, Perez EA.** Peritoneal drainage is associated with higher survival rates for necrotizing enterocolitis in premature, extremely low birth weight infants. *Journal of surgical research* 2017 ; 218 : 132-38.
- [89] Présentation PowerPoint - Grêle - Entérocolite Ulcéro-Nécrosante : Volvulus - Auber - 10-03-2015.pdf [Internet] [cité 24 août 2017].
Disponible sur
http://www.collegechirped.fr/College_National_Hospitalier_et_Universitaire_de_Chirurgie_Pediatrique/Cours_Themes___UroViscerale_files/Gr%C3%A9le%20Ente%20rocolite%20Ulce%20roNe%20Crosante%203A%20Volvulus%20-%20Auber%20-%2010-03-2015.pdf.
- [90] 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>.
- [91] **Raval MV, Moss RL.** Current concepts in the surgical approach to necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology* 1 feb 2014 ; 21(1) : 105-10.
- [92] **Neu J, Walker WA.** Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* 20 janv 2011 ; 364(3) : 255-64.
- [93] **Patel AL, Kim JH.** Human milk and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018 ; 27 : 34-38.

- [94] **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.
- [95] **Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME.** Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2017 ; 14 : 491-502.
- [96] **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.
- [97] **Underwood MA.** Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 1 févr 2017;41 (1) : 41-51.
- [98] **Chang H-Y, Chen J-H, Chang J-H, Lin H-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* 2017 ; 12(2) : 1-14.
- [99] Prébiotique — Wikipédia [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%A9biotique>
- [100] **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.

- [101] **Mitchell K, Lyttle A, Amin H.** Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. *BMC Pediatrics* 2014; 226.
- [102] **Drucker NA, Jensen AR, Ferkowicz M.** Hydrogen sulfide provides intestinal protection during a murine model of experimental necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* September 2018 ; 53 (9) : 1692-98.
- [103] **Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ.** Early Empiric Antibiotic Use in Preterm Infants Is Associated with Lower Bacterial Diversity and Higher Relative Abundance of *Enterobacter*. *The Journal of Pediatrics* 2014 ; 165 : 23-29.
- [104] **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
- [105] file:///D:/Sites Internet/Internet
santé.gouv/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.
- [106] La vaccination contre la coqueluche - 1715.pdf [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur:
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1715.pdf>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأنا أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأنا أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 371

سنة : 2018

التهاب الأمعاء والقولون التقرحي الناخر للوليد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيدة حسناء ويرار

المزودة في 15 يناير 1992 بني ملال

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الأمعاء والقولون التقرحي الناخر؛ الوليد؛ الجراثيم المعوية؛
الاستراتيجية العلاجية؛ الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال